

© Е. Л. Соболева

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

ДИАГНОСТИКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НЕКЛАССИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

УДК: 616.453-007.61-07-08

■ Проведена оценка клинической картины и гормонального (включая пробу с АКТГ) обследования у 350 больных с симптомами андрогенизации. Диагноз неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников (НФ ВГКН) был установлен у 91 больной. Анализ спектра мутаций в гене 21-гидроксилазы был проведен 64 больным, у 37 из них выявлено наличие мутаций. Обнаружено, что у 8 больных, имевших исходный уровень 17-ОНР в крови ниже 6 нмоль/л и у 6 больных, у которых стимулированный уровень 17-ОНР в крови был ниже 30 нмоль/л, выявлены мутации в гене 21-гидроксилазы. Применение глюкокортикоидных препаратов показало их высокую эффективность в восстановлении репродуктивной функции и низкую — в лечении гирсутизма. Применение КОК с антиандрогенным эффектом привело к нормализации гирсутного числа через 1 год лечения.

■ **Ключевые слова:** неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников; проба с АКТГ; ген 21-гидроксилазы; спектр мутаций; глюкокортикоидные препараты; оральные контрацептивы с антиандрогенным эффектом.

Неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников (НФ ВГКН) является одной из причин нарушения репродуктивной функции у женщин, которая в 90–95 % случаев является результатом дефицита фермента 21-гидроксилазы (21-Г). Различают 2 формы ВГКН: классическую (сольтерующую и простую вирильную) и неклассическую (легкую и латентную). Частота НФ ВГКН широко варьирует в различных этнических группах и составляет среди европейцев 1:1000, а у евреев-ашкенази 1:27 человек. Общепопуляционная частота колеблется от 0,3 до 1 % [13]. Неклассическая форма является легкой формой ВГКН и преимущественно проявляется в пубертатном или постпубертатном возрасте. НФ ВГКН характеризуется опережением костного возраста, высокорослостью и ранней задержкой роста у детей; низкорослостью и появлением симптомов андрогенизации у взрослых, нарушениями менструального цикла, бесплодием или невынашиванием беременности [10]. Иногда заболевание дебютирует преждевременным пубархе. Клиническая картина заболевания очень похожа на синдром поликистозных яичников, поэтому точная диагностика НФ ВГКН вызывает определенные трудности. Для постановки диагноза определяют уровень андрогенов в крови, проводится проба с АКТГ [1, 5], оценивается эхографическая картина яичников, проводится молекулярно-генетический анализ [12]. Изученные мутации гена 21-Г классифицируются по степени потери активности фермента 21-Г, генотип обычно коррелирует с фенотипом. У больных с 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, однако в этом случае они выявляются в гетерозиготном носительстве или в компаунде с более «легкими», точечными мутациями. Кроме того, наличие рядом с кодирующим геном гомологичной ДНК-последовательности псевдогена зачастую ведет к нарушениям спаривания хромосом в мейозе и, как следствие этого, к конверсии (перемещению фрагмента активного гена на псевдоген) или к делеции части смыслового гена и образованию химерных конструкций ген-псевдоген [11]. В обоих случаях функция активного гена нарушается. На долю крупных делеций приходится около 20 % мутаций, на долю точечных мутаций, которые чаще всего являются результатом генных конверсий — 75 % [9, 11]. Гормональным маркером НФ ВГКН вследствие дефицита 21-Г служит повышенный уровень 17-ОНР в крови. Однако до настоящего времени отсутствуют четкие диагностические гормональные критерии диагноза. По мнению большинства авторов [4, 12], повышение базального уровня 17-ОНР в крови более 15 нмоль/л и/или стимулированного уровня выше 30 нмоль/л являются критериями для установления НФ ВГКН. Кроме того, имеются указания о том, что пробу с АКТГ целесообразно проводить лишь в том случае,

если базальный уровень 17-ОНР находится между 6–12 нмоль/л [4]. Некоторые авторы [3] полагают, что имеется гипердиагностика заболевания при оценке только пробы с АКТГ и единственным диагностическим маркером считается обнаружение мутаций в гене 21-Г. Также остается не решенным вопрос о методах лечения данного заболевания. Одни авторы [10] полагают, что такие больные нуждаются в терапии глюкокортикоидами, другие же [7] предлагают выбирать тактику лечения в зависимости от клинической картины заболевания.

Цель исследования

Оценка значимости клинических, гормональных и генетических маркеров в диагностике НФ ВГКН и в оценке эффективности различных методов терапии.

Материалы и метод

Обследовано 350 больных с симптомами андрогенизации (гирсутизм, акне, себорея, алопеция). Контрольную группу составили 20 здоровых женщин репродуктивного возраста с регулярным овуляторным менструальным циклом без симптомов андрогенизации. Всем больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование, включающее в себя оценку менструальной и репродуктивной функции, полового развития, весо-ростовых показателей, гирсутизма (по шкале Ферримана-Галлвея), а также гормональное, ультразвуковое и молекулярно-генетическое исследование. На 5–8 день спонтанного или индуцированного гестагенами цикла проводили определение уровня в крови ФСГ, ЛГ, пролактина, андростендиона, дегидроэпиандростерона сульфата, тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды с расчетом индекса свободного андрогена, дигидротестостерона. Пробу с АКТГ (синактен-депо, Novartis Pharma, Швейцария) проводили на 5–8 день менструального цикла. В 9 часов утра проводили взятие крови из вены для определения уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), после чего внутримышечно вводили 2 мг синактен-депо. Повторное взятие крови проводили через 9 часов. Всем больным было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) матки и яичников. Уровень гормонов в крови определяли иммуноферментным методом с использованием реагентов фирм «DRG» и «Алкор-Био». Для идентификации мутаций в гене 21-Г использовали метод полимеразной цепной реакции с последующим применением анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Делеция гена CYP21A2 (delB), а также наличие «химерных» генных конструкций 1-го (5'конец соответ-

ствует псевдогену, 3'конец — гену) и 2-го (5'конец соответствует гену, а 3'конец — псевдогену) типа исследованы с использованием генспецифичных и псевдогенспецифичных праймеров [6]. Другие мутации (P30L, I2splice, del8, I172N, V281L, V237G, Q318X) идентифицированы методом двухступенчатой ПЦР с последующим ПДРФ-анализом [8, 12]. Продукты амплификации и ферментативного гидролиза анализировали в 7,5% полиакриламидном геле с окраской этидиумбромидом и визуализацией в ультрафиолетовом свете. Популяционная выборка включала 40 человек. УЗИ проводили на аппарате Medison SA-8000 EX с использованием вагинального датчика с переменной частотой 4–9 МГц и абдоминального датчика с частотой 3–7 МГц.

Математическая обработка результатов проводилась с помощью статистической программы Microsoft Office Excel 2007. Результаты представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. Различия показателей между группами оценивали с использованием критерия Стьюдента (Т-тест) и коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В результате проведенного обследования у 91 больной выявлена НФ ВГКН, у 76 — СПЯ и у 183 больных — идиопатическая андрогенизация. Диагноз НФ ВГКН устанавливался на основании анамнестических и клинико-лабораторных данных. Указания на отставание в росте от сверстников были у 12 больных и после завершения роста они были самыми низкорослыми в семье. У 24 больных были указания на ускоренный рост по сравнению со сверстниками, однако после появления менструального цикла рост прекращался и не превышал генетически обусловленный. Низкий рост (≤ 155 см) был выявлен у 6 женщин. Преждевременное пубархе было у 4, гипоплазия молочных желез — у 5 и мужской тип телосложения (широкие бедра, узкие плечи) — у 8 больных. Нормальная масса тела была у 66 больных (таблица 1), избыток массы тела был у 14 и дефицит массы тела — у 11 больных. Нарушение менструального цикла было у 55 больных, у 36 нарушения менструального цикла не было. Жалобы на бесплодие предъявляли 23 больных, у 5 женщин было невынашивание в анамнезе (самопроизвольные выкидыши на сроках от 6/7 до 16 недель у 4 и у 1 — мертворождение в 40 недель). Симптомы андрогенизации были у всех больных, которые появлялись в среднем через 2 года после менархе.

При гормональном обследовании было выявлено достоверное повышение уровня андрогенов в крови по сравнению с показателями в

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с НФ ВГКН

Клинический показатель	M±m / n	Клинический показатель	M±m / n
Возраст (г)	24,2±0,5	Акне (n)	61
Возраст менархе (г)	13,0±0,1	Возраст появления акне (г)	15±0,5
Возраст нарушения цикла (г)	15,3±0,6	Себорея (n)	42
Опсоменорея (n)	39	Гирсутизм (n)	68
Аменорея II (n)	13	Возраст появления гирсутизма (г)	14,9±0,5
Аменорея I (n)	3	Гирсутное число (баллы)	18,5±0,8
Беременности (n)	19	Нормальная масса тела (n)	66
Роды (n)	6	Дефицит массы тела (n)	11
Невынашивание (n)	5	Избыток массы тела (n)	9
Аборты (n)	10	Ожирение I (n)	3
Бесплодие I (n)	16	Ожирение II (n)	2
Бесплодие II (n)	7	Рост (см)	165,8±0,7

Таблица 2

Содержание андрогенов в крови больных с НФ ВГКН

Показатели	НФ ВГКН	Контроль
ДЭА-С	10,7±0,8	4,4±0,6
F-тестостерон	106,4±37,6	3,8±0,8
Дигидротестостерон	749,2±109,2	234,8±19,8
17-ОНР нмоль/л (до пробы)	5,7±0,4	3,2±0,4
17-ОНР нмоль/л (после пробы)	34,9±2,9	16,2±1,4

контрольной группе и нормальные уровни гонадотропинов и пролактина в крови (таблица 2). Проба с АКТГ была проведена 81 больной. Было установлено, что уровень 17-ОНР как до, так и после пробы достоверно превышал аналогичные показатели в контрольной группе. Однако не было выявлено корреляции между уровнем 17-ОНР в крови до и после пробы у больных с НФ ВГКН ($r=0,23$, $p>0,05$), что указывает на необходимость проведения данного исследования при подозрении на НФ ВГКН. Колебания базального уровня 17-ОНР в крови составили 1,7–11,6 нмоль/л, а стимулированного: 22–176,5 нмоль/л. Проба с АКТГ не была проведена 10 больным ввиду исходно высокого (>15 нмоль/л) уровня 17-ОНР в крови ($31,2\pm7,0$ нмоль/л).

Молекулярно-генетическое исследование было проведено 64 больным. При анализе спектра мутаций в гене 21-Г мутации были выявлены у 37 больных. У 21 больной были выявлены химерные конструкции 1-го и 2-го типа (таблица 3), точковые мутации — у 11 (из них точковые мутации в компунде с химерными конструкциями — у 3 и в компунде с делецией гена в 3 экзоне (del8) — у одной), у 5 — del8 в гетерозиготном состоянии. У 27 больных мутаций обнаружено не было. В популяционной выборке у 7 из 40 человек идентифицированы химерные конструкции.

При сравнении уровня 17-ОНР в крови 16 больных с выявленными мутациями (таблица 4) было обнаружено, что у 8 женщин с нормальным исходным уровнем (<6 нмоль/л) были обнаружены мутации в гене 21-Г. Также выявлено, что у 6 больных, имевших стимулированный уровень 17-ОНР <30 нмоль/л также были обнаружены мутации. Полученные данные указывают на переоценку исходного значения 17-ОНР в качестве маркера, который показывает необходимость в проведении пробы с АКТГ, как указывалось в работах других авторов [5]. Наличие мутаций у больных, имеющих стимулированный уровень 17-ОНР ниже 30 нмоль/л, указывает на необходимость более широкого использования молекулярно-генетического исследования в диагностике НФ ВГКН. По данным многих исследователей [4, 7, 12] уровень 17-ОНР в крови ниже 30 нмоль/л однозначно расценивался как указание на отсутствие заболевания. В то же время не было выявлено мутаций у 5 больных, у которых стимулированный уровень 17-ОНР был выше 50 нмоль/л и у 8 больных, у которых колебания уровня 17-ОНР в крови были от 30 до 50 нмоль/л, а также у 3-х больных, которым не проводилась проба с АКТГ ввиду исходно высокого (>15 нмоль/л) уровня 17-ОНР в крови. Можно предположить, что у этих больных имеются дру-

Таблица 3

Распределение мутаций в гене 21-гидроксилазы у обследованных больных

Мутации \ Хромосомы	НФ ВГКН n=74	Популяционная выборка n=80
Химерный ген 1-го типа	7	1
Химерный ген 2-го типа	18	6
4 экзон I172N	1	—
6 экзон V237E	4	—
7 экзон V281L	7	—
8 экзон Q318X	1	—
8 экзон R356W	1	—
I2splice	2	—
8del	6	—
Всего	47/74	7/80

гие мутации, которые не определяли в данном исследовании.

Терапию глюкокортикоидными препаратами (дексаметазон или преднизолон) получали 69 больных. Больные принимали препарат от 1 до 6 месяцев. Средняя продолжительность терапии составила $2,8 \pm 0,3$ месяца. На фоне лечения у всех больных с нарушением менструального цикла восстановился регулярный менструальный цикл, в том числе у больных с вторичной и первичной аменореей (таблица 5). У 52 женщин цикл стал овуляторным. У 12 больных основной причиной обращения для обследования было планирование беременности. У 6 из них был регулярный, но ановуляторный цикл и у 6 — нарушение менструального цикла по типу опсоменореи. На фоне лечения у всех 12 больных восстановился регулярный овуляторный цикл и наступили беременности, закончившиеся родами живых детей. На фоне проводимого лечения беременности также наступили у 11 из 16 больных с первичным бесплодием и у 5 из 7 больных с вторичным бесплодием. Родами закончились 10 и 5 беременностей соответственно. У одной больной произошел самопроизвольный выкидыш на сроке 5/6 недель. Повторное назначение преднизолона (через 0,5 года контрацепции) привело к наступлению беременности через 3 месяца лечения, которая закончилась ро-

Таблица 4

Показатели 17-ОНР у больных с выявленными мутациями в гене 21-гидроксилазы

N	Базальный 17-ОНР, нмоль/л	Стимули- рованный, 17-ОНР нмоль/л	Мутация
1	3,0	22,1	V237E/V281L/R356W
2	3,7	22,7	V237E
3	4,4	24,6	del8
4	9,6	27	del8
5	3,5	27,2	Q318X
6	4,9	27,4	V281L/V237E
7	6,1	34,1	del8
8	3,7	38,5	I2splice
9	6,1	110,4	del8
10	33,8	—	I2splice/химерный ген 2-го типа
11	65,8	—	I172N/химерные гены 1-го и 2-го типа
12	53,5	—	V281L/V281L
13	65,9	—	V281L/химерные гены 1-го и 2-го типа
14	4,3	—	V281L/del8
15	2,7	—	V281L/V237E
16	6,1	—	del8

дами. Остальные больные в настоящее время продолжают лечение, на фоне которого у всех восстановился регулярный овуляторный цикл. Все 5 женщин с жалобами на невынашивание беременности получали терапию глюкокортикоидами при планировании беременности. У 3 больных беременности завершились родами, у одной — самопроизвольным выкидышем на сроке 11/12 недель и у одной — неразвивающейся беременностью на сроке 5/6 недель. Данным больным была рекомендована на 0,5 года контрацепция (диане-35), после чего вновь начата терапия глюкокортикоидами. Повторно наступившие беременности у обеих больных завершились родами.

Больным, не заинтересованным в беременности (n=51), лечение начиналось с применения глюкокортикоидов (n=25) или антиандрогенов (n=26) для оценки влияния данной терапии на симптомы

Таблица 5

Клиническая эффективность применения глюкокортикоидов у больных НФ ВГКН

Показатель	Аменорея I	Аменорея II	Опсоменорея	Бесплодие I	Бесплодие II	Невынашивание
До лечения	3	13	39	16	7	5
На лечении						
Регулярный цикл	3	13	39	16	7	5
Овуляторный цикл	1	13	39	16	7	5
Беременности	1	3	12	11	5	5

анδροгенизации. Не было получено убедительных данных за улучшение симптомов андрогенизации на фоне глюкокортикоидов. Не было выявлено достоверного изменения гирсутного числа на фоне лечения ($18,0 \pm 0,7$ и $15,4 \pm 1,3$, $p > 0,05$, до и после 6 месяцев лечения соответственно), исчезновение акне наблюдалось у 11 из 25 больных ($44,0 \pm 9,9\%$), улучшение — у 2 ($8,0 \pm 5,4\%$), ухудшение — у 3 ($12,0 \pm 6,5\%$), у 9 ($36,0 \pm 9,6\%$) изменений акне не было. В то же время на фоне применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК), содержащих ципротерона ацетат или комбинации КОК с 10 мг ципротерона ацетата обнаружено достоверное снижение гирсутного числа через 6 месяцев лечения ($18,3 \pm 0,6$ и $13,8 \pm 0,7$ соответственно, $p < 0,001$). Исчезновение акне наблюдалось у 12 из 26 больных ($46,2 \pm 9,8\%$), улучшение — у 11 ($42,3 \pm 9,7\%$), без изменений — у 3 ($11,5 \pm 6,3\%$). Все больные, у которых терапия была начата с глюкокортикоидов, впоследствии были переведены на терапию антиандрогенами, на которой произошла редукция симптомов андрогенизации через 1 год лечения (гирсутное число $9,8 \pm 0,9$, $p < 0,001$).

Обсуждение результатов

В настоящее время известно, что НФ ВГКН представлена двумя формами: мягкой (стертой) и латентной. Клиническая симптоматика отличается большим полиморфизмом, хотя имеется тенденция к изменению темпов роста в препубертатный период в виде торможения роста или же быстрого роста с последующим торможением в пубертатном периоде. Нарушения менструального цикла variabelьны и не имеют отличительных особенностей по сравнению с другими заболеваниями. У больных НФ ВГКН возможно нарушение репродуктивной функции в виде первичного, вторичного бесплодия или невынашивания беременности, однако у части больных имеется регулярный овуляторный цикл. По мнению большинства авторов [1, 4, 7, 12] для диагностики заболевания следует применять пробу с АКТГ, причем когда исходный уровень 17-ОНР в крови находится в пределах 6–12 нмоль/л [5]. Уровень 17-ОНР ниже 6 нмоль/л указывает на отсутствие заболевания. Однако согласно данным, полученным в представленной работе, у 8 больных с уровнем 17-ОНР ниже 6 нмоль/л были найдены точковые мутации в гене 21-Г. Следовательно, исходные значения 17-ОНР не могут использоваться в качестве показателя для проведения пробы с АКТГ. По-видимому, целесообразно проводить пробу с АКТГ всем больным с симптомами андрогенизации. До настоящего времени нет и единых критериев оценки стимулированного уровня 17-ОНР. Одни авторы [4, 7, 12] полагают,

что повышение уровня 17-ОНР в крови выше 30 нмоль/л свидетельствует о наличии у больной НФ ВГКН, в то время как другие [2] считают диагностическим его уровень выше 45–50 нмоль/л. По мнению Храмовой Е. Б., 2007, стимулированный уровень 17-ОНР, находящийся в пределах 30–50 нмоль/л, указывает на гетерозиготное носительство и только выше 50 нмоль/л — на наличие НФ ВГКН. Однако в нашем исследовании у 3 больных, имевших стимулированный уровень ниже 30 нмоль/л, выявлены мутации в гене 21-Г в гетерозиготе, а у двоих точковые компаунд-мутации. Следовательно, в настоящее время не представляется возможным устанавливать диагноз только на основании пробы с АКТГ, особенно в случае пограничных значений 17-ОНР. Аналогичные данные были получены Bacheга Т. А. et al., 2002. При анализе спектра мутаций в гене 21-Г в исследуемой группе больных были идентифицированы как точковые мутации, так и «химерные» гены. Выявленные мутации встречались как в гетерозиготном состоянии, так и в компаунде, в том числе с химерными генами (например: V281L/химерные гены 1-го и 2-го типа) и лишь у одной больной была выявлена мутация V281L в гомозиготном состоянии. Как известно, при НФ ВГКН возможно сочетание различного типа мутаций, например, «тяжелой» (приводящей к полной дезактивации фермента, кодируемого данным геном) и «легкой» (приводящей к незначительной дезактивации фермента), или «умеренной» (приводящей к частичной дезактивации фермента). Данные сочетания мутаций были выявлены и в представленном исследовании (V281L/V237E — «тяжелая»/«легкая» или V237E/V281L/R356W — «тяжелая»/«легкая»/«умеренная»). Аллель, несущий «легкую» мутацию, может находиться в гомозиготном состоянии (V281L/V281L). «Тяжелые» или «легкие» мутации могут быть в компаунде с аллелем, несущим функционально активную копию гена (гетерозиготное носительство), например в нашем исследовании V237E; del8. Гетерозиготное носительство относится к латентной форме заболевания. Состояние репродуктивной системы у женщин с латентной формой заболевания практически не исследовано. Это можно объяснить тем, что данную форму заболевания, как правило, выявляют случайно среди здоровых лиц при семейных обследованиях. Большая часть из них является гетерозиготными носителями — это женщины, имеющие в своем геноме один мутантный аллель гена 21-Г. Клиническим аспектам гетерозиготного носительства мутантного гена 21-Г внимания почти не уделялось. Единичные исследования свидетельствуют о достаточно высоком проценте гетерози-

готных носителей среди больных с гирсутизмом [1, 5]. Наличие в генотипе индивида мутантных аллелей гена 21-Г в гетерозиготном состоянии часто сопровождается нарушением функции коры надпочечников, которая у женщин фенотипически проявляется в виде нарушения менструального цикла и бесплодия. Такие гетерозиготные носители демонстрируют широкий клинический полиморфизм [13], что было показано и в данном исследовании. Терапия больных НФ ВГКН, по данным [10], заключается в постоянном применении глюкокортикоидных препаратов. Другие авторы [7] указывают на дифференцированный подход к лечению, в зависимости от жалоб больной. В нашем показана высокая эффективность применения глюкокортикоидов для восстановления репродуктивной функции и отсутствие эффекта при лечении гирсутизма. Следовательно, применение глюкокортикоидов показано только на этапе восстановления репродуктивной функции (т. е. при планировании беременности, бесплодии и невынашивании). Для лечения симптомов андрогенизации высокоэффективным явилось применение КОК с антиандрогенным эффектом.

Выводы

1. Проведение пробы с АКТГ показано всем больным с симптомами андрогенизации для диагностики НФ ВГКН, независимо от исходного уровня 17-ОНР в крови. Оценка пробы с АКТГ осуществляется по стимулированному уровню 17-ОНР в крови, подъем его выше 30 нмоль/л у большинства больных указывает на наличие НФ ВГКН (латентной или стертой формы).
2. Молекулярно-генетическое исследование целесообразно проводить всем больным с симптомами андрогенизации, независимо от результатов пробы с АКТГ.
3. Диагноз НФ ВГКН должен устанавливаться по совокупной оценке клинических, гормональных и молекулярно-генетических данных.
4. Патогенетическая терапия больных НФ ВГКН с нарушением репродуктивной функции должна проводиться глюкокортикоидными препаратами. Больным, не заинтересованным в беременности, для лечения симптомов андрогенизации показана терапия КОК с антиандрогенным эффектом, возможно в сочетании с «чистыми» антиандрогенами.

Литература

1. Неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников (этиология, патогенез, диагностика, / Соболева Е. Л., Осиновская Н. С., Баранов В. С. [и др.] // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2006. — Т. LV, Вып. 2. — С. 53–57.
2. Храмова, Е. Б. Эпидемиология, скрининг, диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников в Западно-Сибирском регионе: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. — Тюмень, 2007.
3. Bachega, T. A. Variable ACTC-stimulated 17-hydroxyprogesterone values in 21-hydroxylase deficiency carriers are not related to the different CYP21 gene mutations / Bachega T. A., Brenha E. M., Billerbeck A. E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N2. — P. 786–790.
4. Dacou-Voutetakis, C. Non-classical congenital adrenal hyperplasia / Dacou-Voutetakis C., Dracopoulou M. // Pediatr. Endocrinol. Rev. — 2006. — Vol. 3, suppl. 1. — P. 195–197.
5. Dewailly, D. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency / Dewailly, D. // Semin. Reprod. Med. — 2002. — Vol. 20, N3. — P. 243–248.
6. Evgrafov, O. Preliminary Investigation of Mutations in 21-Hydroxylase Gene in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia in Russia / Evgrafov O., Polyakov A., Dzenis I., Baharev V. // Hum. Mutat. — 1995. — Vol. 5. — P. 131–136.
7. Kelestimur, F. Non-classic congenital adrenal hyperplasia / Kelestimur, F. // Pediatr. Endocrinol. Rev. — 2006. — Vol. 3, suppl. 3. — P. 451–454.
8. Lee, H. Direct molecular diagnosis of CYP21 mutations in congenital adrenal hyperplasia / Lee H., Chao H., Ng H., Choo K. // J. Med. Genet. — 1996. — Vol. 33. — P. 371–375.
9. Morel, Y. Clinical and molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency / Morel Y., Miller W. L. // Adv. in Hum. Genet. — 1991. — Vol. 20. — P. 1–67.
10. New, M. I. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency / New, M. I. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, N11. — P. 4205–4214.
11. Osinovskaja, N. CYP21-B–CYP21-P chimeric molecule as a possible cause of nonclassical form of congenital adrenal hyperplasia / Osinovskaja N., Ivaschenko T., Soboleva E. // European human genetic conference. — Praga, 2005. — P. 270.
12. Screening of CYP21 gene mutations in 129 French patients affected by steroid 21-hydroxylase deficiency / Barbat B., Bogoy A., Raux-Demay M. C. [et al.] // Hum. Mutat. — 1995. — Vol. 5, N2. — P. 126–130.
13. White, P. C. Genetic basis of Endocrine disease2: Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency / White P. C., New M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 71. — P. 6–11

Статья представлена В. В. Потиным
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

DIAGNOSTICS AND PATHOGENETIC THERAPY OF NONCLASSIC FORM CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

E. L. Soboleva

■ **Summary:** We performed assessment of clinical symptoms and hormonal status (including the ACTH stimulation test) of 350

patients with androgenization symptoms. The diagnosis of non-classical form of congenital adrenal hyperplasia (NC CAH) was stated in 91 patients. The analysis of mutational spectrum in 21-hydroxylase gene was performed in 64 patients. Mutations were revealed in 37 of them. We showed 21-hydroxylase gene mutations in 8 patients with basal serum 17-OHP level lower than 6 nmol/l and in 6 patients with ACTH-stimulated 17-OHP levels lower than 30 nmol/l. Treatment with glucocorticoids in restoring reproductive function of these patients. The lack of efficacy of these drugs was found concerning treatment of hirsutism. Implication of oral contraceptives with antiandrogenic activity resulted in normalization of Ferriman-Gallwey score for hirsutism in 1 year of treatment.

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

■ **Адреса авторов для переписки**

Соболева Елена Леонидовна — к. м. н., старший научный сотрудник, отдел эндокринологии репродукции

Elena L. Soboleva — Senior research associate, Ph. D., Reproductive Endocrinology Department

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН
199034, Санкт-Петербург, Менделеевская лин., д. 3
E-mail: doclena@inbox.ru

D. O. Ott Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS
199034, St.-Petersburg, Mendelevskaja line, 3