



© Э. К. Айламазян, Е. Л. Соболева,
В. В. Потин, Н. С. Осинковская

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕКЛАССИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

УДК: 616.453-007.61-056.7

■ Неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников является аутосомно-рецессивным наследственным заболеванием. Наиболее частой причиной заболевания является дефицит фермента 21-гидроксилазы. Для диагностики заболевания применяется проба с АКТГ, а также молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене 21-гидроксилазы. Клиническая картина у женщин характеризуется наличием симптомов андрогензависимой дерматит, нарушением репродуктивной функции в виде бесплодия или невынашивания беременности. Лечение больных направлено на уменьшение выраженности симптомов андрогензависимой дерматит или восстановление репродуктивной функции.

■ **Ключевые слова:** неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников; ген 21-гидроксилазы; мутации; проба с АКТГ; беременность; глюкокортикостероиды; комбинированные оральные контрацептивы; ципротерона ацетат.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) — это группа аутосомно-рецессивных наследственных болезней, обусловленных генетическими дефектами ферментов стероидогенеза. Различают следующие формы ВГКН: недостаточность 21-гидроксилазы (классическая и неклассическая формы), недостаточность 11 β -гидроксилазы (классическая и неклассическая формы), недостаточность 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы, недостаточность 17 α -гидроксилазы с недостаточностью 17,20-лиазы или без нее, недостаточность 20,22 десмолазы (липоидная гиперплазия коры надпочечников). Наиболее часто встречается ВГКН, обусловленная недостаточностью фермента 21-гидроксилазы (21-Г). В 1956 году Childs В. и соавт. [25] показали, что ВГКН вследствие дефицита 21-Г может встречаться с одинаковой частотой у сибсов обоих полов, при этом их родители были здоровы. Было сделано заключение, что это наследственное заболевание, которое передается по аутосомно-рецессивному типу, т. е. родители больного ребенка являются гетерозиготными носителями, а сам ребенок — гомозиготой по мутантному гену, который ответственен за это заболевание. В то время частота носительства мутантного гена была подсчитана как 1:125 человек, в 1988 году — как 1:50. Таким образом, вероятность того, что у двух гетерозигот будет больной ребенок (гомозигота) составляет 1:4. В 1977–78 годах Levine L. S. и Dupont В. [26, 36] изучили локус HLA (hystocompatibility locus antigen) у больных, их здоровых сибсов и родителей. Было обнаружено, что дефицит 21-Г был тесно связан с HLA гаплотипом. Другое интересное наблюдение состояло в том, что дефицит 21-Г может быть связан не только с наличием продуктов экспрессии генов комплекса HLA I и II класса, но и III класса (фактор Vf, комплемент C2, комплемент C4A и C4B) [27]. Данные исследования показали, что ген, ответственный за дефицит 21-Г, локализован на коротком плече 6-й хромосомы в локусе 6p21.3 [36, 61]. Схема локуса 6p21.3 представлена на рисунке 1. В данном локусе идентифицированы два tandemно расположенных гена — функционально активный ген *CYP21A2* и псевдоген — *CYP21A1P*. Ген и псевдоген разделены последовательностью нуклеотидов, кодирующей ген четвертого компонента комплемента C4B. Оба гена состоят из 10 экзонов, имеют длину 3,4 тысяч пар оснований и отличаются друг от друга только по 87 нуклеотидам. Псевдоген является неактивным вследствие делеции в 3-м экзоне, инсерции со сдвигом рамки считывания в 7-м экзоне и нонсенс-мутаций — в 8-м экзоне [47]. Наличие рядом с активным геном гомологичной ДНК-последовательности может приводить к нарушению спа-

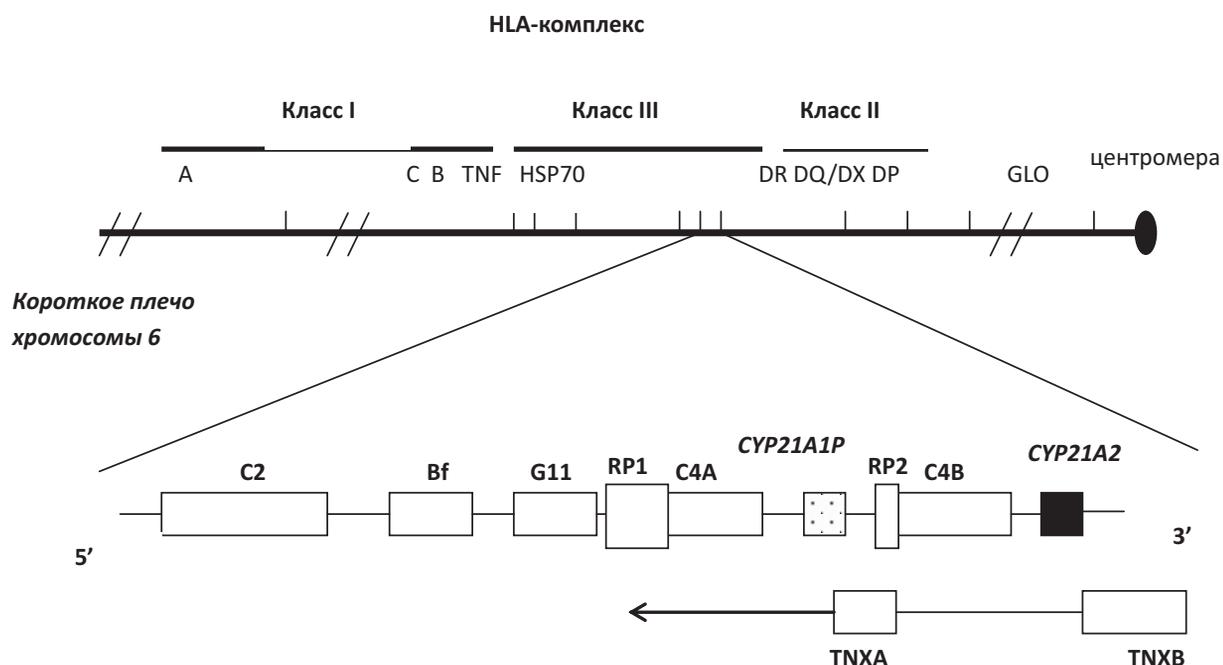


Рис. 1. Схема локуса 6p21.3

ривания гомологичных хромосом в мейозе и, как следствие этого, либо к конверсии генов (перемещение фрагмента одного гена на другой), либо к делеции части смыслового гена и образованию «химерных» конструкций ген-псевдоген. В настоящее время известны 127 различных нарушений в этом гене, обуславливающих развитие недостаточности 21-Г. Около 20% нарушений приходится на крупные делеции и большие генные конверсии, а на долю точечных мутаций в различных вариантах, которые чаще всего являются результатом генных конверсий — 75%. Тем не менее, наиболее часто встречающимися считаются приблизительно 9–12 мутаций. Исследование гена 21-Г на 9 наиболее частых мутаций и делецию гена позволяет выявлять 70–85% всех больных и носителей при сольтеряющей (СТФ) и простой вирильной (ПФ) форме заболевания [8]. При отсутствии в гене наиболее распространенных мутаций, или если был найден только один мутантный аллель, целесообразно проведение секвенирования гена 21-Г.

Активность фермента 21-Г зависит от качества мутации гена, который осуществляет синтез фермента. Так как у каждого индивида имеется 2 аллеля гена 21-Г, активность гена 21-Г является суммой активности ферментов, синтезируемых этими аллелями. В зависимости от степени выраженности недостаточности фермента различают классическую и неклассическую формы (НФ) заболевания. Классическая форма ВГКН подразделяется на сольтеряющую форму и простую вирильную формы, а неклассическая — на мяг-

кую (стертую) и латентную формы. Большинство мутаций связано с сольтеряющей и простой вирильной формами и приводят к снижению функциональной активности фермента до 0–5% [49]. При НФ ВГКН происходит снижение активности фермента до 50–80%. При СФ чаще встречаются делеции и крупные генные конверсии. Мутация сплайсинга в интроне 2 (i2splice) встречается как при ПФ, так и при СФ, мутация $Pe-172 \rightarrow Asn$ (I172N) в 4 экзоне характерна для пациентов с ПФ и мутации $Val-281 \rightarrow Leu$ (V281L) в 7 экзоне и $Pro-30 \rightarrow Leu$ (P30L) в 1 экзоне являются типичными при НФ недостаточности 21-Г [8]. Так как недостаточность 21-Г является аутосомно-рецессивным заболеванием, фенотип пациента будет отражать менее тяжелую из двух имеющихся мутаций.

Классическая форма ВГКН

ВГКН в 95% случаев является результатом дефицита фермента 21-Г, под влиянием которого происходит превращение прогестерона в дезоксикортикостерон и 17-ОНП в 11-дезоксикортизол. Полная потеря активности данным ферментом ведет к невозможности превращения прогестерона в дезоксикортикостерон, что приводит к дефициту альдостерона. Это приводит к нарушению функции почек и нарушению водно-электролитного баланса. В отсутствие альдостерона почки не способны удерживать натрий, что ведет к гипонатриемии. Начинается накопление калия, что приводит к гипонатриемии, гиперкалиемии, ацидозу, гипотензии, шоку, кардиоваскулярному коллапсу

и смерти. Данные нарушения характерны для СФ ВГКН. Кроме того, дефицит 21-Г ведет к нарушению синтеза глюкокортикостероидов. Нарушение превращения 17-ОНП в 11-дезоксикортизол приводит к дефициту глюкокортикостероидов. Гипокортицизм может проявляться уже в антенатальном периоде. Низкая концентрация кортизола у плода приводит к увеличению секреции адренкортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом. В итоге происходит повышение секреции гормонов выше ферментного блока, особенно 17-ОНП. Кроме того, гиперпродукция АКТГ стимулирует развитие гиперплазии коры надпочечников.

При внутриутробном развитии у плодов женского пола под влиянием высокого уровня адреналовых андрогенов в крови происходит нарушение нормальной дифференцировки наружных половых органов, что ведет (с 7–8 недель гестации) к развитию наружных гениталий по мужскому типу [48]. Степень вирилизации зависит от выраженности ферментативного дефекта и варьирует в широких пределах, в связи с чем при рождении пол ребенка может быть ошибочно определен как мужской. При этом внутренние половые органы развиты правильно. Это может быть связано с тем, что у плодов женского пола отсутствует фактор регрессии мюллеровых протоков, поэтому даже при избытке андрогенов мюллеровы протоки нормально дифференцируются в матку и фаллопиевы трубы. В случае отсутствия ранней диагностики СФ развивается острая надпочечниковая недостаточность, являющаяся причиной высокой смертности таких детей в ранний постнатальный период. В настоящее время более чем в 30 странах мира внедрена программа неонатального скрининга дефицита 21-Г для ранней доклинической диагностики ВГКН. Это позволяет своевременно начинать лечение и предотвращать серьезную угрозу для жизни новорожденного. В России неонатальный скрининг 21-гидроксилазной недостаточности повсеместно внедрен с июня 2006 года.

Простая вирильная форма связана с частичной недостаточностью 21-Г, что приводит к гиперандрогемии, но при этом нет синдрома потери соли. Сохранение 1% активности фермента 21-Г предотвращает развитие признаков потери соли. Синтез кортизола снижен, но при этом наблюдается компенсация функции коры надпочечников в результате повышения секреции АКТГ, т. е. уровень кортизола в крови снижен незначительно или определяется на нижней границе нормы. При отсутствии своевременно поставленного диагноза и начатого лечения, начиная с 3–5 лет, под влиянием избытка андрогенов, начинается преждевременное половое созревание по гетеросексуальному

типу, первым признаком которого является преждевременное аденоархе. Как правило, уже в 2–5 лет появляется лобковое оволосение, несколько позже — подмышечное оволосение [4]. Развития молочных желез не происходит, появляется гирсутизм, нет месячных, половое оволосение формируется по мужскому типу, появляются гирсутизм, вульгарные угри, мужской тип телосложения. Известны случаи воспитания таких девочек, как мальчиков. Костный возраст значительно опережает паспортный, и в 15–16 лет соответствует 22–23 годам, в связи с чем больные в итоге имеют низкий рост. Своевременная диагностика и рано начатое лечение позволяют избежать тяжелых осложнений, вызванных гиперандрогемией.

В связи с нарушением развития наружных половых органов у девочек, около 94% больных с классической формой ВГКН проводится коррекция наружных половых органов. Больные с классической формой заболевания нуждаются в пожизненной заместительной терапии глюкокортикостероидными препаратами. Чаще всего больные СФ получают комбинированную терапию: глюкокортикостероидные препараты в сочетании с минералокортикоидными препаратами, в то время как при ПФ достаточно применять заместительную терапию глюкокортикостероидами.

НФ ВГКН в 90–95% случаев является результатом дефицита фермента 21-гидроксилазы. НФ ВГКН связана с неполным дефектом 21-Г. Частота НФ широко варьирует в различных этнических группах и составляет среди европейцев 1:1000, а в гетерогенной популяции Нью-Йорка — 1:100 человек [52]. Наибольшая частота заболевания отмечается среди евреев-ашкенази (1:27). Высокая частота зарегистрирована также в Испании (1:40), в Югославии — 1:50 и в Италии — 1:300. Общепопуляционная частота колеблется от 0,6% до 9% [62]. Частота встречаемости НФ ВГКН среди женщин с гиперандрогемией составляет 1–10% [18, 50].

Первое описание мутации, специфической для НФ ВГКН — V281L, было сделано Speiser P. W. с соавт. в 1988 году у евреев-ашкенази [59]. Примерно 90% больных НФ имеют одну или более мутаций в гене 21-Г, указанных в таблице 1. Несмотря на то, что НФ ВГКН рассматривается как гомозиготное рецессивное состояние, в большинстве случаев одинаковая мутация не повреждает оба аллеля гена 21-Г. У больных НФ ВГКН могут встречаться как точечные мутации в гене 21-Г, которые приводят к замене одной аминокислоты: V281L, P453S, P30L, так и тяжелые мутации, например делеция гена (delA2), однако в этом случае они выявляются в гетерозиготном

Таблица 1

Мутации, наиболее часто встречающиеся при НФ ВГКН

Мутации	Расположение в гене 21-Г	% активности 21-Г	% встречаемости мутации
Val281Leu	7 экзон	50	59
Pro453Ser	10 экзон	50	23,1
Pro30Leu	1 экзон	50	10,3
Arg339His	8 экзон	50	7,6

носителем или в компаунде с более «легкими» точечными мутациями. От 1/2 до 2/3 больных имеют на одном аллеле тяжелую мутацию и на другом — легкую [43]. Наиболее часто обнаруживается мутация V281L в 7 экзоне, которая встречается в 70% хромосом у больных, имеющих НФ ВГКН [14, 38]. Данная мутация представляет собой дупликацию, которая снижает активность энзима до 30–60% [61] и в гомозиготном состоянии обуславливает легкую форму НФ ВГКН [7]. При гетерозиготном носительстве активность энзима составляет 50%, что и обуславливает крайне стертую клиническую картину заболевания. Также для НФ ВГКН характерными являются следующие мутации — P30L в 1 экзоне, V281L в 7 экзоне и Pro-453 → Ser (P453S) в 10 экзоне [14].

Диагностика НФ ВГКН

Диагностика НФ основывается на данных клинической картины и определения уровня андрогенов в крови, проведении пробы с АКТГ [3, 9, 16, 31, 55]. Azziz R. и соавт. [17] не рекомендуют проведение пробы с АКТГ как скрининг. Данные авторы считают, что базальный уровень 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) в крови (взятие крови должно проводиться в ранние утренние часы в фолликулярную фазу менструального цикла) менее 6 нмоль/л свидетельствует об отсутствии НФ ВГКН, если же уровень 17-ОНП в крови выше 6 нмоль/л, то это является показанием к проведению пробы с АКТГ. Базальный уровень 17-ОНП в крови выше 15 нмоль/л свидетельствует о наличии заболевания и не требует проведения пробы с АКТГ [28]. Dewailly L. и соавт. [32] рекомендуют определять базальный уровень 17-ОНП в крови всех больных с симптомами андрогенизации и у больных, у которых были указания на преждевременное пубархе. Применять пробу с АКТГ данные авторы рекомендуют только в том случае, когда базальный уровень 17-ОНП в крови колеблется от 6 до 12 нмоль/л. По данным Rumsby G. и соавт. [37], не всегда уровень 17-ОНП в крови ниже 6 нмоль/л позволяет снять диагноз НФ ВГКН. В данном исследовании было показано, что базальные уровни 17-ОНП в крови были сходными между контролем, облигатными гетерозиготами по классической форме ВГКН и

больными НФ ВГКН. При изучении спектра мутаций у больных НФ было обнаружено, что мутация V281L была выявлена на 14 из 30 аллелей (46%), но только у 3 из 15 больных в гомозиготном состоянии. Мутация P30L была найдена в 3 из 30 аллелей (10%). Не было выявлено мутаций у 4 больных (13%). При уровне стимулированного 17-ОНП более 30 нмоль/л устанавливается НФ ВГКН, при этом у большинства больных его уровень выше 45 нмоль/л. Большинство авторов считают [6, 11, 16, 31, 42, 58], что повышение стимулированного уровня 17-ОНП в крови выше 30 нмоль/л указывает на наличие НФ ВГКН. В зарубежных работах приводятся данные о так называемой «короткой» пробе с АКТГ, когда вводится синактен короткого действия и оценка уровня 17-ОНП в крови осуществляется через 1 час после в/в введения 250 мкг препарата. В нашей стране применяется проба с АКТГ пролонгированного действия (1 мг синактен-депо), ввиду отсутствия препарата АКТГ короткого действия. В связи с этим возникают трудности в интерпретации полученных результатов. В работе Дзенис И. Г. [4] для оценки пробы с АКТГ было предложено использование дискриминантной функции с использованием базального и стимулированного уровня 17-ОНП и кортизола в крови:

$$D = 0,052 \times [X1] + 0,05 \times [X2] - 0,018 \times [X3].$$

Человек считался носителем НФ ВГКН в случае, когда $D > 0,069$. На основании проведенного исследования чувствительность выявления гетерозиготных носителей из популяции составила 85%. Однако носительство подтверждали с помощью НЛА-типирования, что не является доказательством наличия ВГКН. Данная формула была широко внедрена в практическую работу, однако в дальнейшем возникли сомнения в ее диагностической ценности. В настоящее время она практически не используется. В работе Храмовой Е. В. [12], был сделан вывод о том, что наиболее эффективным методом диагностики НФ ВГКН следует считать проведение стимуляционной пробы с синтетическим аналогом АКТГ продленного действия. Стимулированный уровень 17-ОНП более 50 нмоль/л в 80% случаев подтверждается наличием дефекта в гене 21-Г и может рассматриваться в качестве значимого критерия диагности-

ки заболевания. Так как в большинстве случаев проводят исследование гена 21-Г только на 10–12 наиболее часто встречающихся мутаций, то у части больных НФ ВГКН можно не обнаружить наличие мутаций [9]. Поэтому только комплексная оценка гормональных показателей и результатов молекулярно-генетического анализа позволяет устанавливать наличие НФ ВГКН.

Клиническая картина НФ ВГКН

НФ является легкой формой ВГКН и преимущественно проявляется в пубертатном и постпубертатном возрасте. При НФ ВГКН при рождении новорожденные женского пола имеют нормальные гениталии. У больных НФ ВГКН достаточно часто (21,4%) наблюдается преждевременное пубархе [32, 42, 64], опережение костного возраста, ускоренный рост с последующей задержкой роста в пубертатном возрасте и низкорослость у взрослых [39, 43, 64]. В подростковом возрасте появляются симптомы андрогенизации: вульгарная сыпь [17, 23], прогрессирующий гирсутизм с подросткового возраста до взрослого состояния [51], фронтальное облысение [43, 45]. Тяжелая форма угревой сыпи (в виде кист и узлов), рефрактерная к антибиотикам и ретиноидам, может быть связана с НФ ВГКН [15]. В настоящее время очень мало работ посвящено больным мужского пола с НФ ВГКН. Как правило, у мужчин сперматогенез не нарушен [22]. Однако у некоторых мужчин неклассическая форма может проявляться низким ростом, олигоспермией и снижением фертильности [22, 56]. У женщин возраст наступления менархе не отличается от популяционного [54]. При НФ ВГКН может быть нарушение функции яичников в виде ановуляции, приводящей к бесплодию [4, 44, 52]. При НФ ВГКН может быть нарушение репродуктивной функции в виде невынашивания беременности (до 25%), частота которого достоверно снижается после лечения [55], нерегулярный менструальный цикл, могут быть поликистозные яичники [52]. В настоящее время нет больших исследований, посвященных частоте встречаемости НФ ВГКН среди больных с установленным ранее диагнозом СПЯ. Заболевания имеют сходную клиническую картину и гормональные параметры. По данным одних авторов [50], поликистозные яичники наблюдаются у 40–50% больных с НФ ВГКН. Другие авторы [53] считают, что поликистозные яичники у женщин с НФ ВГКН встречаются не чаще, чем в общей популяции. Причиной бесплодия при НФ ВГКН чаще является нарушение овуляции, а хроническая гиперандрогенемия — вторична [19]. В то же время состояние репродуктивной системы у женщин с латентной формой заболевания прак-

тически не исследовано. Это можно объяснить тем, что эта форма, как правило, обнаруживается случайно при обследовании среди здоровых семей, в которых есть один ребенок с классической формой ВГКН. Латентная форма заболевания впервые описана в 1980 г. [28]. Значительную группу представляют гетерозиготы. Практически эти лица считаются здоровыми, и они обнаруживаются в семьях, где родился ребенок с классической формой ВГКН. Клиническим аспектам гетерозиготного носительства внимания почти не уделялось. Azziz R. и Owerbach D. [20] при обследовании 22 больных с гирсутизмом или гиперандрогемией, сопровождающейся нарушением менструального цикла, выявили подъем 17-ОНП после введения АКТГ более 30 нмоль/л у 8 из них. При этом у шести из этих восьми больных были обнаружены мутации в гене 21-Г. Было сделано заключение, что большинство гиперандрогенных женщин с чрезмерным повышением 17-ОНП в крови на фоне пробы с АКТГ являются гетерозиготами. При дальнейших исследованиях было показано, что носители мутаций в гене 21-Г имеют повышенный риск гиперандрогемии и этот риск коррелирует с генотипом. Носители мутации V281L имеют более высокий риск развития симптомов андрогенизации, чем носители других мутаций [39]. В работе Blanche H. и соавт. [33] при изучении мутаций в гене 21-Г у 69 гиперандрогенных женщин было обнаружено, что изменения хотя бы в одном аллеле были идентифицированы у 55 из них. Гетерозиготное носительство мутаций, характерных для НФ ВГКН: V282L и P454S было обнаружено в 68% и 7% пострадавших аллелей соответственно, в то время как мутации, отвечающие за развитие тяжелых форм ВГКН, были выявлены в 27% аллелей. Witchel S. F. и Lee P. A. [63] показали, что нормальный ответ 17-ОНП на введение АКТГ не исключает наличие дефицита 21-Г. Было сделано заключение, что молекулярный анализ является более надежным методом определения гетерозигот. Escobar-Morreale H. F. и соавт. [60] показали, что ответ 17-ОНП на АКТГ не является диагностически значимым для носителей дефекта 21-Г. Наличие в генотипе мутантных аллелей гена 21-Г всегда сопровождается повреждением функции коры надпочечников, которая у женщин может проявляться в виде нарушений репродуктивной функции. Поэтому женщин — гетерозиготных носителей мутантных аллелей гена 21-Г следует относить к группе высокого риска по возникновению осложнений в системе репродукции, особенно в период ее становления и при беременности [4]. В случае если женщина является гетерозиготой по «тяжелой» мутации, при планировании бе-

ременности необходимо проводить исследование гена 21-Г и у супруга [31]. При наличии мутаций и у него, необходимо при наступлении беременности проводить пренатальную диагностику для исключения классической формы ВГКН у плода.

Лечение больных НФ ВГКН

Лечение больных НФ ВГКН должно проводиться дифференцировано, в зависимости от жалоб больных. При лечении бесплодия у мужчин применяются глюкокортикостероидные препараты, на фоне патогенетической терапии у них происходит нормализация сперматогенеза и восстановление фертильности [22, 56, 57]. У женщин в случае нарушения репродуктивной функции в виде невынашивания беременности или бесплодия следует применять патогенетические методы лечения — терапию глюкокортикостероидными препаратами [42, 52]. При отсутствии восстановления овуляторного менструального цикла возможно проведение индукции овуляции кломифена цитратом на фоне продолжающегося приема глюкокортикостероидов [2]. Применение глюкокортикостероидов на этапе планирования беременности приводит к снижению частоты невынашивания беременности [35, 55]. Подбор дозы препарата осуществляется по уровню 17-ОНП в крови и по восстановлению овуляторного цикла. В отношении тактики ведения беременности у больных НФ ВГКН нет единой точки зрения. Отечественные авторы [1, 5, 11] считают, что применение глюкокортикостероидов следует продолжать при наступлении беременности, однако не дексаметазоном, а теми глюкокортикостероидными препаратами (преднизолон, метипред), которые не проникают через плацентарный барьер. При этом прием глюкокортикостероидов рекомендуется на протяжении всей беременности. В то же время согласно данным, представленным зарубежными исследователями [34, 55], применение глюкокортикостероидов во время беременности не снижает частоту невынашивания, в то время как применение данной группы препаратов на этапе планирования беременности приводит к снижению частоты невынашивания. В работе Moran C. и соавт. [55] было проанализировано 203 беременности у 101 женщины с НФ ВГКН. До установления диагноза (по пробе с АКТГ) самопроизвольные выкидыши были отмечены у 25,4%, в то время как у больных с установленным диагнозом, получавшим патогенетическую терапию на этапе планирования беременности, самопроизвольные выкидыши наблюдались лишь у 6,2%. Применение глюкокортикостероидов во время беременности не увеличивало процент пролонгированных беременностей. Среди

родившихся детей классическая форма ВГКН была диагностирована у 2,5% и НФ — у 14,8%, тогда как большинство женщин имели только один аллель гена 21-Г с идентифицированной мутацией. Полученные в этой работе данные еще раз указывают на необходимость молекулярно-генетического обследования как матерей, так и отцов. До настоящего времени в России вопрос о применении глюкокортикостероидов решается уже при наступившей беременности, причем показанием к назначению лечения является повышенный уровень в крови 17-ОНП или ДЭА-С. В то же время в работе Храмовой Е. Б. [12] на большом клиническом материале было показано, что метод диагностики неклассической формы недостаточности 21-Г во время беременности по уровню ДЭА-С и 17-ОНП в крови, определяемых в рамках селективного скрининга беременных женщин, обладает низкой специфичностью. Определение концентрации ДГЭА-С в референтном интервале, предлагаемом в настоящее время производителями тест-систем (0,2–1,2 мкг/мл), и интерпретация результатов без учета сроков гестации и возраста беременной женщины являются причиной гипердиагностики неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы у 24,8% в общей популяции беременных и необоснованного назначения супрессивной глюкокортикостероидной терапии.

Медикаментозная терапия гирсутизма включает в себя комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и антиандрогены. До настоящего времени препаратами первой линии для лечения гирсутизма являются КОК, в состав которых входит гестаген, обладающий антиандрогенным действием [9, 42]. При выраженном гирсутизме применяется сочетание КОК с антиандрогеном — 10 мг ципротерона ацетата [42]. Возможно применение спиронолактона, однако препарат не снижает секрецию андрогенов надпочечниками [24]. Терапия глюкокортикостероидами, по данным одних авторов [1, 13, 43, 52] ведет к уменьшению гирсутизма, в то время как другие исследователи не нашли изменения выраженности гирсутизма [10, 29, 42]. В представленных в последние годы обзорах литературы [21, 24, 46], обобщающих данные мировых исследований, глюкокортикостероиды даже не рассматриваются как метод лечения гирсутизма. В то же время часть отечественных авторов рекомендуют применение глюкокортикостероидов для лечения гирсутизма даже во время беременности [13]. При НФ ВГКН нет нарушения секреции кортизола, поэтому эти больные не нуждаются в постоянной терапии глюкокортикостероидами, а также до и во время любых оперативных вмешательств. Больные НФ ВГКН, не имеющие симптомов заболевания,

не нуждаются в терапии глюкокортикостероидами [13, 42].

Литература

1. *Башмакова Н. В., Дерябина Е. Г.* Неклассическая врожденная дисфункция коры надпочечников в практике акушера-гинеколога // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2005. — Т. 5, № 3. — С. 14–18.
2. *Глазкова О. И.* Оптимизация диагностики и лечения бесплодия у пациенток с хронической ановуляцией и гиперандрогенией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
3. *Гончаров Н. П., Колесникова Г. С.* Биохимические маркеры врожденной дисфункции коры надпочечников и нарушений стероидогенеза // Проблемы эндокринологии. — 2007. — № 1. — С. 30–33.
4. *Дзенис И. Г.* Современные пути диагностики и профилактики наследственной недостаточности 21-гидроксилазы: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. — М., 1995. — 53 с.
5. *Качалина Т. С.* Гиперандрогения и невынашивание беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2004. — № 3. — С. 61–63.
6. Неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников (этиология, патогенез, диагностика) / Е. Л. Соболева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Т. LV, вып. 2. — С. 53–57.
7. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников у девочек-подростков / Е. В. Панфилова [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2006. — Т. 52, № 5. — С. 26–31.
8. *Осиновская Н. С.* Молекулярно-генетический анализ недостаточности 21-гидроксилазы при врожденной гиперплазии коры надпочечников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2007.
9. *Соболева Е. Л., Потин В. В., Тарасова М. А.* Гирсутизм: пособие для врачей / ред. Э. К. Айламазян. — СПб., 2007. — 50 с.
10. *Соболева Е. Л.* Диагностика и патогенетическая терапия неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников // Журнал акушерства и женских болезней. — 2008. — Т. LVII, вып. 4. — С. 108–113.
11. Скрининг неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников / Е. И. Манухина [и др.] // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». — М., 2010. — С. 443–444.
12. *Храмова Е. В.* Эпидемиология, скрининг, диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Тюмень, 2007. — 45 с.
13. *Чагай Н. Б., Фадеев В. В.* Сложности дифференциальной диагностики и терапии неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников у пациенток репродуктивного возраста // Проблемы репродукции. — 2009. — № 3. — С. 93–98.
14. A segregation and linkage study of classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency / S. L. Sherman [et al.] // Am. J. Hum. Genet. — 1988. — Vol. 42. — P. 830–838.
15. Adrenal androgen hyperresponsiveness to adrenocorticotropin in women with acne and/or hirsutism: adrenal enzyme defects and exaggerated adrenarhe / A. Lucky [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 62. — P. 840–848.
16. Adrenocortical hyperresponsivity to adrenocorticotrophic hormone: a mechanism favoring the normal production of cortisol in 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia / R. Huerta [et al.] // Fertil. Steril. — 2000. — Vol. 74, N2. — P. 329–334.
17. Androgen excess in cystic acne / S. Marynick [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1983. — Vol. 308. — P. 981–986.
18. *Azziz R., Zacur H. A.* 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 69, N 3. — P. 577–584.
19. *Azziz R., Dewailly D., Owerbach D.* Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78, N 4. — P. 810–815.
20. *Azziz R., Owerbach D.* Molecular abnormalities of the 21-hydroxylase gene in hyperandrogenic women with an exaggerated 17-hydroxyprogesterone response to short-term adrenal stimulation // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 172, N3. — P. 914–918.
21. *Brodell L. A., Mercurio M. G.* Hirsutism: diagnosis and management // Gender. Medicine. — 2010. — Vol. 7, N2. — P. 79–87.
22. *Cabrera M., Vogiatzi M., New M. I.* Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 3070–3080.
23. Carrier status for steroid 21-hydroxylase deficiency is only one factor in the variable phenotype of acne / L. S. Ostlere [et al.] // Clin. Endocrinol. — 1998. — Vol. 48, N2. — P. 209–215.
24. *Castelo-Branco C., Cancelo M. J.* Comprehensive clinical management of hirsutism // Gynec. Endocr. — 2010. — Vol. 26, N7. — P. 484–493.
25. *Childs B., Grumbach M. M., Van Wyk J. J.* Virilizing adrenal hyperplasia: a genetic and hormonal study // J. Clin. Invest. — 1956. — Vol. 35. — P. 213.
26. Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) / B. Dupont [et al.] // Lancet. — 1977. — Vol. 2. — P. 1309–1312.
27. Complement C4 allotypes in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Further evidence for different allelic variants at the 21-hydroxylase locus / G. J. O'Neill [et al.] // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1982. — Vol. 23, N2. — P. 312–322.
28. Cryptic 21-hydroxylase deficiency in families of patients with classical congenital adrenal hyperplasia / L. S. Levine [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 51, N6. — P. 1316–1324.
29. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia / P. Spritzer [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 70, N 3. — P. 642–646.
30. *Dacou-Voutetakis C., Dracohoulou M.* High incidence of molecular defects of the CYP21 gene in patients with premature pubarche // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 1570–1574.

31. *Dacou-Voutetakis C., Dracohoulou M.* Non-classical congenital adrenal hyperplasia // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* — 2006. — Vol. 3, suppl. 1. — P. 195–197.
32. *Dewailly D.* Nonclassic 21-hydroxylase deficiency // *Semin. Reprod. Med.* — 2002. — Vol. 20, N 3. — P. 243–248.
33. Exhaustive screening of the 21-hydroxylase gene in a population of hyperandrogenic women / H. Blanche [et al.] // *Hum. Genet.* — 1997. — Vol. 101, N 1. — P. 56–60.
34. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency / S. Feldman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 74, N3. — P. 635–639.
35. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency / M. Bidet [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95, N3. — P. 1182–1190.
36. Genetic mapping of the 21-hydroxylase-deficiency gene within the HLA linkage group / L. S. Levine [et al.] // *New. Eng. J. Med.* — 1978. — Vol. 299, N 17. — P. 911–915.
37. Genotype-phenotype analysis in late onset 21-hydroxylase deficiency in comparison to the classical form / G. Rumsby [et al.] // *Clin. Endocr.* — 1988. — Vol. 48. — P. 707–711.
38. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency / P. W. Speiser [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 1985. — Vol. 37. — P. 650–667.
39. Hyperandrogenism in carriers of CYP21 mutations: the role of genotype / O. Admoni [et al.] // *Clin. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 64, N6. — P. 645–651.
40. Isolated precocious pubarche: an approach / R. Balducci [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 79. — P. 582–589.
41. *Jaaskelainen J., Voutilainen R.* Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height // *Pediatr Res.* — 1977. — Vol. 41. — P. 30–33.
42. *Kelestimur F.* Non-classic congenital adrenal hyperplasia // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* — 2006. — Vol. 3, suppl. 1. — P. 451–454.
43. *Lin-Su K., Nimkarn S., New M. I.* Congenital adrenal hyperplasia in adolescents: diagnosis and management // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2008. — Vol. 1135. — P. 95–98.
44. *London D.* The consequences of hyperandrogenism in young women // *J. R. Soc. Med.* — 1987. — Vol. 80. — P. 741–745.
45. *Ludwig E.* Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex // *Br. J. Dermatol.* — 1977. — Vol. 97. — P. 247–254.
46. *Lumachi F., Basso S. M. M.* Medical treatment of hirsutism in women // *Curr. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 17. — P. 2530–2538.
47. *Migeon C. J., Donohoue P. A.* Congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1991. — Vol. 20, N2. — P. 277–296.
48. *Miller W. L., Levine L. S.* Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia // *J. Pediatr.* — 1987. — Vol. 111. — P. 1–17.
49. *Miller W. L.* Clinical review 54 genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 78, N2. — P. 241–246.
50. *Moran C., Azziz R.* 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia: the great pretender // *Semin. Reprod. Med.* — 2003. — Vol. 21, N3. — P. 295–230.
51. *Moran C.* Nonclassic adrenal hyperplasia // *Fertil. Steril.* — 2006. — Vol. 86, suppl. 1. — P. S3.
52. *New M. I.* Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, N 11. — P. 4205–4214.
53. Prevalence of ovarian adrenal rest tumors and polycystic ovaries in females with congenital adrenal hyperplasia: results of ultrasonography and MR imaging / N. M. Stikkelbroeck [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2004. — Vol. 14. — P. 1802–1806.
54. Puberty and fertility in congenital adrenal hyperplasia / B. J. Otten [et al.] // *Endocr. Dev.* — 2005. — Vol. 8. — P. 54–66.
55. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia / C. Moran [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, N9. — P. 3451–3456.
56. Reversible infertility, pharmaceutical and spontaneous, in a male with late onset congenital adrenal hyperplasia, due to 21-hydroxylase deficiency / Kalachanis I. [et al.] // *Arch. Androl.* — 2002. — Vol. 48, N 1. — P. 37–41.
57. Reversible male infertility in late onset congenital adrenal hyperplasia / Augarten A. [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* — 1991. — Vol. 14. — P. 237–240.
58. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study / R. Azziz [at al.] // *Fertil. Steril.* — 1999. — Vol. 72, N5. — P. 915–925.
59. The presence of the 21-hydroxylase deficiency carrier status in hirsute women: phenotype-genotype correlations / H. F. Escobar-Morreale [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1999. — Vol. 72, N4. — P. 629–638.
60. *Tissue-Luna, M.* Determination of functional effects of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus / M. Tissue-Luna, P. Traktman, P. C. White // *J. Biol. Chem.* — 1990. — Vol. 265. — P. 20916–20922.
61. *White P. C.* Genetic basis of endocrine disease 2: congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 71. — P. 6–11.
62. *Witchel S. F., Lee P. A.* Identification of heterozygotic carriers of 21-hydroxylase deficiency: sensitivity of ACTH stimulation tests // *Am. J. Med. Genet.* — 1998. — Vol. 76, N4. — P. 337–342.
63. *Young M., Ribeiro J., Hughes I.* Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia // *Arch. Dis. Child.* — 1989. — Vol. 64. — P. 1554–1558.

Статья представлена М. А. Тарасовой,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NON-CLASSICAL FORM OF CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA (REVIEW)

Aylamazyan E. K., Soboleva E. L., Potin V. V., Osinovskaya N. S.

■ **Summary:** Non-classical form of congenital adrenal hyperplasia is autosomal recessive hereditary disease. The most often cause of disease is deficiency 21-hydroxylase. ACTH stimulation tests and molecular genetic analysis are used to diagnostic. Clinical picture is characterized by the presence of symptoms of androgenization, reproductive disorders (infertility, miscarriage). Treatment of patients is aimed of reducing the symptoms of androgenization or restoration of reproductive function.

■ **Key words:** non-classical form of congenital adrenal hyperplasia; 21-hydroxylase gene; mutational spectrum; the ACTH stimulation test; pregnancy; glucocorticoid treatment; combined oral contraceptives; cyproterone acetate.

■ Адреса авторов для переписки

Айламазян Эдуард Карпович — директор НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, академик РАМН, з. д. н., профессор.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru.

Соболева Елена Леонидовна — с. н. с., к. м. н.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, отдел эндокринологии репродукции.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: doclena@inbox.ru.

Потин Владимир Всеволодович — д. м. н., профессор, зав. отделом эндокринологии и репродукции.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru.

Осиновская Наталья Сергеевна — к. б. н., врач лаборант-генетик лаборатории пренатальной диагностики наследственных заболеваний человека.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru.

Aylamazyan Edvard Karpovich — the chief of D. O. Ott's Research Institute of Obstetrics and Gynecology NWDRAMS, academician, professor.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.

E-mail: iagmail@ott.ru.

Soboleva Elena Leonidovna — Senior research associate, Ph. D..

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, Reproductive Endocrinology Department.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.

E-mail: doclena@inbox.ru.

Potin Vladimir Vsevolodovich — MD, PhD, specialist, professor, the head Department Reproductive Endocrinology.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.

E-mail: iagmail@ott.ru.

Osinovskaya Natalia Sergeevna — Ph.D., a physician assistant geneticist laboratory prenatal diagnosis.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.

E-mail: iagmail@ott.ru.