

**ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ
НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕВУШКИ 19 ЛЕТ
(клиническое наблюдение)**

¹Аскольская С.И., ¹Тазитдинов Р.Х., ¹Попов Ю.В., ¹Союстова Е.Л., ²Окулов А.Б.

¹Центр акушерства и гинекологии ФНКЦ ФМБА

²Отдел детской хирургии НИЦ РМАПО МЗ РФ,

³Кафедра репродуктивной медицины и хирургии МГМСУ им. Евдокимова А.И.

Врожденная дисфункция коры надпочечников, обусловлена частичным или полным блоком ферментных систем, участвующих в синтезе стероидных гормонов коры надпочечников и приводящих к снижению выработки глюкокортикоидов. Хирургической коррекции подлежит, развивающаяся внутриутробно, в результате изменений гормонального профиля, вирилизация. В статье описано клиническое наблюдение девушки 19 лет, которая не была оперирована по поводу данной патологии в обычные сроки.

Ключевые слова: дисфункция коры надпочечников, вирилизация.

**CLINICAL CASE OF 19-YEARS-OLD PATIENT
WITH CONGENITAL ADRENAL CORTEX DYSFUNCTION**

Ascolskaya S.I., Tazitdinov R.H., Popov Yu.V., Soyustova E.L., Okulov A.B.

Congenital adrenal hyperplasia is caused by partial or complete block of enzymatic systems involved in the synthesis of steroid hormones of the adrenal cortex and leading to reduced production of glucocorticoids. Surgical correction is subject to, developing in utero, as a result of changes in hormonal profile, virilization. The article describes the clinical observation of a girl of 19 years, which has not underwent surgery for this disease at the usual term.

Key words: Congenital adrenal hyperplasia, virilization.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) - наследственное врожденное заболевание. В его основе лежит частичный или полный блок ферментных систем, участвующих в синтезе стероидных гормонов коры надпочечников и приводящий к снижению выработки, прежде всего и чаще всего, глюкокортикоидов. По механизму обратной связи, при этом увеличивается секреция гипофизом адренкортикотропного гормона (АКТГ). Упомянутая закономерность, а точнее - упомянутая реакция обеспечи-

вает выработку необходимого для жизни пациента уровня глюкокортикоидов. Но вместе с тем повышается уровень содержания всех других гормонов надпочечников, включая кортикостероиды и, самое главное, андрогенов. Все вышесказанное обуславливает постоянную гиперфункцию коры надпочечников, что, в конце концов, приводит к их гиперплазии.

Таким образом, избыточная продукция андрогенов составляет главный патогенетический механизм развития вирилизации женского

организма, проявления которого зависят от степени секреции андрогенов и времени начала патологии: у мальчиков с 9 недели гестации, а у девочек - с 12 недели.

Частота АГС варьирует от 1 на 5000-10000 новорожденных [7]. Повторяемость заболевания в семьях 20-25%. ВДКН наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Изменений в кариотипе не отмечают. Возможно выявление гетерозигот среди родителей и родственников. При этом, изменения в биосинтезе кортикостероидов у гетерозигот такие же, как и у больных с ВДКН, но выражены значительно слабее.

В зависимости от дефекта ферментных систем выделяют 6 вариантов ВДКН.

1. При дефекте фермента 20, 22-десмолазы нарушается синтез стероидных гормонов из холестерина в активные стероиды (альдостерон, кортизол и андрогены не образуются). Это приводит к синдрому потери соли, глюкокортикоидной недостаточности. Больные погибают в раннем детстве.

2. Дефицит 3- α -дегидрогеназы приводит к нарушению синтеза кортизола и альдостерона на ранних стадиях их образования, вследствие чего развивается картина потери соли. За счет частичного образования дегидроэпиандростерона (ДГЭА), вирилизация организма у девочек выражена слабо.

3. Дефицит 17-гидроксилазы вызывает нарушение синтеза половых гормонов (андрогенов и эстрогенов) и кортизола, что приводит к половому недоразвитию, артериальной гипертензии, гипокалиемическому алкалозу.

4. Недостаточность 11-гидроксилазы в организме больного приводит к существенному избытку 11-дезоксикортикостерона, обладающего выраженными минералокортикоидными свойствами. Резко увеличивается выделение с мочой 11-дезоксикортизола и кетопрегнантриола. При этом варианте заболевания наряду с вирилизацией, менее выраженной, чем при других врожденных формах ВДКН, отмечают высокое артериальное давление, задержку натрия и хлоридов.

5. Отсутствие фермента 18-оксидазы может привести только к дефициту альдостерона. Клинически это проявляется тяжелым сольтеряющим синдромом, нередко приводящим к смерти в раннем детстве.

6. При дефиците 21-гидроксилазы клинические проявления заболевания обусловлены степенью полноты блока ферментных систем.

Блок синтеза 21-гидроксилазы может быть полным и частичным. При абсолютном блоке жизнь организма невозможна. Частичный блок 21-гидроксилирования (дефект локализуется на этапе превращения 17-гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизон) вызывает гиперпродукцию 17-гидроксипрогестерона (17-ОП) и его основного метаболита – прегнантриола (последний появляется в моче), а также стероидов с андрогенными свойствами (в частности, физиологических активных метаболитов тестостерона). Клинически данный вариант нарушения стероидогенеза проявляется признаками вирилизации и трактуется как «вирильная (или простая)» форма ВДКН без заметной глюкокортикоидной или минералокортикоидной недостаточности. Эта форма заболевания наиболее распространена и встречается в 90-95% всех случаев ВДКН. Выраженная недостаточность 21-гидроксилирования сопровождается, наряду с нарушением синтеза кортизола, снижением синтеза альдостерона. Дефект ферментативной системы проявляется на этапе превращения прогестерона в 11-дезоксикортикостерон. Развивается сольтеряющая форма ВДКН, характеризующаяся вирилизацией и нарушением водно-солевого обмена, вплоть до полного обезвоживания организма.

Таким образом, в настоящее время описаны две формы дефицита 21-гидроксилазы: классическая или врожденная и мягкая; последняя, в свою очередь, включает латентную форму и синдром с поздним началом (ВДКН пубертатного периода и ВДКН взрослых). В зависимости от клинического проявления, врожденную форму ВДКН разделяют на сольтеряющую, гипертоническую, вирильную.

Сольтеряющая форма

Сольтеряющая форма ВДКН, наряду с нарушением строения наружных гениталий у девочек, являющимся следствием нарушенного синтеза глюкокортикоидов, характеризуется изменением минерального обмена по типу недостаточности коркового вещества надпочечников.

Гипертоническая форма

При гипертонической форме ВДКН, помимо обычной вирилизации, развивается нарушение сердечно-сосудистой системы, обусловленное длительной артериальной гипертензией.

Простая вирильная (врожденная) форма

Степень вирилизации при врожденной форме зависит от эмбрионального периода, в который

она развилась, и может быть различной – от гирсутизма до яркого гетеросексуализма. Если генетический дефект ферментных систем, участвующих в синтезе кортизола, проявляется уже в стадии эмбриогенеза, то наряду с дефицитом кортизола в формирующемся организме наблюдается гиперпродукция андрогенов, гипертрофия коркового вещества надпочечников и аномалии развития половых органов.

В зависимости от сроков гестации, в которых нарушается гормональная функция надпочечников, симптомы вирилизации различны. Чем раньше плод женского пола подвергается действию андрогенов, тем грубее пороки развития наружных половых органов. Нарушение половой дифференцировки выражается в гипертрофии клитора и патологическом изменении уrogenитального синуса. Яичники представляют собой функционально активные образования, по морфологическому строению приближающиеся к нормально функционирующим. Увеличенный клитор напоминает половой член с гипоспадией наружного отверстия уретры, сращенные большие половые губы из-за пигментации и складчатости – мошонку. Зачастую влагалище открывается, как уретра, в уrogenитальный синус, а синус, в свою очередь, открывается у основания клитора. В некоторых случаях влагалище впадает в уретру.

Хирургическое лечение. Чтобы строение наружных половых органов соответствовало полу воспитания или генетическому полу, при наружных половых органах промежуточного

типа проводят их хирургическую коррекцию. Операцию выполняют по возможности на первом году жизни и при стабильном состоянии ребенка.

Для определения степени вирилизации используется классификация Von Prader A., 1974. Хирургическая коррекция наружных половых органов производится согласно положениям Европейского консенсуса 2006.

Феминизирующая коррекция наружных половых органов объединяет методы резекции гипертрофированного клитора с оставлением сосудисто-нервного пучка и головки клитора (вместо ранее проводимой клиторэктомии), а также влагалищной интроитопластики (создания входа во влагалище) при персистирующем уrogenитальном синусе.

Клинический случай

В гинекологическое отделение ФГБУ ФНКЦ ФМБА России обратилась пациентка М., 19 лет. При рождении обнаружено нарушение в строении наружных гениталий. Кариотип 46XX. Заключение эндокринолога: врожденная гиперплазия коры надпочечников, простая вирильная форма, назначена гормональная терапия: преднизолон 5 мг в сутки, и рекомендовано оперативное лечение в подростковом возрасте (пластика наружных гениталий). Оперативное лечение планировалось на 2009 г, но, в связи с обнаружением острого вирусного гепатита В, операция не была произведена. На момент поступления пациентка принимала преднизолон в дозе 15 мг в сутки.

Таблица зависимости объема оперативного вмешательства от степени вирилизации

Степень вирилизации по Prader	Гипертрофия клитора	Вход во влагалище	Объем операции
I степень	гипертрофия клитора	нормальный вход во влагалище, раздельное расположение наружного отверстия уретры	резекция кавернозных тел клитора
II степень	гипертрофия клитора различно выраженная	частичное сращение малых половых губ	резекция кавернозных тел, рассечение половых губ
III степень	клитор гипертрофирован	урогенитальный синус имеет единое отверстие у основания клитора	удаление кавернозных тел, интроитопластика
IV степень	гипертрофированный клитор напоминает нормальный половой член	урогенитальный синус открывается на стволе или головке полового члена	удаление кавернозных тел, интроитопластика
V степень	мужской тип строения – половой член	имеется пинеальная уретра, единственное наружное отверстие открывается на головке полового члена	удаление кавернозных тел, интроитопластика

Из анамнеза: рождена от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре. При рождении зарегистрирована с женским полом.

При осмотре: телосложение правильное, по интерсексуальному типу, рост 159 см, масса тела 56 кг. Отмечено умеренно выраженное оволосение области живота, бедер, предплечий. Молочные железы развиты умеренно.

При гинекологическом осмотре выявлено бисексуальное строение наружных половых органов. Клитор гипертрофирован — ствол длиной 20 мм, диаметром 12 мм. У основания клитора имеется резко суженный вход во влагалище с гименальной складкой. Осмотр в зеркалах невозможен. По данным УЗИ органов малого таза: шейка матки: размеры: длина 3,7, переднезадний 2,0, ширина 2,1 см, цервикальный канал расширен до наружного зева, размеры матки: длина 3,7, передне-задний 2,1, ширина 3,5 см, контуры матки ровные, м-эхо: 0,53 (см) однородное, структура миометрия: однородная, размеры правого яичника: 3,2x2,5x2,8 см, очаговые образования не определяются, размеры левого яичника: 2,9x2,1x2,2 см, очаговые образования не определяются, признаки гипоплазии матки, цервикальный канал расширен, частичная атрезия.

Наружные половые органы — III степень вирилизации по Von Prader [10].

Тактика ведения соответственно сформулированному диагнозу:

феминизирующая пластика наружных половых органов в 2 этапа:

1. Резекция гипертрофированного клитора с оставлением сосудисто-нервного пучка и головки клитора, с формированием из кожного футляра клитора малых половых губ;

2. Пластика входа во влагалище М-образным лоскутом.

Феминизирующая коррекция наружных половых органов заключалась в резекции кавернозных тел клитора (рис. 1) с оставлением сосудисто-нервного пучка и головки клитора (вместо удаления клитора) (рис. 2), с формированием малых половых губ из кожного футляра клитора (рис. 3 и 4).

Вторым этапом выполнена пластика входа во влагалище М-образным лоскутом: внешний вид перед началом операции (рис. 5), рассечение урогенитального синуса (рис. 6), выкраивание М-образного лоскута (рис. 7), ушивание раны с формированием преддверия влагалища (рис. 8).



Рис. 1.



Рис. 2.



Рис. 3.



Рис. 4.

Предоперационная подготовка заключалась в увеличении дозы препаратов глюкокортикостероидов в 2 раза. В послеоперационном периоде при условии стабильной гемодинамики и отсутствии электролитных нарушений происходил постепенный возврат к исходному уровню гормональной поддержки.

Таким образом, после проведенного лечения пациентка сможет жить половой жизнью. Возможно развитие маточной беременности. Лечение проводится в течение всей беременности, учитывая врожденный дефект патологии. Если прекратить прием дексаметазона, беременность может не прерваться за счет того, что плод возьмет на себя снабжение глюкокортикоидами. В связи с этим может быть внутриутробно гиперфункция коры надпочечников, а в момент стресса (родовой процесс) ребенок может погибнуть. При патологоанатомическом исследовании в таких случаях находят атрофию коры надпочечников. Поэтому, если под влиянием терапии дексаметазоном уровень 17-кетостероидов (17-КС) снижается больше допустимого уровня, доза дексаметазона может быть



Рис. 5.



Рис. 6.



Рис. 7.



Рис. 8.

уменьшена до 1/4 таблетки через день, но прекращать прием нецелесообразно.

Особое внимание следует уделять срокам беременности 13, 24 и 28 недель. Эти сроки связаны с вступлением плодовых эндокринных органов в активную продукцию, что может спровоцировать повышенную продукцию андрогенов. На 3-4 день после родов постепенно снижают дозу дексаметазона и прекращают терапию на 7-8 день после родов.

При ВДКН с нормальным уровнем 17-КС или 17-ОП, но с повышенным уровнем ДЭАС, терапию дексаметазоном можно проводить только до 16 недель беременности (считая с овуляции).

Литература:

1. Адамян Л.В., Курило Л.Ф., Окулов А.Б. и др. Систематизация нозологических форм аномалий женских половых органов // Пробл. репрод. 2010. - № 3. С. 10-14.
2. Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А. Реконструктив-

К этому моменту плацента завершает свое развитие, и уже стероидогенез обеспечивает достаточно эстрогенов, так что роль надпочечников в их продукции не столь существенна.

Назначение препаратов прогестеронового ряда при гиперандрогении надпочечникового генеза нецелесообразно, так как у них, как правило, наблюдается гиперпрогестеронемия. Необходим контроль состояния шейки матки, так как возможна истмико-цервикальная недостаточность, которая наблюдается у 2/3 беременных с ВДКН, в том числе при ее стертых проявлениях. В процессе беременности проводится контроль состояния плода и профилактика плацентарной недостаточности с I триместра. При разработке тактики ведения родов следует обратить внимание на особенности строения таза, так как у пациенток с гиперандрогенией строение таза с сужением выхода, что может осложнить течение родов. При крайне отягощенном анамнезе, тазовом предлежании и анатомических особенностях таза целесообразно родоразрешение путем операции кесарева сечения. При рождении ребенка необходимо сообщить неонатологу о дозах и длительности приема дексаметазона, так как у ребенка может быть синдром отмены глюкокортикоидов.

Учитывая, что пациентки с ВДКН могут передать данный ген плоду, необходима пренатальная диагностика. В 17-18 недель проводится исследование крови матери для определения уровней альфа фетопротеина, хорионического гонадотропина и 17-ОП. При повышенном уровне 17-ОП необходимо сделать амниоцентез и определить уровень 17-ОП в амниотической жидкости. При высоком уровне 17-ОП диагностируется ВДКН у плода. К сожалению, по современным тестам можно поставить диагноз, но очень трудно определить степень тяжести синдрома, которая может быть от неклассической легкой формы заболевания до сольтеряющей тяжелой формы синдрома. Вопрос о том, сохранять ли беременность или прерывать в связи с ВДКН у плода решают родители.

ные операции при аномалиях у девочек // Современные методы оперативного лечения в акушерстве и гинекологии. М., 1983. 50 с.

3. Окулов А.Б., Негмаджанов Б.Б., Богданова Е.А. Возможности хирургического лечения поражений репродуктивной системы и нарушений полового

развития // Педиатрия. 1990. № 6. С. 35-40.

4. Файзулин А.К., Глыбина Т.М., Колесниченко М.М. Первый этап феминизирующей пластики наружных гениталий у девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников // Врачи мира — пациентам. СПб., 2007. С. 93.

5. Файзулин А.К., Глыбина Т.М., Колесниченко М.М. Интроитопластика с разделением половых и мочевых путей у девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников. Материалы Росс. форума «Мать и дитя». М., 2007. С. 547.

6. Шерстнев Б.Ф. Бескровный метод кольпопоза // Акуш. и гинекол. 1967. № 11. С. 42-45.

7. Сазонова А.И. Соматический статус и метаболические нарушения у взрослых пациентов с разными формами врожденной дисфункции коры надпочечников. Дис. ... канд. мед. наук. М.: ФГБУ Эндокринологический научный центр, 2013.

8. Батыгин М.П., Файзулин А.К., Колесниченко М.М., Глыбина Т.М. Современные подходы к феминизирующей пластике при врожденных пороках наружных гениталий у девочек с врожденной гиперплазией надпочечников. Вестник Авиценны. 2012; 3; 68-72.

9. Creighton S.M. Long-term outcome of feminization surgery: the London experience // BJU Int. 2004; 93, suppl. 3:P. 44-46.

10. Crouch N.S., et al. Genital sensation after feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: a pilot study // BJU Int. 2004;93:135-38.

11. Grumbach M.M., Hughes A., Conte F.A. Disorders of sex differentiation / In: P.R. Larsen, H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsky, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Germany, Heidelberg: Saunders, 2003. P. 842-1002.

12. Lee P.A., et al. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders // Pediatrics. 2006;118(2):488-500.

13. Prader A. Der genitalbefund beim pseudohermaphroditus feminus des kongenitalen adrenogenitalen syndromes // Helv Pediatr Acta. 1954. N 9. P. 231-48.

14. Schober J.M. Long-term outcomes of feminizing genitoplasty for intersex/ In: Pediatric Surgery and Urology: Long-term Outcomes. Cambridge University Press; 2nd edition (2006) London, UK: WB Saunders.

15. White P.C. Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 1987; 316: 1519, 1580.

Информация об авторах:

Аскольская Светлана Ивановна — д.м.н., руководитель центра акушерства и гинекологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.
Тел.: 8-925-006-06-11. E-mail: askolskayas@mail.ru

Тазитдинов Ренат Халиллович — врач отделения гинекологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.
Тел.: 8-916-934-21-75. E-mail: rtazitdinov@mail.ru

Попов Юрий Вячеславович — врач отделения гинекологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.
Тел.: 8-910-441-64-00. E-mail: yury.popoff@gmail.com

Союстова Елена Леонидовна — к.м.н., зав. отделением эндокринологии ФНКЦ ФМБА России

Окулов Алексей Борисович — д.м.н., заведующий отделом детской хирургии НИЦ РМАПО МЗ РФ, профессор кафедры медицинской репродуктологии и хирургии МГМСУ им. А.И. Евдокимова