

УДК 612.017:612.63:577.17

ОСОБЕННОСТИ СТЕРОИДОГЕНЕЗА В КОРЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И ДИАГНОСТИРУЕМОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

К.Ю. Толстых, А.Н. Панкрушина
Тверской государственной университет

В период гестации в женском организме активизируется синтез эстриола, что приводит к повышению содержания в крови ряда промежуточных метаболитов стероидогенеза и развитию гиперандрогении. В некоторых случаях подобное состояние трактуется как следствие врожденной дисфункции коры надпочечников, которую пытаются корректировать применением глюкокортикоидных препаратов. Как правило, проявляющаяся при беременности гиперандрогения является физиологическим следствием гестации и не требует медикаментозного лечения.

Ключевые слова: беременность; стероидогенез; гиперандрогения.

Введение. Эндокринные нарушения наблюдаются у 68,5% женщин с неразвивающейся беременностью [4]. С нарушением секреции и метаболизма мужских половых гормонов связаны более половины случаев (до 70%) аномалий менструального цикла, 60–74% эндокринного бесплодия [3] и 21–32% случаев невынашивания беременности [9]. При выраженных эндокринных нарушениях наблюдается бесплодие, тогда как для невынашивания беременности характерны более стертые формы гормональных нарушений. Наиболее распространенной причиной эндокринных нарушений беременности считают гиперандрогению – патологическое состояние, которое обусловлено повышенным уровнем андрогенов в крови [8].

Существенную роль в гормональной регуляции беременности играет кора надпочечников, синтезирующая гормоны стероидной природы. В период гестации кора надпочечников активно участвует в синтезе эстриола [10]. Согласно некоторым данным, конечными продуктами секреторной деятельности коры надпочечников являются тестостерон и эстрадиол [13]. Однако иные источники указывают, что ее синтетическая функция ограничивается образованием т. н. слабых андрогенов: дегидроэпиандростерона, андростендиона и проч. [5], тогда как конечные этапы синтеза протекают в яичниках или экстрагландулярно. Другим продуктом стероидогенеза является альдостерон – основной минералокортикоидный гормон коры надпочечников, одной из функций которого является участие в регуляции минерального обмена, опосредованное через увеличение

реабсорбции натрия и хлора из просвета канальцев почек и одновременное усиление секреции в них ионов калия [16].

Среди нарушений функциональной активности коры надпочечников, приводящих к развитию угрозы прерывания беременности, можно выделить врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН) – аутосомно-рецессивное заболевание вызванное недостаточностью одного из ферментов стероидогенеза. Частота синдрома составляет от 1:15000 до 1:67000 [1] в зависимости от этнической принадлежности. Образующийся ферментативный блок приводит к избыточному накоплению ряда промежуточных соединений, к которым относятся 17-гидроксипрогестерон (17-ОН-Про) и дегидроэпиандростерон (ДГЭА). В настоящее время 17-ОН-Про и сульфатированная форма ДГЭА (ДГЭА-С) активно используются в качестве маркеров гиперандрогенного состояния (ГАГ) в период гестации. В то же время следствием частичной блокировки стероидогенеза является сниженное образование 11-дезоксикортикостерона, альдостерона и других гормонов, обладающих минералокортикоидной активностью. Это может привести к развитию артериальной гипертензии [12] и нарушениям водно-солевого баланса [20].

Однако необходимо учесть, что при физиологическом течении беременности наблюдается стимуляция образования эстриола, который принимает непосредственное участие в регуляции созревания плода, провоцируя рост миометрия, способствуя улучшению кровоснабжения плода и обмена веществ между ним и организмом матери [11]. Усиленный стероидогенез ведет к повышению содержания ряда предшественников эстриола в крови матери, в т. ч. 17-ОН-Про и ДГЭА. Поскольку в настоящее время нет окончательно утвержденных нормативов их содержания в период гестации, наблюдается частая гипердиагностика ГАГ, основанная только на интерпретации данных показателей.

Таким образом, гиперандрогенное состояние является физиологичным в период беременности и не во всех случаях требует медикаментозного вмешательства. В настоящее время в случае диагностики ГАГ назначают супрессивную терапию глюкокортикоидными (ГК) препаратами, в частности, дексаметазоном и метипредом, подавляющими функцию коры надпочечников. Однако необоснованное применение этих препаратов в период беременности несет угрозу здоровью матери [18], плода *in utero* [2; 15], а также нормальному функционированию ряда органов по мере взросления ребенка [14]. Зарубежные авторы отмечают, что семь из восьми случаев применения дексаметазона в период гестации не обоснованы [19]. В связи с этим можно предположить, что повышенное содержание андрогенов в крови женщины, вынашивающей плод, является

физиологическим следствием беременности и в большинстве случаев не дает оснований для постановки диагноза гиперандрогении и применения супрессивной медикаментозной терапии.

Цель исследования – определить особенности биохимических путей стероидогенеза коры надпочечников в период гестации при ГАГ и физиологическом течении беременности, что необходимо для дифференциальной диагностики гиперандрогенных состояний и обоснования применения глюкокортикоидной терапии. Задачи: изучить содержание в сыворотке крови беременных при гиперандрогении и физиологическом течении гормонов стероидного обмена (17-ОН-Про, ДГЭА-С) и показателей минерального обмена (K^+ , Na^+).

Материал и методика. Исследование проводили на базе клинично-диагностической лаборатории медицинского центра ООО «Вера» и женской консультации МУЗ «Родильный дом № 5» г. Твери. В течение двух лет было обследовано 88 вынашивающих плод женщин в возрасте от 19 до 45 лет. В основную группу вошли 45 обследуемых, в анамнезе которых была отмечена ГАГ без указания этиологии. Группу сравнения составили 6 женщин с отмеченной в анамнезе неклассической формой ВДКН (НК-ВДКН). Контрольную группу составили 37 женщин без нарушений репродуктивной функции, с благоприятным течением беременности (табл. 1).

Таблица 1
Средний возраст и средний срок гестации обследуемых

Группа	Средний возраст, лет	Триместр	Средний срок гестации, нед.
Основная	29,2±6,7	I	7,6±3,2
		II	16,8±4,3
		III	28,8±4,5
Сравнения	32,5±7,3	I	7,5±4,9
		II	17,3±4,5
		III	29,1±6,4
Контрольная	27,4±4,5	I	8,1±3,9
		II	15,1±4,7
		III	27,1±5,0

Всем беременным, входящим в основную группу и группу сравнения, были прописаны глюкокортикоидные препараты. В качестве основного использовали дексаметазон, реже метипред; дозы подбирались индивидуально под контролем таких гормональных показателей, как уровни ДГЭА-С в сыворотке крови и 17-кетостероидов в суточной моче. В контрольную группу были отобраны женщины, также получающие ГК-препараты в целях профилактики развития гестационной гиперандрогении.

Гормональные исследования проводили на высокоскоростном автоматическом анализаторе третьего поколения «Alisei Q.S.» (Radim,

Италия) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Уровень ДГЭА-С определяли с использованием наборов реагентов «Алкор-Био» (Россия). Уровень 17-ОН-Про определяли с помощью наборов реагентов «DRG Diagnostics» (Германия). Концентрацию Na^+ и K^+ в крови определяли методом прямой потенциометрии на анализаторе электролитов закрытого типа E-lyte 5 (High Technology Inc., США). Материал – сыворотка крови; пробы забирали в вакуумные пробирки с активатором свертывания. Временной интервал между взятием пробы и проведением анализа составлял 1–3 часа. Референтные значения рассматриваемых показателей, принятые в лаборатории, на базе которой проводились исследования, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Референтные значения исследуемых показателей

Показатели	Концентрация в сыворотке крови		
	I триместр	II триместр	III триместр
ДГЭА-С, мкг/мл	1,14–4,61	0,63–2,58	0,33–1,33
17-ОН-Про, нг/мл	1,17–5,62	1,17–6,60	1,24–11,00
Na^+ , ммоль/л	136,0–145,0		
K^+ , ммоль/л	3,50–5,10		

Концентрацию показателей в сыворотке крови определяли у всех обследуемых на протяжении трех триместров: 2–12 недель (I триместр), 13–24 недели (II триместр), 25–36 недель (III триместр). Статистическую обработку материала проводили с применением пакета программ статистического анализа Microsoft Excel. При расчете среднего значения разброс данных оценивали с помощью показателя стандартного отклонения. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента, уровень значимости 5%.

Результаты и обсуждение. В соответствии с первой задачей провели анализ содержания ДГЭА-С в сыворотке крови беременных женщин. Полученные данные представлены на рис. 1. При анализе содержания ДГЭА-С в сыворотке крови беременных женщин выявили достоверное ($p < 0,05$) снижение его концентрации с течением беременности [7; 17] (рис. 1). Предположительно, это связано с повышением в крови матери концентрации эстриола, предшественником которого является ДГЭА. Эстриол активно синтезируется фетоплацентарным комплексом и адреналовой системой плода. С увеличением срока беременности и постепенным ростом плода, процесс синтеза интенсифицируется. Это, в свою очередь, приводит к более быстрому истощению в крови матери пула ДГЭА – основного предшественника эстриола.

При изучении содержания ДГЭА-С в крови обследуемых основной и контрольной групп обнаружили, что содержание гормона в обеих группах не превышало верхнего предела референтных значений

($p < 0,05$) на протяжении всех трех триместров. Анализируя полученные данные, выявили отсутствие достоверных различий в содержании гормона при физиологической беременности и при отмеченной в анамнезе ГАГ. Рост концентрации гормона, ожидаемый в группе страдающих гиперандрогенией женщин, оказался характерным и для обследуемых с благоприятным течением беременности. Причиной данного явления, вероятно, является повышенная физиологическая потребность в предшественниках эстрогенов в период гестации, одним из которых и является ДГЭА-С. Таким образом, рост концентрации данного гормона является необходимым условием нормального течения беременности.

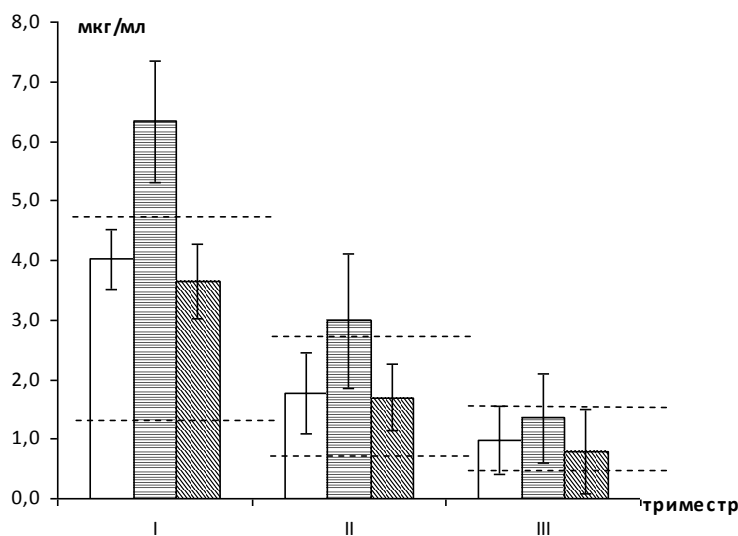
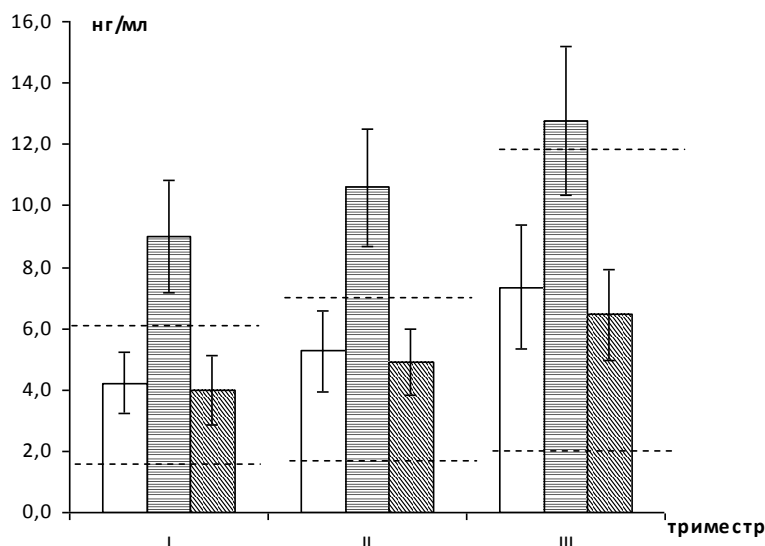


Рис. 1. Содержание ДГЭА-С в сыворотке крови обследуемых: белые столбцы – основная, косая штриховка – контрольная группы, горизонтальная штриховка – группа сравнения, пунктир – рефертный интервал

Следует отметить, что в группе сравнения отмечено значительное превышение уровня ДГЭА-С по сравнению с обследуемыми контрольной группы в I и II триместрах ($p < 0,05$). Однако в III триместре содержание ДГЭА-С в сыворотке крови обследуемых из группы сравнения не превышает верхней границы рефертного интервала. Нормализация ДГЭА-С к III триместру является следствием медикаментозного вмешательства (дексаметазон, дозы подбирались индивидуально под контролем уровней ДГЭА-С в крови и 17-кетостероидов в моче), что подтверждает обоснованность назначения супрессивной ГК-терапии в данном случае.

Также проанализировали содержание 17-ОН-Про в крови беременных на протяжении всего срока гестации. Результаты представлены на рис. 2.



Р и с . 2 . Содержание 17-ОН-Про в сыворотке крови обследуемых: белые столбцы – основная, косая штриховка – контрольная группы, горизонтальная штриховка – группа сравнения, пунктир – референтный интервал

При анализе содержания 17-ОН-Про выявлено достоверное повышение его концентрации ($p < 0,05$) в сыворотке крови матери на протяжении всего срока беременности. Это обусловлено физиологическим увеличением продукции стероидов во второй половине беременности и, соответственно, увеличением в крови концентрации предшественников эстрогенов.

Содержание 17-ОН-Про в сыворотке крови обследуемых основной и контрольной групп не превышало верхней границы референтного интервала. Некоторые авторы [6] отмечают, что при физиологической беременности уровень 17-ОН-Про не превышает 4,62 нг/мл в течение II и III триместров беременности. Полученные нами данные указывают, что при протекающей без осложнений беременности уровень 17-ОН-Про может повышаться до 3,99 нг/мл (I триместр), 4,89 нг/мл (II триместр) и 6,44 нг/мл (III триместр). В основной группе значения составили 4,21 нг/мл, 5,26 нг/мл, 7,35 нг/мл соответственно. Таким образом, повышение концентрации 17-ОН-Про характерно как для беременных с отмеченной гиперандрогений, так и для женщин с благоприятным течением беременности. Это требует более точной диагностики гиперандрогенных состояний, т.к. неадекватная оценка результатов данного лабораторного теста также может привести к гипердиагностике ГАГ.

Необходимо отметить значительное превышение концентрации 17-ОН-Про в крови обследуемых, страдающих НК-ВДКН, по сравнению с основной и контрольной группами ($p < 0,05$). Данное превышение наблюдали на протяжении всех трех триместров.

Полученные значения выходят за верхние границы референтного интервала, что может являться следствием ферментативного блока стероидогенеза при развитии ВДКН. Полученные данные позволяют рассматривать 17-ОН-Про как патогенетический маркер врожденной дисфункции коры надпочечников. Однако его использование без привлечения дополнительных показателей стероидогенеза не дает возможность проводить дифференциальную диагностику ГАГ и определять дефицитный фермент стероидогенеза.

В соответствии со второй задачей исследования был изучен минеральный обмен в основной, контрольной группах и группе сравнения (рис. 3, 4).

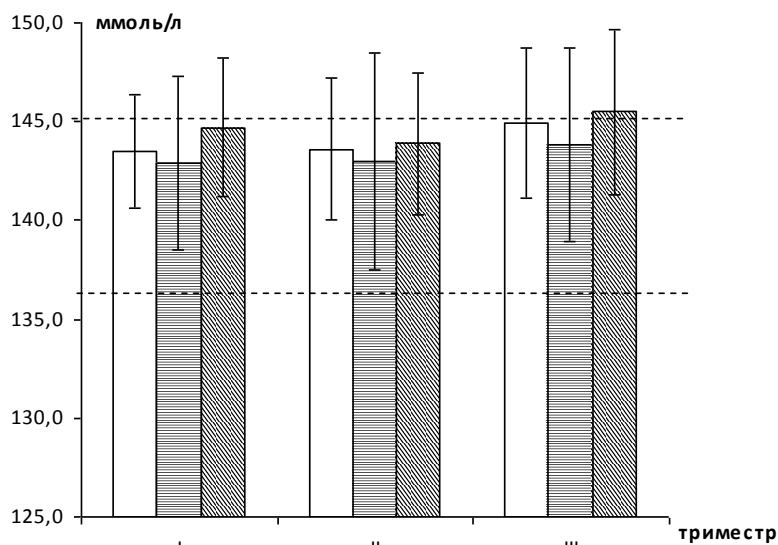
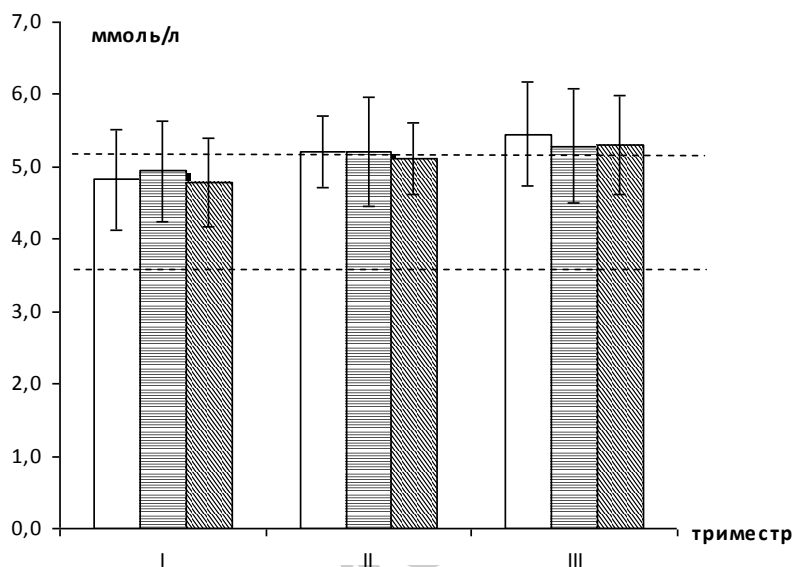


Рис. 3. Концентрация Na^+ в сыворотке крови обследуемых: белые столбцы – основная, косая штриховка – контрольная группы, горизонтальная штриховка – группа сравнения, пунктир – рефертный интервал

С течением беременности у обследуемых трех групп наблюдали тенденцию к повышению содержания натрия и калия в сыворотке крови, что может быть следствием задержки в организме солей, физиологичной для гестационного состояния. Вероятно, это вызвано падением уровня осмолярности в результате увеличения объема циркулирующей крови, которое приводит в итоге к снижению минутной экскреции и клиренса электролитов как осмотически активных веществ.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что возможные изменения образования альдостерона, которые вызваны наличием ферментативного блока у обследуемых, страдающих НК-ВДКН, не приводят к развитию минералокортикоидной недостаточности. Вероятно, это обусловлено тем, что физиологическая потребность организма в альдостероне не так высока по сравнению с

кортизолом: незначительное снижение уровня кортизола в крови при ВДКН вызывает усиление синтеза адренокортикотропного гормона, что в итоге приводит к компенсаторной стимуляции коры надпочечников и интенсификации стероидогенеза. Следовательно, отклонения в содержании минералокортикоидов, вызванные ферментативным блоком у больных НК-ВДКН, не приводят к нарушениям водно-солевого обмена, что не совпадает с литературными данными [20].



Р и с . 4. Концентрация K^+ в сыворотке крови обследуемых: белые столбцы – основная, косая штриховка – контрольная группы, горизонтальная штриховка – группа сравнения, пунктир – референтный интервал

Заключение. Отсутствие существенных различий в содержании ДГЭА-С и 17-ОН-Про в крови обследуемых основной и контрольной групп позволяет предположить физиологическое происхождение гиперандрогении при беременности. Однако в настоящее время референтные значения, которыми мы руководствовались при проведении исследования, применяются не во всех лабораториях и клиниках, что приводит к гипердиагностике ГАГ. Это требует более широкого распространения данных нормативов, учитывающих период беременности и позволяющих адекватно оценивать активность адреналового стероидогенеза в период гестации.

Отмеченная в группе сравнения повышенная концентрация маркеров вероятно связана с образующимся в результате генетического дефекта ферментативным блоком стероидогенеза, который приводит к избыточному накоплению андрогенов. Изменения гормонального профиля в этом случае представляют действительную угрозу вынашиванию плода и требует проведения супрессивной ГК-терапии.

Показатели минерального обмена с течением беременности

обнаружили схожую тенденцию изменений внутри основной, контрольной групп и группы сравнения на протяжении всего срока беременности. В связи с этим не представляется целесообразным их использование в диагностических целях при ГАГ. Данная патология требует применения других маркеров стероидогенеза, позволяющих провести дифференциальную диагностику гиперандрогенных состояний.

Список литературы

1. *Балаболкин М.И.* Эндокринология. М.: Универсум паблишинг, 1998. 311 с.
2. *Башмакова Н. В., Дерябина Е. Г.* Неклассическая врожденная дисфункция коры надпочечников в практике акушера-гинеколога // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2005. № 3. С. 115–119.
3. *Качалина Т.С.* Гиперандрогения и невынашивание беременности // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2004. № 4. С. 115–117.
4. *Кулаженко В.П.* Аномалия развития абортусов. Тератология человека / под ред. Г.И. Лазюка. М.: Медицина, 1991. 92 с.
5. *Кэттайл В.М., Арки Р.А.* Патофизиология эндокринной системы. СПб.: БИНОМ, 2001. 336 с.
6. *Ощепкова О.М., Семинский И.Ж.* Профилактика наследственной патологии: пренатальная диагностика // Сибирский медицинский журнал. 2009. № 3. С. 5–10.
7. *Панкрушина А.Н., Толстых К.Ю.* Биохимические показатели гормонального статуса женского организма в разные сроки беременности // Вестн. Твер. гос. ун-та. Сер. Биология и экология. 2009. Вып. 13, № 14. С. 72–79.
8. *Раисова А.Т.* Невынашивание беременности у женщин с гиперандрогенией // Акушерство и гинекология. 1991. № 6. С. 28–31.
9. *Сидельникова В.М.* Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002. 305 с.
10. *Сидельникова В.М.* Эндокринология беременности в норме и при патологии. 2-е изд. М.: Медицина, 2009. 353 с.
11. *Тришкин А.Г., Артымук Н.В., Николаева Л.Б., Тимощук Г.И.* Концентрация эстриола у первобеременных первородящих женщин, осложненных аномалиями родовой деятельности // Успехи современного естествознания. 2004. № 12. С. 78–79.
12. *Чагай Н.Б., Фадеев В.В.* Сложности дифференциальной диагностики и терапии неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников у пациенток репродуктивного возраста // Проблемы репродукции. 2009. № 3. С.93–98.
13. Эндокринология / под ред. Н. Лавина. М.: Практика, 1999. 1128 с.
14. *Celsi G., Kistner A.* Prenatal dexamethasone causes oligonephronia, sodium retention, and higher blood pressure in the offspring // Pediatric Research. 1998. Vol. 44. P. 317–322.
15. *Dawes G.S., Serra V., Moulden M., Redman C.W.G.* Dexamethasone and fetal

- heart rate variation // *An. Intern. J. Obstetr. Gynaecol.* 1994. Vol. 101. P. 675–679.
16. *Greenspan, F.S., Gardner, D.G.* Basic and clinical endocrinology, 7th ed. San Francisco: Lange Medical Books, 2004. 1100 p.
17. *Nasrallah M.P., Arafah B.M.* The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements in the assessment of adrenal function // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 5293–5298.
18. *Pang S., Clark A.T., Freeman L.C., Dolan L.M., Immken L., Mueller O.T., Stiff D., Shulman D.I.* Maternal side effects of prenatal dexamethasone therapy for fetal congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 75. P. 249–253.
19. *Ritzen E.M.* Prenatal dexamethasone treatment of fetuses at risk for congenital adrenal hyperplasia: benefits and concerns // *Seminars in Neonatology.* 2001. Vol. 6. P. 35–362.
20. *White C.P., Speiser P.W.* Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Endocr. Rev.* 2000. Vol. 21. P. 245–291.

PECULIAR PROPERTIES OF ADRENAL CORTEX STEROIDOGENESIS IN NORMAL PREGNANCY AND HYPERANDROGENISM

C.Yu. Tolstykh, A.N. Pankrushina

Tver State University, Tver

Synthesis of estriol becomes more intense during pregnancy. It increases blood level of steroidogenesis intermediates and, therefore, leads to hyperandrogenism. In some cases this state is interpreted as consequence of congenital adrenal hyperplasia, while it is caused by physiological pregnancy. Hence medical therapy by glucocorticoid suppressants is unnecessary in a number of cases.

Keywords: *pregnancy, hyperandrogenism, steroidogenesis.*

Об авторах:

ТОЛСТЫХ Константин Юрьевич – аспирант кафедры биомедицины, ГОУ ВПО «Тверской государственный университет», e-mail: corvus_ct86@mail.ru

ПАНКРУШИНА Алла Николаевна – доктор биологических наук, профессор кафедры биомедицины, ГОУ ВПО «Тверской государственный университет», e-mail: alla.pankrushina@mail.ru