

А. Н. Тюльпаков, Н. Ю. Калинин, С. Ю. Калинин, Л. Я. Рожинская,
Н. М. Платонова, Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова, В. А. Петеркова, М. Петер,
В. Зиппель

КЛИНИЧЕСКАЯ, ГОРМОНАЛЬНАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ P450c17 (17 α -гидроксилаза/17,20-лиаза)

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва, Отделение детской эндокринологии Университета
Христиана Альбрехтса, Киль

Дефицит P450c17 (17 α -гидроксилаза/17,20-лиаза) является одним из редких наследственных дефектов стероидогенеза, ведущим к нарушению синтеза половых стероидов и избыточной продукции предшественников минералокортикоидов. В работе приведены клинические наблюдения, а также результаты гормональных и молекулярных исследований 6 пациентов с дефицитом P450c17. Все больные имели женский фенотип при рождении, у 5 был мужской кариотип, у 1 — женский. Первоначально у всех генетических мужчин был ошибочно поставлен диагноз синдрома тестикулярной феминизации, тогда как 1 генетическая женщина наблюдалась по поводу недостаточности яичников. Тяжелая артериальная гипертензия (до 200/130 мм рт. ст.) наблюдалась в 5 из 6 случаев. Гипокалиемия отмечалась у 3 больных. Дефицит P450c17 был установлен на основании повышения уровня кортикостерона в сыворотке, а у 4 пациентов подтвержден также данными мультистероидного анализа. При амплификации и последующем прямом секвенировании гена CYP17 у 1 больного была выявлена гомозиготная мутация в экзоне 1 (R96Q). В 2 неродственных друг другу семьях (4 пациента) была обнаружена одинаковая мутация в экзоне 6 (V360L). Наконец, у 1 больного была выявлена составная гетерозиготность по 2 мутациям: в экзоне 6 (R347C) и экзоне 8 (R416C). Данные наблюдения подчеркивают необходимость дифференциальной диагностики дефицита P450c17 и синдрома тестикулярной феминизации.

Deficiency of P450c17 (17 α -hydroxylase/17,20-liase) is a rare hereditary steroidogenesis defects disordering the synthesis of sex steroids and leading to excessive production of mineralocorticoid production. Clinical findings and results of molecular and hormonal studies in 6 patients with P450c17 deficiency are presented. All patients were born with female phenotype, 5 with male karyotype and 1 with female karyotype. Testicular feminization was erroneously diagnosed in all genetic men, and the genetic woman was treated for ovarian insufficiency. Five of 6 patients suffered from severe arterial hypertension (up to 100/130 mm Hg). Hypokalemia was observed in 3 patients. P450c17 deficiency was diagnosed on the basis of increased serum corticosterone level, and in 4 patients it was confirmed by multisteroid analysis. Amplification and subsequent direct sequencing of CYP17 gene revealed homozygotic mutation in exon 1 (R96Q) in 1 patient. The same mutations in exon 6 (V360L) were detected in 2 unrelated families (4 patients). Constituent heterozygosis by 2 mutations, in exon 6 (R347C) and exon 8 (R416C), was detected in 1 patient. These findings evidence the need in differential diagnosis of P450c17 deficiency and the testicular feminization syndrome.

Дефицит P450c17 (17 α -гидроксилаза/17,20-лиаза) является одним из редких наследственных нарушений стероидогенеза. P450c17 экспрессирован как в надпочечниках, так и в гонадах, где он катализирует 2 стероидогенные реакции: 17 α -гидроксилирование прегненолона и прогестерона соответственно до 17-гидроксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона, а также последующее превращение этих стероидов в дегидроэпиандростерон и андростендион посредством расщепления C17,20-углеродной связи.

Результатом дефицита 17 α -гидроксилазы является нарушение синтеза кортизола, что приводит к гиперпродукции АКТГ, активации синтеза предшественников альдостерона (кортикостерона и 11-дзоксикортикостерона — 11-ДОК) и развитию низкорениновой гипертензии. В результате дефектного 17 α -гидроксилирования и снижения экспрессированной в гонадах 17,20-лиазной активности фермента нарушен также синтез половых стероидов как женскими, так и мужскими гонадами. У плода с генетически мужским полом при этом происходит недоразвитие наружных гениталий, которые, как правило, имеют практически женское строение (ложный мужской гермафродитизм — ЛМГ). При кариотипе 46,XX формирование внутренних и наружных половых органов не нарушено,

а гипопункция яичников проявляется только в пубертате.

Дефицит P450c17 является редкой патологией — всего в литературе описано около 130 случаев заболевания. Первый случай недостаточности 17 α -гидроксилазы был описан Beglieri и соавт. в 1966 г. у пациента с кариотипом 46,XX с гипертензией, гипокалиемией, отсутствием развития молочных желез, оволосения и первичной аменореей [3]. Через 4 года New описала данный синдром у пациента с кариотипом 46,XY с женским строением наружных гениталий, отсутствием оволосения и молочных желез [5].

Недостаточность P450c17 может быть установлена при системном исследовании стероидогенеза (мультистероидном анализе), при котором проводится определение не только конечных продуктов синтеза, но и их предшественников. В последние годы все более значимое место в диагностике врожденных нарушений стероидогенеза, в частности дефицита P450c17, занимают также молекулярно-генетические исследования. CYP17 — ген, кодирующий P450c17, расположен на длинном плече хромосомы 10 (10q24-q25) [8]. Ген состоит из 8 экзонов, охватывающих область около 8 кб (рис. 1), и имеет гомологию с геном CYP21, кодирующим P450c21 (21-гидроксилазу) [6]. К настоящему вре-

мени в литературе имеются описания более 25 различных мутаций гена CYP17.

В данной работе мы приводим клинические наблюдения, а также результаты гормональных и молекулярных исследований у 6 пациентов с дефицитом P450c17. Клинические описания 2 из представленных в настоящей работе случаев (пациенты № 1 и 2) были нами частично даны ранее [1].

Материалы и методы

Гормональные исследования. У 5 из 6 пациентов (сыворотка у пациента № 5 была недоступна) дефицит P450c17 был заподозрен на основании повышенного базального уровня кортикостерона (см. выше). Для скрининг-диагностики дефицита P450c17 проводили определение кортикостерона в сыворотке методом, разработанным в лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа (зав. — проф. Н. П. Гончаров) ЭНЦ РАМН с использованием высокоспецифичной антисыворотки. Определение уровней ЛГ, ФСГ, тестостерона, кортизола и альдостерона в сыворотке, а также активности ренина в плазме проводили в той же лаборатории с помощью РИА с использованием коммерческих наборов.

Дополнительно у пациентов № 2, 3, 4 и 6 был проведен мультистероидный анализ с одновременным определением в плазме крови содержания альдостерона, кортикостерона, 11-ДОК, прогестерона, 17-ОН-прогестерона, 11-дезокисортизола, кортизола, кортизона, андростендиона и тестостерона с помощью РИА после экстракции и выделения стероидов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием метода, разработанного Sippell и соавт. [7]. Стероидный профиль у этих больных был исследован до и через 60 мин после стимуляции АКТИГ (внутривенно, 250 мкг).

Мультистероидный анализ проводили в лаборатории отделения детской эндокринологии (зав. — проф. В. Зиппель) детской клиники Университета Христиана Альбрехтса (Киль, Германия).

Молекулярно-генетические исследования. Геномная ДНК была выделена из периферических лей-

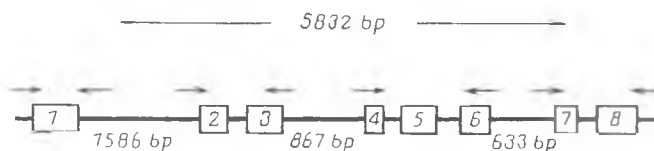


Рис. 1. Структура гена CYP17 и расположение пар праймеров, использованных для PCR-амплификации.

коцитов с использованием стандартных методов. Ген CYP17 был амплифицирован с помощью ПЦР. Были использованы 4 пары праймеров для амплификации соответственно экзонов 1, 2—3, 4—6 и 7—8 (см. рис. 1). Последовательность олигонуклеотидов, использованных для амплификации, была опубликована ранее в работе Picado-Leonard и соавт. [6]. Продукты ПЦР были секвенированы с помощью автоматического секвенатора ABI PRISM Model 310 ("Perkin Elmer", США). Молекулярно-генетические исследования проводили в лаборатории отделения детской эндокринологии (зав. — проф. В. Зиппель) детской клиники Университета Христиана Альбрехтса (Киль, Германия).

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

1. Фенотипическая женщина. Кариотип 46,XY. Обратилась в ЭНЦ РАМН в возрасте 26 лет с жалобами на повышение АД, первичную аменорею, отсутствие лобкового и подмышечного оволосения.

Из анамнеза: в возрасте 4 и 11 лет оперирована по поводу паховых грыж (гонады удалены). С 15 лет беспокоят головные боли, повышения АД до 200/120 мм рт. ст. (гипотензивная терапия без эффекта). В 17 лет проведено генетическое обследование: кариотип 46,XY; поставлен диагноз: синдром тестикулярной феминизации (СТФ). В 25 лет перенесла острое нарушение мозгового кровообращения.

Объективно: телосложение астеническое, рост 172 см, масса тела 62 кг, подкожная жировая клетчатка развита слабо. АД 180/130 мм рт. ст. Половое развитие: Таннер II (P2), состояние после эндопротезирования молочных желез. Наружные половые

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	Пациент					
	1	2	3	4	5	6
Кариотип	46, XY	46, XY	46, XY	46, XY	46, XX	46, XY
Фенотип	Женский	Женский	Женский	Женский	Женский	Женский
Возраст на момент диагноза, годы	26	32	34	39	38	24
Начальные проявления	4 года, гонады, при грыжесечении	12 лет, задержка пубертата, СТФ у сестры	5 лет, гонады, при грыжесечении	27 лет, первичная аменорея	25 лет, первичная аменорея	9 лет, гонады, при грыжесечении
Половое развитие по Таннеру	P1, B1	P2, B2	P2, B3	P3, B4	?	P1, B3
АД, мм рт. ст.	200/140	220/140	200/120	200/110	200/110	140/90
Гонады	Удалены	Обе в паховых каналах, 8 мл	Слева удалена, справа в паху, 8 мл	Удалены	Поликистозные яичники (УЗИ)	Удалены
Надпочечники	Выраженная гиперплазия	Выраженная гиперплазия, вторичная аденома	Выраженная гиперплазия, вторичная аденома	Левый удален, справа — гиперплазия, вторичная аденома		Умеренная гиперплазия
Калий в сыворотке, мЕд/л	3,2	3,4	5,0	3,7	ND	4,3

органы сформированы по женскому типу, глубина влагалища 7 см.

Биохимия крови: калий 3,2 ммоль/л (норма 3,6—5,3 ммоль/л), натрий 143 ммоль/л (норма 120—150 ммоль/л).

Гормональное обследование: ФСГ 71,5 Ед/л (норма 1,6—6,6 Ед/л), ЛГ 52,3 Ед/л (норма 3—12 Ед/л), тестостерон 0,35 нг/мл (норма 3,7—9,5 нг/мл), кортикостерон > 87 нг/мл (норма 8,7—19,0 нг/мл), альдостерон 0,31 нг/мл (норма 0,03—0,30 нг/мл), кортизол 34,1 нг/мл (норма 54—236 нг/мл).

Гормоны в моче: свободный кортизол 14,9 нг/мл (норма 43,5—145 нг/мл), ДГА-С 80,3 нг/мл (норма 147—737 нг/мл). УЗИ надпочечников: надпочечники увеличены, объемных образований нет. Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника: остеопороз. Назначена заместительная гормональная терапия дексаметазоном и женскими половыми гормонами. На фоне лечения дексаметазоном (1—0,5 мг/сут) АД стабилизировалось на цифрах 140—150/90—100 мм рт. ст., уровень калия повысился до 4,6—4,9 ммоль/л.

2. Фенотипическая женщина. Кариотип 46,XY. Обратилась в ЭНЦ РАМН в возрасте 32 лет с жалобами на повышение АД, первичную аменорею, скудное лобковое и подмышечное оволосение, боли в паховых областях.

Из анамнеза: имеет здорового брата (женат, имеет сына) и сестру с аналогичными жалобами. В возрасте 12 лет заподозрен диагноз СТФ после того, как аналогичный диагноз был поставлен старшей сестре (случай № 3). С 12 лет периодические повышения АД, с 25 лет АД стабилизировалось на уровне 170—190/110—120 мм рт. ст. с периодическим повышением до 220/140 мм рт. ст. Принимала гипотензивные препараты без эффекта.

Объективно: телосложение евнухоидное, рост 185 см, масса тела 65 кг. АД 170/110 мм рт. ст. Половое развитие: Таннер II (P2), состояние после эндопротезирования молочных желез, скудное подмышечное оволосение. Status genitalis: уrogenитальный синус, мошонкообразные большие половые губы, слепо заканчивающееся влагалище, в паховых областях — гонады объемом 6—8 мл. Биохимия крови: калий 3,4 ммоль/л (норма 3,6—5,3 ммоль/л), натрий 141 ммоль/л (норма 120—150 ммоль/л). УЗИ надпочечников: надпочечники увеличены в размерах (правый — 3,2 × 1,8 см, левый — 3,6 × 2,6 см), оба с закругленными контурами неоднородной структуры, в правом надпочечнике образование размером 2,4 × 1,8 × 1,3 см, изоэхогенное.

УЗИ органов малого таза: матка не определяется. В паховых каналах (в нижней трети) определяются гонады: справа 2,3 × 2,0 × 1,0 см, слева 2,1 × 1,9 × 0,9 см, оба неоднородной структуры, пониженной эхогенности.

Гормональное обследование: ФСГ 57,1 Ед/л (норма 1,6—6,6 Ед/л), ЛГ 52,3 Ед/л (норма 3—12 Ед/л), тестостерон 0,46 нг/мл (норма 3,7—9,5 нг/мл), АКТГ 83 пг/мл (норма 10—60 пг/мл), кортикостерон 88,7 нг/мл (норма 8,7—19 нг/мл), альдостерон 0,25 нг/мл (норма 0,03—0,30 нг/мл), кортизол 68,2 нг/мл (норма 54—236 нг/мл), активность ренина в плазме 0,88 нг/(мл · ч) (норма 1,5—5,7 нг/(мл · ч)).

Лечение: дексаметазон 4—0,5 мг/сут, 1/2 таблетки марвелона. Произведена гонадэктомия. АД стабилизировалось на цифрах 120/70 мм рт. ст., уровень калия в сыворотке 4,8 ммоль/л. При контрольном УЗИ надпочечников: выраженная положительная динамика, объемных образований не выявлено.

Гистологическое исследование: в обеих гонадах небольшие участки образованы скоплениями узких "беспросветных" семенных канальцев, выстланных только незрелыми клетками Сертоли, наблюдается резко выраженная гиперплазия клеток Лейдига, последние лишены липидов (цитоплазматических). Среди скопления клеток Лейдига встречаются облитерированные семенные канальцы с выраженным гиалинозом базальной мембраны. С обеих сторон имеются недоразвитые придатки семенника и гипоплазированные семявыносящие протоки.

3. Фенотипическая женщина. Кариотип 46,XY. Обратилась в ЭНЦ РАМН в возрасте 36 лет.

Сибс пациента № 2. В возрасте 5 лет в ходе операции по поводу паховой грыжи в грыжевом мешке обнаружен тестикул, который был удален. При генетическом обследовании выявлен мужской кариотип и поставлен диагноз СТФ. С 14 лет отмечается повышение АД.

Объективно: телосложение феминное, рост 175 см, масса тела 75 кг. АД 200/110 мм рт. ст. Половое развитие: Таннер II: P2, B3 (нерегулярно проводилось лечение эстрогенами), скудное подмышечное и лобковое оволосение. Status genitalis: уrogenитальный синус, мошонкообразные большие половые губы, слепо заканчивающееся влагалище, в паховых областях: справа — гонада объемом 6—8 мл. Биохимия крови: калий 5,0 ммоль/л (норма 3,6—5,3 ммоль/л), натрий 140 ммоль/л (норма 120—150 ммоль/л). УЗИ надпочечников: правый увеличен (3,4 × 1,3 см), в левом определяется образование размером 2,5 × 1,9 см пониженной эхогенности (вторичная аденома?). УЗИ щитовидной железы: правая доля размером 5,7 × 3,0 × 2,6 см, левая доля 4,6 × 1,7 × 1,4 см, толщина перешейка 0,3 см. Объем 27,7 мл. Структура диффузно неоднородная, небольшое снижение эхогенности: в правой доле в верхнем полюсе определяется образование размером 3,4 × 2,7 × 2,1 см средней эхогенности.

Пункция узла щитовидной железы: высококодифференцированный папиллярный рак. Рекомендована тиреоидэктомия.

Гормональное обследование: ФСГ 46,6 Ед/л (норма 1,6—6,6 Ед/л), ЛГ 40,4 Ед/л (норма 3,0—12,0 Ед/л), тестостерон 0,17 нг/мл (норма 3,7—9,5 нг/мл), свободный Т₄ 19,5 пмоль/л (норма 12—28 пмоль/л), ТТГ 2,5 мЕд/л (норма 0,5—3,5 мЕд/л), пролактин 244 мЕд/л (норма 90—540 мЕд/л), кортикостерон 520 нг/мл (норма 8,7—19,0 нг/мл).

Лечение: дексаметазон 1—0,5 мг/сут. На фоне лечения АД 140/100—125/85 мм рт. ст., уровень калия в сыворотке 5,0—5,2 ммоль/л. Отмечено нарастание уровня мочевины в сыворотке (10,6 ммоль/л при норме 3,2—8,0 ммоль/л) и креатинина (126 мкмоль/л при норме 53—110 мкмоль/л).

4. Фенотипическая женщина. Кариотип 46,XY. Обратилась в ЭНЦ РАМН в возрасте 39 лет с жалобами на повышение АД, первичную

аменорею, скудное лобковое и подмышечное оволосение, приливы.

Из анамнеза: имеет здорового брата (не женат) и сестру (кариотип 46,XX), страдающую первичной аменореей и артериальной гипертензией. С детства фиксируются периодические повышения АД. В возрасте 27 лет обследована по поводу первичной аменореи и недостаточного развития вторичных половых признаков (стадия II по Таннеру). На основании определения мужского кариотипа, обнаружения гонад с двух сторон в половых губах и отсутствия женских внутренних гениталий диагностирован СТФ. Произведена двусторонняя гонадэктомия. Эпизодически получала заместительную терапию эстрогенами. Несмотря на прием гипотензивных препаратов, сохранялась стойкая артериальная гипертензия (до 200/140 мм рт. ст.). В возрасте 36 лет заподозрена "феохромоцитома" и произведена односторонняя адреналэктомия.

Объективно: телосложение феминное, рост 170 см, масса тела 80 кг. АД 180/120 мм рт. ст. Щитовидная железа I степени, неравномерной плотности. Половое развитие: Таннер II (P2, V3), скудное подмышечное оволосение. Status genitalis: слепо заканчивающееся влагалище глубиной 4 см.

Биохимия крови: калий 3,7 ммоль/л (норма 3,6—5,3 ммоль/л), натрий 142 ммоль/л (норма 120—150 ммоль/л).

Гормональное обследование: ФСГ 42,4 Ед/л (норма 1,6—6,6 Ед/л), ЛГ 16,2 Ед/л (норма 3—12 Ед/л), тестостерон 0,37 нг/мл (норма 3,7—9,5 нг/мл), кортикостерон 473 нг/мл (норма 8,7—19 нг/мл), альдостерон 0,32 нг/мл (норма 0,03—0,30 нг/мл), кортизол 93,5 нг/мл (норма 54—236 нг/мл).

УЗИ надпочечников: левый удален, правый увеличен в размерах, гипозохогенное образование диаметром 1,8 см.

УЗИ щитовидной железы: объем 12,2 мл, узловые образования в нижнем полюсе левой доли диаметром 1,2 см.

Пункция узла щитовидной железы: высокодифференцированное образование преимущественно папиллярного строения. Рекомендована тиреоидэктомия. На фоне терапии (дексаметазон 2—0,75 мг/сут, дивина по 1 таблетке в сутки по схеме) АД стабилизировалось на цифрах 130/95 мм рт. ст., уровень калия в сыворотке 5—5,3 ммоль/л, отмечено увеличение концентрации креатинина до 113 мкг/л. При контрольном УЗИ надпочечников отмечена положительная динамика.

5. Фенотипическая женщина. Кариотип 46,XX. Сестра пациента № 4. Возраст 38 лет. В клинике не обследована. Из анамнеза известно, что страдает первичной аменореей и артериальной гипертензией. Наблюдается по месту жительства по поводу гипопункции яичников.

6. Фенотипическая женщина. Кариотип 46,XY. Обратилась в ЭНЦ РАМН в возрасте 24 лет с жалобами на периодическое повышение АД, первичную аменорею, скудное лобковое и подмышечное оволосение.

Из анамнеза: имеет здорового брата (20 лет, не женат). В возрасте 9 лет при операции по поводу паховой грыжи обнаружены гонады, которые были удалены. Поставлен диагноз СТФ, произведена пластика влагалища. С 7 лет эпизодически отмечается повышение АД: как правило, не выше 140/95 мм рт. ст., редко — кризы с повышением АД до

180/120 мм рт. ст. Нерегулярно получает гипотензивные препараты и терапию эстрогенами.

Объективно: телосложение феминное, рост 170 см, масса тела 58 кг. АД 135/95 мм рт. ст. Половое развитие: Таннер III (P1, V3), подмышечное оволосение отсутствует. Status genitalis: состояние после гонадэктомии и кольпопоза.

Гормональное обследование: ФСГ 24,5 Ед/л (норма 1,6—6,6 Ед/л), ЛГ 34,5 Ед/л (норма 3—12 Ед/л), тестостерон 0,52 нг/мл (норма 3,7—9,5 нг/мл), кортикостерон 539 нг/мл (норма 8,7—19,0 нг/мл).

Биохимия крови: калий 4,3 ммоль/л (норма 3,6—5,3 ммоль/л), натрий 143 ммоль/л (норма 120—150 ммоль/л).

УЗИ надпочечников: умеренная диффузная гиперплазия надпочечников.

Лечение: дексаметазон 0,25 мг/сут, антеовин по 1 таблетке в сутки по схеме. АД стабилизировалось на цифрах 120/80 мм рт. ст., уровень калия в сыворотке 4,3—4,5 ммоль/л. При контрольном УЗИ надпочечников отмечена выраженная положительная динамика, объемных образований не выявлено.

Результаты и их обсуждение

Исследование стероидогенеза. У 5 из 6 пациентов (сыворотка у пациента № 5 была недоступна) дефицит P450c17 был заподозрен на основании повышенного базального уровня кортикостерона (см. выше). У пациентов № 2, 3, 4 и 6 стероидный профиль был исследован до и через 60 мин после стимуляции АКТГ (внутривенно, 250 мкг) (табл. 2). У всех обследованных больных отмечалось снижение базальных и (или) стимулированных уровней 17-ОН-прогестерона, 11-дезоксикортизола, кортизола, кортизона, андростендиона и тестостерона, в то

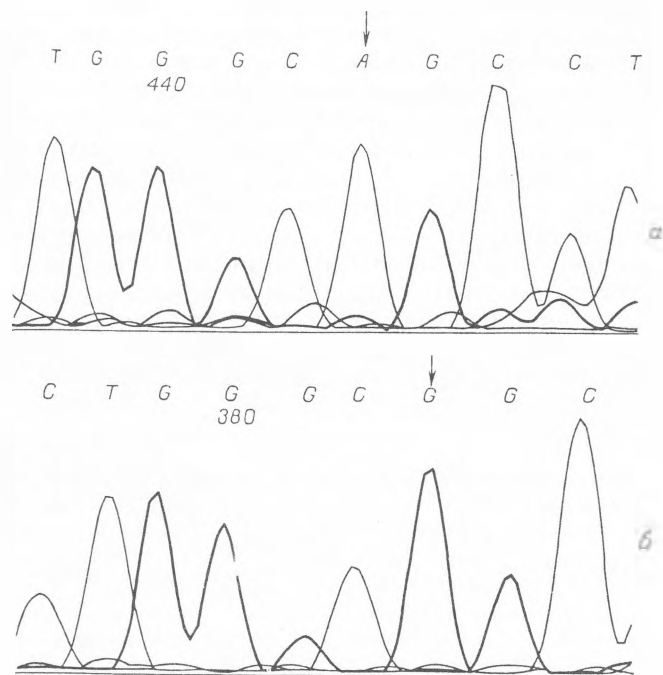


Рис. 2. Фрагмент нуклеотидной последовательности гена CYP17 пациента № 1 (а) и контрольного образца (б). Обнаружена гомозиготная мутация — транзигия G → A в положении 287, приводящая к замене аргинина (CGG) на глутамин (CAG) в кодоне 96.

Результаты мультистероидного анализа плазмы до и после внутривенного введения АКТГ у пациентов № 2, 3, 4 и 6

Стероиды, нг/мл	Норма		Пациент № 2		Пациент № 3		Пациент № 4		Пациент № 6	
	а	б	а	б	а	б	а	б	а	б
Альдостерон	0,02—0,05	0,04—0,20	0,21	0,21	0,17	0,15	0,14	0,12	0,15	0,14
Кортикостерон	1,25—8,28	20,9—75,0	31,8	30,2	22	51,6	23,7	50,3	21,8	52,7
11-ДОК	0,02—0,07	0,09—0,38	2,49	2,49	1,06	1,12	1,28	1,67	0,33	0,25
Прогестерон	0,07—0,32	0,31—0,83	2,85	3,11	1,47	1,53	2,4	1,89	1,64	1,69
17-ОН-Прогестерон	0,62—1,66	1,16—3,25	1,28	1,11	0,74	0,59	0,31	0,24	0,91	1,06
11-Дезоксикортизол	0,27—0,95	1,06—3,43	0,16	0,12	0,08	0,04	0,09	0,13	0,92	0,5
Кортизол	76,7—187,0	153,7—339,0	19	25	20	23	24	19	87	82
Кортизон	16,5—24,0	14,9—25,6	< 1	< 1	< 1	< 1	1	1	2	2
Андростендион	0,6—2,0		0,1				0,01	0,78	0,30	0,17
Тестостерон	2,0—8,0		0,12				0,01	0,33	0,08	0,06

Примечание. а — до введения АКТГ, б — после введения АКТГ.

время как концентрации прогестерона, кортикостерона и 11-ДОК были значительно повышены, что свидетельствовало о сочетанной недостаточности 17 α -гидроксилазы и 17,20-лиазы. Интересно, что у пациента с незначительно выраженной артериальной гипертензией (№ 6) степень повышения 11-ДОК была минимальной. Несмотря на повышение концентраций его предшественников, уровни самого альдостерона после стимуляции АКТГ были в пределах нормы. Последнее отражает особенности регуляции клубочковой зоны коры надпочечников, функция которой определяется прежде всего активностью ренин-ангиотензиновой системы, а не стимулирующим эффектом АКТГ. При дефиците 17 α -гидроксилазы избыточная продукция стероидов с минералокортикоидной активностью (11-ДОК) приводит к подавлению активности ренин-ангиотензиновой системы, что и объясняет нормальный уровень альдостерона.

Молекулярно-генетические исследования. Исследование гена CYP17 было проведено у всех больных (табл. 3). У 1 пациента была выявлена гомозиготная мутация в экзоне 1. В данном случае была обнаружена трансизия G $\rightarrow$ A в положении 287, что привело к замене аргинина (CGG) на глутамин (CAG) в кодоне 96 (рис. 2). У сибсов в семьях II и III (пациенты № 2—5) была выявлена одинаковая мутация в экзоне 6 (нуклеотид 1078), приведшая к замене валина (GTG) на лейцин (TTG) в кодоне 360 (рис. 3). В обеих семьях родители были гетерозиготными носителями данной мутации. Гетерозиготная мутация V360L была также выявлена у здорового сибса в семье II. Наконец, у пациента № 6 была обнаружена составная гетерозиготность по

двум мутациям: в экзоне 6 (замена аргинина на цистеин в кодоне 347) и в экзоне 8 (замена аргинина на цистеин в кодоне 416). Ни одна из обнаруженных мутаций не была опубликована ранее.

Представленные случаи иллюстрируют трудности диагностики дефицита P450c17. Как указано выше, все 5 обследованных нами пациентов с мужским кариотипом первоначально наблюдались с диагнозом СТФ. Действительно, проявления ЛМГ при дефиците P450c17, особенно в допубертатном периоде, практически идентичны таковым при СТФ: для обоих заболеваний характерны мужской кариотип, отсутствие или низкая степень маскулинизации наружных гениталий, отсутствие дериватов мюллеровых протоков, слепо заканчивающееся влагалище. В отличие от СТФ, однако, у больных с сохраненными гонадами при дефиците P450c17 (как у мужчин, так и у женщин) не наблюдается спонтанного увеличения грудных желез на фоне

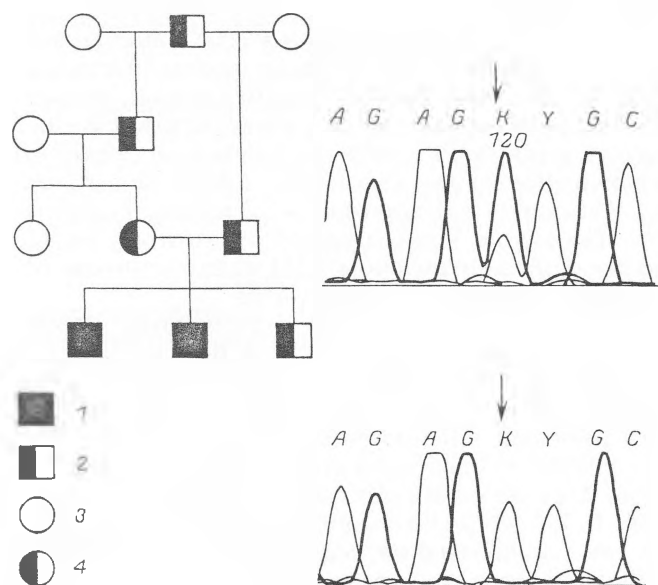


Рис. 3. Родословная семьи II и фрагменты нуклеотидной последовательности гена CYP17 одного из пробандов (пациент № 2) и отца. У обоих сибсов была выявлена мутация в экзоне 6 (нуклеотид 1078), приведшая к замене валина (GTG) на лейцин (TTG) в кодоне 360. Родители и здоровый сибс были гетерозиготными носителями данной мутации.

1 — 46, XY, фенотип женский, гомозиготен по мутации; 2 — 46, XY, фенотип мужской, гетерозиготен по мутации; 3 — 46, XX, фенотип женский; 4 — 46, XX, фенотип женский, гетерозиготен по мутации.

Таблица 3

Характеристика дефектов гена CYP17, выявленных у пациентов с дефицитом P450c17

Семья	Пациент	Изменение нуклеотидов	Экзон	Изменение аминокислоты	Гетерозиготность у членов семьи
I	1	287: CGG $\rightarrow$ CAG	1	R96Q	Не исследована
II	2,3	1078: GTG $\rightarrow$ TTG	6	V360L	Отец, мать, здоровый брат
III	4,5	GTG $\rightarrow$ TTG	6	V360L	Отец и мать
IV	6	1039: CGT $\rightarrow$ TGT	8	R347C	Отец и здоровый брат
		1246: CGT $\rightarrow$ TGT		R416C	