

Л. А. ИВАНОВА, И. В. КОРОЛЬ, Ю. С. КОВАЛЕНКО, Е. А. КОКОВА, А. В. МЕЗИНОВА,
Я. А. ЛИПНИЦКАЯ

РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТКИ С КЛАССИЧЕСКИМ ВАРИАНТОМ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Кафедра эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.

АННОТАЦИЯ

Цель. Показать сложность диагностики и последствия влияния недостаточной заместительной гормональной терапии на прогноз пациентки с вирильной формой врожденной дисфункции коры надпочечников.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ анамнестических данных, течения заболевания, лабораторных, инструментальных данных и проводимого лечения на протяжении жизни пациентки с рождения до 23 лет.

Результаты. С момента установления диагноза наблюдались частые смены периодов декомпенсации и компенсации, что привело к развитию центрального и периферического аденоматоза – гиперплазии надпочечников, микроаденомы гипофиза, развития синдрома поликистозных яичников.

Заключение. На примере данной больной показана важность компенсации врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) на всех этапах онтогенеза для предотвращения развития осложнений.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, синдром поликистозных яичников.

Для цитирования: Иванова Л.А., Король И.В., Коваленко Ю.С. и др. Развитие синдрома поликистозных яичников у пациентки с классическим синдромом врожденной дисфункции коры надпочечников. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 177-183. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-177-183

For citation: Ivanova L.A., Korol I.V., Kovalenko Yu.S., Kokova E.A., Mezinova A.E., Lipnickaya Y.A. Development of polycystic ovary syndrome in a patient suffering from classic congenital adrenal cortical hyperplasia. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2017; 24(6): 177-183. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-6-177-183

L. A. IVANOVA, I. V. KOROL, YU. S. KOVALENKO, E. A. KOKOVA, A. V. MEZINOVA, YA. A. LIPNICKAYA

DEVELOPMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN A PATIENT SUFFERING FROM CLASSIC
CONGENITAL ADRENAL CORTICAL HYPERPLASIA

*Department of Endocrinology of the Faculty of Advanced Studies and Professional Retraining of Specialists
FSBEI HE KSMU of the Ministry of Health of Russia, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.*

ABSTRACT

Aim. To demonstrate the complexity of the diagnosis and the consequences of the effect of insufficient hormone replacement therapy on the prognosis of the patient with the viril form of congenital adrenal cortical hyperplasia.

Materials and methods. A retrospective analysis of anamnestic data, the course of the disease, laboratory and instrumental data and ongoing treatment throughout the life of the patient from birth to 23 years was carried out.

Results. Since the diagnosis was established, frequent changes in periods of decompensation and compensation were observed, which led to the development of central and peripheral adenomatosis – adrenal hyperplasia, pituitary microadenoma, development of the polycystic ovary syndrome.

Conclusion. This case shows the importance of compensation for congenital adrenal cortical hyperplasia at all stages of ontogenesis to prevent the development of complications.

Keywords: congenital adrenal cortical hyperplasia, polycystic ovary syndrome

Введение

ВДКН – это аутосомно-рецессивное заболевание, с одинаковой частотой встречающееся среди

мальчиков и девочек. В Европейской популяции частота ВДКН достаточно высока и составляет 1-2,5:10000 новорожденных. Общепопуляционная

частота колеблется от 0,3 до 1 %. В подавляющем числе случаев выявляется дефицит фермента 21-гидроксилазы, который встречается с частотой 1:14000 новорожденных, а в Российской Федерации 1:9500. Диагностика этого заболевания важна с первой недели жизни ребенка. Другие формы ВДКН встречаются редко: дефект STAR, дефицит 11 α -гидроксилазы, дефицит 17 α -гидроксилазы, 3 β -ГСД, дефицит 11 β -гидроксилазы, дефицит оксидоредуктазы [1].

Несвоевременность диагностики и отсутствие заместительной гормональной терапии на раннем этапе значительно ухудшают прогноз заболевания. В развитых странах проводится неонатальный скрининг на дефицит белка 21-гидроксилазы с помощью определения уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОП) в крови, взятой из пятки новорожденного [2, 3].

Недостаточность 21-гидроксилазы протекает в двух клинических формах: классической (вирильной и сольтеряющей) и неклассической. Вирильные формы условно подразделяют на врожденные и «мягкие» (поздние). Врожденные формы сопровождаются признаками гермафродитизма и диагностируются уже при рождении. Гораздо труднее диагностировать поздние и особенно латентные формы ВДКН. Вирильная форма синдрома связана с частичной недостаточностью 21-гидроксилазы, что вызывает гиперпродукцию (17-ОП). Нередко при пубертатной форме ВДКН развивается синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [4]. В данном случае дефицит 21-гидроксилазы и отсутствие компенсации недостатка кортизола усиливает синтез андрогенов. Развивается надпочечниковая гиперандрогения, в результате которой подавляется фолликулогенез, овуляция и развивается СПКЯ. К надпочечниковой андрогении присоединяется овариальная гиперандрогения, которая имеет вторичный характер, и развивается смешанная форма заболевания [4]. Дифференциальная диагностика ВДКН и СПКЯ достаточно сложна в связи с идентичностью жалоб и клинической симптоматики [5]. Актуальность изучения ВДКН и СПКЯ определяется нарушением менструальной функции в сочетании с гирсутизмом, невынашиванием беременности и бесплодием, метаболическими нарушениями, что оказывает существенное влияние на качество жизни женщин.

Цель исследования: показать сложность диагностики и последствия влияния недостаточной заместительной гормональной терапии на прогноз пациентки с вирильной формой ВДКН.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ анамнестических данных, течения заболевания, лабораторных, инструментальных данных и проводимого лечения на протяжении жизни пациентки с рождения до 23 лет.

Результаты и обсуждение

Пациентка Э., 18 лет, в июле 2012 года обратилась на кафедру эндокринологии с жалобами на отсутствие менархе, головные боли, угревую сыпь, избыточный рост волос по телу, грубый голос.

Анамнез болезни

С рождения выявлена клииторомегалия. Также при рождении отмечен преходящий отек лица, парез кистей и стоп (связанный, по-видимому, с электролитными нарушениями). Матери было рекомендовано проконсультировать девочку у эндокринолога сразу после рождения, чего сделано не было. С 2 лет появилось оволосение половых органов (пубархе), ускорился рост (в 2 года костный возраст соответствовал 6-7 годам).

В 2 года 3 месяца выставлен диагноз: ВДКН, дефицит 21-гидроксилазы, вирильная (простая) форма. Девочка была госпитализирована в детское эндокринологическое отделение г. Краснодара. При обследовании: значительное повышение секреции 17-КС с мочой – 19 мкмоль/сутки (у детей до 3 лет норма до 3,5 мкмоль/сутки). Генетическое исследование подтвердило кариотип 46 XX, половой хроматин 18%, что также позволило подтвердить ВДКН. При осмотре гинекологом выявлены развитие наружных половых органов по интерсексуальному типу: пенисообразный клитор, уrogenитальный синус, единичные темные волосы на лобке, гипоплазия матки, что соответствовало 2-3 степени вирилизации по Прадеру. В ходе пробы с дексаметазоном 4 мг в сутки выявлено, что изначально повышенная секреция 17-КС с мочой снизилась более чем на 50% от исходной. Это свидетельствовало в пользу надпочечниковой недостаточности и исключало наличие опухоли. Назначен преднизолон 5 мг/сутки.

В возрасте 2 лет 7 месяцев больная проходила обследование в Эндокринологическом научном центре Российской академии наук. Прежний диагноз был подтвержден: ВДКН, дефицит 21-гидроксилазы, простая вирильная форма. Степень вирилизации по Прадеру 2-3. Проведена проба с синактеном, которая позволила дифференцировать классическую и неклассическую формы ВДКН, в ходе которой был выявлен базальный уровень 17-ОП более 12,8 нг/мл (при возрастнo-половой норме 0,07-1,2 нг/мл), а через 60 минут после стимуляции синактеном 17-ОП превышал значение 12,8 нг/мл (при верхней границе нормы стимулированного 17-ОП 10 нг/мл). В ходе пробы общий тестостерон, как базальный, так и стимуляционный, составил 0,8 нмоль/л и 1,1 нмоль/л соответственно (верхняя граница нормы 0,42 нмоль/л). Было рекомендовано продолжить лечение глюкокортикоидами (ГКС) (преднизолон/гидрокортизон) и добавить минералокортикоиды (флоринеф 0,025 мг в сутки).

В 2 года 9 месяцев развился приступ, сопровождающийся рвотой, слабостью, потерей сознания.

ния, гипонатриемией без гиперкалиемии, ацетонемией, ошибочно расцененный как инфекционный гастроэнтерит. После выяснения факта наличия ВДКН в/в введение ГКС устранило приступ, который являлся эпизодом острой надпочечниковой недостаточности. В последующем подобные кризы повторялись 2-3 раза в год с 3 до 10 лет, начинались внезапно, рано утром. Больная госпитализировалась в отделение реанимации, где внутривенно вводились ГКС.

В 3 года 2 месяца девочка была повторно госпитализирована в Эндокринологический научный центр РАМН, где была проведена операция – феминизирующая пластика наружных гениталий (клиторэктомия) в один этап. Исследовались альдостерон, ренин, ангиотензин-1 плазмы: показатели были в пределах нормы. Было рекомендовано продолжить терапию ГКС и минералокортикоидами.

Гормональный статус

С момента установления диагноза было выявлено повышение 17-КС и 17-ОП с 2 до 3 лет, что говорило о декомпенсации ВДКН, а с 3 до 4 лет данные показатели были нормализованы – больная была компенсирована. С 7 до 9 лет также был период компенсации по уровням 17-КС и 17-ОП, а с 10 до 17 лет 17-ОП снова повышался, что говорило о декомпенсации ВДКН (таб. 1).

ФСГ был в норме в препубертатном периоде и 2010-2011 годах, но в 2005 году отмечалось его повышение. Выявлено повышение ЛГ в 2005 году и незначительное его снижение в 2011 году, а прогестерон и ПРЛ оставались в пределах нормы. Неоднократно повышался общий тестостерон до 1,39 нг/мл (верхняя граница нормы 1,3 нг/мл). С 2008 по 2010 год пациентка принимала Эстрожель, а с 2010 по 2012 год – Прогинову, но эффекта менархе получить не удалось. Неоднократно повышался эстрадиол выше 200,0 пг/мл в ноябре 2010 года. Остальные показатели в пределах нормы.

При интерпретации показателей гипофизарно-надпочечниковой системы выявлено, что АКТГ в 2000 году был нормальный, а в 2010 году отмечалось его повышение, что также подтверждает декомпенсацию ВДКН в возрасте 14 лет (таб. 1).

Инструментальные исследования

По данным УЗИ органов малого таза неоднократно отмечались гипоплазия матки и уменьшение объема яичников. К сожалению, УЗИ проводилось разными специалистами и на разных аппаратах. На УЗИ от 2010 и 2012 годов были даны только 2 размера яичников, в связи с чем объем посчитать не удалось. На фоне приема эстрогенов в 2010 году визуализировались единичные фолликулы. Для четкого отслеживания изменений

Таблица 1 / Table 1

Данные лабораторных исследований на фоне заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами

The data of laboratory studies against the background of replacement therapy with gluco- and mineralocorticoids

Дата	АКТГ	17-ОП, нг/мл	Заместительная терапия
09.1996 г.	-	>12,8	Преднизолон 5 мг/сут, Флоринеф 0,025 мг/сут
06.1997 г.	-	0,1	Кортеф 15 мг/сут, Флоринеф 0,05 мг/сут
02.1998 г.	-	0,07	Преднизолон, 7,5 мг/сут, Флоринеф 0,05 мг/сут
03.2000 г.	12,2 нмоль/л	-	Кортеф 15 мг/сут, Флоринеф 0,05 мг/сут
06.2003 г.	-	0,2	Кортеф 15 мг/сут, Флоринеф 0,05 мг/сут
07.2004 г.	-	22,95	Кортеф 15 мг/сут, Флоринеф 0,05 мг/сут
06.2005 г.	-	26,14	Кортеф 20 мг/сут, Флоринеф 0,05 мг/сут
12.2008 г.	-	20,0 ↑	Кортеф 20 мг/сут, Флоринеф 0,075 мг/сут
03.2010 г.	-	6,7	Кортеф 25 мг/сут, Флоринеф 0,1 мг/сут
02.2010 г.	37,0 пг/мл	-	Кортеф 25 мг/сут, Флоринеф 0,1 мг/сут
11.2010 г.	78,5 пг/мл	-	Кортеф 25 мг/сут, Флоринеф 0,1 мг/сут
03.2012 г.	15,4 пг/мл	17,53	Кортеф 20 мг/сут, Флоринеф 0,075 мг/сут
07.2012 г.	21,63 пг/мл	6,1	Кортеф 20 мг/сут, Кортинефф 0,1 мг/сут
07.2012 г.	85,45 пг/мл	более 20 нг/мл	Кортеф 20 мг/сут, Кортинефф 0,1 мг/сут Дексаметазон 0,25 мг/сут
10.2012 г.	-	2,12 нг/мл	Кортеф 20 мг/сут, Кортинефф 0,1 мг/сут Дексаметазон 0,5 мг/сут
03.2013 г.	-	>20 нг/мл	Кортеф 20 мг/сут, Кортинефф 0,1 мг/сут Дексаметазон 0,5 мг/сут
09.2013 г.	-	18,65 нг/мл	Кортеф 20 мг/сут, Кортинефф 0,1 мг/сут Дексаметазон 0,5 мг/сут
02.2016 г.	-	>20 нг/мл	Кортеф 20 мг/сут, Кортинефф 0,1 мг/сут Дексаметазон 0,05 мг/сут
07.2016 г.	-	7,47 нг/мл	Кортеф 20 мг/сут., Кортинефф 0,1 мг/сут Дексаметазон 0,75 мг/сут

размеров матки мы рассчитали ее объем и сравнили с возрастными нормами. Было установлено, что матка всегда была резко уменьшена в объеме, несмотря на нормальные величины некоторых ее линейных размеров. При этом с возрастом ее объем увеличивался, за исключением 2011 года, что также может быть связано с проведением УЗИ разными специалистами (табл. 2).

ственностьотягощена по сердечно-сосудистой патологии и онкозаболеваниям со стороны матери.

Данные объективного осмотра

При осмотре установлено, что больная андрогидного телосложения (соотношение обхвата плеч к обхвату бедер составляет 1,1), несмотря на 4-х летний прием эстрогенов. Рост 160 см, вес 57,8 кг (ИМТ=22,5 кг/м²). Прогнозируемый рост ребенка

Таблица 2 / Table 2

УЗИ органов малого таза Pelvic ultrasound

Год обследования	Матка	Правый яичник	Левый яичник
1996 г.	V=2,21 мл N	Не визуализируется	V=1,4 мл ↓
2005 г.	V=4,83 мл ↓	V= 1,7 мл ↓	V=2,3 мл ↓
2008 г.	Признаки гипоплазии (размеры не указаны)		
2010 г.	V=9,25 мл ↓	2,7×1,4 с несколькими фолликулами	2,8×1,5 с несколькими фолликулами
2011	V=8,33 мл ↓	V=1,5 мл ↓	V=1,1 мл ↓
Март 2012 г.	V=10,1 мл ↓	1,7×1,1 ↓	1,6×1,0 ↓
Июль 2012 г.	V=16,8 мл ↓	V=7,3 мл ↓	V=3,1 мл ↓
Октябрь 2012 г.	V=12,4 см ³ М-эхо – 4,7 мм	V=3,4 см ³ антральные фолликулы 3-4 мм по всему телу	V=4,1 см ³ с антральными фолликулами по всему телу

По данным УЗИ надпочечников выявлено не-однократное увеличение их размеров без объемных образований, что также свидетельствовало в пользу декомпенсации ВДКН. С 1997 года отмечена диффузная неоднородность их паренхимы, что указывало на развитие аденоматоза (табл. 3).

составляет 175 см. Кожные покровы физиологической окраски и влажности. Акне на лице, плечах, спине. Обильное оволосение рук и ног, единичные темные волосы вокруг ареол сосков, на спине, ягодицах. Белые стрии на передне-верхней поверхности бедер.

Таблица 3 / Table 3

Инструментальные исследования надпочечников Instrumental methods of examination of adrenals

Год исследования	Результаты
1996 г.	Правый надпочечник не увеличен, левый надпочечник незначительно увеличен – 1,9x0,7 см
1997 г.	Признаки увеличения обоих надпочечников
2005 г.	Патологии не обнаружено
2012 г.	Признаки диффузного увеличения надпочечников (КТ)

Патологии щитовидной железы никогда не обнаруживалось.

Анамнез жизни

Родилась от первой беременности, протекавшей без осложнений, в срок ростом 54 см и весом 3500 г. Развивалась, опережая возрастные нормы (села в 6 месяцев, первые слова произнесла в 9 месяцев, ходить начала с 12 месяцев, в год разговаривала целыми предложениями). ОРВИ, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей отмечает 1 раз в год (на момент заболевания доза ГКС увеличивалась самостоятельно в 2-3 раза). Молочные железы увеличились в размерах (телархе) в 12 лет, на момент осмотра – М1.

Оба родителя являются гетероносителями дефекта гена 21 гидроксилазы (CYP21A2). Наслед-

Со стороны дыхательной системы патологии не выявлено. Сердечно-сосудистая система: тоны приглушены, ритмичные, ЧСС=74 удара в 1 минуту. Систолический шум на верхушке сердца и в точке Боткина-Эрба. АД в положении сидя 110/76 мм рт. ст., в положении стоя 93/70 мм рт. ст. Патологии щитовидной железы, пищеварительной и мочеполовой системы не обнаружено.

Данные первичного обращения на кафедру эндокринологии

При первичном обращении на кафедру эндокринологии в июле 2012 года получала кортеф 20 мг/сутки, кортинефф 0,1 мг/сутки, прогину по схеме. В гормональном статусе отмечено повышение 17-ОП (верхняя граница нормы 2,3 нг/мл), повышение кортизола (верхний диапазон нормы 600

Таблица 4 / Table 4

Магнитно-резонансная томография гипофиза

Magnetic resonance imaging of the pituitary gland

Дата исследования	Результаты
07.2012 г.	Размеры гипофиза – 4×11×12 мм, в левой доле участок округлой формы 4 мм в диаметре (микроаденома).

ммоль/л) и тестостерона (верхняя граница нормы 1,2 нг/мл). В биохимическом анализе крови была отмечена гиперурикемия, свидетельствующая о развитии метаболического синдрома, гиперпротеинемия вследствие активации белкового обмена, гипогликемия, связанная с гиперинсулинизмом.

На УЗИ органов малого таза в июле 2012 года отмечена гипоплазия матки и яичников (таб. 2).

Диагноз (июль 2012 года): ВДКН, дефицит 21-гидроксилазы, простая вирильная форма, некомпенсированная. Не исключен аденоматоз надпочечников и гипофиза. Не исключена дисплазия соединительной ткани (перегиб шейки желчного пузыря в нижней трети, плоскостопие).

Были назначены следующие исследования: МРТ гипофиза, КТ надпочечников, УЗИ гениталий, УЗИ сердца, электролиты крови (натрий, калий, хлориды, кальций, магний, фосфор, цинк), 17-ОП и АКТГ.

Было рекомендовано продолжить лечение по прежней схеме с прежними дозировками: кортеф 20 мг/сутки, кортинефф 0,1 мг/сутки, прогинова 1 таб/день

При повторном исследовании показатели 17-ОП и АКТГ крови вновь оказались повышены, что подтверждало декомпенсацию ВДКН. При исследовании электролитов крови отклонений от норм не было выявлено. Данные МРТ гипофиза без контраста представлены в таблице 4, КТ надпочечников в таблице 3.

Учитывая результаты исследований, была произведена коррекция медикаментозной терапии: отменен прием прогиновы, к лечению добавлен дексаметазон 0,25 мг (1/2 таблетки) в сутки, глюкокортикоидная активность которого в 30 раз превышает таковую у кортефа. Рекомендовано также продолжить прием кортефа 20 мг в сутки и корти-

неффа 0,1 мг в сутки под контролем АКТГ, 17-ОП крови. Настоятельно рекомендовано проведение УЗИ сердца для подтверждения дисплазии соединительной ткани.

Через месяц из-за отсутствия эффективности доза дексаметазона была увеличена до 0,5 мг (1 таблетка) в сутки. В октябре пришла первая менструация на фоне нормального уровня 17-ОП (2,12 нг/мл), в ноябре пришла повторная менструация.

Осмотр 07.04.2016 года (в динамике)

Жалобы: беспокоят нерегулярные менструации – чередование опсоменореи и гиперполименореи, плохая переносимость физической нагрузки. Глюко- и минералокортикоиды принимает нерегулярно, в выходные дни переносит прием препаратов с 7:00 на 12:00-13:00. Отмечает значительное уменьшение роста волос на руках, но продолжается интенсивный рост на бедрах. У отца выявился сахарный диабет 2 типа.

ИМТ=19,8 кг/м² (похудела на 2 кг), АД сидя 103/62 мм рт. ст., стоя 92/75 мм рт. ст. Пульс 100 уд/мин. Данные УЗИ гениталий от 28.03.2016 г. представлены в таблице 5.

Диагноз (07.04.2016): ВДКН (дефицит 21-гидроксилазы), классический вариант, вирильная форма, некомпенсированная. Олиго-опсоменорея, чередующаяся с гиперполименореей. Дисплазия соединительной ткани? Формирующийся синдром поликистозных яичников.

Рекомендовано увеличить дозу дексаметазона до 1,5 таблеток в сутки (0,75 мг), дозы кортефа и кортинеффа оставить прежними. Настоятельно рекомендовано принимать препараты ежедневно и в одни и те же часы.

Визит 03.08.2016 г.: принимала глюко- и минералокортикоиды ежедневно и в одни и те же часы.

Данные результатов обследования в динамике (26.07.2016): ТТГ – 3,75 МЕ/л, ПРЛ – 703,4 мкМЕ/мл, 17-ОП – 7,47 нг/мл – N, Витамин Д общий – 20,9 нг/мл, альбумин – 40,8 г/л, кальций – 2,34 ммоль/л, магний – 0,7 ммоль/л, фосфор – 1,11 ммоль/л, HbA1c – 5,4 %.

Данные УЗИ гениталий от 03.08.2016 г. представлены в таблице 5.

На МРТ гипофиза в июле 2016 г.: гипофиз имеет размеры 11×13×4 мм, микроаденомы нет. КТ надпочечников (спиральный томограф) в июле 2016 года: патологии не обнаружено.

Таблица 5 / Table 5

УЗИ гениталий Genital organs ultrasound

28.03.2016 (28-й день ОМЦ)	V=34,6 см ³ М-эхо – 3мм	V=14 см ³	V=10,7 см ³
		Фолликулярный аппарат дифференцируется нечетко, в теле обоих яичников по 10 и более фолликулов размером 3-5 мм	
03.08.2016 (3-й день ОМЦ)	V=27,6 см ³ Эндометрий – 5 мм	V=3,79 см ³ Фолликулы до 7 мм, до 5 в срезе	V=4,62 см ³ Фолликулы до 8 мм, в срезе 5

Эхо-КС: пролапс митрального клапана в полость левого предсердия 3 мм. Регургитация на клапане легочной артерии и митральном клапане.

Аденоматоз надпочечников и микроаденома гипофиза, синдром поликистозных яичников исчезли на фоне нормального уровня 17-ОП.

Диагноз (03.08.2016): ВДКН (дефицит 21-гидроксилазы), классический вариант, вирильная форма, компенсированный. Дисплазия соединительной ткани. Неклассифицируемый фенотип. Относительный дефицит витамина Д.

Рекомендовано

Высокобелковая диета с большим содержанием молочных продуктов, сливочного масла, жареного яйца, хлеба. Прибавить в весе на 3 кг, кортеф, 10 мг – 1 таб. в 7:00 ч, ½ таб. в 16 ч и 21:00 ч, кортинефф, 0,1 мг – 1 таб. в 7:00 ч, дексаметазон, 0,5 мг – 1,5 таб. в 7:00; аквадетрим 3 капли в обед; магнерот 2 таб. 3 раза в день 1 месяц, по 2 таб. 2 раза в день второй месяц, по 2 таб. 1 раз в день третий месяц. Через 3 месяца исследовать 17-ОП, HbA_{1c}, 25(ОН)Д₃, кальций, фосфор, магний, альбумин, ТТГ, ПРЛ, УЗИ гениталий на 2-й – 5-й день ОМЦ, УЗИ сердца с М-эхо. Настоятельно рекомендовано принимать глюко- и минералокортикоиды в одни и те же часы и без пропусков. Наблюдение участкового эндокринолога.

Обсуждение

Цель терапии вирильной формы ВДКН у детей – восполнение дефицита ГКС для предупреждения развития адреналовых кризов, подавление секреции надпочечниковых андрогенов, обеспечение нормального роста и развития скелета.

Сольтертящая форма ВДКН развивается в первые дни-месяцы после рождения ребенка, сопровождается рвотой, диареей (обезвоживанием – эксикозом), электролитными нарушениями (гиперкалиемией, гипонатриемией, гипохлоремией), выраженной гипотонией с ортостатической гипотонией, потемнением кожи и слизистых, потерей массы тела и очень часто заканчивается летально еще в неонатальном периоде. Учитывая начало терапии глюко- и минералокортикоидами только с момента постановки диагноза в возрасте 2 лет, вероятность сольтертящей формы ВДКН практически невозможна. Повышение 17-ОП выше 12,8 нг/мл в ходе пробы с синактеном, нормальные показатели альдостерона, ренина, ангиотензина-1 в сыворотке крови также свидетельствовали в пользу классического варианта вирильной (простой) формы ВДКН. Кризы с 2,5 до 10 лет были обусловлены декомпенсацией ВДКН и являлись эпизодами острой надпочечниковой недостаточности. Причиной последних был нерегулярный прием ГКС.

Эффективность лечения заболевания оценивают по показателям 17-ОП, ДГЭА-С, тестостерона, АКТГ в сыворотке крови. Целевой уровень 17-ОП, по-видимому, должен быть в 2 раза выше

верхней границы нормы, так как при более низком уровне возможна передозировка ГКС, а при более высоком – нарушение репродуктивной функции и усиление андрогенизации. Случай с нашей пациенткой подтверждает эффективность нашего лечения. Критериями эффективности лечения ВДКН являются также скорость роста и костный возраст – избыток ГКС угнетает рост, а дефицит сначала приводит к усилению линейного роста, а затем к преждевременному закрытию эпифизарных зон роста.

У нашей пациентки с момента установления диагноза наблюдались частые смены периодов декомпенсации и компенсации ВДКН. Было выявлено повышение 17-КС, 17-ОП с 2 до 3 лет, что говорило о декомпенсации заболевания, а в возрастные периоды с 3 до 4 лет и с 7 до 9 лет данные показатели были нормализованы, и больная была компенсирована. Напротив, весь период препубертата и пубертата имела место декомпенсация ВДКН, о чем свидетельствовал уровень 17-ОП, превышающий нормальные значения. При интерпретировании показателей гипофизарно-надпочечниковой системы выявлено, что АКТГ в 2000 году был нормальный, а в 2010 году отмечалось его повышение, что также подтверждает декомпенсацию ВДКН в возрасте 14 лет. Это можно объяснить наступлением пубертата, повышением потребности в ГКС и отсутствием адекватной коррекции дозы препаратов на фоне повышенных уровней 17-ОП. Высокие дозы ГКС в подростковом возрасте могут приводить к ожирению и задержке менархе и пубертата с сексуальным инфантилизмом. Неадекватно низкие дозы последних приводят к преждевременному половому созреванию, низкому росту. У больной имело место телархе в 12 лет, а менархе не наступало даже на фоне приема эстрогенов в течение двух лет.

Повышение АКТГ, гиперплазия надпочечников, микроаденома гипофиза подтвердили длительное отсутствие адекватной дозы ГКС и развитие центрального и периферического аденоматоза.

В марте 2016 года по данным УЗИ гениталий впервые было зафиксировано увеличение яичников в объеме более 10 см³ и наличие в теле обоих яичников по 10 и более фолликулов размером 3-5 мм и нарушение менструальной функции – олиго-опсоменорея, чередующаяся с гиперполименореей. Эти изменения свидетельствовали о формирующемся синдроме поликистозных яичников. Почему это произошло? Являлся ли главной причиной повышенный уровень 17-ОП? Но и ранее до 18 летнего возраста на фоне повышенных уровней 17-ОП этот синдром не развивался и яичники были гипоплазированные? Можно предположить, что прием дексаметазона подавил АКТГ и выработку андрогенов в надпочечниках. Это привело к относительному увеличению эстрогенов. Учитывая нерегулярный прием глюко- и минералокортикоидов, это способствовало колебаниям ЛГ и ФСГ

в гипофизе в сторону большего увеличения ЛГ и снижения ФСГ. Скорее всего, все эти изменения и явились причиной развития СПКЯ у данной больной. Требуется дополнительные исследования.

Учитывая, что по данным ЭХО-КС был выявлен пролапс митрального клапана I степени с митральной регургитацией I степени, перегиб шейки желчного пузыря в нижней трети, плоскостопие, симптомы вегетативной дисфункции, больной был выставлен диагноз – дисплазия соединительной ткани, неклассифицируемый фенотип. При данной патологии соединительной ткани необходима медикаментозная терапия (препараты магния, витамины В, С, Е), целью которой является нормализация синтеза и созревания коллагена и эластина, уменьшение степени развития диспластических процессов в сердце, нивелирование признаков вегетативной дисфункции.

Заключение

На примере данной больной показана важность компенсации ВДКН на всех этапах онтогенеза для предотвращения развития осложнений, в частности – острого гипокортицизма, низкого роста, усиления гиперпластических процессов в надпочечниках и гипофизе вплоть до опухолевого перерождения, формирования СПКЯ. После закрытия зон роста возможен перевод на синтетические аналоги ГКС (преднизолон), а в вечернее время может быть добавлен дексаметазон. Эстрогены могут быть добавлены к лечению ВДКН, если на фоне нормальных уровней 17-ОП не до-

стигнута удовлетворительная эстрогенизация де-вушки. Исходя из наблюдения за нашей больной, по-видимому, для поддержания стабильного гормонального и физического статуса необходимо рекомендовать уровень 17-ОП в 1,5-2 раза выше верхней границы нормы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Брук Ч.Г.Д. Линд Р., Браун С. *Руководство по детской эндокринологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352. [Bruc Ch.G.D., Lind P., Braun S. *A guide to pediatric endocrinology*. М.: GEOTAR-Media, 2009: 352. (In Russ.)].
2. Allen D.B., Hoffman G.L., Fitzpatrick P., Laessig R., Maby S., Slyper A. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. *J Pediatr*. 1997; 130: 128-133.
3. White P.C. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2009; 5(9): 490-498.
4. Доброхотова Ю.Э., Джобова Э.М., Рагимова З.Э., Герасимович М.Ю. *Синдром гиперандрогении в практике акушера гинеколога, дерматолога и эндокринолога: современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 112. [Dobrochotova Yu.E., Dchobava E.M., Ragimova Z.E., Gerasimovich M.Yu. *Syndrome of hyperandrogenism in the practice of obstetrician of gynecologist, dermatologist and endocrinologist: modern aspects of pathogenesis, diagnostics and therapy*. М.: GEOTAR-Media, 2009: 112. (In Russ.)].
5. Rotterdam ESHRE/ARSM – sponsored consensus workshop group. *Hum. Reprod*. 2004; 19(1): 41-47.

Поступила / Received 08.09.2017

Принята в печать / Accepted 10.10.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Король Инна Владимировна; тел.: +7 (918) 414-44-19, +78612521744; e-mail: endocrinkgmu@mail.ru; innakorol1@mail.ru; Россия, 350042, г. Краснодар, ул. Шаляпина, д. 24.

Corresponding author: Inna V. Korol; тел.: +7 (918) 414-44-19, +7(861) 252-17-44; e-mail: endocrinkgmu@mail.ru; innakorol1@mail.ru; 24, Schalyapina str., Krasnodar, Russia, 350042.