



Рис. 3. Результаты секвенирования гена CYP17.

a — фрагмент последовательности экзона 2: гетерозиготная делеция 2 пар нуклеотидов СТ в кодоне серина в положении 117 (S117delCT); *b* — фрагмент последовательности экзона 8: гетерозиготная замена G на A в кодоне 440, приводящая к замещению аргинина на гистидин (R440H). Стрелки указывают позицию мутаций. Обозначения нуклеотидов: G — гуанин, A — аденин, T — тимин, C — цитозин, R — A или G, S — C или G, K — T или G.

плазированы с атрофичными семявыносящими канальцами, с некоторыми признаками сперматогенеза, вторичной гиперплазией клеток Лейдига. Эктопия яичек нередко приводит к ложной диагностике паховой грыжи и соответственно ее оперативному "лечению". Как и в других случаях эктопии яичек, для предотвращения злокачественного перерождения их необходимо удалить. Гистологическая характеристика яичников у пациентов с дефектом 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы может быть различной. У взрослых пациентов чаще всего обнаруживаются множественные овариальные кисты, что, по-видимому, является результатом хронической гонадотропной стимуляции, фиброзные стромальные клетки без гиперплазии, фолликулы чаще атрезированы.

Как и при других вариантах ВДКН, основополагающим лечением является заместительная терапия глюкокортикоидами. При адекватно подобранной дозе препарата происходит нормализация уровней калия, ренина и альдостерона в крови, происходит постепенное снижение АД до нормальных значений. Длительно существующая гипертензия может остаться фиксированной и потребовать дополнительной антигипертензивной терапии. Препаратами выбора являются лишённые выраженного минералокортикоидного действия преднизолон (5–10 мкг/сут) и дексаметазон (0,3–

0,5 мг/сут). Ятрогенный синдром Иценко–Кушинга и глюкокортикоидный остеопороз — наиболее частые осложнения терапии глюкокортикоидными препаратами, что требует аккуратной титрации их дозы, а также профилактического, а в некоторых случаях — лечебного назначения препаратов кальция, витамина D₃, бифосфонатов [1, 2, 13].

После начала терапии глюкокортикоидами возможен выраженный натрийурез с повышением диуреза, что может привести к гиповолемическому кризу вследствие супрессии ренин-ангиотензиновой системы, нормализация функции которой занимает от нескольких месяцев до нескольких лет. Повышенный риск данного состояния имеет место у пациентов с изначально более высоким уровнем АД. При персистировании гипертензии, несмотря на терапию глюкокортикоидами, добавляются антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон), блокаторы кальциевых каналов, рекомендуется ограничение поваренной соли [16].

Пациентам с дефектом 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы также необходимо назначение заместительной терапии половыми гормонами для формирования вторичных половых признаков и стимуляции нормального прироста костной массы, имеющих место при половом созревании. Для достижения лучших результатов начинать ее следует в раннем подростковом возрасте или с момента диагностики, если этот период уже прошел. Пациентам с кариотипом 46XX требуется циклическая эстроген-гестагенная терапия, а пациентам с кариотипом 46XY, у которых отсутствуют мюллеровы структуры, назначаются только эстрогенные препараты в постоянном режиме. Для стимуляции развития пениса у пациентов с кариотипом 46XY и частичным дефектом фермента (наличие маскулинизации наружных гениталий) назначается заместительная терапия тестостероном. Ведение пациентов в мужском поле представляет, как правило, больше трудностей, в том числе и психологических [13].

Нарушение фертильности у пациентов обычно постоянное и необратимое, хотя в литературе описан 1 случай успешной индукции овуляции и последующей беременности у женщины с дефектом 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы с использованием аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона и экстракорпорального оплодотворения [13].

Ошибочная диагностика тестикулярной феминизации и других дефектов биосинтеза или действия тестостерона у пациентов с мутациями в гене CYP17 не является редкой. Это, по-видимому, связано с тем, что измерение уровней минералокорти-

Таблица 2

Данные гормонального анализа крови больной П. на фоне лечения

Показатель	Содержание	Норма
17-ОР, нмоль/л	0,3	0,45–3,3
ДГЭА-С, нмоль/л	273	1000–5500
АКТГ, пг/мл	3,9	10–60
*АКТГ, пг/мл	4,4	

Примечание. * — забор крови произведен в 23:00.

коидов и их предшественников в крови, особенно при отсутствии указаний на наличие артериальной гипертензии, не является рутинным и доступно только в крупных узкоспециализированных клиниках мира [3].

В последние годы появились публикации о связи полиморфизма гена CYP17 с риском развития рака молочной железы, ротовой полости, гипертензии [5, 12, 15, 17].

Таким образом, синдром дефицита 17 α -гидроксисилазы/17,20-лиазы является редким и трудно диагностируемым эндокринологическим заболеванием, с которым может встретиться в лечебной практике врач практически любой специальности, а исследование гена CYP17 с описанием его мутаций, их структурных, ферментативных и клинических последствий представляет большой практический и научный интерес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тюльпаков А. Н., Калинин С. Ю., Рожинская Л. Я. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1998. — № 6. — С. 39—43.
2. Тюльпаков А. Н., Калинин С. Ю., Калинин Н. Ю. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2001. — № 1. — С. 20—26.
3. Auchus R. J. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 30. — P. 101—119.
4. Biglieri E. G., Herron M. A., Brust N. // J. Clin. Invest. — 1966. — Vol. 45. — P. 1946—1954.
5. Chen W. C. et al. // Acta Otolaryngol. — 2005. — Vol. 125. — P. 96—99.
6. Chung B. C., Picado-Leonard J., Haniu M. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1987. — Vol. 84. — P. 407—411.
7. Costa-Santos M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 1. — P. 49—60.
8. Gupta M. K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 9. — P. 4416—4423.
9. Kagimoto M., Winter J. S., Kagimoto K. et al. // Mol. Endocrinol. — 1988. — Vol. 2. — P. 564—570.
10. Miller W. L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 1. — P. 42.
11. Mussig K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 7. — P. 4362—4365.
12. Onland-Moret C. N. et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2005. — Vol. 14, N 4. — P. 815—820.
13. Peter M., Sippel G., Wernze H. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1993. — Vol. 45, N 1—3. — P. 107—116.
14. Picado-Leonard J., Miller W. L. // DNA. — 1987. — Vol. 6. — P. 439—448.
15. Shin M. H. et al. // Exp. Mol. Med. — 2005. — Vol. 37. — P. 11—17.
16. Uswajfo G. I. et al. C-17 Hydroxylase Deficiency (online). eMedicine.com, Inc. 2005. (cited Dec 12 2005) Available from: URL: <http://www.emedicine.com/med/topic380.htm>.
17. Whittemore A. S. et al. // Genet. Epidemiol. — 2005. — Vol. 28. — P. 244—255.
18. Yanase T. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1995. — Vol. 53. — P. 153—157.

Поступила 17.04.06

◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.45-008.64-036.12-02-092

Г. А. Мельниченко, Т. Л. Марьина, Г. Ф. Александрова

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ПЕРВИЧНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Эпидемиология

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (ПХНН) является относительно редким заболеванием. На сегодняшний день, по данным разных авторов, распространенность ПХНН в мире значительно варьирует. Например, в Европе заболеваемость ПХНН на 100 000 населения составляет 12—13 случаев, в США — примерно 5 случаев, в Новой Зеландии лишь 0,45 случая [30, 35, 36, 53]. Между тем, клиническая значимость заболевания возросла за последние десятилетия. По сравнению с 1970 г. распространенность ПХНН в общей популяции увеличилась более чем в 3 раза. Пока остается неясным, является ли данный факт действительным отражением возросшей заболеваемости ПХНН или же результатом лучшей выявляемости [23].

Классификация

За 150 лет (со времени первого клинического описания болезни Аддисона) значительно расширилось понятие об этиологической структуре над-

почечниковой недостаточности (НН). Причинами ПХНН являются: [9, 42]:

- аутоиммунный адrenaлит;
- инфекционный адrenaлит: туберкулезный, грибковый (кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз), вирусный (ВИЧ, цитомегаловирус);
- неоплазии (карциномы надпочечников, метастазы рака легких, желудка, молочных желез, лимфом, меланомы);
- генетические нарушения: адренолейкодистрофия, врожденная гипоплазия надпочечников, синдром резистентности к АКТГ (наследственная глюкокортикоидная недостаточность; синдром 3-А, или синдром Algroove), болезни митохондриальной ДНК (синдром Кернса—Сейра и др.), врожденная дисфункция коры надпочечников, синдром Смита—Лемли—Опица;
- воздействие лекарственных препаратов (митотан, аминоглутетемид, кетоконазол, этomidат, рифампицин и др.);
- двусторонняя адrenaлэктомия;
- другие причины: саркоидоз, амилоидоз, гемохроматоз, гистиоцитоз;