

Проблемы гиперандрогении надпочечникового генеза у девочек

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

Резюме. Гиперандрогения – патологический процесс, ассоциированный с избыточными эффектами андрогенов в женском организме. Одной из причин гиперандрогении является врожденная гиперплазия коры надпочечников. В гинекологии стертые формы врожденной гиперплазии коры надпочечников, характеризующиеся минимальным симптомокомплексом (гипоменструальный синдром, бесплодие, невынашивание беременности), часто остаются недодиагностированными. Распространенность стертых форм гиперандрогении надпочечникового генеза гораздо выше, чем принято считать в гинекологической практике. В современной эндокринологии известно большое количество нарушений стероидогенеза коры надпочечников, влияющих на нарушение полового развития и фертильность обоих полов. Представлены разновидности генетических нарушений стероидогенеза коры надпочечников, стертые формы которых могут проявляться лишь «беспричинным» бесплодием или невынашиванием беременности. Перечень рассматриваемых форм врожденной гиперплазии коры надпочечников не является окончательным и достаточно полным. Список генетических нарушений стероидогенеза коры надпочечников будет пополняться новыми открытиями. Диагностировать стертые (неклассические) формы врожденной гиперплазии коры надпочечников при имеющихся в настоящее время диагностических возможностях представляется сложной задачей в гинекологии, и доля недодиагностированной гиперандрогении надпочечникового генеза высока. Внедрение молекулярной диагностики (с возможностью одновременного исследования всех известных мутаций) на менее затратной и более доступной основе могло бы способствовать лучшей диагностике врожденной гиперплазии коры надпочечников, эффективному лечению и правильному пренатальному консультированию и прогнозированию.

Ключевые слова: врожденная гиперплазия коры надпочечников, гиперандрогения, ферменты, кортикостероиды, стерые формы, бесплодие, молекулярная диагностика, девочки.

Довольно высокая распространенность гиперандрогении не только у взрослых женщин (10%), но и у девочек-подростков до пубертата (4–7%) заставляет постоянно обращаться к этой проблеме [5]. Гиперандрогения – патологический процесс, ассоциированный с избыточными эффектами андрогенов в женском организме. Причиной гиперандрогении могут быть совершенно разные по патогенезу состояния. Одним из таких состояний является врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН). ВГКН (синонимы: врожденная дисфункция коры надпочечников, адреногенитальный синдром) – группа наследственных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом передачи, в основе которых лежит дефект ферментов стероидогенеза в коре надпочечников, необходимых для синтеза кортизола и минералокортикоидов [1].

Снижение синтеза кортизола ведет к гиперпродукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) и, как следствие, развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза, в свою очередь часто приводящее к избыточной продукции андрогенов. Сопутствующий избыток андрогенов является одним из маркеров ВГКН.

Часть ферментов контролирует производство гормонов не только в надпочечниках, но и в половых железах, что способствует сочетанной патологии и усилению гиперандрогении.

Минимальная клиническая симптоматика гиперандрогении проявляется олигоменореей (или аменореей), ановуляторным бесплодием, невынашиванием ранних сроков беременности и оволосением по мужскому типу. Эта патология получила название адреногенитального синдрома [4]. Классические формы адреногенитального синдрома, когда нарушения стероидогенеза и гиперандрогения начинаются уже с 6–8-й недели эмбриогенеза и вызывают нарушения полового развития (псевдогермафродитизм), встречаются обычно в практике детских эндокринологов. К гинекологам направляются пациенты с неклассическими (поздними, стертыми, латентными) формами синдрома, которые манифестируют в пубертатном и постпубертатном возрасте. В практике детских гинекологов встречаются препубертатные формы (ложное преждевременное половое развитие, неправильный пубертат, изолированное пубархе). В этой связи в гинекологической практике более приемлем термин «врожденная дисфункция коры надпочечников» (ВДКН) [4].

В структуре ановуляторного бесплодия ВДКН занимает второе место после синдрома поликистозных яичников (СПЯ). Частота стертых форм ВДКН в человеческой популяции высока, но не поддается точному учету в связи с тем, что сочетается с поликистозными яичниками и/или благодаря скудной симптоматике остается нераспознанной.

Синтез всех кортикостероидных гормонов, включая альдостерон, кортизол, половые гормоны, осуществляется из общего предшественника холестерина посредством каскада ферментативных реакций. Подготовительный этап – активный транспорт холестерина на внутреннюю поверхность митохондриальной мембраны – идет при участии транспортного белка StAR (острый стероидогенный регулятор). Первый этап – превращение холестерина в прегненолон (фермент CYP11A1), является общим для всей коры надпочечника. Дальнейшие этапы синтеза конечных продуктов в каждом слое коры надпочечника протекают специфично в зависимости от контролирующих ферментов.

В гинекологии общеизвестными являются 3 вида недостаточности надпочечниковых ферментов: дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11 β -гидроксилазы, дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. В современной эндокринологии изучено гораздо большее количество нарушений стероидогенеза коры надпочечников, влияющих на нарушение полового развития и фертильность обоих полов.

В настоящее время принято выделять минимум 7 вариантов ВДКН: 1) дефицит белка StAR; 2) дефицит CYP11A1 (P450_{scs}, фермент отщепления боковой цепи; 20, 22-десмолаза); 3) дефицит HSD3B2 (3 β -HSD, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа/5 \rightarrow 4-изомераза); 4) дефицит CYP17 (P450_{c17}, 17 α -гидроксилаза/17,20-лиаза); 5) дефицит CYP21A2 (P450_{c21}, 21-гидроксилаза); 6) дефицит CYP11B1 (P450_{c11}, 11 β -гидроксилаза) и 7) дефицит POR (цитохром P450-оксидоредуктаза) [3].

По данным разных исследований каждый из вариантов ВГКН имеет классическую и неклассическую (стертую) формы, а кроме того существует множество переходных форм с разными клиническими проявлениями. Практически все варианты стертых форм проявляются снижением фертильности в той или иной степени [3, 4, 11–17, 23, 25, 26, 28, 29, 32]. Клиническое изобилие вариантов и форм порой создает трудные, часто нерешаемые задачи для практического врача.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (классические формы) встречается по данным литературы примерно от 1:5000 до 1:67000.

Принято выделять следующие варианты ВДКН в порядке последовательности биохимических превращений.

Липоидная гиперплазия надпочечников вследствие недостаточности белка StAR. В основе заболевания лежат дефекты гена *STAR*, кодирующего транспортный белок StAR. Белок экспрессируется в клетках коры надпочечников и гонадах и необходим для перемещения холестерина с наружной на внутреннюю мембрану митохондрии, где затем и осуществляется первый этап биосинтеза стероидных гормонов – отщепление боковой цепи холестерина [3]. Таким образом, при данном заболевании имеет место полное нарушение синтеза всех классов стероидов как в

надпочечниках, так и в гонадах. Это наиболее тяжелое нарушение биосинтеза кортикостероидов.

При недостаточности этого фермента блокируется синтез альдостерона, кортизола, андрогенов, и такая патология в классическом варианте несовместима с жизнью. Новорожденные умирают в первые дни жизни. Как правило, заболевание манифестирует симптомами сольтерющего криза уже в течение первых двух недель жизни. Отмечаются срыгивание, рвота, анорексия, потеря веса, пигментация кожи. Возможны также проявления синдрома дыхательных расстройств. На вскрытии обнаруживаются увеличенные в размерах надпочечники с высоким содержанием липидов, в основном холестерина, что и послужило основанием для названия этого нарушения – липоидная гиперплазия надпочечников. Нарушение биосинтеза стероидов наблюдается не только в надпочечниках, но и в половых железах.

У девочек формирование наружных и внутренних гениталий не нарушено. Однако при стертых (неклассических) формах отчетливо проявляется гипопункция яичников на фоне стимуляции тропными гормонами в пубертатном периоде.

Диагноз ставится на основании сочетания клиники надпочечниковой недостаточности, нарушения формирования пола (у генетических мальчиков) и выраженного снижения секреции всех стероидных гормонов. Уровни глюкокортикоидов, минералокортикоидов и андрогенов в крови и моче (как базальные, так и после стимуляции АКТГ), как правило, не поддаются детекции. Наружные гениталии как у генетических мальчиков, так и девочек в большинстве случаев сформированы полностью по женскому типу [3]. Правильное установление пола в таких случаях возможно лишь при определении полового кариотипа. Прогноз неблагоприятный (кроме стертых форм). Единственным достоверным методом подтверждающей диагностики является молекулярно-генетические исследования, при которых выявляются мутации в гене *STAR*.

Липоидная гиперплазия надпочечников вследствие недостаточности фермента P450_{c11a1}. В основе заболевания лежат дефекты гена *CYP11A1*, кодирующего фермент P450_{c11a1}, экспрессируемый во всех стероидогенных тканях и необходимый для осуществления первого этапа биосинтеза стероидных гормонов – превращения холестерина в прегненолон. При дефиците P450_{c11a1} имеет место полное нарушение синтеза всех классов стероидов как в надпочечниках, так и в гонадах [18].

Механизм развития заболевания и клиническая картина сходны с дефицитом белка StAR. Описаны случаи стертых форм [3]. Диагноз верифицируется при молекулярно-генетическом исследовании – анализе гена *CYP11A1*.

Недостаточность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (3 β -HSD). В основе заболевания лежат дефекты гена *HSD3B2*, кодирующего фермент 3 β -гидроксистероиддегидрогеназу Δ 5- Δ 4-изомеразу II

типа. Фермент 3β -HSD необходим для превращения $\Delta 5$ -стероидов (прегненолона, 17-гидроксипрегненолона и дегидроэпиандростерона) в соответствующие им $\Delta 4$ -стероиды (прогестерон, 17-гидроксипрогестерон и андростендион).

Недостаточность 3β -HSD приводит к нарушению синтеза всех классов стероидов в надпочечниках и гонадах. Секретируемый в избытке дегидроэпиандростерон обладает слабой андрогенной активностью, однако в периферических тканях возможен его частичный переход в андростендион и тестостерон. Суммарное количество андрогенов при этом является избыточным для плода женского пола и приводит к внутриутробной вирилизации у девочек [3, 10, 16].

К типичным проявлениям относится тяжелая надпочечниковая недостаточность, манифестирующая на первом месяце жизни. У новорожденных обоих полов при недостаточности 3β -HSD выявляется клиническая картина сольтеряющего синдрома различной степени тяжести. Наружные гениталии как у мальчиков, так и у девочек сформированы, как правило, по смешанному типу. У девочек при этом отмечается вирилизация наружных гениталий, выраженность которой, как правило, соответствует степени II–III по Прадеру [24].

При легких формах дифференцировка наружных половых органов у девочек в норме или может иметь место только умеренная клиторомегалия. Поэтому часто диагноз устанавливается только при наступлении адrenaрхе. Стертые формы можно заподозрить при изолированном пубархе и высоких уровнях стимулированных АКТГ уровнях $\Delta 5$ -стероидов [14, 16].

Описаны также неклассические варианты, проявляющиеся в пубертате у девочек гиперандрогенией и гипоменструальным синдромом. Вирилизация наступает после адrenaрхе или наступления пубертата. Это аутосомно-рецессивное нарушение биосинтеза кортикостероидов, которое встречается даже чаще, чем неклассическая форма недостаточности 21-гидроксилазы. P. Schram et al. [29] указывают, что эта форма заболевания часто расценивается как следствие избыточной секреции андрогенов (гиперандрогения) с последующим гирсутизмом, акне и бесплодием. Характерным для данной патологии является низкорослость, причем часто у девочек рост на 5 – 10 см ниже, чем можно предполагать исходя из роста их родителей. При этом в 50% случаев выявляются поликистозные яичники. Авторы указывают, что из 700 женщин при наличии в клинической картине признаков избытка андрогенов у 16% при обследовании была выявлена неклассическая форма 3β -гидроксистероидной недостаточности.

Биохимически диагноз недостаточности 3β -HSD устанавливается на основании повышения сывороточных уровней $\Delta 5$ -стероидов (прегненолон, 17-гидроксипрегненолон, дегидроэпиандростерон), дегидроэпиандростерон-сульфата и соотношения « $\Delta 5$ -стероиды / $\Delta 4$ -стероиды». Диагноз подтверждается при выявлении мутаций в гене *HSD3B2*.

Недостаточность P450c17a (17a-гидроксилазы). Цитохром P450c17a является ферментом, который

обладает активностью как 17a-гидроксилазы, так и 17, 20-лиазы. Установлено, что это соединение кодируется геном, который экспрессируется как в надпочечниках, так и в половых железах. Ген, называемый также *CYP17*, локализуется на 10-й хромосоме (q 24 – 25) и состоит из 8 экзонов. Цитохром P450c17a способствует превращению прегненолона в 17-гидроксипрегненолон, также прогестерона в 17-гидроксипрогестерон, а далее 17-гидроксипрогестерона в андростендион. Недостаточность 17a-гидроксилазы приводит к частичной или полной блокаде образования кортизола, тогда как секреция кортикостерона и дезоксикортикостерона не нарушается. Недостаток секреции кортизола является причиной повышения секреции АКТГ с последующей гиперплазией коры надпочечников, где стероидогенез сдвигается в сторону избыточного образования дезоксикортикостерона, способствующего задержке натрия в организме и артериальной гипертензии.

17-гидроксилирование является необходимым этапом в образовании андрогенов, поэтому оно также уменьшается и, естественно, приводит к снижению образования эстрогенов. В пубертатном периоде вторичные половые признаки у девочек выражены недостаточно или отсутствуют и имеет место первичная аменорея [3, 20].

В связи с тем, что кортикостерон обладает глюкокортикоидной активностью, недостаточность глюкокортикоидов не проявляется так резко, как при дефекте других ферментов стероидогенеза. Однако повышение кортикостерона и дезоксикортикостерона способствует развитию гипертензии и гипокалиемии.

Отсутствие функционального ответа яичников на действие гонадотропных гормонов свидетельствует об инфантилизме у таких девочек в пубертатном периоде. У девочек диагностика этого нарушения затруднена, так как наружные половые органы развиты нормально и лишь в период полового созревания выявляется недостаточность функции яичников [12]. Наличие гипертензии и гипокалиемии позволяет заподозрить это заболевание и провести соответствующее определение уровня гормонов в крови. Заместительная терапия глюкокортикоидами приводит к снижению секреции АКТГ, уменьшению образования кортикостерона и дезоксикортикостерона и нормализации артериального давления. В препубертатный период показано назначение половых гормонов.

Недостаточность P450c21 (21-гидроксилаза). Более 90% всех случаев ВДКН приходится на дефицит P450c21. В странах северной Европы частота выявления при проведении гормональных исследований составляет от 1:500 до 1:1000 [2]. Таким образом, недостаточность 21-гидроксилазы, с учетом неклассической ее формы, является одним из самых часто встречающихся наследственных заболеваний. По данным неонатального скрининга, в России (2008–2010 гг.) популяционная частота классического варианта дефицита P450c21 составляет около 1: 8000 [3].

В основе заболевания лежат мутации гена *CYP21A2*, кодирующего фермент P450c21 (21-гидроксилаза). P450c21 отвечает за 21-гидроксилирование прогестерона и 17-гидроксипрогестерона соответственно в дезоксикортикостерон и 11-дезоксикортизол.

При дефиците P450c21 нарушен синтез глюкокортикоидов и минералокортикоидов в коре надпочечников. Дефицит кортизола приводит к АКТГ-опосредованному повышению активности интактных этапов стероидогенеза и, как следствие, избыточной продукции субстанций, для синтеза которых не нужно 21-гидроксилирование, преимущественно 17-гидроксипрогестерона. Последний является субстратом для синтеза основного надпочечникового андрогена – андростендиона. Избыточная секреция андрогенов надпочечниками плода с генетически женским полом ведет к вирилизации наружных гениталий, степень которой может варьировать от умеренно выраженной клиторомегалии (стадия I по Прадеру) до полного сращения больших половых губ и формирования пениальной уретры (стадия V по Прадеру) [31]. Внутренние половые органы у девочек при этом не изменены.

Несмотря на то, что P450c21 участвует в синтезе как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов, у части больных (от 30 до 50%, по разным данным) заболевание не проявляется явной надпочечниковой недостаточностью [2–4]. Исходя из этого, клинически принято выделять две основные формы дефицита P450c21: сольтертяющую и простую вирильную. После рождения при активности фермента менее 1% развивается сольтертяющая форма заболевания, для которой характерно наличие минералокортикоидной и декомпенсированной глюкокортикоидной недостаточности и выраженного избытка андрогенов. Более высокая активность фермента (5–10%) при простой (вирильной) форме определяет развитие компенсированной глюкокортикоидной недостаточности при выраженном избытке андрогенов. При стертой (поздно проявляющейся) форме активность фермента может колебаться в широких пределах: 20–60% от нормальной, что обуславливает формирование умеренной гиперандрогении при нормальной секреции жизненно важных стероидов. С этой последней (стертой) формой обычно и приходится иметь дело врачам-гинекологам.

Избыток надпочечниковых андрогенов у девочек приводит к развитию синдрома ложного преждевременного полового развития. Истинный пубертат у нелеченых пациентов обоего пола наступает поздно, и рост взрослых больных с ВГКН ниже генетического на 1–2 стандартных отклонения [2].

Неклассическая форма заболевания может манифестировать лишь в пубертатном возрасте и проявляться у девочек симптомами гиперандрогении различной степени выраженности [26].

В диагностике наиболее значимым биохимическим маркером заболевания является повышение уровня 17-гидроксипрогестерона в крови [2–4, 30].

Интерпретация изменений данного показателя в некоторых ситуациях может быть сопряжена с определенными трудностями. Во-первых, концентрация 17-гидроксипрогестерона может быть повышена (хотя и в меньшей степени) при трех других вариантах ВДКН (дефицитах 3β -HSD, P450c11, POR). Во-вторых, при использовании иммунохимического анализа возможна неспецифическая перекрестная детекция других стероидов, что особенно актуально при обследовании новорожденных, незрелая кора которых может синтезировать повышенное количество так называемых фетальных стероидов, прежде всего 17-гидроксипрегненолон-сульфата [2].

Таким образом, при подозрении на другие формы ВДКН и при обследовании новорожденных (в том числе при выявлении сомнительных результатов в ходе неонатального скрининга) предпочтительнее определение 17-гидроксипрогестерона параллельно с другими стероидами (мультистероидный анализ) методом хромато-масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС). При использовании ЖХ-МС/МС дополнительную диагностическую ценность для диагностики дефицита P450c21 имеет также повышенный уровень 21-дезоксикортизола [2].

В ответ на стимуляцию АКТГ (синактен или кортросин) отмечается резкое увеличение уровня 17-гидроксипрогестерона. Эта проба используется как скрининг-проба для выявления «стертых», неклассических форм синдрома [2, 4, 30, 31].

К типичным изменениям гормонального профиля относится также повышение активности ренина в плазме (или прямого ренина), что свидетельствует о потере соли (скрытой или явной) и, следовательно, дефиците минералокортикоидов.

Подтверждающая диагностика осуществляется путем выявления мутаций в гене *CYP21A2*. Проблемой, сдерживающей повсеместное введение молекулярной диагностики дефекта гена *CYP21A2* является относительная его дороговизна. Чувствительность генетического исследования недостаточно высока, учитывая возможность наличия неописанных мутаций [2] и отсутствие корреляции в малом проценте случаев между клиническими проявлениями заболевания и молекулярными дефектами [2, 9].

Недостаточность P450c11 (11 β -гидроксилаза). Причина заболевания – дефекты гена *CYP11B1* (или *P450XIB1*), кодирующего фермент P450c11 (11 β -гидроксилазу). P450c11 необходим для 11 β -гидроксилирования 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон и 11-дезоксикортизола в кортизол.

Классическая форма нарушения биосинтеза кортикостероидов, связанная с недостаточностью 11 β -гидроксилазы и характеризующаяся вирилизацией с гипертензией, встречается 1:100000 в общей кавказоидной популяции [32], а в Израиле эта патология выявляется у 1:5000 до 1:7000 новорожденных [27]. Недостаточность 11 β -гидроксилазы составляет около 5% от общего количества больных с врожденной гиперплазией коры надпочечников.

При дефиците P450c11 нарушен синтез кортизола, имеет место также дефицит альдостерона, однако избыток дезоксикортикостерона, обладающего минералокортикоидной активностью, ведет чаще к задержке натрия, развитию артериальной гипертензии и подавлению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Кроме этого, при недостаточности P450c11 происходит накопление предшественников андрогенов, что является причиной развития ложного женского гермафродитизма и преждевременного полового развития надпочечникового генеза.

Клиническая картина: при недостаточности P450c11 у девочек при рождении отмечается вирилизация наружных гениталий. Степень вирилизации может быть столь значительной (стадии IV–V по Прадеру), что пациенты ошибочно регистрируются в мужском поле и воспитываются как мальчики [32]. Клиника ложного преждевременного полового развития похожа на проявления простой вирильной формы дефицита P450c21, однако, как правило, отличается более быстрой прогрессией и, как результат, более выраженным дефицитом конечного роста. У большинства больных заболевание сопровождается также повышением артериального давления, при этом уровень калия в крови, как правило, умеренно снижен или находится ближе к нижней границе нормы [3]. Гипертензия встречается у 2 из 3 больных.

Помимо классической формы недостаточности 11 β -гидроксилазы, описаны ее неклассические формы. Так, M.D. Birnbaum и L.I. Rose [6] установили, что недостаточность 11 β -гидроксилазы в зрелом возрасте сочетается с нарушениями менструальной функции. Также описаны бессимптомные формы [13, 23]. У девочек они характеризуются отсутствием выраженной вирилизации, преждевременным адrenaрхе и/или гиперандрогенией с манифестацией в пубертатном периоде [3, 15, 23, 25]. Артериальная гипертензия при неклассической форме, как правило, отсутствует или минимально выражена.

Диагноз подтверждается при выявлении повышенных уровней 11-дезоксикортизола и дезоксикортикостерона в крови (предпочтительнее проведение мультистероидного анализа методом ЖХ-МС/МС). Активность ренина в плазме снижена. Диагноз верифицируется на молекулярном уровне при исследовании гена *CYP11B1*.

Недостаточность P450-оксидоредуктазы. Причина заболевания – дефекты гена *POR*, кодирующего фермент P450-оксидоредуктазу. P450-оксидоредуктаза представляет собой флавопротеин, снабжающий молекулами кислорода все микросомальные ферменты семейства цитохрома P450, включая P450c21, P450c17, P450c19a1 (ароматаза) и P450c51a1. Как результат, при недостаточности P450-оксидоредуктазы можно ожидать проявлений гипокортицизма (при этом изменения стероидного профиля будут соответствовать сочетанному дефициту P450c21 и P450c17), нарушения функции гонад,

а также недостаточности ароматазы. P450c51a1 (ланостерол-14a-деметилаза) необходим для синтеза холестерина в костной ткани, и его дефицит может приводить к нарушениям развития костно-хрящевой системы [3].

В 1985 г. Peterson et al. [22] описали ребенка с двойственными гениталиями, у которого имелась сочетанная недостаточность 17- и 21-гидроксилаз. W.L. Miller et al. [19, 21] предположили, что этот ребенок скорее имел дефект кофактора обоих ферментов, а не мутации в их генах. Группа исследователей [7, 17, 19, 21] впервые описала 4, а позднее 32 индивидуума с сочетанной недостаточностью 17- и 21-гидроксилаз из-за мутации *POR*. У генотипических женщин была вирилизация, а у генотипических мужчин – недостаточная маскулинизация. У значительной части пациентов нарушения костно-хрящевой системы.

Клинически при недостаточности P450-оксидоредуктазы у части пациентов отмечаются умеренно выраженные проявления сочетанного дефицита глюко- и минералокортикоидов. Как результат нарушения функции ароматазы, у девочек при рождении может отмечаться умеренная вирилизация наружных гениталий (как правило, не превышающая стадию III по Прадеру), при этом постнатально прогрессирования вирилизации нет. В пубертате у девочек могут быть проявления гипогонадизма. У части больных отмечаются изменения костно-хрящевой системы, напоминающие проявления синдрома Антли – Бикслера (брахицефалия, широкая переносица, атрезия хоан, узкая грудная клетка, краниосиностоз, плечелучевой синостоз и др.).

Биохимически диагноз подтверждается при выявлении повышенных уровней 17-гидроксипрогестерона, 17-гидроксипрегненолона, прогестерона, прегненолона, дезоксикортикостерона и кортикостерона. Диагноз верифицируется на молекулярном уровне при исследовании гена *POR*.

Спектр фенотипических проявлений продолжает расширяться. У некоторых пациентов слабо выражены или отсутствуют костные нарушения, имеются нормальные гениталии и явная половая дисфункция во взрослом возрасте. Широкий спектр аномалий формирования половых органов и костно-хрящевой системы часто зависит от степени дисфункции *P450c21*, *P450c17* и *P450-ароматазы*, которая напрямую зависит от тяжести изменений в гене *P450-оксидоредуктазы* [7, 8, 21]. Аменорея и бесплодие могут быть единственным клиническим проявлением дефицита *POR* [17, 27].

Таким образом, рассмотренный перечень форм врожденной гиперплазии коры надпочечников не является окончательным и достаточно полным. Список генетических нарушений стероидогенеза коры надпочечников будет пополняться новыми открытиями. Это означает, что диагностировать стертые (неклассические) формы ВГКН при имеющихся в настоящее время диагностических возможностях

представляется сложной задачей в гинекологии, и доля недиагностированной гиперандрогении надпочечникового генеза, проявляющейся лишь «беспричинным» бесплодием или невынашиванием беременности, высока. Повсеместное распространение основополагающего метода выявления генных мутаций сдерживается его дороговизной и низкой чувствительностью, учитывая возможность наличия неописанных мутаций, а также необходимостью высокоточной «прицельности» при подтверждении диагноза. Так как клиника стертых форм различных нарушений ВГКН характеризуется похожим и ограниченным набором симптомов снижения фертильности, заподозрить конкретную форму мутации порой не представляется возможным. Внедрение молекулярной диагностики (с возможностью одновременного исследования всех известных мутаций) на менее затратной и более доступной основе могло бы способствовать лучшей диагностике ВГКН, эффективному лечению и правильному пренатальному консультированию и прогнозированию.

Литература

- Дедов, И.И. Половое развитие детей: норма и патология / И.И. Дедов, Т.В. Семичева, В.А. Петеркова. – М.: Колор ИТ Студио, 2002. – С. 119–129.
- Солнцева, А.В. Диагностика врожденной гиперплазии коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы / А.В. Солнцева, А.В. Сукало // Медицинские новости. – 2009. – № 2. – С. 6–9.
- Панькив, В.И. Недостаточность минералокортикоидов: этиология, патогенез, диагностика, подходы к лечению / В.И. Панькив // Новости медицины и фармации. Междунар. невролог. журн. – 2012. – № 3 (49). – С. 102–108.
- Тумилович, Л.Г. Справочник гинеколога-эндокринолога / Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – М.: Практическая медицина, 2010. – 208 с.
- Шилин, Д.Е. Коррекция метаболических и эндокринных нарушений при лечении гиперандрогении у девочек и девушек / Д.Е. Шилин // Фарматека. – 2003. – № 16. – С. 51–58.
- Birnbaum, M.D. Late onset adrenocortical hydroxylase deficiencies associated with menstrual dysfunction / M.D. Birnbaum, L.I. Rose // *Obstet. Gynecol.* – 1984. – Vol. 63 (4). – P. 445–451.
- Flück, C.E. P450 oxidoreductase deficiency – a new form of congenital adrenal hyperplasia / C.E. Flück [et al.] // *Endocr Dev.* – 2008. – Vol. 13. – P. 67–81.
- Huang, N. Diversity and function of mutations in p450 oxidoreductase in patients with Antley-Bixler syndrome and disordered steroidogenesis / N. Huang [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2005. – Vol. 76 (5). – P. 729–749.
- Joint LWPES/ESPE CAH working Group // *Horm. Res.* – 2002. – Vol. 58. – P. 188–195.
- Lutfallah, C. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency / C. Lutfallah [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87 (6). – P. 2611–2622.
- Livadas, S. The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP21A2 gene / S. Livadas [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2015. – Vol. 82 (4). – P. 543–549.
- Marsh, C.A. Fertility in patients with genetic deficiencies of cytochrome P450c17 (CYP17A1): combined 17-hydroxylase/17,20-lyase deficiency and isolated 17,20-lyase deficiency / C.A. Marsh [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 101 (2). – P. 317–322.
- Martin, M. New genetic abnormalities in non-21 α -hydroxylase-deficiency congenital adrenal hyperplasia / M. Martin [et al.] // *Sex. Dev.* – 2013. – ol. 7 (6). – P. 289–294.
- Marui, S. Mutations in the type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD3B2) gene can cause premature pubarche in girls / S. Marui [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2000. – Vol. 52 (1). – P. 67–75.
- Menabo, S. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency: functional consequences of four CYP11B1 mutations / S. Menabo [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2014. – Vol. 22 (5). – P. 610–616.
- Mermejo, L.M. Refining hormonal diagnosis of type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in patients with premature pubarche and hirsutism based on HSD3B2 genotyping / L.M. Mermejo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90 (3). – P. 1287–1293.
- Miller, W.L. P450 oxidoreductase deficiency: a disorder of steroidogenesis with multiple clinical manifestations / W.L. Miller // *Sci. Signal.* – 2012. – Vol. 5. – P. 247.
- Miller, W.L. Why nobody has P450scc (20,22 desmolase) deficiency / W.L. Miller // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83 (4). – P. 1399–1400.
- Miller, W.L. P 450 oxidoreductase deficiency: a new disorder of steroidogenesis / W.L. Miller [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2005. – Vol. 1061. – P. 100–108.
- Miller, W.L. The post-translational regulation of 17,20 lyase activity / W.L. Miller [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 408. – P. 99–106.
- Pandey, A.V. P450 oxidoreductase deficiency: a new disorder of steroidogenesis affecting all microsomal P450 enzymes / A.V. Pandey [et al.] // *Endocr. Res.* – 2004. – Vol. 30 (4). – P. 881–888.
- Peterson, R.E. Male pseudohermaphroditism due to multiple defects in steroid-biosynthetic microsomal mixed-function oxidases. A new variant of congenital adrenal hyperplasia / R.E. Peterson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 313 (19). – P. 1182–1191.
- Polat, S. Characterisation of three novel CYP11B1 mutations in classic and non-classic 11 -hydroxylase deficiency / S. Polat [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 170 (5). – P. 697–706.
- Prader, A. The syndrome of male pseudohermaphroditism in congenital adrenocortical hyperplasia without overproduction of androgens (adrenal male pseudohermaphroditism) / A. Prader [et al.] // *Helv. Paediatr. Acta.* – 1955. – Vol. 10. – P. 397–412.
- Reisch, N. A diagnosis not to be missed: nonclassic steroid 11 β -hydroxylase deficiency presenting with premature adrenarche and hirsutism / N. Reisch [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98 (10). – P. 1620–1625.
- Reichman, D.E. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia / D.E. Reichman [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 101 (2). – P. 301–309.
- Rosler, A. High frequency of congenital adrenal hyperplasia (classic 11 beta-hydroxylase deficiency) among Jews from Morocco / A. Rosler [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 1992. – Vol. 42 (6). – P. 827–834.
- Sahakitrungruang, T. Clinical, genetic, and enzymatic characterization of P450 oxidoreductase deficiency in four patients / T. Sahakitrungruang [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94 (12). – P. 4992–5000.
- Schram, P. Nonclassical 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: a review of our experience with 25 female patients / P. Schram [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1992. – Vol. 58 (1). – P. 129–136.
- Speiser, P.W. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / P.W. Speiser [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95 (9). – P. 4133–4160.

31. White, P.C. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency / P.C. White [et al.] // Endocr. Rev. – 2000. – Vol. 21 (3). – P. 245–291.
32. Zachmann, M. Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. A study of 25 patients / M. Zachmann [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1983. – Vol. 56 (2). – P. 222–229.
-

E.M. Bogatyreva, G.F. Kutusheva

Problems of hyperandrogenism of adrenal genesis in girls

***Abstract.** Hyperandrogenism – is pathological process associated with the spillover effects of androgens in the female body. One of the causes of hyperandrogenism is congenital adrenal hyperplasia. In gynecology erased forms of congenital adrenal hyperplasia, characterized by minimal symptom (hypomenstrual syndrome, infertility, miscarriage) and often remain undiagnosed. Prevalence obliterated congenital adrenal hyperplasia is much higher than assumed in gynecological practice. In modern endocrinology we know a large number of disorders of the adrenal cortex steroidogenesis affecting the violation of sexual development and fertility of both sexes. There are different forms of genetic disorders of the adrenal cortex of steroidogenesis. Obliterated congenital adrenal hyperplasia may show itself only in «uncaused» infertility or miscarriage. The list of consecrated forms of congenital adrenal hyperplasia is not final and complete enough. List of genetic disorders of the adrenal cortex steroidogenesis will be updated with new discoveries. Diagnose erased (non-classical) form of congenital adrenal hyperplasia in the currently available diagnostic capabilities is a difficult task in gynecology the proportion of undiagnosed adrenal hyperandrogenism genesis high. Introduction of molecular diagnostics (with the possibility of simultaneous investigation of all known mutations) in the less expensive and more accessible basis should improve the diagnosis of congenital adrenal hyperplasia, contribute to the effective treatment and proper prenatal counseling and forecasting.*

***Key words:** congenital adrenal hyperplasia, hyperandrogenism, enzymes, corticosteroids, erased forms, infertility, molecular diagnostics, girls.*

Контактный телефон: 8-905-264-69-85; e-mail: elen_bogat@mail.ru