

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Мельниченко Г.А., Семичева Т.В., Фадеев В.В., Чеботникова Т.В.

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
(дир. — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Применение глюкокортикоидов во время беременности (кортикостероидов, глюкокортикостероидов — ГКС) до сих пор является одним из самых неоднозначных вопросов акушерской практики. Исторически назначение ГКС — компенсация надпочечниковой недостаточности. Однако многостороннее влияние ГКС на метаболизм стало основанием для поиска новых терапевтических возможностей глюкокортикоидов.

Историческая справка

В клинической практике экстракты коры надпочечников в виде подкожных инъекций были впервые с успехом применены в 1930 г. F.A. Hartman. В России в 40-х годах XX века экстракт коры надпочечников (кортин) рекомендован М.А. Шерешевским для лечения аддисоновой болезни (первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, 1-ХНН) в виде ежедневных подкожных инъекций. Доза кортина зависела от выраженности клинической картины [1, 2].

Основной глюкокортикоид — кортизол (гидрокортизон), синтезируемый в коре надпочечников, был выделен из экстракта коры надпочечников в 1937 г. T. Reichstein. Кортизон был получен в 1946 г. из желчных кислот. В 1955 г. путем минимальной модификации стеранового скелета был синтезирован преднизолон, а в дальнейшем — все известные препараты из группы ГКС. Глюкокортикоиды применялись исключительно для заместительной терапии при аддисоновой болезни (1-ХНН) вплоть до 1948 г, когда P.S. Hench описал эффективность кортизона-ацетата при ревматоидном артрите.

В 1936 г. A.C. Kendall из экстракта коры надпочечников были выделены минералокортикоиды (кортикостерон и дегидрокортикостерон), а в 1937 г. M. von Steiger получен первый синтетический минералокортикоид дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА). ДОКСА обладает исключительно слабыми минералокортикоидными свойствами (его биологическая активность в 30 раз меньше, чем у альдостерона). Кристаллы ДОКСА вводятся подкожно. Помимо слабого эффекта, у ДОКСА имеется существенный

недостаток — при первом прохождении через печень он практически полностью метаболизируется. Низкая эффективность ДОКСА стала причиной поиска новых соединений с минералокортикоидной активностью, и в настоящее время ДОКСА полностью заменен 9α-фторкортизолом (кортинефф, флоринеф), который, помимо того что обладает значительно более мощными минералокортикоидными свойствами, эффективен при приеме внутрь [1–3].

Первые попытки оценить возможности глюкокортикоидов в репродуктивной сфере приняты в 30–40-х годах XX века. Н.А. Юдаев обобщил данные литературы: «...во время беременности функцию коры надпочечников в некоторой степени берет на себя плацента. В плаценте обнаружены физиологически активные кортикостероиды, а также КРГ, стимулирующий синтез гормонов коры надпочечников» [4]. E. Winter (1935) и A.M. Агаронов (1940, Уфа) проводили экспериментальные исследования по оценке влияния надпочечников на репродуктивную функцию животных [5]. Первые сообщения о применении ГКС в акушерской практике (1946) описывают попытки лечения кортином рвоты у беременных (токсикозов беременных в первой половине беременности, клинические проявления которой идентичны клинической картине 1-ХНН, если ее манифестация наступила во время беременности) — в 40-е годы прошлого века лабораторная диагностика 1-ХНН представляла значительные трудности и лечение назначалось эмпирически [6].

Во второй половине 50-х годов появилась гипотеза, согласно которой невынашивание беременности может быть следствием гиперандрогении. Французские авторы полагали, что клинические признаки гиперандрогении (оволосение по мужскому типу) и повышенная секреция 17-кетостероидов (17-КС) ассоциированы с риском прерывания беременности на ранних сроках. Первое сообщение о назначении ГКС у беременных с клиническими проявлениями гиперандрогении и повышением секреции 17-КС сделал J. Bret в 1956 г. [7]. Автор назначал 100 мг кортизона в сутки с последующим снижением дозы каждые 10 дней на 25 мг, весь курс лечения продолжался 40 дней. Снижение уровня



17-КС было основанием для отмены ГКС, в противном случае прием ГКС продолжался до конца беременности. Практически в это же время В.П. Михедко (1958) проводились экспериментальные исследования на беременных животных с введением ДОКСА в период беременности и родов [6]. В 1962 г. французский автор J. Gueguen (последователь J. Bret) вместо кортизона рекомендовали низкие дозы преднизона или преднизолона со 2—3-й недели гестации до конца беременности [8]. У новорожденных детей не было никаких заметных отклонений; убежденность в безопасности терапии ГКС стала настолько велика, что J. Gueguen рекомендовал начинать терапию ГКС во всех случаях, при невозможности установить этиологию угрожающего прерывания беременности — «все равно терять нечего». Довольно быстро предложение сохранять беременность при помощи ГКС было отклонено: уже в 1965 г. J. Varangot и С. Tchobroutscky опубликовали результаты исследования, в котором показали, что при невынашивании беременности назначение ГКС не улучшает прогноза беременности [9]. Результаты наблюдения за пациентками, получавшими ГКС по медицинским показаниям (бронхиальная астма, ревматоидный артрит и аутоиммунные заболевания), также не свидетельствовали о снижении частоты невынашивания беременности [9]. Цикл всесторонних исследований фактически поставил точку в идее лечения невынашивания при помощи ГКС, и работы, выполненные в 50—60-е годы XX века, предлагавшие ГКС при невынашивании беременности, фактически не оказали влияния на врачебную тактику ведения беременных в Европе и США. В современных зарубежных руководствах гиперандрогения во время беременности вообще не упоминается в качестве причин невынашивания беременности.

До середины 60-х годов в СССР ГКС не рассматривались в качестве препаратов для сохранения беременности при угрозе ее прерывания [10, 11]. Отношение к ГКС изменилось с 1966 г., когда внимание специалистов привлекли эндокринные причины невынашивания беременности, в числе которых предполагалась гиперандрогения, и появилась возможность использования анализа мочи для определения 17-КС. Применение ГКС в повседневной акушерской практике с целью лечения невынашивания беременности началось в невиданных масштабах, что в 1972 г. послужило основанием следующего комментария научной группы ВОЗ, определившей советский опыт по лечению невынашивания беременности с помощью ГКС как «интересная новость». Идея применения терапии ГКС при невынашивании беременности неожиданно была поддержана в Болгарии. Болгарские ав-

торы даже опережали советских по количеству исследований и публикаций. Применение ГКС достигло таких масштабов, что в 1980 г. болгарские авторы предложили, что «беременность должна считаться показанием к назначению глюкокортикоидов».

В 90-е годы в связи с открытием антифосфолипидного синдрома вновь появился интерес к применению ГКС при невынашивании беременности. Однако в процессе накопления информации стало ясно, что ГКС могут лишь слегка снизить уровень антифосфолипидных антител, но не позволяют предотвратить образование микротромбозов плаценты, т.е. не меняют ничего в перспективе. Поэтому данный подход не получил распространения и в настоящее время практически не применяется [12, 13].

Физиология кортикостероидов

Основным секреторным и трофическим стимулятором для пучковой и сетчатой зоны коры надпочечников является адренокортикотропный гормон (АКТГ), секреция которого регулируется кортикотропин-рилизинг гормоном (КРГ). Регуляция системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники осуществляется согласно классическому принципу обратной связи. Суточная динамика концентрации кортизола в плазме крови определяется циркадным ритмом секреции АКТГ: максимальные уровни АКТГ и кортизола достигаются к 6 ч, минимальные — к 20—24 ч.

Глюкокортикоиды оказывают многостороннее действие на обмен веществ. ГКС способствуют развитию гипергликемии (активация глюконеогенеза в печени и катаболизма белка) и, таким образом, являются контринсулярными гормонами. ГКС оказывают перmissive эффект, позволяя другим гормонам проявлять собственные метаболические эффекты. ГКС снижают потребление глюкозы жировой тканью и усиливают липолитическое действие катехоламинов и гормона роста. На белковый обмен ГКС оказывают анаболическое действие в печени, и катаболическое — в других органах и тканях. Избыток ГКС приводит к липолизу в области конечностей и липогенезу в области лица и туловища и перераспределению жировой ткани.

ГКС обеспечивают противовоспалительный, антидеструктивный и иммуномодулирующий эффекты. Способность ГКС подавлять воспалительную реакцию широко используется в клинической практике [1, 2].

Физиологическая роль минералокортикоидов

Основной функцией системы ренин—ангиотензин—альдостерон является регуляция водно-

солевого обмена и поддержание артериального давления. В клубочковой зоне надпочечников под воздействием ангиотензина II синтезируется минералокортикоид альдостерон, основной точкой приложения для которого являются рецепторы, находящиеся в дистальных канальцах почек. Альдостерон способствует выделению K^+ , H^+ , NH_4^+ и усиливает реабсорбцию Na^+ [1, 2].

Физиологическая роль андрогенов

Основными надпочечниковыми андрогенами (C19-стероидами) являются дегидроэпандростерон (ДГЭА) и андростендион (А4). Перед секрецией 99% ДГЭА связывается с сульфатной группой и в виде сульфата поступает в кровь. ДГЭА обладает коротким периодом полувыведения, поэтому его концентрация отражает циркадный ритм секреции АКТГ. ДГЭА-С значительно более стабилен, и его содержание в периферической крови постоянно. Оба адrenaловых андрогена обладают очень слабой андрогенной активностью, тестостерон превышает их активность соответственно в 10 и 20 раз. Специфический фактор, стимулирующий и регулирующий синтез ДГЭА в надпочечниках, до настоящего времени не найден. Содержание ДГЭА и ДГЭА-С увеличивается в период адrenaрхе и пубертатного периода. Содержание ДГЭА существенно варьирует у разных людей, предполагая заинтересованность генетических факторов и позволяя назвать гормон индивидуальным маркером продолжительности жизни. На протяжении всей жизни продукция ДГЭА снижается на 2% ежегодно, и к 80 годам уровень ДГЭА составляет не более 10–20% от такового в молодом возрасте. Высокий уровень ДГЭА в пожилом возрасте ассоциирован с большей продолжительностью жизни: снижение уровня ДГЭА является предиктором скорой смерти. По мнению J.E. Nestler (1995), низкий уровень ДГЭА может рассматриваться в качестве маркера инсулинорезистентности, а сам ДГЭА оказывает выраженный гиполипидемический и антиатерогенный эффект [14]. Тестостерон и эстрогены в значимых количествах в надпочечниках не синтезируются [1, 2].

Беременность

Во время беременности происходят значительные физиологические изменения в эндокринной системе, позволяющие создать оптимальные условия для развития плода. Фактически происходит интеграция трех систем, обладающих способностью синтезировать гормоны: матери, плода и плаценты (см. рис. 1). В плаценте осуществляется синтез стероидных гормонов из предшественников, поступающих из крови матери и плода. В плацентарном ком-

плексе происходят десульфирование ДГЭА-С и его дальнейшая конверсия в андрогены (при помощи 3 β -HSD — в андростендион, 17 β -HSD — в тестостерон) и ароматизация при помощи высокоактивной ароматазы (P450arom) в эстрон и эстрадиол.

Под воздействием эстрогенов в печени двукратно увеличивается синтез кортизолсвязывающего глобулина и уменьшается клиренс кортизола, что к 26 нед гестации приводит к трехкратному повышению уровня общего кортизола плазмы крови. Увеличивается как синтез кортизола, так и количество свободного кортизола в плазме крови. Суточный ритм секреции кортизола во время гестации остается неизменным. Антиглюкокортикоидная активность прогестерона, секреция которого существенно возрастает в период гестации, предупреждает развитие стигм гиперкортизолизма.

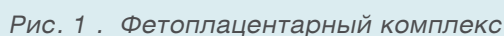
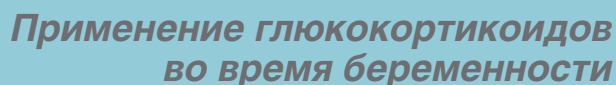
Под воздействием эстрогенов увеличивается синтез ренина и ангиотензина II, приводя к 10-кратному увеличению продукции альдостерона уже к 20-й неделе беременности, которая сохраняется вплоть до родов. Несмотря на повышение уровня альдостерона, система ренин—ангиотензин—альдостерон функционирует адекватно, поддерживая стабильное артериальное давление и нормальное содержание электролитов.

В период гестации содержание биологически активных андрогенов (тестостерон и А4) снижено. Однако уровень общих фракций тестостерона и А4, которые фактически являются депо и не обладают активностью, увеличивается благодаря активному связыванию с гормоном, связывающим половые стероиды (ГСПС). Продукция адrenaловых андрогенов (ДГЭА и ДГЭА-С) возрастает двукратно, однако во время гестации в плаценте усилена конверсия ДГЭА-С в эстрогены, и соотношение ДГЭА/ДГЭА-С в периферической крови существенно меняется в пользу первого.

Изменений в продукции и метаболизме катехоламинов и метанефринов не происходит [2].

Физиологическая роль кортизола в развитии плода

При физиологически протекающей беременности кортизол индуцирует созревание ферментных систем печени плода, включая ферменты гликогеногенеза и аминотрансферазы. Кортизол способен стимулировать созревание β -клеток поджелудочной железы, созревание эпителия тонкой кишки и активность щелочной фосфатазы плода. Эндогенный кортизол или введение ГКС индуцирует дифференцировку альвеолярных клеток, синтез сурфактанта и его выделе-



1. Надпочечниковая недостаточность и другие хронические заболевания, при которых прием ГКС жизненно необходим.
2. Классическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (адреногенитальный синдром).
3. Профилактика РДС новорожденных

опыт использования ГКС, и в настоящее время действует правило: начинать терапию ГКС нужно, имея очень веские основания. Беременность остается одним из главных ограничений к назначению или продолжению терапии глюкокортикоидами.

Надпочечниковая недостаточность

Надпочечниковая недостаточность (гипокортицизм, недостаточность коры надпочечников) — клинический синдром, обусловленный недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников. Надпочечниковую недостаточность подразделяют на первичную (вследствие деструкции самой коры надпочечников), вторичную (деструкции гипофиза) и третичную (вследствие нарушения секреции КРГ).

Первичный гипокортицизм — редкое заболевание, встречающееся с частотой 40:1 000 000 населения. В структуре причин 1-ХНН доминирует аутоиммунная деструкция коры надпочечников. В классическом варианте могут наблюдаться гиперпигментация, общая слабость, астения, артериальная гипотензия, диспепсия, похудание и изменения вкуса (пристрастие к соленой пище). Следует помнить, что ни один отдельно взятый симптом 1-ХНН не является специфичным. При удовлетворительном состоянии пациентки в качестве основного метода диагностики следует использовать определение суточной экскреции с мочой свободного кортизола. Низкий уровень экскреции свободного кортизола подтверждает диагноз. Информативность исследования содержания кортизола в плазме весьма ограничена, поскольку кортизол — гормон стресса и наиболее лабильный из всех гормональных маркеров, поэтому даже факт забора крови может исказить результат. Вспомогательное значение имеют также определение электролитов в крови и стимуляционные тесты.

Разрушение более 90% коры надпочечников, при котором манифестирует надпочечниковая недостаточность, необратимо, и пациентка нуждается в пожизненном назначении терапии препаратами кортикостероидов. Современная заместительная терапия 1-ХНН состоит из 2 компонентов — глюкокортикоидного и минералокортикоидного, поэтому в клинической практике для достижения компенсации 1-ХНН используется комбинация препаратов [1, 3].

Врожденная дисфункция коры надпочечников

Распространенность и клиническая картина. Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — группа распространенных врожденных нарушений стероидогенеза, обусловленных дефицитом одного из 5 ферментов системы

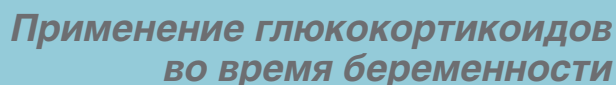
(StAR, P450c17, 3- β -HSD, P450c21 или P450c11), участвующей в синтезе кортизола и минералокортикоидов. Дефект любого из 5 ферментов стероидогенеза заключается в частичной или полной потере активности, обусловленной многочисленными мутациями гена, которые кодируют данный фермент. ВДКН — заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Семейная агрегация данных нарушений встречается в 25—30% случаев ВДКН. Патогенетический смысл термина ВДКН заключается в избирательном угнетении выработки одних кортикостероидов при одновременном увеличении других.

Распространенность классических форм ВДКН, обусловленных дефицитом P450c21, при скрининге составляет от 1:9 800 до 1:13 000 новорожденных детей европеоидной расы. Неклассическая форма значительно превалирует и обнаруживается приблизительно у 0,2% европейцев. Особенно высокая концентрация заболевания наблюдается в определенных этнических группах, например, среди евреев ашкенази (восточноевропейских происхождения) — 3,7%, среди испанцев — 1,9% [15, 16]. Для обозначения ВДКН в зарубежной литературе используется термин «congenital adrenal hyperplasia» (CAH, врожденная гиперплазия надпочечников). В российской литературе встречаются два термина — врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) и адреногенитальный синдром (АГС).

Форму заболевания обуславливает степень недостаточности кортикостероидов. Тяжелая форма с одновременным дефектом в биосинтезе альдостерона (сольтеряющая) и форма с нормальным биосинтезом альдостерона (вирильная) относятся к классическим вариантам дефицита P450c21. Сольтеряющая форма — результат тотальной потери активности фермента, при вирильном варианте имеется остаточная активность фермента, составляющая не более 2% от нормы. Соотношение частоты развития сольтеряющей формы и вирильной со-

Международные обозначения ферментов, катализирующих соответствующие реакции

P450scc	фермент отщепления боковой цепи (20,22-десмолаза)
P450c17a	17-гидроксилаза и C20-22-лиаза
3- β -HSD	3-ГСД (3-гидроксистероиддегидрогеназа) и $\Delta^{4,5}$ -изомераза
P450c21	21-гидроксилаза
P450c21	11-гидроксилаза P450aldo альдостеронсинтетаза
17 β -HSD	17-ГСД (17-гидроксистероиддегидрогеназа)
P450arom	ароматаза



В классическом варианте именно гиперсекреция адреналовых андрогенов приводит к внутриутробной маскулинизации и формированию половых органов девочек по интерсексуальному типу, а после рождения — к быстрому росту и псевдопубертату детей обоих полов. Сопутствующий дефицит минералокортикоида альдостерона может привести к гипонатриемии и гиперкалиемии, артериальной гипотензии, в то

время как недостаточность кортизола усугубляет ситуацию, снижая клубочковую фильтрацию. При неклассическом дефиците P450c21 происходит достаточный синтез кортизола и альдостерона за счет небольшого перепроизводства предшественников стероидов, признаки надпочечниковой недостаточности отсутствуют. Наружные половые органы формируются без аномалий, по изосексуальному типу: при рождении девочки внешне не отличаются от здоровых.

Дефект фермента P450c11 (11-гидроксилазы и P450aldo) обуславливает формирование гипертонической формы ВДКН: результат нарушения синтеза преимущественно глюкокортикоидов и в меньшей мере минералокортикоидов. Накопление избытка 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона, обладающих высокой минералокортикоидной активностью, в значительной мере нивелирует дефицит P450aldo. В клинической картине болезни, кроме вирилизации, с первых лет жизни отмечается артериальная гипертензия.

Высокое содержание андрогенов стимулирует быстрый постнатальный рост, раннее закрытие зон роста (периферическая конверсия андрогенов в эстрогены) а также оволосение лобка и подмышечных впадин (результат конверсии тестостерона в дигидротестостерон). Конечный рост больных в среднем меньше, чем в популяции, на 1,4 стандартного отклонения (SD). Продолжительное воздействие андрогенов поддерживает вирилизацию половых органов (увеличение клитора), способствует ранней активации репродуктивной системы и является причиной раннего полового развития.

У девочек с любой формой дефицита P450c21 в пубертатном периоде возможны репродуктивные нарушения, клиническим маркером которых являются олиго- и аменорея, гирсутизм и акне. Однако у более 50% больных с неклассической формой ВДКН (сохранная активность фермента достаточно высока) отсутствуют как клинические проявления, так и лабораторно подтвержденная гиперандрогения.

При неклассической форме ВДКН, при «мягких» формах недостаточности P450c21 клиническая картина заболевания зачастую ограничивается легкими формами гирсутизма и олигоменореи, бесплодием или привычным невынашиванием беременности. Вирилизация наружных половых органов, как и клинические проявления недостаточности глюкокортикоидов и минералокортикоидов, обычно не наблюдаются, т.е. отсутствуют симптомы гипокортицизма. Картина неклассической ВДКН также включает ускоренный рост или увеличение костного возраста относительно паспортного, раннее за-

Клинические признаки неклассической формы ВДКН (вследствие дефицита P450c21):

Гирсутизм — 50,5%
Олиго- или аменорея — 51,5%
Акне — 27,7%
Бесплодие — 21%

крытие зон роста и преждевременное пубархе — инициация оволосения лобковой зоны и подмышечных впадин. Высокий рост обратившейся с подобными жалобами пациентки позволяет уверенно исключить даже неклассический вариант ВДКН. Гирсутизм — безусловно лидирующий симптом, имеющийся приблизительно у 50,5% женщин в симптомах; менее распространены олигоменорея (51,5%) и акне (27,7%) [20]. Бесплодие отмечается только у 21% женщин с неклассической формой ВДКН. Однако в клиниках, специализирующихся на лечении бесплодия, распространенность неклассической формы ВДКН (дефицит P450c21) не превышает таковую среди населения.

Методы диагностики ВДКН. При рождении ребенка с интерсексуальным строением наружных половых органов обязательным является определение кариотипа. У всех девочек кариотип 46/XX. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) у девочек определяется нормальное строение внутренних половых органов. Лабораторная диагностика направлена на выявление повышенного уровня 17-ОП, который служит маркером неэффективной деятельности фермента P450c21. Ранняя диагностика ВДКН проводится при скрининге в родильных домах, и основана на определении многократно повышенного содержания 17-ОП в сухом пятне крови, взятой из пятки новорожденного. В России скрининг на ВДКН уже внедрен в практическое здравоохранение в 2006 г.

Гормональным маркером неклассической формы недостаточности P450c21 служит 17-ОП. Для большинства случаев неклассической формы недостаточности P450c21 характерен повышенный как базальный, так и стимулированный уровень 17-ОП. Довольно сложно определить диагностические уровни 17-ОП как базальные, так и стимулированные, позволяющие диагностировать неклассическую форму недостаточности P450c21. Одна и та же лаборатория меняет значения нормы в зависимости от использованного метода определения 17-ОП. Это порождает очевидную неразбериху в определении диагностических критериев для постановки диагноза и приводит к гипердиагностике неклассической формы дефицита P450c21 [15]. Единственным точным критерием диагностики



заболевания является наличие мутаций в гене *CYP21*. Стандартное определение базального уровня 17-ОП и его нормальное значение позволяют уверенно исключить ВДКН, однако недостаточно информативно для исключения «мягкой» ферментативной недостаточности при неклассической форме ВДКН: незначительное повышение уровня адреналовых андрогенов в том числе данного маркера — не редкость при СПКЯ.

При двукратном определении базального содержания 17-ОП в пределах «серой зоны» (от 6 до 15 нмоль/л или от 2 до 8 нг/мл) проводят тест с 1-24АКТГ (синактен, козитропин), который является наиболее информативным методом диагностики и «золотым стандартом» дифференциальной диагностики у пациентов с любой степенью недостаточности P450c21 и других дефектов стероидогенеза.

Наиболее информативный метод диагностики недостаточности P450c21 — 90% всех больных ВДКН «золотой стандарт» — тест с 1-24 АКТГ.

Вариация данного теста, т.е. модификация и адаптация в сложившихся в настоящее время в России условиях (отсутствие стандартной дозировки 0,125 мг 1-24АКТГ) может быть проведена проба с 1-24АКТГ (синактен-депо 1 мг) с определением уровня 17-ОП, кортизола, ДГЭА-С и тестостерона исходно и через 24 ч. Многократное повышение уровня 17-ОП с одновременным несинхронным ответом и слабым повышением уровня тестостерона и ДГЭАС свидетельствуют в пользу ВДКН.

К 17-кетостероидам (17-КС) относятся эфиры этиохоланолона и андростерона с глюкуроновой и серной кислотами. 17-КС — основной продукт превращения малоактивных предшественников кортизола, прежде всего ДГЭА-С, который во время беременности является одним из основных субстратов синтеза стероидов в плаценте. Во время беременности почти всегда обнаруживается небольшое повышение экскреции 17-КС с мочой, что связано с особенностями гормональной регуляции этого периода. Определение экскреции 17-КС с мочой с целью выявления гиперандрогении и обоснования лечения ГКС представляется необоснованным.

Применявшийся в 70-е годы XX века тест экскреции 17-КС с мочой малоинформативен и не может быть критерием диагностики гиперандрогении любого происхождения, поэтому должен быть исключен из алгоритма обследования.

Поскольку единственным надежным критерием диагностики заболевания является наличие

мутаций в гене *CYP21*, целесообразно ориентироваться на гормональные показатели, полученные у детей с этими мутациями.

Проведенные нами исследования позволили выявить, что базальный уровень 17-ОП 20–90 нмоль/л подтверждался выявлением мутаций в гене *CYP21*. Поэтому в тех случаях, когда базальный уровень 17-ОП превышает 20 нмоль/л (определенный как минимум 2 раза), диагноз неклассической формы недостаточности P450c21 может быть поставлен без проведения пробы с АКТГ. При базальном уровне 17-ОП в пределах от 9 до 20 нмоль/л показано проведение пробы с АКТГ. В случае повышения уровня 17-ОП при стимуляции более 60 нмоль/л можно предполагать диагноз неклассической формы недостаточности P450c21. Все критерии приведены только для фолликулярной фазы менструального цикла. Поэтому у менструирующих девочек обследование проводится не позднее 5–6-го дня менструального цикла [17].

Окончательный диагноз может быть подтвержден только с помощью молекулярно-генетического анализа и при выявлении мутаций в гене *CYP21*.

В настоящее время несомненным диагностическим критерием, позволяющим подтвердить диагноз, является наличие мутаций в гене *CYP21*, характерных для неклассических форм дефицита P450c21. Генетические нарушения при неклассических формах заболевания характеризуются точечными мутациями в гене *CYP21* с заменой одной аминокислоты (вал281лей, про30лей, про453сер). При этих мутациях ферментативная активность P450c21 снижена на 50–40% от нормы (в отличие от полной потери активности фермента при сольтеряющей форме заболевания и 1–2% остаточной активности при простой вирильной форме заболевания). Неклассические варианты недостаточности P450c21 принято считать гомозиготными состояниями, и в большинстве случаев одна и та же мутация поражает оба аллеля. Однако у многих пациентов имеется одна легкая мутация в одном аллеле и более тяжелая — в другом — так называемая гетерозиготная сочетанная (компаундная) мутация. Поскольку недостаточность P450c21 является заболеванием, наследуемым по рецессивному типу, фенотип определяется менее поврежденным аллелем [15–17].

Предположение, что гетерозиготное носительство мутаций гена *CYP21* (кодирующего фермент P450c21) — причина более высокого содержания андрогенов в периферической крови, не выдержало испытания практикой. Уже доказанное носительство проявляется лишь несущественным повышением уровней 17-ОП

после стимуляции надпочечников в ходе теста с 1-24АКТГ (синактен, козитропин). Таким образом, гетерозиготное носительство мутаций гена *CYP21* ничем себя не проявляет, и превентивный поиск гетерозигот полностью лишен клинического смысла.

Методы молекулярной генетики, вошедшие в клиническую практику не так давно, уже имеют широкое клиническое применение: выявление известных мутаций гена *CYP21* позволяет уточнить причину ВДКН, однако ничего не меняет в лечебных подходах.

Ультразвуковая оценка размеров и структуры ткани яичников позволяет выявлять отсутствие доминантного фолликула, что является подтверждением ановуляторного состояния. Следует отметить, что подобное заключение не может быть специфичным признаком, свидетельством наличия ВДКН. Гиперплазия надпочечников по данным УЗИ или компьютерной томографии нехарактерна для неклассической формы ВДКН.

Заместительная терапия при ВДКН

Длительная адекватная терапия у девочек с классическими вариантами недостаточности Р450с21 позволяет добиться и успешного завершения беременности (роды преимущественно путем кесарева сечения из-за аномалий развития наружных половых органов). Около 80% женщин с вирильной формой и 60% с сольтеряющей формой являются фертильными. Однако у 50% женщин с неклассической формой недостаточности Р450с21, не получающих заместительную терапию ГКС, репродуктивная функция не нарушена [15–17].

В лечении больных с неклассическими формами ВДКН, как и с классическими, используют препараты глюкокортикоидов. Основная цель терапии — подавление избыточной секреции АКТГ и как следствие — нормализация продукции андрогенов надпочечниками. Вся сложность состоит в том, чтобы быть уверенным в правильности диагноза. Учитывая большие трудности при диагностике неклассических форм ВДКН, начинать терапию глюкокортикоидами нужно, лишь имея веские основания.

Любое сомнение в диагнозе должно трактоваться в пользу отказа от назначения глюкокортикоидов.

В тех случаях, когда диагноз не вызывает сомнений и есть данные молекулярно-генетического обследования, подтверждающие наличие заболевания, нужно помнить, что у многих пациенток конечный рост, менструальная функция и фертильность не нарушены.

Назначать терапию глюкокортикоидами следует только при наличии симптомов прогрессирующей гиперандрогении.

У детей в препубертатный период гиперандрогения — это прежде всего ускорение костного возраста, ухудшающего прогноз роста, а у девушек в пубертатный период — прогрессирующий гирсутизм, олигоменорея. Оптимальным препаратом для лечения неклассических форм ВДКН следует считать дексаметазон, так как именно он обладает максимальной АКТГ-подавляющей активностью. Препарат следует назначать 1 раз в сутки в вечернее время, что предполагает подавление максимальной секреции АКТГ в ранние утренние часы. Доза препарата обычно не превышает 0,025 мг (0,5 таблетки) в сутки. Детям с открытыми зонами роста предпочтительнее назначать препараты гидрокортизона (кортефф), так как дексаметазон подавляет рост. Дозу кортеффа для ребенка следует подбирать из расчета 15 мг на м² поверхности тела в 2 приема: в 7.00 и в 22.00: 1/3 дозы назначают утром и 2/3 дозы — на ночь. Критерием адекватности терапии следует считать уровень 7-ОР, соответствующий верхней границе нормы. Заместительная терапия минералокортикоидами этим пациентам не требуется. Кроме того, нет необходимости повышать дозу глюкокортикоидов при стрессах и интеркуррентных заболеваниях [17]. **При наступлении беременности дексаметазон должен быть заменен преднизолоном или метипредом.**

Неклассическая форма ВДКН и беременность

При обсуждении проблем снижения фертильности существуют две различных аспекта этой проблемы: «мягкая» гиперандрогения может помешать наступлению беременности (ановуляция), или же привести к потере наступившей беременности вследствие недостаточной подготовленности эндометрия. Обсуждение «мягкой» гиперандрогении возможно на примере СПКЯ или неклассической ВДКН.

При СПКЯ фертильность снижена, но бесплодны не более 15–20% больных. Это означает, что наступление беременности и ее благополучное вынашивание вполне возможно. В многоцентровом исследовании, проведенном в 14 странах в 2006 г., осуществлено наблюдение за 331 женщиной с неклассической формой ВДКН (диагноз подтвержден высоким базальным и стимулированным уровнем 17-ОП, наличием мутаций в гене *CYP21*). При анализе 203 исходов беременностей получены следующие данные: у 138 (68%) беременность наступила спонтанно до диагностики заболевания, причем только 3,6% женщин получали ГКС. Таким об-



Таблица. Исходы беременности у женщин с неклассической формой ВДКН [Moran C., 2006]

Показатель	Получали до беременности ГКС	Не получали до беременности ГКС
Число больных в группе	40	110
Роды доношенным живым плодом	75%	81,8%
Спонтанное прерывание беременности	15%	13,6%

разом, наступление беременности и рождение ребенка при неклассической ВДКН вполне возможно без заместительной терапии ГКС [20].

Более того, исходы беременности (роды живым доношенным плодом и спонтанное прерывание беременности на ранних сроках) не зависят от назначения ГКС (см. таблицу). Таким образом, предположение о возможной эффективности ГКС при «мягкой» гиперандрогении до и во время беременности с целью обеспечения нормального развития фолликула, овуляцию и имплантацию плодного яйца и последующего сохранения беременности стратегически не оправдано.

В Российской Федерации сформировалась иная серьезная проблема: акушеры-гинекологи ведут поиск гипотетического гиперандрогенного заболевания среди беременных. Данная проблема принимает масштабы негласного скрининга на ВДКН среди беременных. Скрининг — массовое обследование людей, не считающих себя больными, для выявления скрыто протекающих достаточно тяжелых заболеваний, диагностика которых на ранних стадиях позволяет предотвратить осложнения. Для массового обследования довольно большого количества людей необходим простой, высокоспецифичный, чувствительный и дешевый тест. Кроме того, должно быть разработано лечение выявляемого заболевания.

Следует отметить, что результаты крупного исследования, проведенного в Тюменской области ($n=11\ 260$), показали не только бесперспективность поиска неклассической ВДКН среди беременных, но и бесполезность назначения ГКС: назначение ГКС не увеличивает шансы на сохранение беременности [21–25]. Ориентироваться на уровень ДГЭА-С во время беременности нецелесообразно: увеличение уровня ДГЭА-С в I триместре беременности является физиологичным и не может рассматриваться в качестве маркера гиперандрогении у беременных. Более того, только 28% ДГЭА-С и 88,5% 17-ОП соответствуют референсным интервалам, предла-

гаемым лабораториями для беременных, и у слишком большой доли практически здоровых беременных имеется повышение данных маркеров. Частота угрозы прерывания беременности у женщин, отказавшихся от ГКС, была такой же, что и в группе женщин, согласившихся принимать кортикостероиды. Очевидно, обсуждение целесообразности назначения ГКС может производиться только до наступления беременности (наличие ВДКН).

Профилактика респираторного дистресс-синдрома плода

Респираторный дистресс-синдром (РДС) является одной из основных причин заболеваемости и смертности недоношенных и новорожденных из группы высокого риска. Респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденных (синдром дыхательных расстройств) — неинфекционный патологический процесс (первичные ателектазы, болезнь гиалиновых мембран, отечно-геморрагический синдром), формирующийся в пренатальном и раннем неонатальном периодах развития ребенка и проявляющийся развитием дыхательной недостаточности непосредственно или в течение нескольких часов после родов. Тяжесть дыхательной недостаточности нарастает до постепенного начала выздоровления выживших детей. РДС является следствием незрелости сурфактанта. Частота развития РДС зависит от степени недоношенности и составляет в среднем 60% у детей, родившихся при сроке беременности менее 28 нед, 15–20% — при сроке 32–36 нед и 5% — при сроке 37 нед и более. При рациональном выхаживании таких детей летальность приближается к 10%. РДС новорожденных остается одной из главных причин развития дыхательной недостаточности и смертности у новорожденных.

В 1972 г. G. Liggins и R. Howie первые описали эффективное применение ГКС для ускорения созревания легочной ткани. В настоящее время принята концепция семидневного пика эффективности ГКС: оптимальное время для родов после применения кортикостероидной терапии

— период от 24 ч до 7 дней от начала лечения [26]. При поддержке Национального института здоровья (National Institutes of Health) в 1994 г. принят консенсус о влиянии глюкокортикоидов на созревание плода и перинатальные исходы, в котором подчеркнуто, что введение ГКС уменьшает риск развития РДС, кровоизлияний в желудочки мозга и летальность у детей, рожденных на 24–34-й недели беременности. Польза от назначения ГКС при угрозе преждевременных родов перевешивает любые возможные риски [27].

Поскольку после принятия консенсуса 1994 г. в практическом акушерстве началось широкое применение повторных курсов ГКС при угрозе преждевременных родов, в августе 2000 г. NIH проведен пересмотр консенсуса о профилактике РДС («Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses»). В тексте консенсуса особо подчеркнуто отсутствие убедительных аргументов в пользу безопасности и эффективности повторных курсов ГКС при угрозе преждевременных родов, поэтому подобная тактика может быть использована только при проведении клинических исследований [28].

В 2001 г. J.E. Harding опубликовал мета-анализ 15 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, включивший более 1400 женщин с преждевременным разрывом околоплодных оболочек: при применении ГКС в 2 раза уменьшается риск развития РДС (ОШ 0,56 при 95% ДИ от 0,46 до 0,70) и внутрижелудочкового кровоизлияния (ОШ 0,47 при 95% ДИ от 0,31 до 0,70). Довольно весомое снижение неонатальной летальности на 1/3 не достигло статистической значимости (ОШ 0,68 при 95% ДИ от 0,43 до 1,07). ГКС не увеличивают риск развития инфекционных заболеваний ни у матери (ОШ 0,86 при 95% ДИ от 0,61 до 1,20), ни у новорожденного (ОШ 1,05 при 95% ДИ от 0,66 до 1,68). Давность разрыва околоплодных оболочек не влияет на эффективность введения ГКС. На основании представленных данных сделан вывод о том, что применение ГКС эффективно при преждевременном разрыве околоплодных оболочек. Значимых преимуществ при повторном антенатальном введении ГКС не отмечено [29]. По мере увеличения срока беременности потенциальная польза от проведения кортикостероидной терапии для предупреждения развития РДС уменьшается, а потенциальный риск — возрастает.

Данная работа не является еще одной попыткой дискуссии со сторонниками и противниками назначения ГКС при беременности. Надеемся, что наша публикация станет шагом на пути принятия взвешенного решения, которое позволит добиться наилучшего результата — рождения здорового ребенка и сохранения здоровья матери.

Литература

1. Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Недостаточность надпочечников. М: Знание 2002.
2. Williams Textbook of endocrinology 10th ed., R.H. Williams, P.R Larsen (ed) .SAUNDERS 2002.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М: Медицина 2000.
4. Юдаев Н.А. Стероидные гормоны коры надпочечников. Пробл эндокринол 1956; 3:95–111.
5. Агаронов А.М. Влияние тимуса и коры надпочечников на развитие матки. Протоколы опытов. Уфа 1940.
6. Михедко В.П. Влияние некоторых гормональных факторов на мышечную и сосудистую реакции матки: Дис. ...д-ра мед. наук. Харьков 1959.
7. Bret J., Ghosn G. Glucocorticoid treatment during pregnancy. Obstet Gynec 1953; 52: 487–492.
8. Gueguen J. Influence of cortisone therapy administered to mothers during pregnancy on the condition of infants at birth. Presse Med 1962; 70: 2441–2443.
9. Varangot J., Tchobroutsky C. Corticotherapy and pregnancy. Nouv Rev Fr Hematol 1962; 2: 265–272.
10. Зайчик Р.З., Лауцевич Л.З. Кортикотерапия и беременность. Пробл эндокринол 1964; 2: 72–77.
11. Розовский И.С. Применение глюкокортикоидов в акушерско-гинекологической практике. Фельдш и акуш 1967; 12: 8–11.
12. Caruso A., De Carolis S., Di Simone N. Antiphospholipid antibodies in obstetrics: new complexities and sites of action. Human Reproduction Update. 1999; 5: 3: 267–276.
13. Макацария А.Д. и др. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. Научное издание. Под ред. А.Д. Макацария. М: РУССО 2001; 304.
14. Nestler J.E., Whitfield J.B., Williams T.Y. Genetics of Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate and Its Relationship to Insulin in a Population-Based Cohort of Twin Subjects. J Clin Endocrinol Metab 1995; 87: 2: 682–686.
15. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. Колорит студии 2002.
16. Azziz R., Hincapie L.C., Knochenhauer E.S. Screening for 21-hydroxylase deficient non-classic adrenal hyperplasia: a prospective study. Fertil Steril 1999; 72: 915–925.
17. Синдром поликистозных яичников. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М: МИА 2007.
18. Moran C., Azziz R., Weintrob N. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol Metab 2006;91: 9: 3451–3456. Epub 2006 Jul 5.
19. Moran C., Azziz R., Dewailly D. 21-hydroxylase deficient non classic adrenal hyperplasia is a progressive disorder a multicenter study. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 1468–1474.
20. Van Hooff M.H., Voorhrst F.J. Polycystic ovaries in adolescents and relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. Fertil Steril 2000; 74: 49–58.
21. Храмова Е.Б. Эпидемиология, скрининг, диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников в Западно-Сибирском регионе: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. Тюмень 2007.
22. Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Южакова Н.Ю. Оптимизация методики гормональной диагностики гиперандрогении у беременных женщин. Пробл репрод 2005; 6: 82–85.
23. Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Макарова О.Б. Особенности динамики уровня дегидроэпиандростерона и 17-гидроксипрогестерона в крови у беременных женщин. Клин лаб диагн 2005; 10: 14.
24. Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Макарова О.Б. Скрининг беременных женщин на врожденную дисфункцию коры надпочечников: результаты и перспективы. Пробл эндокринол 2005; 6: 12–14.
25. Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Старкова О.Б. и др. Материалы IV Терапевтического форума. Тюмень 2005; 5: 71–72.
26. Liggins G.C., Howie R.N. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics 1972; 50: 4: 515–525.
27. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. JAMA 1995; 273: 5: 413–418.
28. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. NIH Consensus Statement 2000; 17: 2: 1–18.
29. Harding J.E., Pang J., Knight D.B., Liggins G.C. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 2: 131–139.

Поступила 29.02.2008