

В. В. Фадеев, П. Петерсон, В. Овод, Г. А. Мельниченко, И. И. Дедов, К. Крон

АНТИТЕЛА К ФЕРМЕНТАМ НАДПОЧЕЧНИКОВОГО СТЕРОИДОГЕНЕЗА И ФЕРМЕНТУ ОТЩЕПЛЕНИЯ БОКОВОЙ ЦЕПИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ¹

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова, Институт медицинских технологий (дир. — проф. К. Крон) Университета Тампере (Финляндия)

С целью оценки значимости исследования циркулирующих антител к ферментам надпочечникового стероидогенеза P450c21, P450c17 и P450scc в этиологической диагностике первичной хронической надпочечниковой недостаточности (1-ХНН) и аутоиммунных полигланулярных синдромов (АПС) с помощью иммуноблоттинга с рекомбинантными гомологичными ферментами были исследованы сыворотки 52 пациентов: 6 пациентов с 1-ХНН туберкулезного генеза, 23 пациентов с изолированной аутоиммунной 1-ХНН, 15 пациентов с 1-ХНН в рамках АПС 2-го типа (АПС-2), 4 пациентов с 1-ХНН в рамках АПС 1-го типа (АПС-1, кандидополлиэндокринный синдром), а также 3 пациентов, имевших АПС-2 без 1-ХНН и 1 пациентки с аутоиммунным оофоритом. Указанные антитела не обнаружены у больных с 1-ХНН туберкулезного генеза и у больных с АПС-2 без 1-ХНН, а также у больной с аутоиммунным оофоритом. Антитела к P450c21 были выявлены у 17 (74%) из 23 пациентов с изолированной аутоиммунной 1-ХНН, 12 (80%) из 15 пациентов с АПС-2 и у 3 (75%) из 4 пациентов с АПС-1. Антитела к P450c17 у пациентов с изолированной 1-ХНН не выявлены и обнаруживались только у 1 (6,6%) из 15 пациентов с АПС-2, однако выявлялись у 2 (50%) из 4 больных с АПС-1. Антитела к P450scc обнаружены у 4 (17,4%) из 23 больных изолированной 1-ХНН, 1 пациента с АПС-2 и у всех 4 пациентов с АПС-1. При совместном рассмотрении групп с изолированной аутоиммунной 1-ХНН и АПС-2 (38 пациентов) выяснилось, что в подгруппе с длительностью 1-ХНН менее 15 лет антитела к P450c21 были выявлены в $86,2 \pm 6,4\%$ случаев, а с длительностью 1-ХНН 15 лет и более — в $44,4 \pm 16,56\%$ ($t = 2,35$; $p < 0,05$). Сделаны выводы о высокой значимости исследования антител к P450c21 в этиологической диагностике 1-ХНН, в частности дифференциальной диагностике 1-ХНН аутоиммунного и туберкулезного генеза.

The significance of circulating antibodies to adrenal steroidogenesis enzymes P450c21, P450c17, and P450scc in the etiological diagnosis of primary chronic adrenal insufficiency (1-CAI) and autoimmune polyglandular syndromes (APS) was evaluated by immunoblotting with recombinant homologous enzymes. Sera from 54 patients were tested: from 6 patients with tuberculous 1-CAI, 23 with isolated autoimmune 1-CAI, 15 with 1-CAI within the framework of type 2 APS (APS-1), 6 with 1-CAI within the framework of type 1 APS (APS-1, candido-polyendocrine syndrome), 3 with APS-2 without 1-CAI, and from 1 patient with autoimmune oophoritis. The above antibodies were not detected in patients with tuberculous 1-CAI and with APS-2 without 1-CAI, or in the patient with autoimmune oophoritis. Antibodies to P450c21 were detected in 17 out of 23 (74%) patients with isolated autoimmune 1-CAI, 12 out of 15 (80%) patients with APS-2, and in 5 out of 6 (83%) patients with APS-1. No antibodies to P450c17 were detected in patients with isolated 1-CAI; these antibodies were detected in only 1 out of 15 (6.6%) patient with APS-2 and in 4 out of 6 (67%) patients with APS-2. Antibodies to P450scc were detected in 4 out of 23 (17.4%) patients with isolated 1-CAI, 1 patient with APS-2, and in 4 out of 6 (67%) patients with APS-1. Analysis of the results for groups with autoimmune 1-CAI and APS-2 (38 patients) showed that in the subgroup with 1-CAI lasting less than 15 years antibodies to P450c21 were detected in $86.2 \pm 6.4\%$ cases, while in patients with 1-CAI duration of 15 years or longer they were detected in $44.4 \pm 16.56\%$ cases ($t = 2.35$; $p < 0.05$). Hence, testing of antibodies to P450c21 is a valuable instrument for the etiological diagnosis of 1-CAI, specifically, for the differential diagnosis of autoimmune and tuberculous 1-CAI.

В современной этиологической структуре первичной хронической надпочечниковой недостаточности (1-ХНН; болезнь Аддисона) доминирует аутоиммунная деструкция коры надпочечников [1]. Так, по результатам нашей предыдущей работы [2], в последние десятилетия доля 1-ХНН аутоиммунного генеза составила в России порядка 85%. В других исследованиях этот показатель в ряде стран достигает 91—93% [9]. 1-ХНН аутоиммунного генеза встречается в изолированной форме или в рамках аутоиммунных полигланулярных синдромов (АПС) 1-го (АПС-1) и 2-го (АПС-2) типов. АПС-1 (кандидополлиэндокринный синдром) — редкое аутосомно-рецессивное, моногенно насле-

дуемое заболевание, связанное с мутацией гена APESD, локализованного на 21q22.3 хромосоме [8, 12], представленное сочетанием 1-ХНН, гипопаратиреоза (ГПТ), слизисто-кожного кандидоза, в ряде случаев первичного гипогонадизма, сахарного диабета 1 типа (СД-1) и другой аутоиммунной патологии. АПС-2 — наиболее часто встречающаяся полигланулярная патология, представленная сочетанием как минимум двух из перечисленных заболеваний: 1-ХНН (наиболее часто), аутоиммунного тиреоидита (АИТ), диффузного токсического зоба (ДТЗ), СД-1, первичного гипогонадизма. В последние годы отмечается четкая тенденция к увеличению частоты развития 1-ХНН в рамках АПС-2. Так, по нашим данным [2], этот показатель в последние десятилетия составил порядка 34%, по данным других работ — достигает 50% [17].

В начале 90-х годов были опубликованы данные о том, что у больных АПС-1 обнаружены антитела к 17 α -гидроксилазе (P450c17) — одному из ключевых ферментов надпочечникового и гонадального

¹ Работа была финансирована и выполнена в лаборатории Института медицинских технологий (Тампере, Финляндия; дир. — проф. К. Крон). Авторы выражают благодарность зав. детским отделением Эндокринологического научного центра РАМН проф. В. А. Петерковой за предоставление сывороток пациентов с АПС-1.

Частота обнаружения (в %) антител к ферментам надпочечникового стероидогенеза при 1-ХНН и АПС по данным разных авторов

Источник	Изолированная 1-ХНН			АПС-1			АПС-2		
	P450c21	P450c17	P450ssc	P450c21	P450c17	P450ssc	P450c21	P450c17	P450ssc
K. Krohn и соавт. [10]	—	0 (2)	—	—	—	60 (35)	—	—	—
O. Winqvist и соавт. [18]	75 (16)	—	—	—	—	—	—	—	—
O. Winqvist и соавт. [19]	—	—	—	0 (5)	0 (5)	100 (5)	—	—	—
R. Uibo и соавт. [16]	25 (8)	0 (8)	0 (8)	41,7 (36)	41,7 (36)	58,3 (36)	78 (9)	11 (9)	0 (9)
A. Soderbergh и соавт. [14]	72 (97)	5 (97)	9 (97)	—	—	—	—	—	—
S. Chen и соавт. [3]	64 (64)	5 (64)	9 (64)	64 (11)	55 (11)	45 (11)	96 (24)	33 (24)	42 (24)
A. Falorni и соавт. [7]	88 (28)	—	—	—	—	—	—	—	—
H. Tanaka и соавт. [15]	72 (60)	—	—	92 (12)	—	—	100 (27)	—	—
Настоящее исследование	74 (23)	0 (23)	17 (23)	75 (4)	50 (4)	100 (4)	80 (15)	7 (15)	7 (15)

Примечание. Прочерк — исследования не проводились. В ряде исследований группа АПС-2 среди пациентов с 1-ХНН четко не выделялась. В скобках — число пациентов, включенных в исследование.

стероидогенеза [10]. Однако при исследовании сывороток больных изолированной 1-ХНН были получены отрицательные результаты. Аналогичным образом при АПС-1 с высокой частотой определялись антитела к ферменту отщепления боковой цепи (side chain cleavage enzyme, P450ssc, 20,22-десмолаза), чего нельзя сказать об изолированной 1-ХНН и 1-ХНН в рамках АПС-2. В дальнейшем было показано, что наиболее чувствительным и специфичным маркером 1-ХНН аутоиммунного генеза являются антитела к 21-гидроксилазе (P450c21). По данным разных исследований, они были выявлены у 64—86% больных (табл. 1), при этом было показано, что содержание антител зависит от длительности заболевания. Так, по данным A. Falorni и соавт. [6], при исследовании сывороток больных с продолжительностью 1-ХНН менее 20 лет антитела были обнаружены в 100% случаев, а с длительностью заболевания более 20 лет — в 67%. Данные о частоте обнаружения антител к ферментам P450c17, P450ssc и P450c21 суммированы в табл. 1. Наиболее принятое объяснение причины, по которой антитела к P450c17 и P450ssc чаще всего встречаются при АПС-1, реже при АПС-2 и достаточно редко при изолированной 1-ХНН, заключается в том, что указанные ферменты, помимо коры надпочечников, присутствуют в гонадах и плаценте; таким образом, антитела к ним могут свидетельствовать о субклинической аутоиммунной агрессии против этих тканей. Фермент P450c21 строго специфичен для коры надпочечников.

Целью нашего исследования явилась оценка значимости определения антител к P450c17, P450ssc и P450c21 в этиологической диагностике 1-ХНН и АПС, которая в отечественной эндокринологии предпринимается впервые.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование включено 52 пациента, из них 48 с 1-ХНН, 3 с АПС-2 без 1-ХНН (у 2 — сочетание ДТЗ и СД-1, у 1 — АИТ и СД-1) и 1 пациентка с морфологически подтвержденным изолированным аутоиммунным оофоритом. Среди 48 пациентов с 1-ХНН у 6 (2 мужчины, 4 женщины; средний возраст $57,7 \pm 5,1$ года; длительность заболевания $18,7 \pm 5,2$ года) заболевание сочеталось с распро-

Таблица 2

Клиническая характеристика обследованных больных с 1-ХНН ($n = 50$; $M \pm m$)

Показатель	1-ХНН туберкулез- ного генеза	Аутоиммунная 1-ХНН		
		изолиро- ванная 1- ХНН	АПС-2	АПС-1
Число больных	6	23	15	4
Мужчины : жен- щины	2 : 4	6 : 17	3 : 12	0 : 4
Возраст, годы	$57,7 \pm 5,1$	$47,1 \pm 2,9$	$46,8 \pm 14,6$	$14,3 \pm 2,2$
Возраст мани- фестации				
1-ХНН, годы	$39 \pm 1,6$	$37,1 \pm 3,5$	$38 \pm 3,4$	$9,8 \pm 2,7$
Длительность				
1-ХНН, годы	$57,7 \pm 5,1$	$10 \pm 1,7$	$8,8 \pm 2,4$	$4,5 \pm 1,7$

страненным органным туберкулезом, в связи с чем, вероятно, имело туберкулезный генез. У 42 пациентов 1-ХНН имела аутоиммунный генез, при этом у 23 (6 мужчин, 17 женщин; возраст $47,1 \pm 2,9$ года; длительность заболевания $10 \pm 1,7$ года) являлась единственной эндокринопатией. У 15 пациентов (3 мужчины, 12 женщин; возраст $46,8 \pm 14,6$ года; длительность заболевания $8,8 \pm 2,4$ года) 1-ХНН являлась частью АПС-2, в 11 случаях сочетаясь с АИТ (как правило, на стадии первичного гипотиреоза), в 2 — с ДТЗ, в 1 — с первичным гипогонадизмом и в 1 случае — одновременно с АИТ и СД-1. У 4 человек 1-ХНН являлась частью АПС-1 (все женщины; возраст $14,3 \pm 2,2$ года; длительность заболевания $4,5 \pm 1,7$ года). У 2 пациентов АПС-1 был представлен сочетанием 1-ХНН с ГПТ, слизистокожным кандидозом и алопецией; у 1 пациентки — с ГПТ, кандидозом, первичным гипогонадизмом и аутоиммунным гепатитом, еще у 1 пациентки — с ГПТ, кандидозом и АИТ. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 2. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом клиники эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова.

Клонирование экспрессия рекомбинантных ферментов цитохромов P450

Фрагменты комплементарной человеческой ДНК (кДНК) ферментов P450c17 [5], P450c21 [11] и P450ssc [4] были экспрессированы в Escherichia coli

с использованием плазмиды pJEX-1 по стандартному протоколу [13]. Фрагмент человеческой кДНК фермента P450c17 [10] (811—1736 пар — п. о. — с кодирующей последовательностью в 753 п. о.) был лигирован в участок вектора, расщепленный рестриктазой EcoRI, с последующей экспрессией последних 242 аминокислот (АК) фермента P450c17 с мол. массой 31 кД при электрофорезе в натрий-додецилсульфат-полиакриламидном геле.

Состоящая из 1236 п. о. кДНК фермента P450c21 была расщеплена с помощью рестриктазы EcoRI, липкие концы были заполнены фрагментом Кленова, а затем отщеплены рестриктазой TaqI. Фрагмент ДНК в 980 п. о. от 3'-конца (с кодирующей последовательностью в 690 п. о.) был лигирован в плазмиду pJEX-1 с помощью рестриктаз EcoRV и AccI. Экспрессированный продукт, состоящий из 230 карбокситерминальных АК фермента P450c21, имел мол. массу 30 кД.

Целая кДНК фермента P450ssc, состоящая из 1821 п. о., была расщеплена с помощью рестриктазы StyI, липкие концы были заполнены фрагментом Кленова, после чего к ней был присоединен 8-членный NcoI-линкер. Затем кДНК была расщеплена с помощью рестриктаз NcoI и PvuII, после чего фрагмент, состоящий из 1110 п. о., был клонирован в плазмиду, расщепленную NcoI и EcoRV. Рекомбинантный белок (43 кД) состоял из 370 АК фермента P450ssc. Уровень экспрессии полноцепочечных ферментов P450ssc и P450c21 оказался слишком низким для проведения иммуноблоттинга.

Все полученные конструкторы были верифицированы с помощью дидеоксисеквенирования согласно руководству по секвенированию Sequenase versin 2,0 (US Biochemicals, Cleveland, OH). Рекомбинантные кДНК были экспрессированы в *E. coli*, штамм JM-109 (DE-3) на протяжении 3 ч после индукции в 1 ммоль/л изопропил-β-D-тиогалактопиранозиде в присутствии 0,3% глюкозы и 100 мкг/мл ампициллина.

Иммуноблоттинг

Рекомбинантные белки P450c17, P450ssc и P450c21 разделяли в полиакриламидном геле и переносили на нитроцеллюлозные мембраны (BA85, "Schleicher and Schüll", Dassel, ФРГ) электрофоретически. Полученные таким образом блотты блокировали белками обезжиренного молока (5%), приготовленными в трис-HCl-буферном растворе (10 ммоль; pH 7,6), содержащем 150 ммоль NaCl. В дальнейшем блотты инкубировали с сыворотками пациентов и контрольными сыворотками, разведенными в блокирующем растворе от 1 : 30 до 1 : 100, в течение 10—12 ч. Затем мембраны отмывали и последовательно инкубировали с биотинилированными антителами к IgG человека (1 : 500) и авидином D, конъюгированным с ферментом пероксидазы хрена (1 : 1000) ("Vector Laboratories"; Inc. Burlingame, США). Перед проявлением блотты отмывали трис-HCl-буферным раствором (pH 7,4) и визуализировали в цветной реакции, используя перекись водорода и 4-хлор-1-нафтол в качестве субстрата и хромогена соответственно.

Таблица 3

Частота обнаружения антител к ферментам надпочечникового стероидогенеза при 1-ХНН аутоиммунного генеза и АПС

Заболевание	Число больных	Антитела	Число положительных результатов	
			абс.	%
Изолированная 1-ХНН	23	P450c21	17	74
		P450c17	0	0
		P450ssc	4	17,4
АПС-2	15	P450c21	12	80
		P450c17	1	6,6
		P450ssc	1	6,6
АПС-1	4	P450c21	3	75
		P450c17	2	50
		P450ssc	4	100

Статистический анализ

Статистическую обработку материала проводили с помощью стандартных методов. Значения в тексте и в таблицах представлены как $M \pm m$ ($P \pm m_p$), где m — ошибка презентативности показателей. Достоверность различий между данными подсчитана с помощью t -коэффициента Стьюдента; $p < 0,05$ рассматривали как достоверный критерий различий.

Результаты и их обсуждение

Этиологическая диагностика 1-ХНН в клинической практике часто представляет серьезные трудности. На протяжении многих десятилетий диагноз 1-ХНН ставили на основании отсутствия у пациента туберкулеза легких и других органов. С открытием специфических серологических маркеров аутоиммунной 1-ХНН, которыми являются антитела к ферментам надпочечникового стероидогенеза P450c21, P450c17 и P450ssc, возможности этиологической диагностики существенно расширились. В настоящей работе гомологичные антитела с помощью иммуноблоттинга не были обнаружены ни

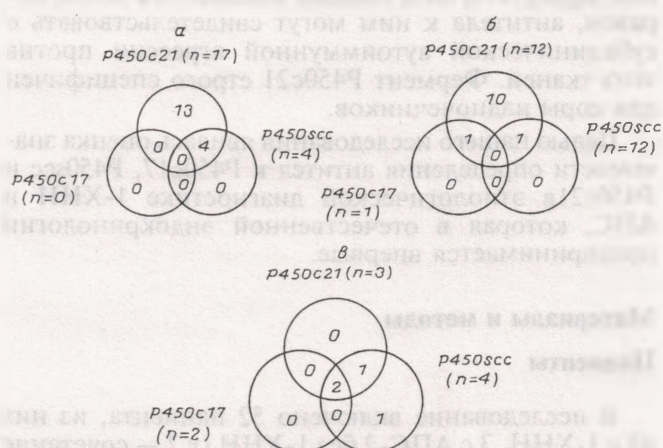


Рис. 1. Соотношение частоты обнаружения антител к P450c21, P450c17 и P450ssc у пациентов с изолированной 1-ХНН (а; $n = 23$), АПС-2 (б; $n = 15$) и АПС-1 (в; $n = 4$).

Цифра внутри окружности обозначает число пациентов с выявленными антителами к ферменту, обозначенному сверху. Если цифра находится сразу в двух окружностях, у такого числа пациентов выявлено сразу 2 типа антител; если в трех окружностях — 3 типа антител.

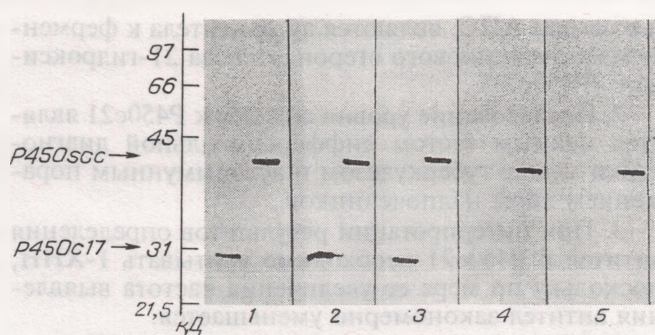


Рис. 2. Иммуноблоттограммы рекомбинантных ферментов P450c17 и P450scs с сыворотками пациентов с АПС-1, а также положительными контролями.

1 и 2 — положительные контроли; 3—5 — сыворотки пациентов. Наличие антител в сыворотке определяется по окрашиванию в зонах, соответствующих молекулярным массам рекомбинантных ферментов P450c17 (31 кД) и P450scs (43 кД).

у одного из 6 пациентов, у которых в связи с наличием обширного туберкулезного процесса исходно предполагался туберкулезный генез 1-ХНН, а также у 3 пациентов, имевших АПС-2 без 1-ХНН. Антител также не выявлено у пациентки с изолированным морфологически подтвержденным аутоиммунным оофоритом.

Данные о частоте выявления антител к P450c21, P450c17, P450scs у пациентов с 1-ХНН аутоиммунного генеза представлены в табл. 3. У пациентов с изолированной 1-ХНН наиболее часто (74%) определяются антитела к P450c21; с еще большей частотой они выявляются у пациентов с 1-ХНН в рамках АПС-2 (80%) и в небольшой группе больных с АПС-1 (75%). У всех пациентов первых двух групп, у которых определялись антитела к P450c17 или P450scs, одновременно были обнаружены антитела к P450c21; антител одновременно ко всем трем ферментам ни у одного из пациентов этих групп не выявлено (рис. 1, а, б).

Антитела к неспецифичным для коры надпочечников P450c17, P450scs оказались более специфич-

ными для АПС-1. На рис. 2 показаны иммуноблоттограммы рекомбинантных ферментов P450c17 и P450scs с сыворотками пациентов с АПС-1, а также положительными контролями [10, 16]. У всех 4 пациентов с АПС-1 обнаружены антитела хотя бы к одному из ферментов, у 1 пациентки — только к P450scs, а у 2 больных — сразу ко всем трем ферментам см. (рис. 1, в). Таким образом, антитела к P450c17 и P450scs могут использоваться в качестве серологических маркеров АПС-1 у детей с изолированным слизисто-кожным кандидозом, ГПТ, СД-1 и 1-ХНН.

Результаты проведенных исследований в очередной раз свидетельствуют о высокой диагностической ценности определения антител к P450c21 как маркеров аутоиммунной деструкции коры надпочечников в дифференциальной диагностике между 1-ХНН туберкулезного и аутоиммунного генеза. На рис. 3 представлен пример иммуноблоттинга с рекомбинантным ферментом P450c21. При совместном рассмотрении групп с изолированной аутоиммунной 1-ХНН и АПС-2 (38 пациентов) выяснилось, что в подгруппе с длительностью 1-ХПП менее 15 лет антитела к P450c21 были выявлены в $86,2 \pm 6,4\%$ случаев, а с длительностью 1-ХНН 15 лет и более — в $44,4 \pm 16,56\%$; разница достоверна ($t = 2,35$; $p < 0,05$). Таким образом, при клинической интерпретации наличия или отсутствия у пациента антител к P450c21 необходимо учитывать длительность заболевания. Изменение частоты обнаружения антител к P450c21 по мере увеличения длительности 1-ХНН представлено на рис. 4.

В клинической практике достаточно часто встречаются случаи: когда у пациентов с 1-ХНН при постановке диагноза рентгенографически в легких выявляются мелкие петрификаты. Если у здорового человека или пациента с другой патологией этой находке, как правило, не придают серьезного значения, то у пациентов с 1-ХНН ее часто расценивают как прямое указание на туберкулезный генез 1-ХНН. Одна из наших пациенток в свя-

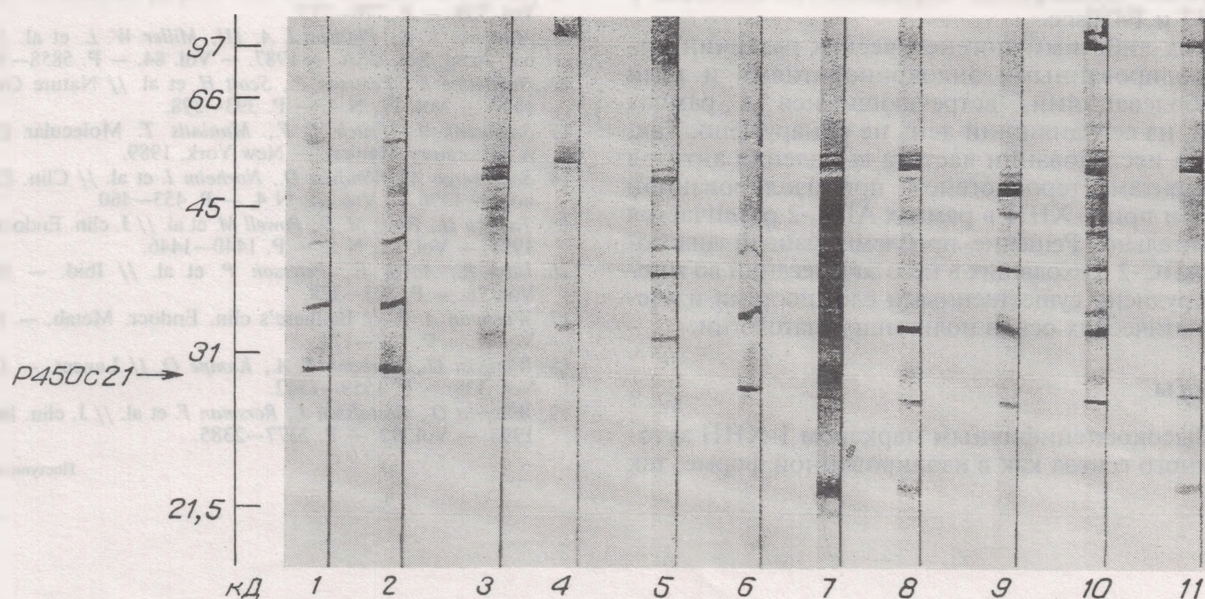


Рис. 3. Иммуноблоттограммы рекомбинантного фермента P450c21 (мол. масса 30 кД).

Полосы 1 и 2 — блотты с положительными контролями; 3 и 4 — с сыворотками пациентов с 1-ХНН туберкулезного генеза; 5—8 — пациенты с изолированной 1-ХНН аутоиммунного генеза; 9—11 — пациенты с 1-ХНН в рамках АПС-2.

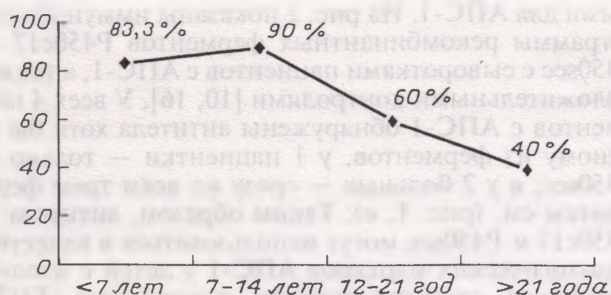


Рис. 4. Частота выявления антител к P450c21 в зависимости от длительности заболевания у пациентов с изолированной 1-ХНН и 1-ХНН в рамках АПС-2 ($n = 38$).

По оси ординат — частота выявления антител к P450c21 (%); по оси абсцисс — длительность 1-ХНН.

зи с установленным таким образом диагнозом туберкулеза надпочечников на протяжении многих лет получала профилактические курсы туберкулостатиков, несмотря на то что через 3 года 1-ХНН у пациентки манифестировал АИТ: сочетание с которым с высокой вероятностью свидетельствует об аутоиммунном генезе 1-ХНН. Мы сразу отнесли эту пациентку в группу АПС-2; с помощью иммуноблоттинга у нее были обнаружены антитела к P450c21.

Как было показано в одной из наших прошлых работ [2], в последние десятилетия отмечается четкая тенденция к увеличению встречаемости 1-ХНН в рамках АПС. В первую очередь речь идет об АПС-2 — полигенной мультифакториальной патологии в отличие от АПС-1 — аутосомно-рецессивного заболевания, распространенность которого определяется частотой гетерозиготного носительства патологического гена в той или иной популяции.

Принципиальное клиническое значение изучения АПС заключается в возможности прогнозирования развития АПС (второго аутоиммунного эндокринного заболевания) при наличии его изолированных компонентов. В случае АПС-1 задача облегчается тем, что для этого синдрома известны генетические маркеры, а также тем, что при АПС-1 достаточно специфично определяются антитела к P450c17 и P450scc.

Каких-либо иммуногенетических различий между изолированными эндокринопатиями и теми же заболеваниями, встречающимися в рамках АПС-2, на сегодняшний день не обнаружено. Так, в нашем исследовании частота выявления антител к ферментам стероидогенеза при изолированной 1-ХНН и при 1-ХНН в рамках АПС-2 различается незначительно. Решение проблемы ранней диагностики АПС-2 и входящих в него заболеваний во многом затруднено существенными сложностями изучения генетических основ полигенной патологии.

Выводы

1. Высокоспецифичным маркером 1-ХНН аутоиммунного генеза как в изолированной форме, так

и в рамках АПС, являются аутоантитела к ферменту надпочечникового стероидогенеза 21-гидроксилазе (P450c21).

2. Исследование уровня антител к P450c21 является ценным тестом дифференциальной диагностики между туберкулезом и аутоиммунным поражением коры надпочечников.

3. При интерпретации результатов определения антител к P450c21 необходимо учитывать 1-ХНН, поскольку по мере ее увеличения частота выявления антител закономерно уменьшается.

4. Обнаружение антител к ферментам 17 α -гидроксилазе (P450c17) и отщепления боковой цепи (P450scc; 20, 22-демолаза) также свидетельствует об аутоиммунном генезе 1-ХНН. В противоположность изолированной 1-ХНН и 1-ХНН в рамках АПС-2 антитела к P450c17 и P450scc с высокой частотой и в высоких титрах наряду с антителами к P450c21 определяются при АПС-1 (кандидополи-эндокринный синдром). Исследование уровня антител к P450c17 и P450scc может использоваться в качестве раннего серологического маркера АПС-1 у детей с изолированным слизисто-кожным кандидозом, ГПТ, СД-1 и 1-ХНН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г. А., Фадеев В. В., Бузиашвили И. И. // Пробл. эндокринол. — 1998. — Т. 44, № 4. — С. 46—55.
2. Фадеев В. В., Бузиашвили И. И., Дедов И. И. // Там же. — № 6. — С. 22—26.
3. Chen S., Sawicka G., Betterle C. et al. // J. clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 81. — P. 1871—1876.
4. Chung B., Matteson K. J., Voutilainen R. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1986. — Vol. 83. — P. 8962—8966.
5. Chung B., Picado-Leonard J., Hanin M. et al. // Ibid. — 1987. — Vol. 84. — P. 407—411.
6. Falorni A., Nikoshkov A., Laureti S. et al. // J. clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 80, N 9. — P. 2752—2755.
7. Falorni A., Laureti S., Nikoshkov A. et al. // Clin. exp. Immunol. — 1997. — Vol. 107, N 2. — P. 341—346.
8. Finnish-German APECED Consortium // Nature Genet. — 1997. — Vol. 17. — P. 399—403.
9. Kong M. F., Jeffcoate W. // Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 41. — P. 757—761.
10. Krohn K., Uibo R., Aavik E. et al. // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P. 770—773.
11. Matteson K. J., Phillips J. A. III, Miller W. L. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1987. — Vol. 84. — P. 5858—5862.
12. Nagamine K., Peterson P., Scott H. et al. // Nature Genet. — 1997. — Vol. 17, N 4. — P. 393—398.
13. Sambrook J., Fritsch E. F., Maniatis T. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. — New York, 1989.
14. Soderbergh A., Winqvist O., Norheim I. et al. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 45, N 4. — P. 453—460.
15. Tanaka H., Perez M. S., Powell M. et al. // J. clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82, N 5. — P. 1440—1446.
16. Uibo R., Aavik E., Peterson P. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 78. — P. 323—328.
17. Weetman A. P. // Bailliere's clin. Endocr. Metab. — 1995. — Vol. 9. — P. 157—174.
18. Winqvist O., Karlsson F. A., Kampe O. // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P. 1559—1562.
19. Winqvist O., Gustafsson J., Rorsman F. et al. // J. clin. Invest. — 1993. — Vol. 92. — P. 2377—2385.

Поступила 29.10.98