

Большое разнообразие симптомов, сопровождающих гиперпролактинемия, сравнительно малый объем исследуемых групп, длительный период, требующийся для купирования клинических проявлений, не позволяют в данном исследовании достоверно выявить различия в эффективности бромокриптина и абергина. Исключение составляет влияние бромокриптина на галакторею. У 6 из 13 пациенток на фоне приема бромокриптина отмечалось исчезновение галактореи, что является достоверным улучшением. Среди 9 больных с галактореей, получавших абергин, улучшение было достигнуто у 4 женщин (статистически недостоверно). Однако из-за разного количества пациенток с галактореей в обеих группах нельзя сделать заключения о большей эффективности одного из препаратов.

Доза при назначении бромокриптина колебалась от 1,25 до 15 мг, а абергина — от 2 до 20 мг в сутки. При оценке безопасности препаратов следует отметить, что из группы принимавших бромокриптин выбыло больше пациентов, чем из группы абергина, что может косвенно свидетельствовать о лучшей переносимости абергина по сравнению с бромокриптином. Этот вывод также подтверждают и отзывы самих пациенток, участвовавших в исследовании.

Резистентность к лечению в ходе настоящего исследования наблюдалась только в одном случае, при приеме бромокриптина. Выявление резистентности к агонистам дофамина — показание к решению вопроса о целесообразности оперативного вмешательства.

Выводы

1. Препараты бромокриптин и абергин из группы агонистов дофамина короткого действия являются эффективными лекарственными средствами для лечения гиперпролактинемии различной этиологии.

2. Эффективность абергина и бромокриптина сопоставима по статистическим показателям (наблюдалось снижение уровня ПРЛ более чем на 50% более чем у 75% пациентов).

3. У больных с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза на фоне терапии как абергином, так и бромокриптином отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров аденомы по данным МРТ головного мозга (55% пациенток).

Таким образом, по данным проведенного исследования можно сделать заключение, что российский препарат из группы агонистов дофамина — абергин — не уступает в эффективности, переносимости и безопасности его аналогу — бромокриптину. Учитывая экономическую доступность, данный препарат в ряде клинических случаев может быть предпочтительным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г. А., Романцова Т. И. // Врач. — 1999. — № 1. — С. 10—14.
2. Brue T., Pellegrini I., Gunz G. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 74. — P. 577.
3. Dalkin A. C., Marshall J. C. // Endocrinol. Metabol. Clin. N. Am. — 1989. — Vol. 13. — P. 259—276.
4. Ferrari C., Croignani P. G. // Hum. Reprod. — 1986. — Vol. 1. — P. 507—514.
5. Ho K. Y., Thorner M. O. // Drugs. — 1988. — Vol. 36. — P. 67—82.
6. Levy van der A. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 72. — P. 1336—1341.
7. Liuzzi A., Dallabonzana D., Oppizzi G. et al. // N. Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 313. — P. 656—659.
8. Newman C. B. et al. // Clin. Endocrinol. — 1989. — Vol. 31. — P. 391—400.
9. Nordmann R., Fluckiger E. W., Petcher T. J. et al. // Drugs of the Future. — 1988. — Vol. 13. — P. 951—959.
10. Vance M. L., Cranug J. R., Reimnitz C. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1989. — Vol. 68. — P. 336—339.
11. Varga L., Lutterbeck P. M., Pryor J. S. et al. // Br. Med. J. — 1972. — P. 743—744.
12. Webster J. // Drug Saf. — 1996. — Vol. 14. — P. 228—238.
13. Weil C. // Curr. Med. Res. Opin. — 1986. — Vol. 10. — P. 172—195.
14. Werder von K. // The Pituitary Gland / Ed. H. Imura. — New York, 1985. — P. 363—404.

Поступила 21.02.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.453-008.1-053.1-07:577.21

М. А. Меликян¹, П. М. Рубцов², А. Н. Тюльпаков¹

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ДЕФИЦИТОМ 3 β -ГИДРОКСИСТЕРОИДДЕГИДРОГЕНАЗЫ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ДВУХ РАЗНОПОЛЫХ СИБСОВ

¹ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий; ²Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва

Дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (3 β -ГСД) — редкая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), составляющая в структуре ВДКН не более 1% и проявляющаяся глюко- и минералокортикоидной недостаточностью. При данном виде ВДКН нарушено превращение прегненолона в прогестерон, 17-гидроксипрегненолона в 17-гидроксипрогестерон и дегидроэпиандростерона в андростендион. В основе заболевания лежит дефект гена HSD3B2. Впервые в отечественной литературе представлены результаты обследования и лечения 2 пациентов с недостаточностью 3 β -ГСД. Диагноз недостаточности 3 β -ГСД был установлен у девочки в возрасте 13 лет, у мальчика в 8 мес. У обоих пациентов заболевание манифестировало симптомами тяжелой надпочечниковой недостаточности. У девочки с рождения отмечалась умеренная степень вирилизации наружных гениталий, тогда как у мальчика имели место проявления синдрома ложного мужского гермафродитизма. При молекулярно-генетическом исследовании в обоих случаях обнаружена ранее не-

известная гомозиготная нонсенс-мутация W230X в гене HSD3B2. Наши наблюдения подчеркивают необходимость включения недостаточности 3 β -ГСД в алгоритм дифференциальной диагностики ВДКН у пациентов с нетипичными проявлениями ВДКН, особенно при ее сочетании с синдромом ложного мужского гермафродитизма. Учитывая отсутствие доступных методов гормональной верификации уровня блока биосинтеза стероидов, ведущее место в диагностике данного заболевания принадлежит молекулярно-генетическим исследованиям.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы.

3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β HSD) deficiency is a rare form of congenital adrenal cortical dysfunction (CACD) that accounts for not more 1% in the latter's pattern and that is manifested by glucocorticoid and mineralocorticoid deficiencies. In this type of CACD, conversions of pregnenolone to progesterone, of 17-hydroxypregnenolone to 17-hydroxyprogesterone, and of dehydroepiandrosterone to androstenedione are impaired. HSD3B2 gene defect underlies this disease. The results of examination and treatment of 2 patients with 3 β HSD deficiency are first presented in the Russian literature. The diagnosis of 3 β HSD deficiency was established in a 13-year-old girl and an 8-month boy. In both patients, the disease was manifested by the symptoms of severe adrenal insufficiency. Moderate external genital virilization had been noted in the girl since birth whereas the boy had manifestations of false male hermaphroditism. Molecular genetic study revealed earlier unknown homozygous nonsense mutation W230X in the HSD3B2 gene. Our observations emphasize it necessary to include 3 β HSD deficiency into the algorithm of differential diagnosis of CACD in patients with atypical manifestations of CACD particularly when the latter is concurrent with false male hermaphroditism. By taking into account the fact that there are unavailable hormonal verification methods, molecular genetic studies are prominent in the diagnosis of this disease.

Key words: congenital adrenal cortical dysfunction, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β HSD) deficiency.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН, врожденная гиперплазия надпочечников, адреногенитальный синдром) — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным характером наследования, в основе которых лежит нарушение одного из этапов биосинтеза кортизола в коре надпочечников. Хронический дефицит кортизола по принципу отрицательной обратной связи стимулирует секрецию АКТГ, что и служит причиной гиперплазии коры надпочечников. Недостаточность стероидогенных ферментов приводит к накоплению промежуточных продуктов стероидогенеза, а также к активации альтернативных путей синтеза стероидов. В настоящее время различают 6 клинических форм, обусловленных дефектами 7 генов: 1) липоидная гиперплазия надпочечников (гены STAR или CYP11A1); 2) дефицит 3 β -ГСД (ген HSD3B2); 3) дефицит P450c17 (ген CYP17A1); 4) дефицит P450c21 (ген CYP21A2); 5) дефицит P450c11 (ген CYP11B1); 6) дефицит P450 оксидоредуктазы (ген POR).

Наиболее распространенными являются формы, обусловленные дефектами генов CYP21A2 (более 90% случаев) и CYP11B1 (около 5% случаев) [2, 20], тогда как мутации генов HSD3B2, CYP17A1, CYP11A1, STAR и POR встречаются значительно реже и влекут за собой нарушение стероидогенеза не только в надпочечниках, но и в гонадах.

Дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (3 β -ГСД) — редкая форма ВДКН, составляющая в структуре ВДКН не более 1% [5] и проявляющаяся выраженной глюко- и минералокортикоидной недостаточностью.

3 β -ГСД — это микросомальный ферментный комплекс, включающий 3 β -окси- Δ 5-стероиддегидрогеназу и Δ 5- Δ 4-изомеразу. Впервые описан в 1951 г. L. Samuels и соавт. [16]. Известно, что он локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и на митохондриях и участвует в процессах превращения прегненолона в прогестерон, 17-гидроксипрегненолона — в 17-гидроксипрогестерон (17-ОНР) и дегидроэпиандростерона — в андростендион. Помимо этого, 3 β -ГСД также катализирует реакции формирования и распада 5- α -андростанов и 5- α -

прегнанов, таких как дегидротестостерон и дегидропрогестерон [8, 12, 18]. Таким образом, данный фермент ответствен за основные реакции стероидогенеза в надпочечниках, гонадах, плаценте, а также в различных периферических тканях [9].

Обнаружено 2 разновидности фермента, кодирующиеся двумя различными генами, расположенными на коротком плече 1 хромосомы (1p13.1) Ген HSD3B1 экспрессируется в плаценте и периферических тканях (почках, печени и т. д.), ген HSD3B2 — в гонадах и надпочечниках. 3 β -ГСД 1-го типа обладает большей аффинностью в реакциях, что делает их возможными даже на периферии в условиях низких концентраций субстратов стероидогенеза [7].

Классический вариант дефицита 3 β -ГСД проявляется выраженной глюко- и минералокортикоидной недостаточностью, манифестирующей в первые дни жизни. Помимо этого, у генетических мальчиков (46, XY) в связи с недостаточной продукцией андрогенов во внутриутробном периоде не происходит маскулинизации наружных гениталий, что приводит к развитию ложного мужского гермафродитизма. У девочек (46, XX) выявляются гипертрофия клитора и умеренная вирилизация наружных гениталий, что связано с избытком продукции дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), часть из которого преобразуется в тестостерон под воздействием сохранной вненадпочечниковой 3 β -ГСД.

До настоящего времени описания пациентов с недостаточностью 3 β -ГСД в отечественной литературе отсутствовали. В данной статье мы впервые представляем результаты обследования и лечения 2 случаев с данным заболеванием. Диагноз в обоих случаях был верифицирован по результатам молекулярно-генетического обследования — выявления мутации в гене HSD3B2.

Методы исследования

Гормональные исследования. Уровень 17-ОНР, тестостерона, ДГЭА-С, прогестерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола и активности ренина

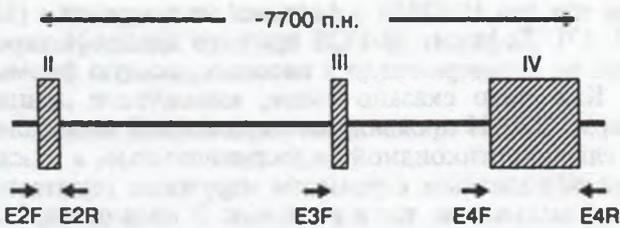


Рис. 1. Схема гена HSD3B2 с обозначением олигонуклеотидов, использованных при ПЦР и секвенировании. Экзоны пронумерованы римскими цифрами.

в плазме (АРП) определяли с использованием коммерческих наборов.

Молекулярно-генетические исследования. Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. С помощью ПЦР амплифицировали 2 фрагмента геномной ДНК, охватывающих кодирующую последовательность гена HSD3B2 с примыкающими участками интронов: фрагмент E2 (342 п.н., экзон 2) и фрагмент E3—4 (3357 п.н., экзоны 3, 4) (рис. 1). После электрофореза в 1% агарозном геле продукты ПЦР выделяли и очищали с использованием набора MinElute PCR Purification Kit ("Qiagen"), а затем секвенировали на автоматическом секвенаторе ABI PRISM Model 3100 ("Applied Biosystems", США). ДНК секвенировали в Межинститутском центре коллективного пользования "ГЕНОМ" ИМБ РАН (<http://www.genome-centre.narod.ru/>), организованном при поддержке РФФИ (грант № 00-04-55000).

При проведении ПЦР и последующем секвенировании соответствующих экзонов и примыкающих участков интронов использовали следующие олигонуклеотиды (см. рис. 1):

E2F, 5'-GGGTCACGCTAGAAATCAGATCTG-3';
E2R, 5'-GATGTGTGACTGGCTTTTCATTTG-3';
E3F, 5'-STTCCCAGCCAGATCCAGAAATC-3';
E4F, 5'-CGGCTGTATCATGACCCCAATC-3';
E4R, 5'-CCTGGGGCTTGTGCCCTGTTG-3'.

Клиническое описание случаев

Больная К., 13 лет, от 4-й беременности, 1-х срочных родов (1-я беременность — спонтанный выкидыш на 10—11-й неделе, 2-я беременность — внематочная, 3-я — медицинский аборт). Родители здоровы. При рождении масса тела 3100 г, рост 51 см. Зарегистрирована в женском поле. С рождения отмечалась умеренная вирилизация наружных гениталий, гипертрофия клитора. Кариотип 46, XX. Заподозрен адреногенитальный синдром, терапия не назначалась. Выписана из роддома на 4-е сутки. С первых дней жизни плохой аппетит, сосала вяло. В возрасте 3 нед появились срыгивания, рвота. За 1-й месяц потеря массы тела 500 г. В 1,5 мес девочка госпитализирована по месту жительства, где на основании клинической картины выставлен диагноз ВДКН, сольтерьяющая форма. Назначена заместительная терапия глюкокортикоидами (преднизолон 2,5 мг/сут) и минералокортикоидами (кортинефф 0,075 мг/сут). В 1 год 4 мес в связи с незначительной гипертрофией клитора и симптомами передозировки глюкокортикоидами диагноз был подвергнут сомнению. Однако при попытке снижения доз глюкокортикоидов у девочки развилась картина надпочечниковой недостаточности. В дальнейшем постоянно получала лечение.

В ЭНЦ РАМН обследована впервые в возрасте 13 лет. На момент поступления клинически девочка компенсирована по основному заболеванию. При обследовании в гормональном профиле 17-ОНП 23,2 нмоль/л (норма 0,45—3,3 нмоль/л), ДГЭА-С 13 600 нмоль/л (норма 2680—9230 нмоль/л), АРП 0,4 нг/мл/ч (норма 0,5—1,9 нг/мл/ч), тестостерон 0,8 нмоль/л (норма 0,7—1,8 нмоль/л), прогестерон 4,9 нмоль/л (норма 0,4—

5,4 нмоль/л) на фоне приема кортефа 20 мг/сут, кортинеффа 0,075 мг/сут). В биохимическом анализе крови электролиты в пределах нормы.

Повторно обследована в ЭНЦ РАМН через 1 год в возрасте 14,5 года. Течение заболевания на фоне терапии глюкокортикоидами (кортеф 17,5 мг/сут) и минералокортикоидами (кортинефф 0,05 мг/сут) стабильное. Однако сохранялись клинические признаки гиперандрогении (аспае vulgaris, гирсутизм), а также жалобы на нарушенный менструальный цикл по типу пройоменореи. Объективно при обследовании: рост 158,5 см (SDS = -0,34) (зоны роста закрыты), масса тела 62,5 кг, ИМТ 24,8 (SDS ИМТ + 1,64). Объективно при осмотре: кожа смуглая, на спине, груди, лице множественные аспасе vulgaris, на бедрах и животе отмечаются множественные стрии; выраженный гирсутизм, особенно по внутренней поверхности бедер. Со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта — без патологии. Половой статус — Tanner 4—5. Наружные половые органы сформированы неправильно. Вирилизация Prader 2. В гормональном профиле: 17-ОНП 6,7 нмоль/л (норма 0,45—3,3 нмоль/л), ДГЭА-С 14 180 нмоль/л (норма 2680—9230 нмоль/л), АРП 4,2 нг/мл/ч (норма 0,5—1,9 нг/мл/ч), тестостерон 0,99 нмоль/л (норма 0,7—1,8 нмоль/л), эстрадиол 96 пмоль/л (норма 50—620 пмоль/л), ФСГ 3,6 Ед/л (норма 2—11,6 Ед/л), ЛГ 9,5 Ед/л (норма 2,6—12,1 Ед/л), секстероидсвязывающий глобулин 42,3 нмоль/л (норма 26,1—110 нмоль/л), прогестерон 8,3 нмоль/л (норма 0,4—5,4 нмоль/л). В биохимическом анализе крови электролиты в пределах нормы. По данным УЗИ органов малого таза: фолликулярная киста правого яичника, эхографические признаки синдрома поликистозных яичников (СПКЯ).

Девочке рекомендован прием преднизолона в комбинации с кортефом.

Больной К., 8 мес, от 8-й беременности, 3-х срочных родов (1-я беременность — спонтанный выкидыш на 10—11-й неделе, 2-я беременность внематочная, 3-я — медицинский аборт, 4-я — девочка 13 лет с сольтерьяющей формой ВДКН; 5-я девочка 7 лет, здорова; 6, 7-я — медицинский аборт). Родители здоровы, брак не близкородственный. При рождении масса тела 3700 г, рост 54 см. Отмечалось неправильное строение наружных гениталий: расщепленная мошонка с пальпируемыми в ней тестикулами, микропенис, мошоночная гипоспадия. Кариотип 46, XY. Зарегистрирован в мужском поле. При осмотре в отделении неонатологии состояние ребенка тяжелое; мальчик вял, адинамичен; отмечена мышечная дистония. На 4-й день жизни у ребенка развился сольтерьяющий криз. В анализах крови тестостерон 3,95 нг/мл, ДГЭА-С 2,15 мкг/мл, кортизол 50,4 нг/мл, K^+ 5,8 ммоль/л, Na^+ 119 ммоль/л. Начата заместительная гормональная терапия кортизоном и кортинеффом, на фоне которой отмечалось улучшение состояния. Выписан в возрасте 2 нед в удовлетворительном состоянии. В возрасте 1 мес переведен на терапию преднизолоном в комбинации с кортинеффом. На фоне терапии электролиты крови, кортизол, 17-ОНП, ДГЭА-С в пределах нормы. При попытке отмены приема преднизолона развился криз надпочечниковой недостаточности. В возрасте 7 мес переведен на кортеф 10 мг/сут, кортинефф 0,075 мг/сут.

Впервые госпитализирован в ЭНЦ РАМН в возрасте 8 мес. На момент поступления признаки передозировки глюкокортикоидов. В гормональном статусе: 17-ОНП 2,8 нмоль/л (норма 0,27—9,1 нмоль/л), ДГЭА-С 68 нмоль/л (норма 100—800 нмоль/л), АРП 0,6 нг/мл/ч (норма 0,5—1,9 нг/мл/ч), тестостерон < 0,1 нмоль/л (норма 0,3—0,6 нмоль/л), прогестерон 0,03 нмоль/л — на фоне приема кортефа 10 мг/сут, кортинеффа 0,075 мг/сут. В биохимическом анализе крови электролиты в пределах нормы. Ребенку выполнена стимуляционная проба с ХГЧ. На фоне стимуляции тестостерон 0,3 нмоль/л.

Диагностика дефицита 3β-ГСД. Наличие у 2 сибсов клиники недостаточности глюко- и минералокортикоидов в сочетании с проявлениями ложного гермафродитизма, как при женском, так и при мужском генетическом поле, а также выявление у одного из пациентов повышенного уровня ДГЭА-С при умеренном повышении уровня 17-ОНП позволило нам заподозрить дефицит 3β-ГСД.

При молекулярно-генетическом исследовании гена HSD3B2 у обоих сибсов была обнаружена го-

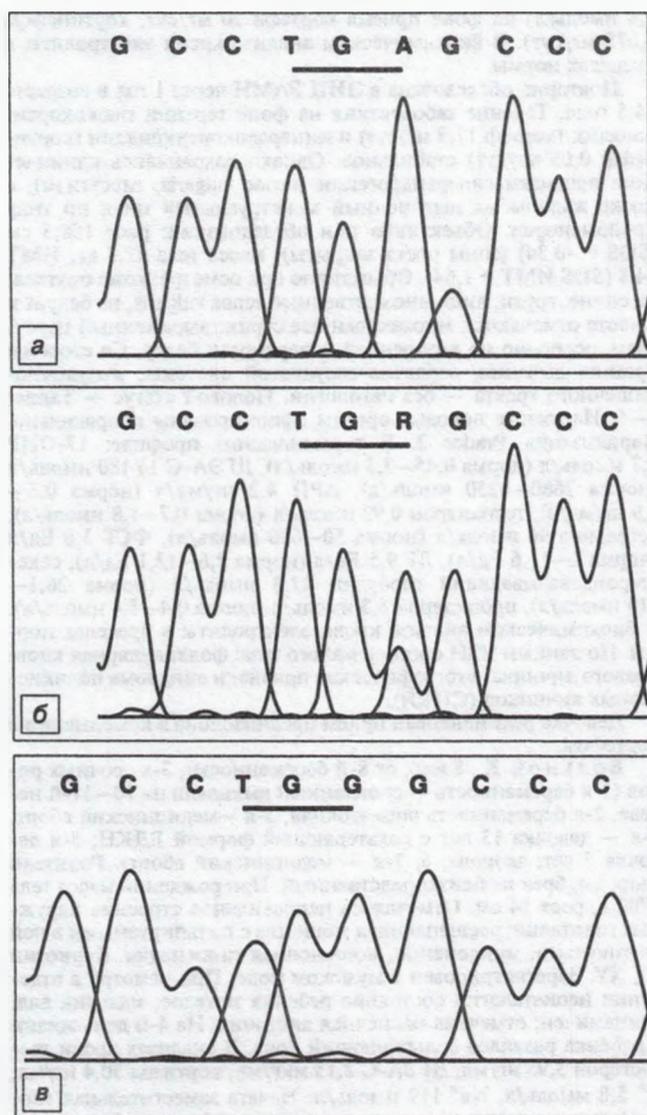


Рис. 2. Фрагменты последовательности экзона 4 гена HSD3B2: а — гомозиготная нонсенс-мутация — замена G > A в кодоне триптофана (TGG) в положении 230 с образованием стоп-кодона (W2230X) у пациента К.; б — гетерозиготная мутация в данном положении у отца пациента; в — нормальная последовательность; R—A или G — обозначения нуклеотидов.

гомозиготная нонсенс-мутация — замена нуклеотидного основания G на A в кодоне триптофана (TGG) (рис. 2) в положении 230, что приводит к образованию стоп-кодона TGA (W230X). Такая мутация на уровне трансляции будет проявляться синтезом неполноценного белка 3 β -ГСД, содержащего лишь 229 из 372 аминокислотных оснований. Мать и отец оказались гетерозиготными носителями данной мутации (см. рис. 2).

Обсуждение

Первые публикации, описывающие случаи недостаточности 3 β -ГСД, датированы 1962 г. и принадлежат A. Vongiovanni и соавт. [3, 4]. В настоящее время в литературе имеются многочисленные сообщения о данном заболевании.

Классические формы недостаточности 3 β -ГСД являются результатом мутаций в гене HSD3B2, то-

гда как ген HSD3B1 у больных не поврежден [10, 13, 17]. Дефицит 3 β -ГСД принято классифицировать на сольтеряющую и несольтеряющую формы.

Как было сказано выше, клинически данная форма ВДКН проявляется выраженной минералогической и глюкокортикоидной недостаточностью, а также гермафродитным строением наружных гениталий как у мальчиков, так и у девочек. У мальчиков, как правило, отмечаются выраженные нарушения формирования наружных половых органов: промежуточная, промежуточно-мошоночная гипоспадии, микропенис, крипторхизм, расщепленная мошонка. Часто такие дети регистрируются в женском поле. У девочек же обычно отмечается умеренная вирилизация наружных гениталий, незначительная гипертрофия клитора. Сольтеряющие формы заболевания, как правило, диагностируются на первых месяцах жизни. Диагностика неклассических форм часто бывает поздней в связи с отсутствием выраженной клинической картины (в особенности у девочек) в допубертатном возрасте [15].

Дифференциальная диагностика различных вариантов ВДКН в первую очередь построена на определении кетостероидов крови. При гормональном исследовании выявляется повышение уровня прегненолона, 17-гидроксипрегненолона, ДГЭА, ДГЭА-С; отношение $\Delta 5$ -стероидов к $\Delta 4$ -стероидам увеличено. Наиболее достоверным критерием диагностики недостаточности 3 β -ГСД на данный момент принято считать увеличение уровня 17-гидроксипрегненолона на стимуляционной пробе с АКТГ до 100 нмоль/л и более [19]. Выброс тестостерона в ответ на стимуляцию ХГЧ обычно низкий у маленьких детей, но может приближаться к нормальным значениям в пубертате [14]. Данный феномен связан с более высокой активностью 3 β -ГСД 1-го типа в этом возрасте. Часто у детей с этой патологией выявляется повышение уровня 17-ОНР в плазме крови, что может быть результатом действия сохранный 3 β -ГСД 1-го типа или ошибкой метода, когда 17-гидроксипрегненолон определяется в анализах как 17-ОНР. Данная картина лабораторных показателей часто приводит к ошибочной диагностике 21-гидроксилазной недостаточности, как это было в ситуации с нашей пациенткой. У. Morel и соавт. было предложено контролировать уровень 17-гидроксипрегненолона у девочек с повышенным уровнем 17-ОНР крови и нормальным строением наружных гениталий, а также у мальчиков с гермафродитным строением наружных половых органов и наличием клинической симптоматики ВДКН [11].

Большое значение в диагностике недостаточности 3 β -ГСД имеет семейный анамнез, особенно, когда речь идет о больной девочке [6]. Наличие в роду ранней детской смертности, псевдогермафродитизма у мужчин и/или больных ВДКН должно быть поводом для более прицельного изучения стероидного профиля. В ситуации с нашей пациенткой диагноз 21-гидроксилазной недостаточности был поставлен под сомнение лишь в возрасте 13 лет, когда у ее новорожденного младшего брата были выявлены нарушения формирования наружных гениталий.

Окончательно подтвердить диагноз возможно с помощью молекулярно-генетического исследования. На данный момент известно более 37 мутаций в гене HSD3B2 [19]. Мутация W230X, обнаруженная нами, описывается в литературе впервые.

Лечение недостаточности 3 β -ГСД включает в себя терапию глюко- и минералокортикоидами (при сольтеряющих формах) для компенсации водно-солевого баланса, подавления уровня АКТГ и нормализации выработки андрогенов. Недостаточная конвертация ДГЭА в тестостерон у мальчиков, как правило, требует заместительной терапии андрогенами [5]. Несмотря на возрастание андрогенизации в пубертатном периоде (за счет большей активности периферической 3 β -ГСД 1-го типа в этом возрасте) [14], уровень тестостерона, как правило, остается недостаточным для взрослого мужчины, что также требует назначения препаратов тестостерона. У девочек к пубертатному возрасту обычно формируются клинические и гормональные симптомы первичной эстрогеновой недостаточности и также требуется заместительная терапия половыми гормонами [5]. У описанной нами больной отмечался самостоятельный пубертат, однако сохранился нарушенный менструальный цикл, а также признаки гиперандрогении (гирсутизм, акне) и СПКЯ.

Описанные в литературе случаи ведения больных с недостаточностью 3 β -ГСД в пубертатном и постпубертатном периоде отличаются вариабельностью клинической симптоматики. У женщин, как правило, половое развитие запускается самостоятельно и не требует дополнительной медикаментозной стимуляции, часто отмечается преждевременное адренархе. В последующем выявляется нарушение менструального цикла, снижение уровня прогестерона, эстрогенов, отмечаются признаки поликистоза яичников. Выраженность данных симптомов сильно колеблется. Описаны также случаи гипогонадизма [21, 22]. У мужчин известны случаи как нормально протекающего пубертата с сохраненной в последующем репродуктивной функцией, так и развития азооспермии [1]. Такое разнообразие клинической симптоматики зависит не только от адекватности и своевременности подбора терапии, но и во многом от генетической основы заболевания. Доказана тесная связь между генотипом больных и фенотипическими особенностями их гонадной функции [1]. Данный факт в очередной раз подтверждает необходимость проведения молекулярного исследования, что позволяет не только верифицировать диагноз, но и сделать прогностические выводы о фертильности таких пациентов.

Таким образом, впервые в отечественной практике у 2 разнополых sibсов с клиническими про-

явлениями сочетанного дефицита глюко- и минералокортикоидов и ложного гермафродитизма нами была диагностирована недостаточность 3 β -ГСД как причина врожденного нарушения стероидогенеза. Причиной дефицита 3 β -ГСД в данной семье была не описанная ранее гомозиготная мутация W230X в гене HSD3B2. Данное наблюдение подчеркивает необходимость дифференциальной диагностики с дефицитом 3 β -ГСД у пациентов с нетипичными проявлениями ВДКН, особенно при ее сочетании с синдромом ложного мужского гермафродитизма. Учитывая отсутствие доступных методов гормональной верификации уровня блока биосинтеза стероидов, ведущее место в диагностике редких форм ВДКН принадлежит молекулярно-генетическим исследованиям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alos N., Moisan A. M., Ward L. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 85. — P. 1968—1974.
2. Bois E., Mornet E., Chompret A. et al. // *Arch. Franç. Pédiatr.* — 1985. — Vol. 42. — P. 175—179.
3. Bongiovanni A. M. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1961. — Vol. 21. — P. 860—862.
4. Bongiovanni A. M. // *J. Clin. Invest.* — 1962. — Vol. 41. — P. 2086—2092.
5. Brook C., Clayton P., Brown R. *Clinical Pediatric Endocrinology.* — 2005. — P. 293—314.
6. Gendrel D., Chaussain J. L., Roger M., Job J. C. // *Arch. Franç. Pédiatr.* — 1979. — Vol. 36. — P. 647—655.
7. Luu-The V., Cote' J., Labrie F. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1990. — Vol. 595. — P. 386—388.
8. Mason J. I., Keeney D. S., Bird I. M. et al. // *Steroids.* — 1997. — Vol. 62. — P. 164—168.
9. Mason J. I., Naville D., Evans B. W., Thomas J. L. // *Endocrine Res.* — 1998. — Vol. 24. — P. 549—557.
10. Moisan A. M., Ricketts M. L., Tardy V. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 84. — P. 4410—4425.
11. Morel Y., Mebarki F., Rheume E. et al. // *Steroids.* — 1997. — Vol. 62. — P. 176—184.
12. Payne A. H., Abbaszade I. G., Clarke T. R. et al. // *Steroids.* — 1997. — Vol. 62. — P. 169—175.
13. Rheume E., Simard J., Morel Y. et al. // *Nat. Genet.* — 1992. — Vol. 1. — P. 239—245.
14. Rosenfield R. L., Barmach de Niepomnisszys A., Kenny F. M., Genel M. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1974. — Vol. 39. — P. 370—374.
15. Rosenfield R. L., Rich B. H., Wolfsdorf J. I. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1980. — Vol. 51. — P. 345—353.
16. Samuels L., Helmreich M., Lassater N., Reich M. // *Science.* — 1951. — Vol. 113. — P. 490—491.
17. Simard J., Rheume E., Mebarki F. et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1995. — Vol. 53. — P. 127—138.
18. Simard J., Durocher F., Mebarki F. et al. // *J. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 150. — Suppl. — P. S189—S207.
19. Simard J., Ricketts M. L., Gingras S. et al. // *Endocrine Rev.* — 2005. — Vol. 26, N 4. — P. 525—582.
20. Thilen A., Larsson A. // *Acta Paediatr. Scand.* — 1990. — Vol. 79. — P. 168—175.
21. Zachmann M., Vollmin J. A., Murset G. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1970. — Vol. 30. — P. 719—726.
22. Zachmann M., Forest M. G., De Peretti E. // *Horm. Res.* — 1979. — Vol. 11. — P. 292—302.

Поступила 04.12.07