

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ

**ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ
НАДПОЧЕЧНИКОВ:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2018

УДК 616.453-008.6-053.1-036.1-07-08(075.9)

ББК 54.15я73

В 82

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 9 от 15.11. 2018 г.

Авторы:

Данилова Л.И., заведующая кафедрой, профессор, д.м.н.

Валуевич В.В., доцент, к.м.н.

Бурко И.И., доцент, к.м.н.

Корженевская К.К.

Рецензенты:

- 1-я кафедра внутренних болезней БГМУ;
- зав. отделением эндокринологи 10-й ГКБ г. Минска, к.м.н. Короленко Г.Г.

В 82

Врождённая дисфункция коры надпочечников: клиника, диагностика, лечение: учеб.-метод. пособие /Л.И. Данилова, В.В. Валуевич, И.И. Бурко, К.К. Корженевская – Минск: БелМАПО, 2018 .-38с.

ISBN 978-985-584-299-7

Обобщены современные представления о клинических проявлениях и диагностических критериях различных форм врожденной дисфункции коры надпочечников, подходах к лечению.

Предназначено для врачей общей практики, врачей-эндокринологов, врачей-терапевтов, врачей-акушеров-гинекологов, врачей-педиатров.

УДК 616.453-008.6-053.1-036.1-07-08(075.9)

ББК 54.15я73

ISBN 978-985-584-299-7

© Данилова Л.И., Валуевич В.В.,
Бурко И.И., Корженевская К.К., 2018
© Оформление БелМАПО, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение	4
2. Этиология и патогенез	5
3. Клиника	8
4. Диагностика	13
5. Лечение	18
6. Практический материал	29
7. Литература	37

1. ВВЕДЕНИЕ

Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром, врожденная надпочечниковая гиперплазия, код МКБ: E25.0) – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников.

На сегодняшний день известно 7 форм врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН):

- Дефект STAR
- Дефицит 20,22-десмолазы (1 α -гидроксилазы)
- Дефицит 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы
- Дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы
- Дефицит 21-гидроксилазы
- Дефицит 11 β -гидроксилазы
- Дефицит оксидоредуктазы

Самой частой формой ВДКН является дефицит 21-гидроксилазы, на который приходится более 90% всех пациентов с ВДКН. Частота данного заболевания в мировой популяции, рассчитанная по данным неонатального скрининга, составляет 1 случай на 14000 живых новорожденных. Учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования данной патологии, существуют популяции с более высокой частотой данной патологии, например, некоторые этнические группы на Северном Кавказе, где распространены близкородственные браки. Распространенность неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы составляет 0,1-0,2% в мировой популяции, значительно чаще данная форма встречается среди евреев Ашкенази – 1-2%.

Второй по частоте формой ВДКН является дефицит 11 β -гидроксилазы. В мировой популяции частота встречаемости данной формы ВДКН в 10 раз ниже, чем классических форм дефицита 21-гидроксилазы.

2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причиной развития любой формы ВДКН являются мутации генов, отвечающих за синтез ферментов или транспортных белков, участвующих в биосинтезе кортизола. ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы обусловлена мутацией в гене CYP21 (CYP21A2, CYP21B), находящемся в HLA-комплексе на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3). Большинство (75-80%) мутаций приходится на точечные микроконверсии между геном CYP21 и гомологичным ему псевдогеном CYP21P (CYP21A1P, CYP21A), всего 20-25% приходится на крупные мутации – делеции и конверсии, приводящие к более тяжелым формам ВДКН. Кроме того, существуют более редкие спорадические мутации. В большинстве случаев дефицита 21 гидроксилазы отмечается наличие фенотипгенотипической корреляции. Так мутации, сопровождающиеся сохранением более 5% активности фермента, приводят к неклассической форме заболевания; крупные делеции и сплайсинг-мутации, при которых активность фермента снижена до 0-2% – к классическим 8 формам. Однако необходимо помнить, что одни и те же мутации могут приводить к разным фенотипическим проявлениям.

В случае компаунд-гетерозиготных мутаций клиническая картина определяется более «легкой» мутацией. В отличие от детского возраста, у взрослых несколько более высока чувствительность минералокортикоидных рецепторов, поэтому те мутации, что в детстве чаще давали клиническую картину, характерную для сольтеряющей формы, у взрослых клинически могут проявляться в виде простой вирильной формы.

Гипертоническая форма ВДКН развивается вследствие мутаций гена CYP11B, локализованного на 8 хромосоме (8q21-q22). В организме человека функционируют 2 изоформы фермента, обладающие 93% идентичностью. 11 β -гидроксилаза 1 типа (CYP11B1) вырабатывается в пучковой зоне коры надпочечников, отвечает за биосинтез кортизола и регулируется АКТГ по механизму отрицательной обратной связи. Именно дефицит фермента 11 β -гидроксилазы 1 типа приводит к развитию гипертонической формы ВДКН. Наиболее частая мутация в гене CYP11B1 — R448H.

Патогенетической сущностью ВДКН является угнетение выработки одних кортикостероидов при одновременном увеличении выработки других вследствие дефицита того или иного фермента, обеспечивающего один из этапов стероидогенеза. В результате дефицита P450c21 нарушается процесс перехода 17-гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизол и прогестерона в дезоксикортикостерон.

Таким образом, в зависимости от выраженности дефицита фермента развивается дефицит кортизола и альдостерона. Дефицит кортизола по механизму отрицательной обратной связи стимулирует продукцию АКТГ, воздействие которого на кору надпочечника приводит к ее гиперплазии и стимуляции синтеза кортикостероидов «выше блока», т.е. стероидогенез смещается в сторону синтеза избытка андрогенов. Развивается гиперандрогения надпочечникового генеза. Клинический фенотип определяется степенью активности мутировавшего гена CYP21A2. При ее полной утрате развивается сольтеряющий вариант синдрома, при котором нарушается синтез как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов. При сохранении умеренной активности фермента минералокортикоидная недостаточность не развивается в связи с тем, что физиологическая потребность в альдостероне примерно в 200 раз ниже, чем в кортизоле. Выделяют 3 варианта дефицита P450c21:

- дефицит P450c21 с сольтеряющим синдромом;
- простая вирильная форма (неполный дефицит P450c21);

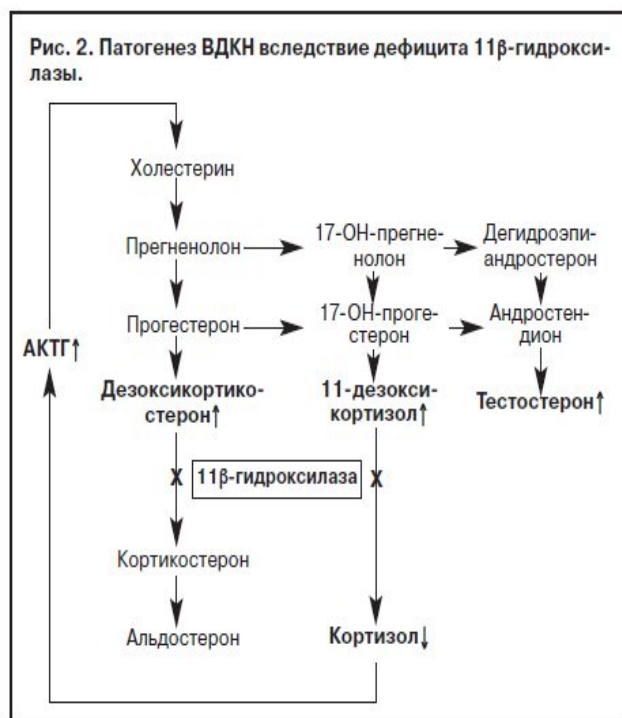
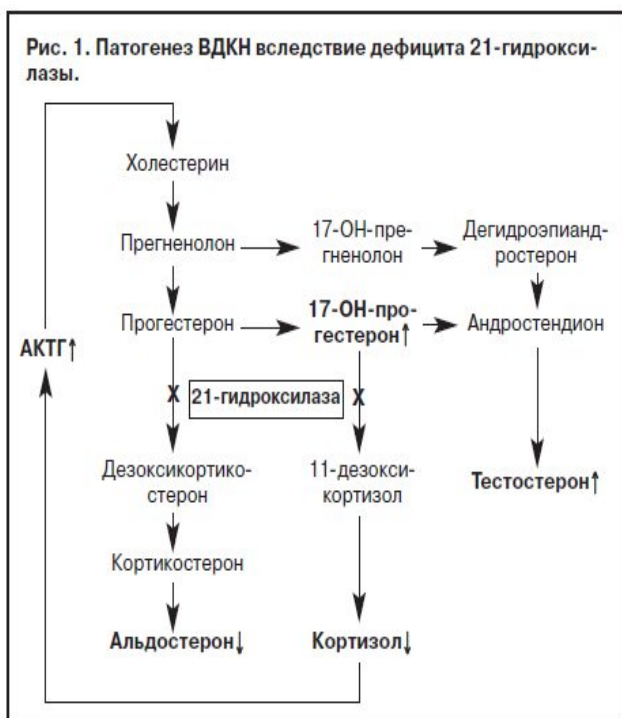
– неклассическая форма (постпубертатная).

Дефицит 11β -гидроксилазы вызывает нарушение синтеза кортизола и приводит к избыточной продукции 11 -дезоксикортикостерона, который способствует задержке натрия и воды в организме. Артериальная гипертензия и вирилизация наружных половых органов характерная картина для этой формы ВДКН.

Фермент 3β -ГСД участвует в биосинтезе минералокортикоидов, глюкокортикоидов, андрогенов. При дефиците этого фермента рано развиваются симптомы обезвоживания, рвота. Наружные половые органы, как у девочек, так и у мальчиков имеют черты гермафродитного строения из-за дефицита активных андрогенов.

Дефицит 17α -гидроксилазы вызывает нарушение синтеза половых гормонов (андрогенов и эстрогенов) и кортизола, что приводит к половому недоразвитию, гипертензии, гипокалиемическому алкалозу. При этой патологии секретруется большое количество кортикостерона и 11 -дезоксикортикостерона, что вызывает гипертонию и гипокалиемический алкалоз.

При дефекте фермента 18 -оксидазы, который необходим только для синтеза альдостерона, развивается сольтеряющий синдром. Поскольку синтез кортизола не нарушен, нет стимула и для увеличения продукции прогестерона и соответственно синтеза ДОК. При этом не наблюдается гиперплазии ретикулярной зоны коры надпочечников и соответственно повышения продукции адреналовых андрогенов. Таким образом, отсутствие фермента 18 -оксидазы может привести только к дефициту альдостерона. Клинически это проявляется тяжелым сольтеряющим синдромом, при котором пациенты умирают в раннем детстве



3. КЛИНИКА

Встречаются три основные формы болезни: вирильная, сольтеряющая и реже гипертоническая.

Вирильная форма ВДКН развивается при умеренном дефиците фермента 21-гидроксилазы и связана с действием надпочечниковых андрогенов, без выраженных симптомов глюко- и минералокортикоидной недостаточности.

Активная вирилизация плода начинается с 20–25 недели гестации, когда запускается гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось. При рождении наружные половые органы девочек имеют гетеросексуальное строение: различная степень гипертрофии клитора; сращенные большие половые губы напоминают мошонку, что формирует единое мочеполювое отверстие у основания клитора – уrogenитальный синус. У некоторых пациентов внутриутробная андрогенизация настолько выражена, что наружные половые органы чрезвычайно сходны с мужскими, и нередко девочкам

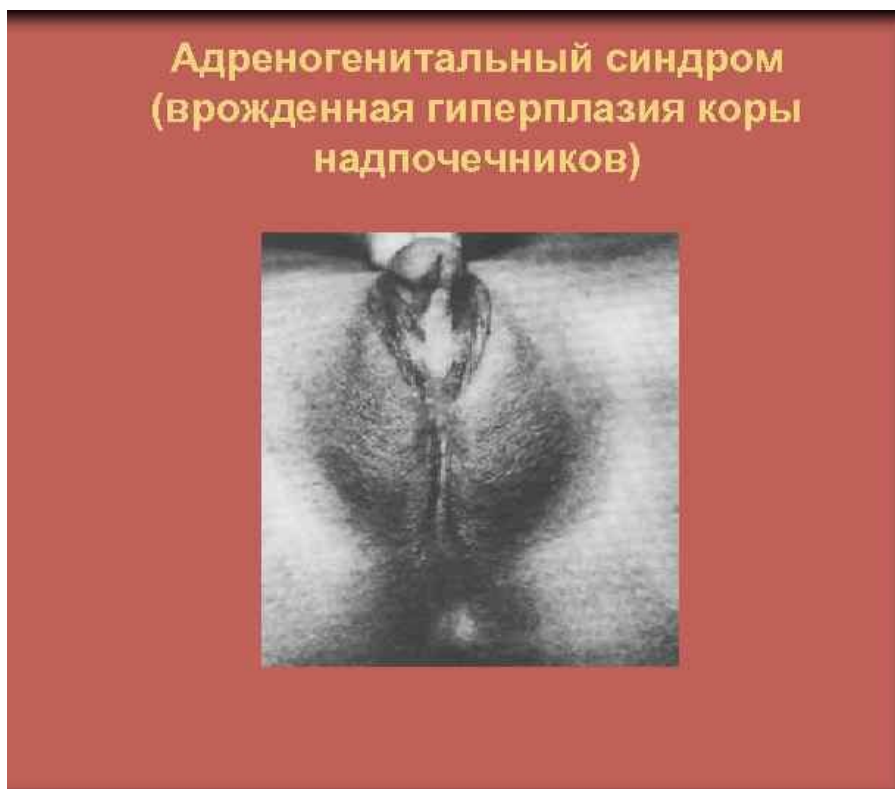
при рождении присваивается мужской гражданский пол. Гипертрофированный клитор напоминает нормальный половой член, мочеполовое отверстие открывается чаще снизу ствола на разном уровне его протяженности, давая повод для постановки диагноза «гипоспадия».

Формирование наружных половых органов у мальчиков происходит по изосексуальному типу – при рождении ребенка можно заметить небольшое увеличение полового члена. Следует отметить, что в период новорожденности поставить диагноз вирильной формы ВДКН у мальчиков весьма затруднительно, т.к. явных нарушений в развитии половых органов не определяется. Однако у некоторых пациентов мужского пола с рождения можно заметить увеличение полового члена, морщинистость мошонки, пигментацию срединного шва пениса, кожи мошонки, срединной линии живота, ареолы сосков.

В постнатальном периоде продолжается избыточная секреция андрогенов, усиливаются симптомы вирилизации. Если диагноз ВДКН не поставили своевременно, не начато соответствующее лечение, то вследствие анаболического действия андрогенов в первые годы дети быстро растут, у них активно развивается скелетная мускулатура, появляется грубый голос, гирсутизм (оволосение по мужскому типу на лице, груди, животе, конечностях), т.е. признаки маскулинизации. У девочек увеличивается размер клитора, отмечается его напряжение. У мальчиков ускоряется рост полового члена, рано появляются эрекции.

У девочек в пре- и пубертатном периодах отсутствуют вторичные половые признаки и менструации. Повышенная секреция андрогенов надпочечниками по принципу обратной связи блокирует выделение гонадотропинов в аденогипофизе. У девочек по этой причине яичники уменьшены в размерах, с множественными кистами, матка недоразвита, а у мальчиков угнетается развитие тестикул – они остаются допубертатными. У взрослых, не леченных пациентов, нередко наблюдается олигоспермия.

У лиц обоего пола значительно ускоряется дифференцировка скелета («костный» возраст опережает паспортный). К 10–12 годам происходит закрытие эпифизарных зон роста костей, что определяет конечную низкорослость пациентов. Пропорции тела у них нарушены: широкий плечевой пояс, узкий таз, хорошо развитая мускулатура. У девочек не развиваются молочные железы.



Сольтеряющая форма обусловлена более выраженным дефицитом фермента 21-гидроксилазы. Болезнь проявляется с первых недель после рождения и представляет серьезную угрозу жизни больному ребенку. Клинически эта форма характеризуется рвотой, расстройством стула, дегидратацией, снижением артериального давления (АД). У таких детей следует обратить внимание на потемнение кожи, реже – слизистых оболочек. Происходит быстрая потеря массы тела ребенка, что можно охарактеризовать как аддисонический криз. Клинические проявления болезни связаны со

снижением биосинтеза альдостерона, что приводит к потере натрия через почки, кишечник, потовые железы.

Эти симптомы болезни являются ведущими и часто приводят к диагнозу острого кишечного токсикоза и экзикоза, как инфекционного, так и ферментативного характера (лактазная недостаточность).

Особенности в нарушении строения наружных половых органов у девочек быстро указывают на возможность ВДКН.

У мальчиков диагноз вызывает определенные затруднения. Однако именно эта форма болезни приводит впервые к правильному диагнозу у них при соответствующих электролитных нарушениях и результатах других лабораторных инструментальных методов обследования.

При ВДКН у детей обоих полов истинный пубертат наступает позже. У девочек нормальный менструальный цикл может быть только при применении сбалансированной гормональной терапии. Но у детей, лечение которых начато поздно, после появления сесамовидной косточки (рентгенография кисти рук), возможно преждевременное половое развитие. Причина этого феномена объясняется активацией гипоталамуса после уменьшения выделения надпочечниковых андрогенов в результате глюкокортикоидной терапии. В этих случаях ростовой прогноз ухудшается.

У девочек с дефицитом 21-гидроксилазы в раннем возрасте преобладают маскулинный тип телосложения, а также мальчишеские черты поведения – предпочтение механических игрушек, более жесткий тип общения со сверстниками. Интеллектуальное развитие таких детей не страдает.

Новорожденный, имеющий бисексуальное строение наружных половых органов, должен быть обязательно осмотрен врачом-эндокринологом и врачом-урологом. Необходимо провести пальпацию в области расщепленной мошонки на наличие тестикул. При отсутствии их назначается ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и надпочечников. У пациентов с женским биологическим полом видны гипоплазированная матка, надпочечники увеличены в размере, однородны, с четкими ровными

контурами. При длительном течении заболевания надпочечники становятся аденоматозными с неровными краями.



Сестры В., 1,5 и 2,5 лет,
с «сольтеряющей» и «вирильной» формами
врожденной дисфункции коры надпочечников

Гипоальдостеронизм

- Гипер-К-емия
- Гипо – Na – емия
- Брадикардия
- Артериальная гипотензия
- Мышечная слабость

Гипертоническая форма (ГФ) ВДКН встречается в популяции в 10 раз реже, чем предыдущие формы, и обусловлена дефектом гена, контролирующего 11 β -гидроксилазу. Дефицит этого фермента приводит к недостаточному образованию кортизола, что стимулирует выработку АКТГ. Повышается количество стероидов, предшествующих ферментативному блоку: 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона, надпочечниковых андрогенов. В клинической картине болезни, кроме симптомов вирилизации, повышение АД за счет 11-дезоксикортикостерона, обладающего минералокортикоидной активностью. Это способствует задержке натрия и жидкости в организме. Последние два фактора приводят к повышению АД, которое обнаруживается в связи с трудностью его измерения у детей раннего возраста в 3–4 года, вследствие длительно текущей гипертонии могут быть выражены изменения со стороны глаз, сердца и почек. Имеется корреляция между степенью вирилизации наружных половых органов и арте-

риальной гипертензией. При этой форме ВДКН отсутствует гиперплазия юкстагломерулярного аппарата и уровень активности ренина в плазме не повышен.

Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников считается самой простой и легкой формой протекания данной болезни. В этом случае 21-гидроксилаза вырабатывается в объеме, немного меньшем от нормального. В этом случае обычно половые органы, как у мужчин, так и у женщин развиваются правильно, а первые признаки недуга могут быть заметны только после подросткового периода. Чаще всего неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников замечается у женщин, которых беспокоят такие проблемы: постоянные нарушения в цикле менструаций; средняя или тяжелая форма акне; не получается забеременеть; некоторые участки на теле приобретают волосяной покров мужского типа. Чаще всего отклонения незначительные, поэтому никакого влияния на функцию деторождения не оказывают. Женщины обнаруживают при попытках забеременеть наличие заболевания «врожденная дисфункция коры надпочечников». Неклассическая форма, лечение которой проводится только у женщин, у представителей мужского пола обычно не вызывает серьезных волнений.

4. ДИАГНОСТИКА

Диагностика классических форм дефицита 21-гидроксилазы

Рекомендации:

1. В качестве основного метода выявления классических форм дефицита 21-гидроксилазы рекомендуется проводить неонатальный скрининг (1В).

Генотипирование хотя бы одного родителя помогает в интерпретации результатов генетических тестов из-за сложности локуса CYP21A2.

2. В случаях необходимости постановки диагноза в более позднем возрасте главным диагностическим маркером является уровень 17ОНР в сыворотке крови в ранние утренние часы.

Благодаря тому, что ВДКН является генетическим, потенциально летальным и имеющим четкий диагностический маркер заболеванием, оптимальным методом выявления ВДКН во всем мире в настоящее время считается проведение неонатального скрининга. Поэтому диагностика классических форм во взрослом возрасте обычно уже не требуется. Однако иногда заболевание не диагностируется вовремя, и установление диагноза требуется в старшем возрасте. Обычно эта ситуация возникает у взрослых при сочетании несоответствия паспортного и генетического пола или при длительно существующей тяжелой вирилизации.

Диагностика дефицита 21-гидроксилазы основана на определении уровня 17ОНР – предшественника кортизола, находящегося непосредственно над ферментативным блоком. При классических формах его уровень обычно значительно превышен – более 300 нмоль/л или более 100 нг/мл. Кроме того, отмечается выраженное повышение уровней тестостерона, андростендиона и других предшественников половых стероидов. При таких показателях диагноз не вызывает сомнений, дополнительного подтверждения не требуется.

Для окончательного уточнения диагноза и с целью генетического консультирования пациентов используется генетическое исследование на наличие мутаций в гене 21-гидроксилазы – CYP21. Генотипирование ВДКН должно проводиться в сертифицированных лабораториях, в которых имеется адекватный контроль качества проводимых анализов и где можно провести секвенирование гена CYP21, если скрининг на наиболее частые мутации оказался неинформативным.

Диагностика неклассической формы 21-гидроксилазы

Рекомендации:

1. Диагностика нВДКН проводится у женщин с признаками гирсутизма, алопеции, акне, нарушениями менструального цикла, бесплодием и/или привычным невынашиванием беременности.
2. Рекомендуется проводить диагностику нВДКН по результатам утреннего уровня 17ОНР в сыворотке крови в раннюю фолликулярную фазу, далее при необходимости диагноз можно подтвердить с помощью стимулирующего теста с синактеном, с синактеном-депо.
3. При положительных или сомнительных результатах определения 17ОНР или теста с синактеном, а так же в целях генетического консультирования далее предлагается проводить генотипирование.

Диагностика неклассической формы ВДКН является более частой задачей и рутинно встречается в практике врачей-эндокринологов и врачей-акушеров-гинекологов, так как по клиническим проявлениям это заболевание схоже с синдромом поликистозных яичников. Именно с этим заболеванием и проводится чаще всего дифференциальная диагностика нВДКН.

Для диагностики неклассической формы забор крови на 17ОНР проводят рано утром в фолликулярную фазу цикла (не позднее 5-7 дня), при аменорее – в любой день, строго вне беременности. Нормой считаются показатели менее 6 нмоль/л или менее 2 нг/мл, ниже этих уровней показателей нВДКН практически не встречается. Следует помнить, что референсные значения, которые приводятся различными лабораториями, обычно отличаются и могут быть значительно ниже указанных «отрезных точек» для диагностики неклассической ВДКН. В случае значений базального

17ОНР более 30 нмоль/л или 10 нг/мл, диагноз нВДКН считается подтвержденным, и дополнительной диагностики не требуется. При пограничных значениях 17ОНР (6-30 нмоль/л или 2-10 нг/мл – так называемая «серая зона»), выявленных минимум при двукратном определении, необходимо проводить дополнительный стимулирующий тест с синакеном (косинтропином, тетракозактидом – синтетическим аналогом АКТГ), что является золотым стандартом диагностики нВДКН во всем мире.

Протокол проведения пробы с коротким синакеном:

- исходно исследуется базальный уровень 17ОНР утром в раннюю фолликулярную фазу цикла;*
- после забора крови внутривенно или внутримышечно вводится 250 мкг синакена;*
- через 30 и 60 минут исследуются уровни 17ОНР и кортизола.*

В норме уровень 17ОНР на стимуляции не должен превысить 30 нмоль/л, уровень кортизола должен стать более 500 нмоль/л. Превышение уровня 17ОНР более 30 нмоль/л свидетельствует в пользу неклассической формы ВДКН.

Имеется зарегистрированное лекарственное средство пролонгированной формы – синактен-депо, ниже представлен адаптированный вариант проведения пробы.

Протокол проведения пробы с синакеном-депо:

- исходно исследуется базальный уровень 17ОНР утром в раннюю фолликулярную фазу цикла;*
- после забора крови глубоко внутримышечно вводится 1 мг синактена-депо;*
- через 12 и/или 24 часа исследуются уровни 17ОНР и кортизола.*

Диагностика ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы

Базальный уровень 17ОНР		
< 6 нмоль/л (< 2 нг/мл)	6-30 нмоль/л (2-10 нг/мл)	> 30 нмоль/л (> 10 нг/мл)
Дополнительная диагностика не требуется	Показано проведение пробы с синактеном	Дополнительная диагностика не требуется
	< 30 нмоль/л (< 10 нг/мл)	>30 нмоль/л (>10 нг/мл)
Патологии не выявлено		Неклассическая ВДКН

В случаях, когда проведение стимулирующего теста с синактеном невозможно, либо при его сомнительных результатах окончательным этапом диагностики является генетическое исследование на наличие мутации в гене 21-гидроксилазы — CYP21.

ВДКН является аутосомно-рецессивным заболеванием, поэтому для подтверждения диагноза необходимо, чтобы было выявлено одновременно 2 мутации в определяемых положениях гена (это может быть гомозиготная мутация либо 2 разные мутации в гетерозиготном положении). При выявлении лишь одной гетерозиготной мутации человек считается здоровым гетерозиготным носителем, и лечения не требуется.

Диагностика дефицита 11 β -гидроксилазы

Рекомендации:

1. Диагностика ГФ ВДКН должна проводиться по уровню 11-дезоксикортизола в сыворотке крови у пациентов с нетипичным течением ВДКН или появлением АГ (2С).

Основным маркером диагностики ГФ ВДКН является определение 11- дезоксикортизола – основного предшественника кортизола, находящегося над ферментативным блоком, который при классическом варианте заболевания превышает норму более чем в 5-10 раз. Однако в рутинной практике это возможно сделать только в ходе проведения мультистероидного анализа. Поэтому, при подозрении на ГФ ВДКН, например, при низком уровне калия и активности ренина плазмы (АРП) вне приема минералокортикоидных средств (МК) или передозировки глюкокортикоидных средств (ГК), при повышении артериального давления у пациентов с ранее выявленной вирильной формой заболевания, а также при отсутствии типичных мутаций в гене CYP21, пациента необходимо направить в специализированные центры для уточнения диагноза и подбора терапии. В некоторых странах (напр., в Израиле) секвенирование на выявление мутации – His R448H – применяется в рутинной практике.

В литературе описаны случаи неклассической формы дефицита 11 β -гидроксилазы. В клинической картине доминируют признаки гиперандрогении и нарушения менструального цикла у женщин, АГ при этой форме заболевания нет, либо она носит незначительный характер. Диагностировать неклассическую форму 11 β -гидроксилазы можно на основании повышения 11-дезоксикортизола при проведении тандемной масспектрометрии. В ряде случаев проводится тест с синактеном, для подтверждения диагноза показатель 11-дезоксикортизола должен в 5 раз превышать нормальные значения.

5. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение пациентов с классическими формами дефицита 21- гидроксилазы

1. В детском возрасте применимы только ГК короткого действия (*гидрокортизон, кортеф*).

2. У новорожденных и в раннем младенчестве рекомендуется использование флудрокортизона и хлорида натрия в качестве добавки к лечению, 1 ммоль/кг в день.
3. Рекомендуется лечить взрослых пациентов с классическими формами ВДКН гидрокортизоном или длительно действующими ГК.
4. При сольтеряющей форме дефицита 21-гидроксилазы рекомендуется дополнительно к ГК применять МК (флудрокортизон).
5. Рекомендуется увеличение дозы ГК или переход на парентеральное введение ГК в острых ситуациях, таких как фебрильная температура ($>38,5^{\circ}\text{C}$), гастроэнтерит с дегидратацией, операции под общей анестезией и массивные травмы.
6. При эмоциональном и нервном напряжении, при легких вирусных заболеваниях и предстоящей физической нагрузке увеличивать дозу ГК не рекомендуется.
7. Всем лицам с классическим ВДКН рекомендуется мониторинг признаков избытка ГК.

В отличие от детского возраста, когда рекомендуется вести пациентов только на глюкокортикоидных лекарственных средствах короткого действия, у взрослых пациентов возможно использование как средств короткого (гидрокортизон), так и длительного действия (преднизолон, дексаметазон, метипред). Наиболее часто используется следующая схема перевода с одного глюкокортикоидного средства на другой: 20 мг гидрокортизона \approx 5 мг преднизолона \approx 4 мг метипреда \approx 0,375-0,5 мг дексаметазона.

Лекарственные средства глюко- и минералокортикоидов, используемые в лечении классических форм ВДКН:

Поддерживающая терапия у детей с ВДКН:

Лекарственное средство	Общая суточная доза	Кратность приёма
гидрокортизон	<i>10-15 мг/м²/д</i>	<i>3 р/д</i>
флудрокортизон	<i>0.05-0.2 мг/д</i>	<i>1-2 р/д</i>
хлорид натрия	<i>1-2 г/сут</i>	<i>у новорождённых разделить на несколько подходов</i>

Поддерживающая терапия у взрослых с ВДКН:

Лекарственное средство	Общая суточная доза мг/д	Кратность приёма
гидрокортизон	<i>15-25</i>	<i>2-3</i>
преднизон	<i>5-7.5</i>	<i>2</i>
преднизолон	<i>4-6</i>	<i>2</i>
метилпреднизолон	<i>4-6</i>	<i>2</i>
дексаметазон	<i>0.25-0.5</i>	<i>1</i>
флудрокортизон	<i>0.05-0.2</i>	<i>1-2</i>

В случае интеркуррентных заболеваний, при которых сохранена возможность продолжения перорального приема ГК, необходимо увеличение дозы глюкокортикоидов в 2-3 раза. При неэффективности вводится гидрокортизон (гидрокортизон сукцинат натрия (солу-кортеф)) 100-50 мг внутримышечно, далее при необходимости введение повторяется по 50 мг каждые 4-6 часов. В случае отсутствия улучшения самочувствия в течение

24-48 часов рекомендуется госпитализация в больничную организацию, где проводится внутривенная инфузия гидрокортизона на фоне регидратационной терапии.

При применении парентерального гидрокортизона, доза кортинеффа не меняется, либо даже МК отменяются полностью. Как только состояние пациента стабилизируется, следует постепенно вернуться к обычным дозам лекарственных средств. При физических нагрузках и психологическом стрессе необходимости в увеличении дозы ГК нет.

Для гиперандрогенных симптомов у молодых женщин может потребоваться лечение антиандрогенами в дополнение к ГК и МК. Оральные контрацептивы, содержащие дроспиренон, эффективно уменьшают и адреналовый, и овариальный синтез андрогена, но не влияют на кортизол, кровяное давление, уровни калия сыворотки крови. Оральные контрацептивы не смогут заменить выработку ГК и МК в классической форме ВДКН, хотя некоторые симптоматические женщины с нВДКН могут применять такое лечение.

Спиронолактон относительно противопоказан как антагонист андрогенов сольтеряющей формы ВДКН, так как он является антагонистом МК и его приём может вызвать истощение.

У пациентов с классическими формами ВДКН в организме не происходит адекватной выработки кортизола в ответ на физический стресс, например, при заболеваниях, сопровождающихся высокой температурой, гастроэнтерите с дегидратацией, операциях и травмах. Именно поэтому всем пациентам с ВДКН рекомендуется носить при себе идентификационные документы или браслеты, указывающие, что у них имеется данное заболевание, и в случае urgentных ситуаций им необходимо незамедлительное введение гидрокортизона.

Так как заболевание является редким и не знакомо многим специалистам первичного звена, в идентификационных документах предлагается указывать у таких пациентов наличие хронической надпочечниковой недостаточности, что облегчает принятие решения в острых ситуациях.

Мониторинг терапии:

– пациентам до 18 месяцев с ВДКН рекомендуется пристальное наблюдение в первые 3 месяца жизни и каждые 3 месяца после этого. После 18 месяцев рекомендуется оценка состояния каждые 4 месяца;

– у детей проведение регулярной оценки скорости роста, веса, кровяного давления, а также физические обследования в дополнение к получению биохимических измерений для оценки адекватности ГК и МК;

– у детей с ВДКН в возрасте до 2 лет проводить ежегодную оценку костного возраста, пока ребенок не достигнет почти взрослого роста;

– у взрослых с ВДКН проводить ежегодные физические осмотры, включающие оценку кровяного давления, индекса массы тела и Cushingoid особенностей в дополнение к получению биохимических показателей для оценки адекватности заместительной терапии ГК и МК.

Лечение пациентов с неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы

1. Лечение пациенток с нВДКН с помощью ГК рекомендуется проводить при выявлении значимой гиперандрогении, бесплодия или невынашивания беременности.
2. У женщин с умеренной гиперандрогенией и дисфункцией яичников вне планирования беременности возможно применение вместо ГК симптоматической терапии: КОК и/или антиандрогенов.
3. Лечить бессимптомные формы нВДКН у женщин не рекомендуется.
4. Мужчины с нВДКН в лечении не нуждаются (исключение: бесплодие,

TART, опухоли надпочечников; фенотипы, промежуточные между классическими и неклассическими фенотипами).

5. Лечение детей и подростков ГК рекомендуется при раннем начале и быстрым прогрессировании полового созревания, явной вирилизации (риск и преимущество лечения ГК обсуждаются с родственниками ребенка).
6. У ранее леченных пациентов рекомендуется прервать терапию в случае, когда рост взрослого человека достигнут или другие симптомы отсутствуют.

Все больше специалистов во всем мире приходят к мнению, что вне планирования беременности и выраженной гиперандрогении применение ГК не является обязательным и может быть заменено симптоматической терапией в виде КОК и/или антиандрогенов.

Лекарственные средства антиандрогенов и КОК, использующиеся в терапии нВДКН:

Ципротерон 10-50 мг в сутки с 1 по 15 день цикла в виде монотерапии, в комбинации или в составе КОК циклически в режиме 21/7

Спиронолактон 100-200 мг в сутки

Финастерид 2,5-5 мг в сутки

Флутамид 50-150 мг в сутки

Этинилэстрадиол/дроспиренон 0,03/3 мг по 1 т. циклически в режиме 21/7 или 24/4

Этинилэстрадиол/хлормадинон 0,03/2 мг по 1 т. циклически в режиме 21/7

Лекарственные средства ГК, используемые в лечении неклассической ВДКН:

Гидрокортизон 10-30 мг на 2-3 приема в день

Преднизолон 2,5-7,5 мг на ночь

Дексаметазон (только вне беременности) 0,25-0,75 мг на ночь

Метипред 2-6 мг на ночь

Лечение ГФ ВДКН

1. Лечение ГФ ВДКН проводится по тем же принципам, что и лечение виральной формы, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы. В терапии могут применяться ГК средства короткого и длительного действия.
2. Пациентам с ГК ВДКН в качестве дополнительной терапии следует назначать антигипертензивные лекарственные средства, предпочтительными считаются калийсберегающие диуретики и дигидропиридиновые блокаторы Са-каналов. Пациенты с классической формой дефицита 11 β -гидроксилазы, как и при других формах ВДКН, пожизненно получают ГК с целью коррекции симптомов надпочечниковой недостаточности, гиперандрогении и артериальной гипертензии. Если лекарственным средством выбора у детей является гидрокортизон, у взрослых можно использовать и лекарственные средства длительного действия. Необходимости в назначении МК у таких пациентов нет, так как повышение ДОК приводит к отсутствию минералокортикоидной недостаточности. Если на фоне монотерапии ГК не удастся скоррегировать АГ, можно дополнительно использовать антигипертензивные лекарственные средства, из которых предпочтительными являются калий-сберегающие диуретики в сочетании с дигидропиридиновыми блокаторами Са-каналов (нифедипин).

Лекарственные средства, используемые в лечении ГФ ВДКН:

Кортеф 20-40 мг/сут разделить на 2-3 приема

Преднизолон 5-10 мг/сут на 2 приема

Дексаметазон 0,75-1,0 мг/сут. на ночь

Метипред 4-6 мг на ночь

Антигипертензивные лекарственные средства:

Нифедипин 30-90 мг ретардная форма, 10-20 мг 2-3 раза в день (неретардная форма)

Верошпирон 25-200 мг в день

Амилорид 5-20 мг в день

Наблюдение за беременными с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

Рекомендации:

– При наступлении беременности продолжить терапию ГК и МК в тех же дозах, что применялись до беременности. Увеличение дозы ГК показано только при развитии признаков надпочечниковой недостаточности.

– При беременности не рекомендуется применение ГК средств, которые проходят через плаценту, таких как дексаметазон.

Во время беременности уровни андрогенов постепенно повышаются вследствие увеличения уровня СССГ и кортизол-связывающего глобулина, поэтому не существует критериев оценки адекватности терапии. Предлагается использовать показатели 17ОНР, тестостерона и андростендиона с частотой 1 раз в 6-8 недель и оценивать не их абсолютные значения, а динамику изменения; ориентироваться на клинические признаки: признаки угрозы невынашивания, гипо- или гиперкортицизма или изменения АД. Обычно пациентки получают те же дозы глюкокортикоидов, что и до беременности, доза минералокортикоидов иногда требует увеличения во 2 триместре беременности при развитии ортостатической гипотензии. Из всех глюкокортикоидов не должен применяться во время беременности

дексаметазон, который не инактивируется ферментом плаценты 3 β -гидроксистероиддегидрогеназой и в неизменном виде проходит в кровь плода. Остальные глюкокортикоиды допустимы к использованию.

Женщины с ВДКН находятся в группе риска по развитию гестационного диабета, поэтому во время беременности необходимо проводить тщательный контроль гликемии и при нормальных показателях (гликемия венозной плазмы менее 5,1 ммоль/л) – тест толерантности к глюкозе на сроке 24-28 недель.

Во время родов рекомендуется вводить гидрокортизон (гидрокортизон сукцинатнатрия (солу-кортеф)) парентерально 50 мг внутримышечно или внутривенно, далее при необходимости, введение повторяется по 50 мг каждые 4-6 часов, с последующим возвращением на пероральный прием лекарственных средств в течение 1-2 суток. Если женщине проводилась пластика НПО, рекомендуется родоразрешение путем кесарева сечения для уменьшения травматизации в родах.

Динамическое наблюдение взрослых пациентов с неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы

При неклассической форме не существует общепринятых рекомендаций по динамическому наблюдению и оценке степени компенсации заболевания. Вне планирования беременности и при умеренной гиперандрогении, когда в качестве основного метода лечения выбирается КОК и/или антиандрогенная терапия, такие пациентки обычно не наблюдаются врачами-эндокринологами, а дальнейшее наблюдение и коррекцию терапии проводит врач-акушер-гинеколог. У пациентов с тяжелой гиперандрогенией и выборе в пользу длительной ГК терапии наблюдение должно проводиться аналогично классическим формам ВДКН.

Оценка компенсации заболевания проводится клинически (целевые значения лабораторных показателей, таких как 17ОНР, тестостерон и андростендион, до сих пор не разработаны).

При появлении признаков ятрогенного гиперкортицизма необходимо проведение дообследования для выявления метаболических нарушений и снижения МПК.

При планировании беременности и переводе пациентки с КОК на ГК основным критерием компенсации является восстановление спонтанной овуляции и наступление беременности. После ее наступления доза ГК обычно не корректируется, никакие лабораторные показатели не исследуются. Так же, как и при классических формах ВДКН, нежелателен к применению дексаметазон, так как он свободно проникает через плаценту в кровь плода.

Родоразрешение проводится по общим акушерским показаниям. В день родов женщинам, у которых в результате теста с синактеном выявлялось неадекватное повышение кортизола (менее 500 нмоль/л), необходимо введение гидрокортизона парентерально. После родов в плановом порядке врачом-эндокринологом принимается решение о необходимости дальнейшего лечения пациентки с помощью ГК или возможности постепенной его отмены.

Динамическое наблюдение взрослых пациентов с дефицитом 11 β -гидроксилазы

Как и при классических формах дефицита 21-гидроксилазы, наблюдение пациентов с дефицитом 11 β -гидроксилазы направлено на подбор адекватной дозы ГК, оценку компенсации и выявление пожизненной заместительной ГК терапии. Однако в связи с редкой встречаемостью ГФ ВДКН динамическое наблюдение и оценка компенсации представляет сложную задачу. Контроль необходимо проводить по уровню 11-дезоксикортизола, в то время как этот маркер не исследуется в рутинной

практике на первичном амбулаторном звене. Судить о компенсации ГФ ВДКН можно по косвенным данным. При назначении недостаточной дозы ГК отмечается повышение уровня андростендиона и тестостерона (у мужчин оценка проводится только по уровню андростендиона), снижается уровень АРП, калия. В клинической картине отмечается повышение АД, развитие макрососудистых осложнений, а также проявляются признаки гиперандрогении и гипокортицизма. Признаками избыточной терапии ГК являются классические признаки гиперкортицизма: увеличение веса, абдоминальный тип ожирения, появление стрий, «климактерического горбика». Лабораторно уровни тестостерона и андростендиона снижены, отмечаются признаки дислипидемии, нарушения углеводного обмена. По данным денситометрии выявляется снижения МПК. Повышения АД при этом может и не быть, однако у ряда пациентов АД может сохраняться в рамках ятрогенного гиперкортицизма. Пациентам с ГФ ВДКН, как минимум, ежегодно необходимо проводить обследование у врача-кардиолога, по показаниям проводить ЭКГ, эхокардиографию, суточное мониторирование АД и ЭКГ для своевременной диагностики и коррекции макрососудистых осложнений АГ.

Хирургическое лечение

Рекомендуется проводить первый этап феминизирующей пластики наружных половых органов в первые годы жизни ребенка и завершать все этапы хирургического лечения у пациенток с ВДКН в пубертатном возрасте. Особое внимание должно быть уделено феминизирующей пластике наружных гениталий у женщин с ВДКН, своевременности ее проведения, оценке состоятельности оперативного вмешательства и отсутствия развития постоперационных осложнений (рубцы, стриктуры и т.д.). Вирилизация гениталий наблюдается у пациенток с рождения. При высокой степени вирилизации феминизирующая пластика проводится в два этапа: первый

этап, включающий клиторопластику и рассечение уrogenитального синуса, проводится в первые годы жизни ребенка, второй этап – интроитопластику – рекомендуется проводить после наступления менархе и достижения достаточной эстрогенизации гениталий. К сожалению, в практике часто встречаются случаи, когда второй этап пластики не проводится вплоть до взрослого возраста. Таких женщин необходимо направлять в федеральные специализированные центры гинекологического профиля, где имеется опыт таких операций, а также специализированная команда врачей-хирургов, врачей-анестезиологов-реаниматологов и врачей-эндокринологов.

6. ПРАКТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ

Клиническая ситуация 1

Пациент А., 23 года, поступила с жалобами на эпизоды резкой слабости, тошноты на фоне психоэмоциональной нагрузки, отсутствие менструаций в течение 2 лет. Из анамнеза известно, что сольтеряющая форма ВДКН диагностирована на первом году жизни. Наблюдалась по месту жительства. Начата терапия преднизолоном и флудрокортизоном (кортинефом). В 3,5 года проведена феминизирующая пластика наружных половых органов. Менструация с 12 лет. До 20 лет получала преднизолон и флудрокортизон, затем по месту жительства была переведена на гидрокортизон (кортеф) по 20 мг утром и 10 мг вечером, флудрокортизон по 0,05 мг утром, которые принимала по настоящее время. На этом фоне отмечала эпизоды тошноты, рвоты, резкой слабости, которые купировались приёмом большого количества (до 5 л) солёной воды или в/м введением гидрокортизона. В последние два года развилась аменорея. Наследственность по данному заболеванию не отягощена.

Общий осмотр: Вес 72 кг, Рост 150 см, ИМТ 32 кг/м².

Результаты предварительного обследования представлены в таблице 1:

Таблица 1. Результаты предварительного обследования

Тест	Значение	Референсный интервал
ИМТ	32	18.5–24.9
17 ОНП	295	0.3-2.3 нмоль/л
Тестостерон	40.7	0.1-2.7 нмоль/л
Активность ренина в плазме	11.2	0.5-6.5 нг/мл /час

При ДНК-диагностике обнаружена гомозиготная мутация I2spl в определяемых позициях гена CYP 21 гидроксилазы. В БАК показатели в пределах нормативных значений (в т.ч. и К, Na).

При УЗИ н/п патологии не выявлено.

В связи с длительной аменореей, связанной с декомпенсацией ВДКН, проведено УЗИ, ОМТ-данных о гиперплазии эндометрия нет, объём яичников: правого – 3.7 мл, левого – 2.9 мл, без дополнительных образований.

Консультирована врачом-акушером-гинекологом – выявлено резкое сужение хода во влагалище, рекомендовано проведение интроитопластики после компенсации ВДКН.

Проведена денситометрия, по результатам которой снижения костной плотности в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости не выявлено. При исследовании маркеров костного метаболизма показатели остеокальцина и в-cross-laps – в пределах нормы, однако выявлено снижение 25(ОН)D до 9.9 нг/мл (норма 15-80 нг/мл).

Показатели фосфорно-кальциевого обмена – без изменений.

В связи с декомпенсацией заболевания была изменена схема заместительной терапии: назначен преднизолон в дозе 12.5 мг (1 т после завтрака, 1.5 т в 23.00), на фоне чего у пациентки прекратились приступы сла-

бости и тошноты. Доза флудрокортизона не менялась в связи с нормальными показателями ренина и электролитов крови. В связи с изменениями показателей костного метаболизма к терапии добавлен альфакальцидол (эталфа) в дозе 05 мкг/сут. В дальнейшем доза преднизолона снижена до 7.5 мг/сут. (½ таблетки утром, 1 т в 23.00).

Таблица 2. Результаты после коррекции лечения

Тест	Значение	Референсный интервал
17 ОНП	1.2	0.2-1.2 нмоль/л
Тестостерон	0.1	0.1-2.7 нмоль/л

Проведена интроитопластика. Через 2 месяца после достижения нормальных показателей 17 ОНП самостоятельно восстановился МЦ.

Вопросы:

1. Какие симптомы, характерные для сольтеряющей формы ВДКН, можно выделить, исходя из жалоб пациентки?
2. Почему конечный рост пациентки (150 см) оказался меньше предполагаемого с учётом роста родителей?
3. Почему после 20 лет с переводом пациентки на гидрокортизон в дозе по 20 мг утром, 10 мг вечером, произошла неудовлетворительная компенсация заболевания?
4. Почему у пациентки выявлено снижение уровня витамина D?

Ответы:

1. Практически все жалобы пациентки характерны для сольтеряющей формы ВДКН – эпизоды резкой слабости, тошноты на фоне психоэмоциональной нагрузки, рвоты, которые купировались приёмом большого количества (до 5 л) солёной воды или в/м введением гидрокортизона, отсутствие менструаций

в течение 2 лет.

2. В детском возрасте рекомендуется вести пациентов только на ГК короткого действия, так как зоны роста открыты. Пациентка до 20 лет получала преднизолон, что и повлияло на её конечный рост.
3. Двухкратный приём ГК короткого действия (гидрокортизон) не привёл к компенсации ВДКН, так как продолжительность действия лекарственного средства недостаточна для поддержания адекватного уровня кортизола и подавления АКТГ в течение суток, а трёхкратный приём лекарственного средства часто приводит к низкой комплаентности пациентов.

После закрытия зон роста оптимален перевод пациентов на лекарственные средства средней и длительной продолжительности действия.

4. Хроническая ГК терапия – известный фактор риска развития остеопороза.

Клиническая ситуация 2

Пациент М., 49 лет, обратился по поводу вторичного бесплодия для проведения ЭКО.

Общий осмотр: фенотип мужской, низкий конечный рост, мужские половые органы сформированы правильно, по мужскому типу. Рост 159 см, вес 82 кг, ИМТ-32 кг/м².

Наследственность: два старших брата и сестра погибли в раннем детском возрасте (до 1 года) по неясной причине (со слов, отмечалась вялость, потемнение кожного покрова). Два младших брата и родители здоровы.

С раннего детства отмечал повышенную тягу к солёной пище, в возрасте 1 года и 1.5 лет было два приступа слабости, вялости, обезвоживания, напоминающих клинические проявления у погибших старших сибсов. Далее было отмечено преждевременное половое развитие, появление по-

лового оволосения с 6-7 лет. Обследован у детского врача-эндокринолога, точный диагноз не поставлен. До 11 лет опережал сверстников по росту, в возрасте 11 лет отметил завершение роста. Есть сын (на момент рождения пациенту было 19 лет). В настоящее время беспокоят приступы слабости, вторичное бесплодие в течение 1.5 лет.

Таблица 3 – Результаты предварительного обследования

Тест	Значение	Референсный интервал
ИМТ	32	18.5–24.9
17 ОНП	198.8	менее 2 нмоль/л
Активность ренина в плазме	34.5	2.8-39.9 нг/мл /час

При генетическом анализе на наличие мутаций в гене CYP21 обнаружена гомозиготная мутация I2spl.

При обследовании обращало на себя внимание снижение уровня гонадотропинов и повышение уровня прогестерона: ЛГ – 0.07 мМЕ/л (норма 1.14-8.75 мМЕ/л), ФСГ – 0.05 мМЕ/л (норма 0.95-11.95 мМЕ/л), прогестерон – 16.87 нг/мл (норма 0.3-22 нг/мл), тестостерон общий 4.7 нг/мл (норма 1.66-8.11 нг/мл). Пальпаторно и далее по данным УЗИ тестикул выявлены двусторонние объёмные образования размером слева 3.3x4.3 см, справа 2.8x3.0 см, плотные, смещаемые, безболезненные. Проведена биопсия образований, цитологически опухоли состоят из клеток Лейдига. Врачом-урологом предложено оперативное лечение по удалению образований и декомпрессии ткани яичек. При МСКТ н/п выявлены двусторонние объёмные образования округлой формы, с чёткими, ровными контурами, однородной структуры, размером слева 5.8x6.7 см, справа 3.8x2.2, высокой нативной плотности – 35-42 НУ. Предложена консультация врача-хирурга для проведения оперативного лечения. Назначено лечение дексаметазоном

в дозе 0.5 мг по 2 т вечером. Спустя 2 месяца приёма отмечена компенсация ВДКН:

Таблица 4 – Результаты обследований после лечения

Тест	Значение	Референсный интервал
17 ОНП	2.4	целевые значения 2-10 нмоль/л
андростендион	0.669	0.3-3.3 нмоль/л
тестостерон	2.98	12-30 нмоль/л

Вопросы:

1. Какой диагноз может быть сформулирован?
2. Какие обследования необходимо провести через 6 месяцев терапии дексаметазоном для решения вопроса о необходимости дополнительного лечения в целях восстановления репродуктивной функции?
3. Почему кризы острой надпочечниковой недостаточности у данного пациента проявлялись только в возрасте 1 года и 1.5 лет?

Ответы:

1. ВДКН, вирильная форма.
2. Контроль уровня ЛГ, ФСГ, УЗИ тестикул.
3. Кризы острой надпочечниковой недостаточности иногда бывают и при вирильной форме, но проявляются лишь в детстве, так как с возрастом чувствительность минералокортикоидных рецепторов улучшается.

Клиническая ситуация для самостоятельного разбора

Пациент П., 22 года, обратился с жалобами на боли в поясничной области справа, неправильное строение наружных половых органов.

Из анамнеза известно, что с рождения было отмечено неправильное строение наружных половых органов, однако обследования не проводилось, и пациент был зарегистрирован в мужском поле. В 10 лет при обследовании врачом-урологом подтверждено наличие крипторхизма, промежуточной формы гипоспадии, однако дальнейшего обследования и лечения не проводилось. В 2010 году в возрасте 21 года, пациент самостоятельно обратился к врачу-урологу по месту жительства по поводу затрудненного мочеиспускания, отсутствия яичек. При УЗИ яичек в мошонке, малом тазу и паховых каналах не определялось. При МСКТ брюшной области и забрюшинного пространства выявлено объемное образование правого надпочечника (около 6 см), а также несколько образований левого н/п меньшего размера, в области малого таза – признаки гипоплазированной матки. Направлен к врачу-эндокринологу для уточнения диагноза.

Общий осмотр: фенотип мужской, рост 159 см, вес 85 кг, ИМТ 33.62 кг/м². Наружные половые органы вирилизированы: гипертрофия клитора до 5 см, большие половые губы мошонкообразно сращены, вход во влагалище представлен уrogenитальным синусом.

Таблица 5. Результаты предварительного обследования

Тест	Значение	Референсный интервал
ИМТ	33.62	18.5–24.9
17 ОНП	363.7	менее 6 нмоль/л
Тестостерон	49	0.6-2.6 нмоль/л (жен) 12-30 нмоль/л (муж)

При МСКТ выявлены гипоплазированная матка и кистозно измененные яичники, а также наличие объемных образований обоих надпочечни-

ков: справа-образование округлой формы, с чёткими, ровными контурами, однородной структуры, размерами 4.6x4.7x6.2 см; слева – четыре образования размерами 1.2x1.5, 1.5x1.6, 2.0x2.8 и 2.2x3.0 см. Указанные образования неоднородно накапливали контрастное вещество в артериальной фазе, их плотность соответствует 19-40 НУ, в венозной – 19-83 НУ. При кариотипировании установлен женский кариотип 46XX. При генетическом анализе на наличие мутаций в гене CYP21 обнаружена гомозиготная мутация I2spl. Была диагностирована вирильная форма ВДКН. Пациент консультирован врачом-психиатром-наркологом, проведена сексолого-психиатрическая экспертиза, по результатам которой было подтверждено, что пациент осознает себя в мужском поле и желает его сохранить. Для дальнейшей адаптации в мужском поле назначена заместительная терапия: дексаметазон 0.5 мг/сут., тестостерон (Сустанон 250) 1 мл 1 р/д в 3 нед. В дальнейшем рекомендовано провести гистерэктомию и пластику наружных половых органов.

Вопросы:

1. Какой диагноз установлен?
2. Какой кариотип установлен у данного пациента при кариотипировании?
3. Способен ли пациент к репродуктивной функции после назначенного лечения, гистерэктомии и пластики наружных половых органов?

Ответы:

1. ВДКН, вирильная форма.
2. Установлен женский кариотип 46XX.
3. Все 46XX пациенты с ВДКН, сохраняющие мужской пол, будут бесплодны.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Гарднер, Д. Базисная клиническая эндокринология : кн. 1 / Д. Гарднер, Д. Шобек. – М. : Бином, 2016. – 464 с.
2. Гарднер, Д. Базисная клиническая эндокринология : кн. 2 / Д. Гарднер, Д. Шобек. – М. : Бином, 2011. – 696 с.
3. Дедов, И. И. Персонализированная эндокринология в клинических примерах / И. И. Дедов. – М., 2018. – 440 с.
4. Дедов, И. И. Эндокринология / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. – М., 2014. – 432 с.
5. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril*, 1999 Nov; Vol.72.
6. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Golmard JL, Tardy V, Morel Y, Clauin S, Coussieu C, Boudou P, Mowzowicz I, Bachelot A, Touraine P, Kuttann F, Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to Riepe FG, Krone N, Viemann M, Partsch CJ, Sippell WG Management of congenital adrenal hyperplasia: results of the ESPE questionnaire. *Horm Res*, 2002; Vol. 58. P. 196–205.
7. 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; Vol.95.P.1182–1190.
8. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, September, 2010; Vol. 95(9). P. 4133–4160.
9. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. McGraw Hill, 2006; 1419 p.
10. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D, Marcondes JA, Pugeat M, Speiser PW, Pignatelli D, Mendonca BB, Bachega TA, Escobar-Morreale HF, Carmina E, Fruzzetti F, Kelestimur F, Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* , 2006; Vol. 91. P. 3451–3456.
11. New Clinical Practice Guidelines (Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline), Nov 2018; Vol.103. P. 4043–4088.
12. New MI Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* , 2006; Vol. 91.P. 4205–4214. P. 915–925.

Учебное издание

Данилова Лариса Ивановна
Валуевич Виктор Владимирович
Бурко Ирина Ивановна
Корженевская Кристина Казимировна

**ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 15.11. 2018. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,38. Уч.- изд. л. 1,8. Тираж 50 экз. Заказ 259.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

