

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 $\alpha$ -гидроксилазы/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., Калинченко С. Ю., Рожинская Л. Я. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1998. — № 6. — С. 39—43.
2. Тюльпаков А. Н., Калинченко С. Ю., Калинченко 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, этомидат, рифампицин и др.);
- двусторонняя адrenaлэктомия;
- другие причины: саркоидоз, амилоидоз, гемохроматоз, гистиоцитоз;

— неонатальные (материнский синдром Кушинга, травмы при рождении);

— кровоизлияния и тромбоз надпочечников: синдром Уотерхауса—Фридрексена, терапия антикоагулянтами (дикумарин, гепарин), травмы (внешние и в результате инвазивных процедур), системная красная волчанка, узелковый периартериит, антифосфолипидный синдром.

Выделены 3 группы причин, ведущих к ПХНН: 1) дисгенез/гипоплазия надпочечников, 2) нарушение стероидогенеза, 3) деструкция надпочечников. В первые 2 группы входят различные генетические синдромы, приводящие к манифестации НН преимущественно в детском возрасте (с момента рождения и до 14 лет). Третья группа объединяет различные причины деструкции надпочечников (аутоиммунный или инфекционный адrenaлит, неоплазии, воздействия лекарств, амилоидоз и др.) и наблюдается главным образом у взрослых [32, 49].

### Особенности современной этиологической структуры

В начале XX века основной причиной болезни Аддисона был туберкулезный процесс. Так, по данным Р. Guttman (1930), при аутопсии пациентов с болезнью Аддисона в 70% случаев надпочечники были поражены туберкулезом и в 17% случаев отмечались признаки идиопатической атрофии [28]. Открытие эффективной химиотерапии туберкулеза значительно снизило роль данной инфекции в этиологии ПХНН. В настоящее время частота поражения надпочечников при активном туберкулезе составляет примерно 5% [4].

Особенностью современной этиологической структуры ПХНН является преобладание аутоиммунного генеза заболевания. Группой авторов был проведен анализ результатов исследований, посвященных изучению распространенности этиологических форм ПХНН в европейских странах с 1972 по 1996 г., который включал 1240 больных. По полученным данным, распространенность аутоиммунной болезни Аддисона варьировала от 68 до 94%, туберкулезной формы заболевания — от 0 до 33%, а доля ПХНН другой этиологии составляли 1—22% [9]. При изучении динамики этиологической структуры ПХНН в России за 1939—1997 гг. на основе ретроспективного анализа 426 случаев, было показано изменение долей аутоиммунной и туберкулезной форм болезни Аддисона: 1939—1958 гг. — соответственно 52 и 48%, 1959—1978 гг. — 61 и 39%, 1979—1997 гг. — 85 и 15% [2]. С этими данными согласуются и результаты крупного итальянского исследования 2004 г. по изучению этиологического спектра ПХНН. Из 222 больных, включенных в исследование, аутоиммунная природа заболевания была подтверждена более чем у 70% пациентов, в то время как туберкулезный генез НН имели 13% больных. Несмотря на современные достижения в сфере этиологической диагностики НН, 3% случаев были классифицированы как "идиопатические" [23]. Таким образом, данные литературы свидетельствуют о постепенном патоморфозе болезни Аддисона: от туберкулезного генеза к аутоиммунному.

Этиологическая структура ПХНН значительно обогатилась за последние десятилетия благодаря обнаружению и описанию новых генетических синдромов [17], таких как синдром Кернса—Сейра и синдром Смита—Лемли—Опица. Синдром Кернса—Сейра обусловлен различными делециями митохондриальной ДНК. Клиническими проявлениями синдрома являются пигментная ретинопатия сетчатки, миопатия глазных мышц, аритмии сердца, атаксия, НН и другие эндокринопатии (сахарный диабет — СД, гипогонадизм, патология щитовидной железы, дефицит гормона роста) [15,50]. Синдром Смита—Лемли—Опица является результатом мутации гена, кодирующего стерол- $\delta$ -7-редуктазу, которая участвует в конечных этапах биосинтеза холестерина. У детей, страдающих этим синдромом, наблюдается сочетание недостаточности надпочечников с задержкой умственного развития, микроцефалией, врожденными пороками сердца, синдактилией, фоточувствительностью, недоразвитием гениталий у мальчиков [49]. Диагностика этих и других наследственных синдромов основана прежде всего на типичной клинической картине. Для верификации диагноза в связи с отсутствием в большинстве случаев, четких лабораторных критериев проводится генотипирование [51].

При рассмотрении вопроса о роли генетических нарушений в современной этиологии ПХНН необходимо отметить актуальность такого заболевания, как аденолейкодистрофия (АЛД). Синдром обусловлен мутациями гена, локализованного в терминальном сегменте X-хромосомы, кодирующего структурный белок мембран пероксисом. В результате нарушения окисления длинноцепочечных жирных кислот (ДЖК) в пероксисомах они накапливаются в плазме, центральной и периферической нервной системе, яичках и надпочечниках, приводя к неврологическим нарушениям, гипогонадизму и НН. Определение ДЖК в крови позволяет поставить диагноз АЛД. Основными формами заболевания являются церебральная АЛД, аденомиелонеуропатия, изолированная хроническая НН. Церебральная форма отмечается у 50% больных АЛД, манифестирует в раннем детском возрасте и характеризуется быстрым прогрессированием заболевания. Аденомиелонеуропатия выявляется в 35% больных, дебютирует в молодом возрасте и развивается постепенно. У 15% больных НН предшествует появлению неврологической симптоматики и является единственным проявлением заболевания. Отмечена высокая распространенность АЛД (20—35%) среди молодых мужчин с идиопатической болезнью Аддисона [38, 45].

### Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность как аутоиммунное заболевание

До появления понятия об аутоиммунной патологии случаи нетуберкулезной формы болезни Аддисона определялись как "идиопатические". Аутоиммунный адrenaлит был впервые описан Т. Аддисоном как случай идиопатического фиброза надпочечников: "Два надпочечника весили 49 гран (3 грамма), выглядели крайне маленькими и атрофированными. Их болезненное состояние не было ре-

зультатом обычной гиперплазии или злокачественного процесса, а было вызвано истинным воспалением, разрушающим целостность органов и ведущим к их сморщиванию и атрофии" [3].

Впервые критерии аутоиммунитета были сформулированы Е. Whitebsky в 1957 г. В 1993 г. С. Вона и N. Rose пересмотрели и дополнили постулаты Е. Whitebsky, на основе которых предложили следующие критерии определения заболевания как аутоиммунного [8, 37]:

1) прямые (перенос заболевания патологическими антителами или Т-лимфоцитами); 2) не прямые (воспроизведение заболевания у экспериментальных животных, изоляция аутоантител или аутореактивных Т-лимфоцитов); 3) косвенные (ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями у того же индивида и в его семье; лимфоцитарная инфильтрация органа мишени, ассоциация с определенными HLA (Human Leukocyte Antigens) гаплотипами или aberrантная экспрессия антигенов HLA II класса на органе мишени).

Таким образом, аутоиммунную природу идиопатической НН подтвердили следующие открытия [9, 47]:

1. При гистологическом исследовании коры надпочечника была обнаружена диффузная инфильтрация мононуклеарными клетками, ведущая к атрофии всех 3 слоев коры.

2. Был продемонстрирован клеточно-опосредованный иммунитет к антигенам коры надпочечников.

3. Заболевание было индуцировано у животных, путем их иммунизации экстрактами коры надпочечника.

4. Идентифицированы ферменты стероидогенеза как специфические аутоантигены.

5. Выявлены ассоциации с другими органоспецифичными аутоиммунными заболеваниями.

6. Выявлены ассоциации с генами, принимающими участие в предрасположенности к возникновению аутоиммунных процессов.

*Понятие о патогенезе аутоиммунной надпочечниковой недостаточности (АНН).* Патогенез аутоиммунных эндокринных заболеваний считается мультифакториальным. Антигенспецифичный ответ инициируется антигенпрезентирующими клетками (АПК). АПК захватывают молекулы антигена в нелимфоидных органах, фрагментируют антигены и мигрируют к вторичным лимфоидным органам, представляя фрагменты антигена в комплексе с белками HLA I или II класса. Затем комплекс антиген — HLA I/II класса активирует антигенспецифичные Т-хелперы (Th), взаимодействуя посредством Т-клеточного рецептора. Активированные Т-лимфоциты секретируют фактор пролиферации интерлейкин-2 (ИЛ-2) и другие цитокины, что стимулирует клеточный иммунный ответ через активацию цитотоксичных Т-лимфоцитов (Th1- и Th2-хелперов), и/или гуморальный иммунный ответ — через В-лимфоциты, синтезирующие ключевые аутоантитела. Активация В-клеток Th2 осуществляется посредством секреции ИЛ-4, 5, 6. При Th1 происходит также активация мононуклеарных фагоцитов. Т-супрессоры регулируют иммунные от-

веты: при потере иммунной толерантности происходит аутоагрессия [21, 26].

При АНН в отличие от аутоиммунной тиреоидной патологии, предложенная последовательность патогенетических превращений остается только гипотетической и не изучена экспериментально. Повреждение в результате инфильтрации коры надпочечника Т-лимфоцитами, выброс ими цитокинов считают наиболее вероятными причинами деструкции. В одной из экспериментальных работ у больных ПХНН в дебюте заболевания был получен повышенный процент активированных Т-лимфоцитов крови, чего не наблюдалось у лиц с длительным анамнезом болезни [44]. При дальнейшем изучении патогенеза АНН был выявлен пролиферативный Т-клеточный ответ к белковой фракции коры надпочечника с мол. массой 18—24 кДа [11]. Также были получены данные о преобладании IgG1-ответа к ферментам стероидогенеза P450c21 (21-гидроксилаза) и P450scc (холестерин-десмолаза), что позволило сделать вывод об участии Th 1-го типа хелперов в деструкции коры надпочечников при АНН [14].

#### *Этапы развития АНН*

С высокой вероятностью провоцирующими факторами при запуске аутоиммунного процесса могут стать инфекция, медикаменты, пищевые продукты и стресс. Как и любое органоспецифичное аутоиммунное заболевание, болезнь Аддисона имеет хроническое течение с длительным "молчащим" доклиническим периодом. Выделяют следующие фазы развития заболевания: потенциальная, субклиническая, клиническая.

Потенциальная фаза характеризуется появлением аутоантител на фоне генетической предрасположенности и отсутствием нарушения функции коры надпочечников. В субклинической фазе происходит увеличение активности ренина плазмы при нормальных или низких показателях альдостерона (стадия I), затем, через месяцы или даже годы наблюдается снижение выброса кортизола на введение АКТГ (стадия II), а позже — дискретное увеличение уровня АКТГ и снижение кортизола (стадия III). Воздействие любого стрессового фактора на последней стадии (травмы, инфекции, беременность, хирургические вмешательства и др.), требующее увеличения продукции кортизола, ведет к проявлению недостаточной функции коры надпочечников. Такая последовательность развития заболевания, вероятно, обусловлена большей чувствительностью клубочковой зоны к лимфоцитарной атаке и/или защите пучковой зоны от лимфоцитарной инфильтрации на более длительный период за счет продукции высоких концентраций глюкокортикоидов и способности к регенерации. При дальнейшем прогрессировании заболевания и разрушении 90% функционирующей коры надпочечника появляются клинические признаки НН [9, 26].

#### *Клинические формы АНН*

На современном этапе АНН рассматривается как изолированная форма и в составе аутоиммун-

ных полигландулярных синдромов (АПС) (см. таблицу). Классификация АПС была предложена Neufeld и Blizzard (1980), которые дали клиническую характеристику основных типов синдромов.

АПС 1-го типа (АПС1) — редкий аутосомно-рецессивный синдром, который манифестирует в детском возрасте с появления кожно-слизистого кандидоза (до 5-летнего возраста), затем через несколько лет присоединяется гипопаратиреоз (до 10-летнего возраста) и АНН (до 15—20 лет) [43].

АПС 2-го типа (АПС2) представляет собой сочетание аутоиммунной патологии щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб) с АНН (синдром Шмидта) и с СД 1-го типа (синдром Карпентера). Наиболее распространенной формой АПС2 является сочетание болезни Аддисона с аутоиммунным тиреоидитом [1]. В крупном исследовании (2004 г.), включавшем 129 пациентов с АПС2, синдром Шмидта наблюдался в 88,4% случаев, а синдром Карпентера — лишь в 11,6% всех случаев. При обоих типах АПС могут развиваться другие аутоиммунные заболевания. Так, например, ретроспективный анализ 146 случаев АПС2 показал, что наиболее часто среди сопутствующей патологии у пациентов с этим синдромом встречались витилиго, гипергонадотропный гипогонадизм и алопеция [7, 46].

Около 60% случаев АНН приходится на долю АПС, которые встречаются преимущественно среди женщин. Распространенность изолированной АНН в популяции составляет примерно 40%, при этом существует относительное доминирование данной формы заболевания у мужчин [8]. Результаты исследований показывают, что риск развития АНН высок среди родственников первой линии и пациентов с аутоиммунными заболеваниями, особенно с хроническим гипопаратиреозом и преждевременным истощением яичников [19].

Ряд авторов рассматривают изолированную АНН как предстadium полигландулярных синдро-

мов. В связи с этим у больных с АНН необходимо проводить регулярное определение серологических маркеров других аутоиммунных заболеваний. Предлагаемый алгоритм диагностического поиска включает: а) исследование каждые 2—3 года от дебюта заболевания специфических аутоантител (прежде всего тиреоидных и антител к  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы, к стероидпродуцирующим клеткам, а также аутоантител к париетальным клеткам желудка, эндомиозию, митохондриальных, ядерных и т. п.); б) проведение специальных тестов (пероральный глюкозотолерантный тест, исследование гормонов щитовидной железы и т. д.), направленных на выявление субклинических нарушений функции поражаемых органов. В одной из работ такая тактика длительного динамического наблюдения больных с изолированной АНН позволила выявить у 48 % пациентов один или несколько серологических маркеров другой аутоиммунной патологии. Впоследствии, через несколько лет наблюдения, у этих пациентов отмечено наличие АПС [10, 21].

*Генетические аспекты.* Возникновение и развитие АНН обусловлено определенными генетическими нарушениями. Большим шагом вперед в понимании патогенеза АПС1 было открытие и клонирование гена AIRE или гена аутоиммунного регулятора [29]. АПС1 — аутоиммунное заболевание, обусловленное мутациями в одном гене. Но только мутации в обоих аллелях этого гена ведут к клиническим проявлениям синдрома. К настоящему времени описано более 50 мутаций этого гена.

Установлена взаимосвязь гаплотипов HLA II класса как с изолированной АНН, так и с АПС2. В ходе исследований выявлено, что характерные гаплотипы DR3-DQ2 и DR4-DQ8 одинаково часто встречаются у больных с обеими формами заболевания. Более того, сочетание этих гаплотипов в гетерозиготной комбинации (DR3-DQ2/DR4-DQ8) обуславливает высокий риск развития АНН. Необ-

#### Характеристика клинических форм АНН

Показатель	АПС1	АПС2	Изолированная АНН
Пол	Ж > М	Ж > М	М > Ж
Средний возраст манифестации, годы	13	36	30
Семейный анамнез	АПС1	АНН (редко)	АНН (редко)
Генетика	Мутации AIRE-гена	HLA-DR3, DR4, DR5	HLA-DR3
Главные компоненты заболевания	Кандидоз, гипопаратиреоз, АНН	АНН, АИЗЩЖ, СД 1-го типа	АНН
АСА и/или P450C21-АТ (в дебюте болезни)	100%	100%	80%
StCa и/или P450C17-АТ и/или P450scc-АТ	62%	30%	13%
Другие аутоиммунные заболевания	11—60% Ассоциированы с клиническим гипогонадизмом или предшествуют ему Гипогонадизм, витилиго, алопеция, атрофический гастрит, пернициозная анемия, целиакия, хронический гепатит, гипофизит, мальабсорбция и др.	0—11%	0%
Серологические маркеры других аутоиммунных заболеваний	≈ 65%	≈ 50%	≈ 50%
МРТ/КТ надпочечников		Нормальные или атрофированные надпочечники	
Гистопатология		Лимфоцитарный аденалит	

Примечание. StCa — аутоантитела к стероидпродуцирующим клеткам, P450C17-АТ — аутоантитела к  $17\alpha$ -гидроксилазе, P450scc-АТ — аутоантитела к холестерин-десмолазе, АИЗЩЖ — аутоиммунные заболевания щитовидной железы, МРТ — магнитно-резонансная томография, КТ — компьютерная томография.

ходимо отметить, что DR3-DQ2/DR4-DQ8 известен как генотип высокого риска развития СД 1-го типа, но преобладающим подтипом DR4 при СД 1-го типа является DRB1\*0401, тогда как при болезни Аддисона — DRB1\*0404. В 2002 г. впервые был выявлен гаплотип "защиты" от болезни Аддисона: HLADRB1\*01, DQA1\*01, DQB1\*0501 [27, 39, 54].

В настоящее время описан антиген четырех цитотоксичных лимфоцитов (CTLA-4), регулирующий активность Т-лимфоцитов. Ген расположен на 2q33-хромосоме и кодирует молекулу, являющуюся важным негативным регулятором активации Т-клеток. Данный локус имеет связь с СД 1-го типа и аутоиммунной патологией щитовидной железы. Недавно был выявлен полиморфизм гена CTLA-4, который коррелировал с изолированной АНН и АПС2 [13, 47, 50]. Одним из последних открытий в области молекулярно-генетических основ аутоиммунной болезни Аддисона является установление ассоциации АНН с геном CYP27B1 [31].

*Серологические маркеры аутоиммунной деструкции.* За последнее время различные ферменты, гормоны и рецепторы были идентифицированы как аутоантигены при органоспецифических заболеваниях. Специфическими аутоантигенами при АНН являются 3 главных фермента стероидогенеза — члены семейства энзимов цитохрома P450 — 17 $\alpha$ -ОН-гидроксилаза (P450c17), 21-ОН-гидроксилаза (P450c21), локализованные в микросомах эндоплазматического ретикулума, и холестерин-десмолаза (P450ssc), расположенная на внутренней мембране митохондрий. Активность ферментов зависит от NADPH-цитохром-P450-редуктазы. Органоспецифичным из 3 ферментов является только P450c21. P450c17 вырабатывается также в гонадах, а P450ssc представлен, помимо надпочечников и гонад, в плаценте [5].

Аутоантитела к коре надпочечника были впервые выявлены Anderson в 1957 г. методом фиксации комплемента. ACA (adrenal cortex autoantibodies) — органоспецифические аутоантитела, реагирующие со всеми тремя слоями коры надпочечника и представляющие собой IgG 1, 2 и 4-го классов. В настоящее время наиболее чувствительным методом их определения является метод непрямой иммунофлюоресценции. Частота выявления ACA, по данным разных авторов, варьирует от 60 до 80% [7, 12]. В 1988 г. в микросомах клеток коры надпочечника человека был обнаружен специфический белок мол. массой 55 кД, связывающий ACA, который в 1992 г., в двух независимых исследованиях у пациентов с болезнью Аддисона был идентифицирован как главный надпочечниковый аутоантиген — фермент 21-ОН-гидроксилаза. Позднее было выяснено, что антитела к этому ферменту принадлежат преимущественно к классу IgG1 [14]. В том же году Krohn путем молекулярного клонирования идентифицировал фермент P450c17 как аутоантиген, ассоциированный с АНН в рамках АПС1 [25].

В 1994 г. Furmaniak и соавт. определили, что IgG сыворотки больных с АНН, относящиеся к антителам P450c21, обуславливают значимое дозозависимое снижение активности фермента P450c21 *in vitro*. В 2005 г. было предложено два возможных ме-

ханизма угнетения активности фермента P450c21 антителами *in vitro*: а) изменение в конформации молекулы P450c21 при связывании с антителами; б) воздействие связывания с антителами на передачу электронов от NADPH-цитохром-P450-редуктазы (ЦР) к 21-гидроксилазе. В ходе экспериментов первое предположение не подтвердилось, но было выяснено, что антитела угнетали первую фазу передачи электронов от ЦР к 21-гидроксилазе. Это открытие позволило считать вероятным механизмом угнетения активности фермента P450c21 снижение его взаимодействия с ЦР [40]. Еще в 1996 г. была предпринята попытка выяснить роль ингибирующего эффекта P450c21-АТ на активность фермента P450c21 у больных с клинической и субклинической АНН. После стимуляции АКТГ ожидаемого повышения уровней 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона вследствие подавления активности 21-гидроксилазы не наблюдалось. Таким образом, патогенетическая роль аутоантител к коре надпочечников и к 21-гидроксилазе до сих пор не продемонстрирована *in vivo* [16].

*Аутоантитела к 21-ОН-гидроксилазе.* P450c21-АТ могут определяться путем вестерн-блоттинга с применением нативных или рекомбинантных белков или методом иммунопреципитации, при котором используется экспрессируемый *in vitro* системой транскрипции/трансляции на ретикулоцитах кролика фермент 21-гидроксилаза, меченный S<sub>35</sub>. В 1997 г. группой ученых был разработан высокоспецифичный и простой в использовании метод определения P450c21-АТ на основе человеческого рекомбинантного P450c21, продуцируемого в дрожжах и меченного <sup>125</sup>I. Несмотря на наличие ряда методов определения надпочечниковых аутоантител, международной стандартизации и экспериментальных программ по их измерению, как, например, при СД 1-го типа (определение АТ к  $\beta$ -клеткам), пока не существует [48].

По данным разных авторов, частота выявления аутоантител к P450c21 при идиопатической болезни Аддисона составляет 70—90%. Несмотря на снижение частоты обнаружения P450c21-АТ с возрастанием длительности болезни аутоантитела определяются в высоком титре. Так, по данным одного из исследований, у больных с длительностью заболевания менее 2 лет P450c21-АТ определялись в 92% случаев, при большей продолжительности болезни — в 78% [23]. Эти данные согласуются с результатами других исследований с использованием всех известных методов определения аутоантител к P450c21 [22]. А. Falorni и S. Lauretti (1997) продемонстрировали одинаково высокую специфичность ACA и P450c21-АТ при обнаружении их у лиц с продолжительностью заболевания менее 15 лет. Более того, при большей продолжительности болезни высокая частота обнаружения аутоантител к P450c21 сохранялась [24]. В ряде исследований были получены данные о том, что P450c21-АТ встречаются чаще при изолированной АНН, чем при полигландулярных синдромах, а аутоантитела к 17 $\alpha$ -ОН и к P450ssc при изолированной АНН выявляются спорадически. При аутоиммунном поражении надпочечников могут быть выявлены ауто-

антитела и к другим компонентам коры надпочечника: к поверхности клеток, рецептору АКТГ, к кортикостероидам, но они обладают меньшей клинической значимостью [33].

*Аутоэпитопы.* Группой авторов проведены исследования по изучению локализации антигенных эпитопов фермента P450c21, опознаваемых аутоантителами в сыворотке крови пациентов с АНН. С этой целью использовался метод вестерн-блоттинга и/или реакция иммунопреципитации. В этих экспериментах сравнивалась различная реактивность P450c21-АТ с интактным ферментом и ферментами, содержащими N-терминальные, центральные, С-терминальные делеции. Было определено, что центральный и С-терминальный регионы аминокислотной последовательности P450c21 (АМК с 241-й по 494-ю) вовлечены в формирование мест связывания аутоантител [41]. Аутоантитела разных сывороток показали различную реактивность с ферментом, содержащим мутации в аминокислотной последовательности, или с фрагментами фермента, что позволило думать о гетерогенности P450c21-АТ. Значительной разницы между эпитопами, опознаваемыми аутоантителами сывороток пациентов с различными формами АНН (изолированной и в составе АПС), обнаружено не было [18, 52]. По данным литературы, гетерогенная реактивность P450c21-АТ к 21-ОН-гидроксиллазе может быть причиной различий в реактивности заболевания у взрослых и детей, т. е. за прогрессирование заболевания могут отвечать определенные эпитопы молекулы фермента. Данное предположение было сделано в связи с разницей в прогрессировании АНН у детей и взрослых. Так, было отмечено медленное развитие АНН у взрослых с АПС, несмотря на наличие надпочечниковых аутоантител в крови больных. Прогрессирование АНН у взрослых, приводящее к развернутой клинике заболевания, отмечалось только у лиц с высокими уровнями АСА и P450c21-АТ, HLA-DR3 гаплотипом и с начальными проявлениями нарушения функции коры надпочечников. В то же время у большинства детей с наличием АСА и P450c21-АТ в крови наблюдалось быстрое развитие болезни независимо от пола, возраста, уровня антител и стадии нарушения функции надпочечников [6]. Таким образом, опыт зарубежных исследований позволяет говорить о большой клинической значимости определения надпочечниковых аутоантител. Во-первых, обнаружение АТ является ранним признаком АНН, позволяющим задолго до манифестации болезни поставить диагноз, разработать тактику ведения пациента и при необходимости назначить превентивную терапию, которая позволит предотвратить развитие острой НН, спровоцированное стрессом или инфекцией. Кроме того, назначение кортикостероидов в самые начальные стадии развития болезни, возможно, позволит предупредить или замедлить развитие аутоиммунного процесса. Так, в одной из работ было показано, что 6-месячный курс кортикостероидной терапии (по поводу офтальмопатии при болезни Грейвса) у пациента с начальной стадией субклинической АНН привел к стойкой ремиссии АНН, сохранявшейся и после отмены кортикостероидов [20]. Во-вторых, иссле-

дование P450c21-АТ позволяет проводить скрининг групп риска по АНН, к которым относятся лица с аутоиммунными эндокринными и неэндокринными заболеваниями и родственники пациентов с болезнью Аддисона [55]. В-третьих, была отмечена корреляция уровня аутоантител с выраженностью нарушения функции коры надпочечников: спонтанная ремиссия на начальных стадиях субклинической АНН сопровождалась полным исчезновением аутоантител, а высокий уровень антител на конечной стадии субклинического периода являлся предиктором развернутой клинической картины [34].

*Проблемы в изучении патогенеза АНН.* Изучение механизмов развития и прогрессии АНН представляет значительные трудности. До сих пор не идентифицированы экспериментально специфичные аутоантигены, которые реагируют с аутореактивными Т-лимфоцитами при АНН. Кроме того, нет доказательств, что аутоантитела к коре надпочечника, в том числе и к P450c21 — основному маркеру аутоиммунной деструкции, ответственны за развитие АНН. Основными препятствиями в исследовании начальных стадий заболевания являются [37, 43]:

- трудности в получении от пациентов с субклинической и клинической формами АНН в дебюте заболевания образцов ткани коры надпочечников, инфильтрированных Т-лимфоцитами;
- отсутствие моделей спонтанного аутоиммунного адrenalита на животных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Недостаточность надпочечников. — М., 2002. — С. 98—107.
2. Фадеев В. В. Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (этиология, клиника, заместительная терапия): Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
3. Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules. — London, 1855 (reprinted in Med. Classics. — 1937. — Vol. 2. — P. 244—293).
4. Arlt W., Allolio B. // Lancet. — 2003. — Vol. 361, N 9372. — P. 1881—1893.
5. Auchus R. J., Miller W. L. // Endocrinology / Eds L. J. De Groot, J. L. Jameson. — 4th Ed. — Philadelphia, 2001. — P. 1616—1631.
6. Betterle C., Volpato M., Smith B. R., Furmaniak J. I. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 3. — P. 932—938.
7. Betterle C., Volpato M., Pedini B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 2. — P. 618—622.
8. Betterle C., Dalpra C., Greggio N. et al. // Ann. Endocrinol. — 2001. — Vol. 62, N 2. — P. 193—201.
9. Betterle C., Pra C. D., Mantero F., Zanchetta R. // Endocr. Rev. — 2002. — Vol. 23, N 3. — P. 327—364.
10. Betterle C., Zanchetta R. // Acta Biomed. Ateneo Parmense. — 2003. — Vol. 74, N 1. — P. 9—33.
11. Betterle C., Lazzarotto F., Presotto F. // Clin. Exp. Immunol. — 2004. — Vol. 137. — P. 225—233.
12. Betterle C., Coco C., Zanchetta R. et al. // Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 19, N 1. — P. 85—99.
13. Blomhoff A., Lie B. A., Myhre A. G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 7. — P. 3474—3476.
14. Boe A. S., Bredholt G., Knappskog P. M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150, N 1. — P. 49—56.
15. Boles R. G., Roe T., Senadheera D. et al. // Eur. J. Pediatr. — 1998. — Vol. 157. — P. 643—647.
16. Boscaro M., Betterle C., Volpato M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 8. — P. 2801—2804.
17. Carey R. M. // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 127. — P. 1103—1105.

18. Chen S., Sawicka J., Prentice L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 2977—2986.
19. Cooper G. S., Stroehla B. // Autoimmunity Rev. — 2003. — Vol. 2. — P. 119—125.
20. De Bellis A., Falorni S., Lauretti S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 2. — P. 675—678.
21. Dittmar M., Kahaly G. J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 7. — P. 2983—2992.
22. Do Carmo Silva R., Kater C. E., Dib S. A. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 142, N 1. — P. 187—194.
23. Falorni A., Lauretti S., De Bellis A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 4. — P. 1598—1604.
24. Falorni S., Lauretti S., Nikoshkov A. et al. // Clin. Exp. Immunol. — 1997. — Vol. 107. — P. 341—346.
25. Furmaniak J., Sanders J., Rees Smith B. // Autoimmune Endocrinopathies / Ed. R. Volpe. — Totowa; New Jersey, 1999. — P. 183—216.
26. George S., Eisenbarth M. D., Gottlieb P. A. // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 2068—2079.
27. Gottlieb P. A., Fain P. // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. — 2002. — Vol. 9. — P. 237—243.
28. Guttman P. H. // Arch. Pathol. — 1930. — Vol. 10. — P. 742—752.
29. Heino M., Peterson P., Krohn K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 82 — P. 143—146.
30. Jacobson D. L., Gange S. J., Rose N. R., Graham N. M. H. // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1997. — Vol. 84. — P. 223—243.
31. Jennings C. E., Owen C. J., Wilson V., Pearce S. // J. Molecul. Endocrinol. — 2005. — Vol. 34. — P. 859—863.
32. Kong M. F., Jeffcoate W. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1994. — Vol. 41. — P. 757—761.
33. Lauretti S., Aubourgh P., Calcinaro F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 9. — P. 3163—3168.
34. Lauretti S., De Bellis A., Muccitelli V. I. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 10. — P. 3507—3511.
35. Lauretti S., Vecchi L., Santeusiano F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 1762.
36. Lovas K., Husebye E. S. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2002. — Vol. 56, N 6. — P. 787—791.
37. Martorell M. P., Roep B. O., Smith J. W. // Neth. J. Med. — 2002. — Vol. 60, N 7. — P. 266—268.
38. Moser H. M. // Brain. — 1997. — Vol. 120. — P. 1485—1508.
39. Myhre A. G., Undlien D. E., Lovas K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 2. — P. 618—623.
40. Nikfarjam L., Kominami S., Yamazaki T. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 152, N 1. — P. 95—101.
41. Nikishkov A., Falorni A., Lajic S. et al. // J. Immunol. — 1999. — Vol. 162. — P. 2422—2426.
42. Oelkers W. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335, N 16. — P. 1206—1212.
43. Peterson P., Pitkanen J., Sillanpaa N., Krohn K. // Clin. Exp. Immunol. — 2004. — Vol. 135. — P. 348—357.
44. Roep B. O. // Springer Semin. Immunopathol. — 2002. — Vol. 24. — P. 261—271.
45. Ronghe M. D., Barton J., Jardine G. et al. // Arch. Dis. Childh. — 2002. — Vol. 86. — P. 185—189.
46. Schatz D. A., Winter W. E. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2002. — Vol. 31. — P. 339—352.
47. Simmonds M. J., Gough S. C. L. // Br. Med. Bull. — 2005. — Vol. 71, N 1. — P. 93—113.
48. Tanaka H., Perez M. S., Powell M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 5. — P. 440—446.
49. Ten S., New M., MacLaren N. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 2909—2922.
50. Vaidya B., Pearce S., Kendall-Taylor P. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2000. — Vol. 53. — P. 403—418.
51. Vaidya B., Pearce S. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150, N 5. — P. 619—626.
52. Volpato M., Prentice L., Chen S. et al. // Clin. Exp. Immunol. — 1998. — Vol. 111. — P. 422—428.
53. Willis A. C., Vince F. P. // Postgrad. Med. J. — 1997. — Vol. 73. — P. 286—288.
54. Yu L., Brewer K. W., Gates S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 1. — P. 328—335.
55. Zelissen P. M., Bast E. J., Croughs R. // J. Autoimmun. — 1995. — Vol. 8. — P. 121—30.

Поступила 04.04.06

© Т. Г. ВОЗНЕСЕНСКАЯ, 2006

УДК 616-056.52-08-036.17-02

Т. Г. Вознесенская

## ПРИЧИНЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ И СПОСОБЫ ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Кафедра нервных болезней ФППОВ ММА им. И. М. Сеченова

Основной проблемой с которой сталкиваются врачи, занимающиеся лечением ожирения, являются рецидивы заболевания. Можно выделить 4 основные причины рецидивов [1, 2, 4].

*Первой причиной* является эмоциональная нестабильность, возникающая в результате применения строгих диет, которая получила название "диетическая депрессия". Впервые "диетическую депрессию" описал А. J. Stunkard (1953), объединив под этим понятием целый комплекс отрицательных эмоциональных ощущений, возникающих у больных на фоне диетотерапии: повышенные раздражительность и утомляемость, чувство внутреннего напряжения и усталости, агрессивность и враждебность, тревожность, сниженное настроение и т. д. [8]. Высокий уровень тревоги может способствовать и формированию во время соблюдения строгих диет вегетативных кризов или панических атак. Выраженный эмоциональный и вегетативный дискомфорт приводит к отказу от дальнейшего соблюдения диетических рекомендаций и к рецидиву набора массы тела.

Излишне строгие диеты, приводящие к выраженной "диетической депрессии" с последующим отказом от лечения и рецидивом заболевания, способствуют возник-

новению вторичных эмоционально-личностных нарушений: чувства вины, снижения самооценки, неверия в возможность излечения. Особенно плохо переносят диетотерапию больные с эмоциогенным пищевым поведением, которые привыкли нормализовать эмоциональный дискомфорт приемом пищи и для которых еда стала лекарством [1, 6, 8].

По нашим данным, больные ожирением с эмоциогенным пищевым поведением при применении изолированной диетотерапии в 100% случаев испытывают симптомы "диетической депрессии" той или иной степени выраженности [2—4]. Более того, у 30% больных ожирением без клинически выраженных форм нарушения пищевого поведения на фоне диетотерапии появляется ошутимый эмоциональный дискомфорт, заставляющий их отказываться от терапии [4, 5].

T. Wadden привел данные по 259 пациентам, у 20% которых на фоне диетотерапии, несмотря на одновременное применение психотерапевтической коррекции, все же развились симптомы депрессии (Международный конгресс по ожирению, 31 мая — 1 июня, 2002, Севилья). Однако тяжелый депрессивный эпизод наблюдался лишь у 3% пациентов, что резко контрастирует с данными того