

# Современные представления о молекулярных механизмах этиологии, патогенеза и лабораторной диагностике надпочечниковой недостаточности

Тишенина Р.С.

ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

*Хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН) — клинический синдром, обусловленный снижением синтеза и секреции гормонов коркового слоя надпочечников в результате нарушения функции отдельных звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В зависимости от локализации патологического процесса ХНН разделяют на: первичную — надпочечниковую (I-ХНН); вторичную — гипофизарную (II-ХНН), третичную — гипоталамическую (III-ХНН). В статье приведены сведения о причинах возникновения, распространенности и особенностях изменения концентрации лабораторных показателей при разных формах ХНН, позволяющие проводить их дифференциальную диагностику. Описаны многочисленные мутации, вызывающие врожденную дисфункцию коры надпочечников, причиной которой является блокада синтеза кортизола на разных его этапах в результате ферментативных дефектов. Представлены данные об особенностях течения и диагностики наследственных заболеваний, в том числе о пренатальной диагностике с использованием молекулярно-биологических методов.*

**Х**роническая надпочечниковая недостаточность (ХНН), впервые описанная в 1885 г. Т.Аддисоном, редкое, без адекватного лечения – смертельное заболевание. ХНН поражает людей всех возрастных групп – от новорожденных до лиц пожилого возраста. По сравнению с 70-ми годами прошлого столетия заболеваемость выросла в 3 раза, что как полагают, связано с улучшением диагностики ХНН, обусловленным внедрением в клиническую практику лабораторных методов диагностики: определения электролитов, углеводов, гормонов (кортизола, АКТГ, 17-гидроксипрогестерона, альдостерона), выявления аутоантител к 21-гидроксилазе, молекулярно-биологических методов. Доказано, что при всех формах ХНН ведущим звеном патогенеза является нарушение биосинтеза глюкокортикостероидов (ГКС) в пучковой зоне коры надпочечников.

Научная литература в последнее десятилетие заполнена данными об исследованиях органоспецифических маркеров развития вариантов ХНН, что позволяет в настоящее время предсказывать риск развития генетических или аутоиммунных вариантов ХНН. Однако большая часть таких исследований концентрируется в специализированных эндокринологических центрах, в связи с чем практические врачи различных специальностей недостаточно информированы о достижениях в изучении этиологии, патогенеза и методов современной диагностики и контроля эффективности лечения ХНН.

## Основные этапы биосинтеза, метаболизма и экскреции ГКС

**Биосинтез ГКС.** Кортизол – основной глюкокортикоид – синтезируется в пучковой зоне коры надпочечников из холестерина. Первой ферментативной реакцией является превращение холестерина (С-27) в прегненолон (С-21) при воздействии митохондриального фермента P450<sub>sc</sub>, отщепляющего боковую цепь холестерина. Прегненолон является предшественником для биосинтеза всех стероидных гормонов. Гены, кодирующие ферменты стероидогенеза, связанные с цитохром P450-зависимой группой оксидаз, обозначаются аббревиатурой «СYP» с последующей цифрой, указывающей на порядковый номер углерода в структуре стероида в результате конкретной ферментативной реакции. В пучковой зоне коры надпочечников прегненолон под воздействием фермента CYP17 подвергается 17 $\alpha$ -гидроксилированию и превращается в 17 $\alpha$ -гидрокси-прегненолон, который конвертируется в 17 $\alpha$ -гидрокси-прогестерон при участии 3 $\beta$ -гидрооксистероиддегидрогеназы. Под влиянием 21-гидроксилазы, 17 $\alpha$ -гидрокси-прогестерон превращается в 11-дезоксикортизол, последний при участии фермента 11 $\beta$ -гидроксилазы (CYP11B1) превращается в кортизол. За сутки взрослый здоровый человек синтезирует от 30 до 40 мг кортизола.

ГКС пучковой зоны коры надпочечников контролируются АКТГ гипофиза. Основными факторами, контролирующими секрецию АКТГ, являются: уровень гипоталамического

кортикотропин-релизинг-гормона (КРГ), концентрация свободного кортизола сыворотки крови, уровень глюкозы крови, циклы сон-бодрствование. Период полужизни АКТГ в крови менее 10 мин. Под влиянием АКТГ уровень кортизола в крови надпочечных вен возрастает примерно через 20–30 мин.

Секреция кортизола происходит с периодичностью, определяемой суточным ритмом секреции КРГ, АКТГ (максимальная – после пробуждения, пик АКТГ 4–6 час. утра, пик кортизола 7–8 час. утра. минимальная – незадолго до отхода ко сну – после 22 час. Уровень кортизола в крови в 18 час примерно в 2 раза ниже по сравнению с его уровнем в 8–9 часов утра).

Ново синтезированный кортизол секретируется непосредственно в кровь. В сыворотке крови присутствует транспортная форма кортизола – кортикостероидсвязывающий белок (транскортин), синтезирующийся в печени и относящийся к классу  $\alpha$ -глобулинов. Связывающая способность транскортина увеличивается под влиянием эстрогенов. С помощью транскортина кортизол депонируется и высвобождается при увеличении потребности организма в глюкозе (длительное голодание, родоразрешение, операции, травмы, стресс, чрезмерная физическая активность). При нормальном содержании кортизола в плазме крови с транскортином связывается примерно 85% гормона и значительно меньшее количество – 12–15% – связывается с альбумином. Несвязанный (свободный) кортизол составляет около 8% от общего количества гормона в плазме крови и представляет собой его биологически активную фракцию.

Механизм действия ГКС осуществляется посредством специфического связывания их с внутриклеточными рецепторами тканей или клеток-мишеней. Метаболические эффекты ГКС и основного из них – кортизола – направлены на обеспечение организма энергетическими субстратами, прежде всего за счет стимуляции глюконеогенеза в печени. В жировой ткани они потенцируют липолитический эффект СТГ, катехоламинов, тем самым способствуют обеспечению организма энергетическими субстратами. В печени ГКС стимулируют, кроме ферментов глюконеогенеза, синтез многих ферментов, в частности, ферментов микросомальной гидроксилирующей системы, в том числе цитохромов P-450, тирозинаминотрансферазы, триптофанпирролазы, тем самым проявляя анаболический эффект. В мышцах, костях, коже, лимфоидной ткани глюкокортикостероиды резко усиливают распад белковых структур и тормозят их синтез, проявляя катаболический эффект.

Инактивация кортизола, также как и других липофильных соединений эндогенного (билирубин, холестерин,

стероидные гормоны) и экзогенного (ксенобиотики, обширный круг фармакологических препаратов, включая синтетические ГКС) происхождения происходит преимущественно в печени. Скорость биотрансформации этих соединений определяется изменением активности ферментов микросомальной или монооксигеназной гидроксилирующей системы и многоцелевых оксигеназ, каталитическая активность которых связана с активностью цитохрома P-450.

Метаболические превращения большинства биологически активных соединений протекают в 2 стадии. Первая стадия – окисление, реакции которого катализируются изоферментами цитохрома P-450. В реакциях 2-й стадии происходит конъюгация, сульфатация и ацетилирование метаболитов 1-й стадии. Эти реакции катализируются УДР-глюкуронилтрансферазой, глутатион-S-трансферазой, N-ацилтрансферазой, НАДФ-гуанин-оксидоредуктазой. ГКС регулируют синтез и активность этих ферментов посредством экспрессии соответствующих генов.

У человека выявлено 3 типа исходной, индуцированной активности ферментов монооксигеназной системы печени: гомозиготы по рецессивному гену (медленные окислители и быстрые ацетиляторы), гомозиготы по доминантному гену (быстрые окислители и медленные ацетиляторы) и гетерозиготы (средние окислители и средние ацетиляторы). Таким образом, степень активности ферментов микросомальной гидроксилирующей системы, как и 2-й стадии биотрансформации метаболически активных соединений предопределена генетически. Вместе с тем она подвержена воздействию как эндогенных, в том числе гормональных, так и экзогенных (изменение состава пищи, влияние никотина, кофе, спиртного и др.) факторов, что необходимо учитывать при диагностике ХНН.

В отличие от биотрансформации лекарственных веществ, метаболизм эндогенных ГКС осуществляется во второй стадии. Кортизол последовательно восстанавливается вначале до дигидрокортизола, уже не обладающего глюкокортикоидной активностью, затем до тетрагидрокортизола, главным продуктом является тетрагидрокортизол-3 $\alpha$ -глюкуронид (3 $\alpha$ -глюкуронидация). Небольшое количество кортизола (5–10%) при отщеплении боковой цепи превращается в C-19, 11-окси и 17-кетостероиды, пополняя тем самым пул 17-КС, которые образуются у лиц женского пола в основном из андрогенов коры надпочечников, у лиц мужского пола – из андрогенов коры надпочечников и семенников. Еще небольшая часть кортизола превращается и инактивируется по пути 6-гидроксилирования в печени с участием системы цитохрома P-450. Количественное значение этого пути может возрастать при индукции фермента 6 $\beta$ -гидроксилазы лекарственными

веществами (фенобарбитал), тиреоидными гормонами и эстрогенами.

Основной реакцией биотрансформации кортизола в печени является конъюгация с глюкуроновой кислотой. Реакция происходит в микросомах печени с образованием водорастворимых соединений, способных экскретироваться с мочой. Исчезновение вновь синтезируемого кортизола из крови происходит с периодом полураспада 60–120 мин. За сутки экскретировается с мочой примерно 90% кортизола в виде глюкуронидов и 10% в виде сульфатов. Из экскретироваемых с мочой соединений неизменный (свободный) кортизол составляет от 1% до 5% (по данным разных авторов).

Таким образом, как биосинтез ГКС в пучковой зоне коры надпочечников, так и их метаболизм в печени осуществляются с помощью цитохром Р-450-зависимых гидроксилирующих ферментных систем. Следовательно, содержание кортизола в крови в определенный промежуток времени будет зависеть как от активности процесса биосинтеза, так и от процессов биотрансформации и необратимого удаления гормона из кровотока.

### Гипофункция коры надпочечников

Термин «гипофункция коры надпочечников» или гипокортицизм объединяет все состояния, при которых секреция стероидных гормонов коры надпочечников оказывается ниже потребностей организма. Глюкокортикоидная недостаточность сопровождается снижением глюконеогенеза и гликогенолиза в печени (следствием которых является развитие гипогликемии), снижением перmissивных эффектов кортизола в отношении катехоламинов и тиреоидных гормонов, снижением адаптации к стрессам и сопротивляемости к инфекции. Наиболее тяжелые электролитные нарушения развиваются при дефиците альдостерона. Дефицит альдостерона приводит к снижению реабсорбции натрия и воды почками и к потере электролитов и воды через желудочно-кишечный тракт. В результате развивается гипонатриемия, обезвоживание организма вплоть до развития клеточной дегидратации, падение артериального давления. Параллельное повышение калия в организме проявляется нарушением сердечной деятельности и развитием гиперкалиемической миокардиодистрофии.

Расстройство, возникающее при внезапном и/или резком снижении функциональных резервов коры надпочечников, обозначается понятием «**острой надпочечниковой недостаточности**». Последствием резкого снижения синтеза минерало- и глюкокортикоидов является развитие резкой слабости, внезапное падение артериального давления. Неукротимая рвота, понос, повышение уровня калия

и снижение уровня натрия в крови вызывают резкие нарушения водно-электролитного гомеостаза, что приводит к развитию сосудистого коллапса, постепенному затемнению сознания, сменяющегося бредом, заторможенностью и ступором и даже смертью при несвоевременном или адекватном лечении

**Хроническая надпочечниковая недостаточность** (ХНН) – клинический синдром, обусловленный снижением синтеза и секреции гормонов коркового слоя надпочечников в результате нарушения функции отдельных звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

В зависимости от локализации патологического процесса надпочечниковую недостаточность разделяют на: **первичную – надпочечниковую**, характеризующуюся снижением синтеза кортизола в коре надпочечников (**I-ХНН**); **вторичную – гипофизарную**, обусловленную снижением секреции АКТГ, следствием которой является снижение секреции ГКС (**II-ХНН**), **третичную – гипоталамическую**, возникающую вследствие снижения секреции кортикотропин-релизинг-гормона (КРГ), влекущей за собой снижение секреции АКТГ и заканчивающуюся снижением секреции ГКС (**III-ХНН**).

Клинические симптомы при I-ХНН выявляются при анатомической деструкции 90% коры надпочечников, при II-ХНН и III-ХНН – при снижении стероидогенеза на 80–90%. Острая надпочечниковая недостаточность развивается в ситуациях, при которых функциональные резервы коры надпочечников не в состоянии обеспечить метаболические потребности организма в обычных условиях жизни. Функциональная или относительная I-ХНН развивается без очевидного дефекта в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе при следующих наиболее часто встречающихся ситуациях:

- применение лекарственных препаратов:
  - ингибиторов ферментов стероидогенеза: (метопирон, хлодитан,), анестетики (etomidate), противогрибковые препараты (кетоконазол, менгистролацетат и др.);
  - активаторов метаболизма кортизола в печени: тиреоидные гормоны, наркотики, противосудорожные средства (фенитоин, снотворные – фенобарбитал и др.);
  - влияющих на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, в первую очередь, синтетические ГКС.
- тяжелые септические состояния, травмы, ожоговая болезнь, полиорганная недостаточность и др.

В индустриально-развитых странах распространенность I-ХНН колеблется от 40 до 117 случаев на 1 миллион населения в год. В США больных, страдающих болезнью Аддисона, зарегистрировано примерно 35 000.

Распространенность II-ХНН гораздо реже, тогда как распространенность III-ХНН довольно высока, особенно за счет больных, получающих препараты ГКС с лечебной целью по поводу соматических, дерматологических, гематологических и др. заболеваний.

**Первичная надпочечниковая недостаточность.**

В настоящее время наиболее частой причиной I-ХНН является аутоиммунный аденолит, который по разным источникам встречается у 80–85% больных. Аутоиммунная агрессия против коры надпочечников ассоциирована с гаплотипами HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DR4 и подтверждается результатами определения антител к ферментам стероидогенеза, в первую очередь к P450c21, P450c17, P450scc. Антитела к ферментам стероидогенеза определяются в 80–100% наблюдений в зависимости от момента манифестации.

При аутоиммунном аденолите первым в процесс вовлекается клубочковая зона коры надпочечников, что сопровождается прогрессирующим снижением уровня альдостерона и повышением уровня активности ренина плазмы (АРП), позднее деструкции подвергается пучковая зона. При деструкции 90% пучковой зоны развиваются симптомы надпочечниковой недостаточности.

Среди больных ХНН аутоиммунного генеза чаще, чем в общей популяции выявляются больные с наличием аутоантител к ТПО, тиреоглобулину, к клеткам и ферментам половых желез, к инсулину и ферментам синтеза инсулина. Предложена классификация аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС), Neufeld и соавт. выделено 3 типа АПС:

- **АПС 1 типа** – сочетание ХНН с гипопаратиреозом, хроническим кожно-слизистым кандидозом;
- **АПС 2 типа** – сочетание ХНН с аутоиммунным гипотиреозом или тиреотоксикозом (синдром Шмидта), сочетание ХНН с аутоиммунным гипотиреозом и сахарным диабетом 1 типа (синдром Карпентера);
- **АПС 3 типа** – аутоиммунный гипотиреоз, сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями эндокринной системы без ХНН.

В 1997 г. была установлена связь между развитием АПС 1 типа и мутациями в гене **AIRE** (AutoImmune Regulator). Этим подтверждена моногенная природа аутоиммунного заболевания. Названный синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу, выявляется у членов одной семьи, ассоциация с антигенами HLA отсутствует. Частота заболевания 1:25000 новорожденных выявлена в Финляндии, в Норвегии – 1:80 000. Чаще всего АПС 1 типа выявляется в популяции палестинских арабов 1:9000, реже – в Японии 1:10 000 000.

У пациентов с АПС 1 типа выявлены антитела в надпочечниках к ферментам стероидогенеза (P450c21, P450c17a, P450scc), щитовидной железе (к тиреоглобулину, ТПО, рецептору ТТГ); к  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы и др. клеткам и тканям.

У большинства пациентов заболевание манифестирует в детском возрасте и проявляется ХНН, патология остальных желез возникает позднее. Нами описано наблюдение этого заболевания у взрослой женщины, диагноз у которой подтвержден исследованием мутации в гене **AIRE**.

АПС 2 типа – наиболее распространенный, но менее изученный вариант АПС, чаще встречается sporadически, ассоциирован с гаплотипами HLA-B8, DR3, DR4, DR5. В литературе описаны случаи развития АПС 2 типа в нескольких поколениях одной семьи. Женщины страдают в 8 раз чаще, чем мужчины, заболевание возникает в возрасте от 20 до 50 лет. Среди больных I-ХНН за последние 30 лет заболеваемость АПС 2 типа возросла почти в 3 раза (с 13% до 34%).

Второй по распространенности причиной ХНН является туберкулезное поражение надпочечников, которое примерно до середины предыдущего столетия обнаруживали в 70–90% случаев при посмертном исследовании. В настоящее время туберкулезное поражение надпочечников в Европейских странах выявляется менее чем у 10% у больных ХНН, данных по России нам не встретилось.

Третья по частоте форма ХНН (5% случаев) – адренолейкодистрофия (АЛД), адреномиелонейропатия, генетически обусловленное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования. Мутация гена на длинном плече X-хромосомы (Xg28), проявляется недостаточностью лигноцероил-КоА-синтетазы. Снижение активности этого фермента вызывает нарушение  $\beta$ -окисления длинноцепочечных ненасыщенных жирных кислот с числом атомов углерода 24–26 в пероксисомах и последующим их накоплением совместно с эфирами холестерина в клетках нервной системы и в коре надпочечников. Избыточное накопление жирных кислот приводит наряду с поражением коры надпочечников к дезинтеграции миелиновых волокон ЦНС и периферической нервной системы. Проявлением этих нарушений является постепенное снижение памяти и интеллекта. Чаще болеют мужчины, из них – подростки пубертатного возраста. Первичный гипокортицизм при этой форме ХНН имеет наиболее неблагоприятный прогноз.

Количественное определение уровня длинноцепочечных жирных кислот в плазме крови подтверждает диагноз. Прямой генетический анализ проводится для

выявления гетерозиготных форм АД у женщин. Повышенное накопление ЖК в биологических жидкостях и тканях можно выявить внутриутробно, определяя их в амниотической жидкости и в ворсинках хориона.

Остальные формы I-ХНН встречаются существенно реже:

**Кровоизлияние в кору надпочечников** чаще развивается при ДВС-синдроме (синдром Уотерхауса-Фридрексена), который возникает у больных с тяжелыми септическими заболеваниями, у детей чаще при менингококковом сепсисе, реже в результате массивной терапии антикоагулянтами, как осложнение венографического исследования надпочечников, осложненно тромбозом вен надпочечников.

**Метастатическое поражение надпочечников** по данным различных авторов наблюдается при неходжкинской крупноклеточной лимфоме (от 35 до 70%), меланоме (33%), раке молочной железы (60%), бронхогенном раке легкого 35 до 40% наблюдений.

**ВИЧ-ассоциированный комплекс** является также причиной развития ХНН.

**I-ХНН после двусторонней адреналэктомии** в предыдущем столетии наблюдалась чаще, т.к. одним из методов лечения болезни Иценко–Кушинга при ее тяжелом течении было хирургическое удаление обоих надпочечников с последующей пожизненной заместительной терапией глюко- и минералокортикостероидами. При физиологически подобранной терапии качество жизни больных может не страдать. Под нашим наблюдением находятся пациенты, двусторонняя адреналэктомия которым была выполнена более 20–35 лет назад.

Независимо от причин, вызывающих I-ХНН, в основе патогенеза её лежит резкое снижение синтеза кортикостероидов. При I-ХНН механизм отрицательной обратной связи сохранен, в связи с чем, по мере снижения синтеза ГКС наблюдается постепенное увеличение уровня АКТГ в плазме крови.

**Вторичная и третичная надпочечниковая недостаточность.** Причины, приводящие к развитию II-ХНН и III-ХНН, чаще вызваны врожденным или приобретенным пангипопитуитаризмом (после облучения гипофиза, хирургического удаления гипофиза, опухолей гипофиза, опухолей гипоталамуса, опухолями сельлярной и парасельлярной области). Реже центральные формы ХНН возникают вследствие острой ишемии гипофиза, кровоизлияния в гипофиз: послеродовый (синдром Шиена), после массивных кровопотерь (язвенная болезнь и др.), серповидно-клеточная анемия. Наиболее частой причиной II- и III-ХНН является применение ГКС с терапевтической

целью, которые согласно механизму обратной связи, подавляют секрецию КРГ, АКТГ с одновременным нарушением секреции других гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ, ТТГ, СТГ, пролактин) и регулируемых ими периферических желез (щитовидной, половых).

При II-ХНН и III-ХНН, в отличие от I-ХНН, имеет место, во-первых, сниженный или нормальный уровень АКТГ, а также меланостимулирующего гормона, образующегося из проопиомеланокортина одновременно с АКТГ, в связи с чем у пациентов отсутствует гиперпигментация, которая является одним из наиболее ярких симптомов I-ХНН; во-вторых, наблюдается сохранность функционирования клубочковой зоны коры надпочечников и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Описываемая в последние годы форма II-ХНН, обусловленная резистентностью к АКТГ, наблюдается при так называемом синдроме семейной глюкокортикоидной недостаточности, при котором выявлены мутации в гене рецептора к АКТГ, локализованного на коротком плече 18-й хромосомы (18p11). Первыми признаками этого заболевания являются тяжелые гипогликемические состояния, особенно опасные у новорожденных или в раннем детском возрасте, прогрессивно нарастающая гиперпигментация, сопровождающаяся резким повышением уровня АКТГ в крови.

**Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДНК)**, сопровождающаяся развитием I-ХНН, причиной которой является блокада синтеза кортизола на разных его этапах в результате ферментативных дефектов, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу. Особенностью клинических проявлений при всех заболеваниях является надпочечниковая недостаточность, обусловленная нарушением синтеза кортизола, сочетающимся с биологическими эффектами других стероидных гормонов, синтез которых выше ферментативного блока не нарушен.

В результате **мутации гена Q25X** (японская популяция, заболеваемость 1:250000 новорожденных) и **мутации гена R182L** (палестинские арабы), кодирующих синтез StAR-протеина развивается наиболее тяжелая форма ВДНК. Блокируется биосинтез всех стероидных гормонов не только в надпочечниках, но и в гонадах на самом раннем этапе стероидогенеза. Снижение уровня ГКС, особенно кортизола, андрогенов, минералокортикоидов в крови вызывает повышенную секрецию соответственно АКТГ, ЛГ, ангиотензина-II, что приводит к увеличению поглощения холестерина клетками надпочечников, гонад и способствует развитию базального стероидогенеза.

**Мутации гена 3β-ГСД** вызывают дефицит 3β-гидроксистероид дегидрогеназы, это сопровождается снижением синтеза как кортизола, так и альдостерона, андрогенов,

при этом уровни стероидов, предшествующих ферментативному блоку ( $17\alpha$ -гидроксипрегненолон, прегненолон, дегидроэпиандростерон) резко повышены. Для объективизации диагноза рекомендуется определение в крови содержания:  $\Delta 5$ -стероидов: кортизола, альдостерона, андростендиона и  $\Delta 4$ -стероидов:  $17\alpha$ -гидроксипрегненолона, прегненолона, дегидроэпиандростерона до и на фоне стимуляции АКГГ (синактен), с последующим вычислением коэффициентов соотношения  $\Delta 4$ -/ $\Delta 5$ -стероидов.

Множественные **мутации гена CYP17**, кодирующего  $17\alpha$ -гидроксилазу (P450<sub>c<sub>17</sub></sub>), приводит к нарушению биосинтеза кортизола и половых гормонов при повышенном биосинтезе прегненолона, минералокортикоидов, что подтверждается исследованием этих гормонов в крови. В плазме крови уровень АКГГ повышен, тогда как активность ренина снижена. Это редкая патология, каждый случай описывается в литературе.

**Дефицит 21-гидроксилазы (P450<sub>c<sub>21</sub></sub>)** – наиболее частая врожденная аномалия ферментов биосинтеза стероидных гормонов в надпочечниках. Она возникает в результате многочисленных **мутаций гена CYP21**. 21-гидроксилаза ответственна за превращение  $17\alpha$ -гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизол и прогестерона в дезоксикортикостерон. Дефицит 21-гидроксилазы приводит к снижению синтеза как кортизола, так и минералокортикоидов, при этом надпочечники активно секретируют стероиды, предшествующие ферментативному блоку:  $17\alpha$ -гидроксипрогестерон и андрогены, биосинтез которых не зависит от 21-гидроксилазы.

Классический вариант заболевания встречается в различных популяциях от 1:10000 до 1:18 000 новорожденных, у эскимосов западной Аляски – 1:280. Классический вариант 21-гидроксилазной недостаточности приводит к выраженной гиперандрогинии, формирующейся внутриутробно. Частота неклассических вариантов 21-гидроксилазной недостаточности в общей популяции чрезвычайно высока и встречается у 0,3% новорожденных, а среди некоторых этнических групп значительно выше: в Югославии – 1,6%; в Испании – 1,9%; у евреев Ashkenazi – 3,7%.

Основным критерием диагностики 21-гидроксилазной недостаточности является определение уровня  $17\alpha$ -гидроксипрогестерона в сыворотке крови: при классической форме в 10 раз выше возрастных нормативов, при неклассическом варианте выше 2SD как базального, так и стимулированного АКГГ(синактен депо) по сравнению с его уровнем у здоровых детей пубертатного возраста. У недоношенных и у детей, родившихся в срок, но с низкой массой тела, либо перенесших тяжелую родовую травму, уровень  $17\alpha$ -гидроксипрогестерона в сыворотке

крови может быть повышенным при отсутствии дефицита 21-гидроксилазы. В этих случаях проводят повторное определение содержания  $17\alpha$ -гидроксипрогестерона до 4-х раз с интервалом 5–7 дней. Снижение его уровня в повторных образцах сыворотки позволяет исключить 21-гидроксилазную недостаточность. Параллельно проводится исследование кариотипа, у младенца с бисексуальным строением наружных гениталий, наличие кариотипа 46 XX в 95% случаев подтверждает 21-гидроксилазную недостаточность.

В некоторых странах более 20 лет проводится неонатальный скрининг для выявления 21-гидроксилазного дефицита у новорожденных. В России внедрена программа неонатального скрининга с 2006 г., в Московской области неонатальный скрининг проводится всем новорожденным. Образцы капиллярной крови получают из пятки у новорожденного через 48–72 часа после рождения, наносят на кружок фильтровальной бумаги, высушенный образец отсылается в генетическую лабораторию. Чтобы избежать как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, каждый регион и каждая лаборатория должна иметь собственные нормативные стандарты концентраций  $17\alpha$ -гидроксипрогестерона для детей с различным весом и различными сроками рождения и регулярно проводить как внутрилабораторный, так и внешний контроль качества исследований. У родившихся в срок новорожденных уровень  $17\alpha$ -гидроксипрогестерона не должен превышать нормальных значений. При получении более высоких значений ребенку необходимо немедленное обследование специалистом и проведение повторного исследования содержания гормона в сыворотке крови. В сомнительных случаях исследуется полный профиль стероидов в суточной моче и в крови (до и в ходе стимулирующего теста с АКГГ). Обнаружение **мутаций гена CYP21** объективизирует диагноз и позволяет избежать вышеназванных дорогостоящих и труднопереносимых ребенком методов диагностики.

В связи с тем, что даже ранняя постнатальная диагностика заболевания не решает проблем, связанных с коррекцией половых нарушений у девочек, в последние годы дискутируется вопрос о целесообразности проведения пренатального скрининга, позволяющего своевременно проводить внутриутробную терапию глюкокортикостероидами, что избавит девочку от хирургической коррекции гениталий, а у мальчиков своевременно позволит диагностировать и лечить сольтеряющую форму 21-гидроксилазной недостаточности. Пренатальную диагностику проводят в семьях, в которых оба родителя являются гетерозиготными носителями дефекта гена **CYP21**. В семье, имевшей детей с 21-гидроксилазным

дефицитом, беременной женщине с момента подтверждения беременности (5–6 неделя) назначается дексаметазон по 20 мкг/сутки. На 8–10-й недели беременности осуществляется биопсия ворсинок хориона.

Пренатальная диагностика основана на ДНК-диагностике **мутаций гена CYP21** в клетках ворсинок хориона и на определении генетического пола плода. При обнаружении мутаций, характерных для классической формы 21-гидроксилазной недостаточности и женского генетического пола (46 XX) лечение дексаметазоном продолжается. Для контроля эффективности лечения проводят определение уровня 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона в амниотической жидкости на 11 и 15 неделях беременности. Если генетический пол мужской (46XY), лечение прекращают даже при наличии **мутаций гена CYP21**. При наличии мутаций, характерных для неклассического варианта заболевания, лечение прекращают.

**Мутация генов CYP11B1**, кодирующих 11 $\beta$ -гидроксилазу (P450<sub>C11 $\beta$</sub> ), которая осуществляет превращение 11-дезоксикортизола в кортизол, приводит к снижению биосинтеза кортизола, что сопровождается повышенной секрецией АКТГ, стимулирующей синтез стероидных гормонов, предшествующих ферментативному блоку (11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона) и надпочечниковых андрогенов. Несмотря на то, что

11-дезоксикортикостерон обладает умеренной минералокортикоидной активностью, его повышение способствует задержке натрия и жидкости в организме, приводит к стойкому повышению артериального давления, что при отсутствии соответствующей терапии приводит к тяжелым метаболическим осложнениям, вплоть до нарушения функции почек и миокарда. В настоящее время разрабатываются методы пренатальной диагностики дефицита 11 $\beta$ -гидроксилазы.

Таким образом, для диагностики стертых форм хронической надпочечниковой недостаточности, дифференциальной диагностики разных ее форм, выявления больных с функциональной надпочечниковой недостаточностью необходимо внедрение комплекса современных методов лабораторной диагностики. К ним относятся как общепринятые, доступные многим лабораториям тесты – определение в крови концентрации электролитов, глюкозы, гормонов (РИА- и хемилюминесцентные методы), так и новые тесты – определение аутоантител к ферментам надпочечников, а также методы, требующие особых мероприятий для их внедрения: неонатальный скрининг всех новорожденных с целью своевременного выявления новорожденных с дефицитом 21-гидроксилазы и молекулярно-генетический анализ, включая классический цитогенетический анализ (кариотипирование)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Список литературы находится в редакции