

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (клинический случай)

КОРОЛЬ ИННА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3909-9007; канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7 (918)414-44-19, e-mail: innakorol1@mail.ru

ИВАНОВА ЛЮДМИЛА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5302-3802; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7 (988)242-13-90, e-mail: endocrinkgmu@mail.ru

КОВАЛЕНКО ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-7236-7341; канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7 (952)813-17-96, e-mail: julendo@mail.ru

МОСКВИНА АННА ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-8298-1580; ординатор второго года обучения кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7 (918)233-05-67, annamoskvina412@gmail.com

ШЕЛУХА АЛЕКСАНДРА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-8298-1580; ординатор второго года обучения кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7 (909)459-37-65, e-mail: ashelukha@yandex.ru

РУЖИЦКАЯ ЛИДИЯ ВАЛЕРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-8809-7008; старший лаборант кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(918)671-56-05, e-mail: lida_ruz-7@mail.ru

ТАНИН ИВАН ЮРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8883-3899; ординатор второго года обучения кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7 (989)280-50-76, e-mail: Tanin2012ivan@mail.ru

Реферат. Цель исследования – продемонстрировать этапы диагностики, дифференциального диагноза и лечения вирусной формы врожденной дисфункции коры надпочечников, дефицита 21-гидроксилазы у сибсов. **Материал и методы.** Представлен клинический случай адреногенитального синдрома у родных сестер с дебютом в дошкольном возрасте. **Результаты и их обсуждение.** У первой пациентки в 6 лет дебютировал адреногенитальный синдром, но диагностирован был только в 14 лет, при этом постоянное лечение началось в 18 лет, когда уже имели место тяжелая гиперандрогения и низкорослость. При сборе семейного анамнеза выяснилось, что у семилетней младшей сестры пациентки началось преждевременное половое развитие с пубархе и телархе в 6 лет. При генетическом обследовании данной пациентки была подтверждена вирусная форма врожденной дисфункции коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы. Больным были назначены препараты глюкокортикоидов, при этом компенсация заболевания была достигнута только спустя год после инициации терапии в связи с низкой комплаентностью пациенток. **Выводы.** Для достижения компенсации адреногенитального синдрома от врача требуется четкое выполнение клинических рекомендаций по лечению данного заболевания, мотивация пациента, регулярный клинический и лабораторный контроль, а от пациента – неукоснительное соблюдение рекомендаций не только по пожизненной терапии, но и по соблюдению правильного образа жизни. Только в этом случае можно добиться стойкой компенсации заболевания и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, вирусная форма, дефицит 21-гидроксилазы.
Для ссылки: Семейный случай врожденной дисфункции коры надпочечников (клинический случай) / И.В. Король, Л.А. Иванова, Ю.С. Коваленко [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 1. – С. 83–90. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(1).83-90.

FAMILY CASE OF CONGENITAL ADRENAL CORTEX DYSFUNCTION (clinical case)

KOROL' INNA V., ORCID ID: 0000-0002-3909-9007; C. Med. Sci., associate professor of the Department of endocrinology, faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7 (918)414-44-19, e-mail: innakorol1@mail.ru

IVANOVA LIUDMILA A., ORCID ID: 0000-0001-5302-3802; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of endocrinology, faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7 (988)242-13-90, e-mail: endocringmu@mail.ru

KOVALENKO JULIYA S., ORCID ID: 0000-0002-7236-7341; C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of endocrinology, faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7 (952)813-17-96, e-mail: julendo@mail.ru

MOSKVINA ANNA I., ORCID ID: 0000-0002-8298-1580; second year clinical resident of the Department of endocrinology, faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7 (918)233-06-67, e-mail: annamoskvina412@gmail.com

SHELUKHA ALEXANDRA A., ORCID ID: 0000-0002-8298-1580; second year clinical resident of the Department of endocrinology, faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7 (909)459-37-65, e-mail: ashelukha@yandex.ru

RUZHITSKAYA LIDIYA V., ORCID ID: 0000-0002-8809-7008; senior laboratory of the Department of endocrinology, faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7 (918)671-56-05, e-mail: lida_ruz-7@mail.ru

TANIN IVAN YU., ORCID ID: 0000-0001-8883-3899; second year clinical resident of the Department of endocrinology, faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, +7 (989)280-50-76, e-mail: Tanin2012ivan@mail.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to demonstrate the stages of diagnosis, differential diagnosis, and treatment of a virile form of congenital adrenal cortex dysfunction, and 21-hydroxylase deficiency in siblings. **Material and methods.** We present a clinical case of adrenogenital syndrome in siblings with a debut in preschool age. **Results and discussion.** The first patient had debut of adrenogenital syndrome at the age of 6, but was not diagnosed until the age of 14, with permanent treatment beginning at age 18, when severe hyperandrogenism and stunting were already present. A family history check revealed that the patient's 7-year-old younger sister began premature puberty and telarche at the age of 6. Genetic testing of this patient confirmed a virile form of congenital dysfunction of the adrenal cortex, and 21-hydroxylase deficiency. The patients were prescribed glucocorticoids, and compensation of the disease was achieved one year after the initiation of the therapy due to the low compliance of the patients. **Conclusion.** In order to achieve the compensation of adrenogenital syndrome, a physician is required to strictly follow the clinical guidelines for the treatment of this disease, as well as patient motivation, regular clinical and laboratory monitoring, and the patient is required to strictly follow the recommendations not only for lifelong therapy, but also for the maintenance of a proper lifestyle. Only in this case it is possible to achieve stable compensation of the disease and to improve the quality of life in the patients.

Key words: congenital dysfunction of the adrenal cortex, viril form, 21-hydroxylase deficiency.

For reference: Korol' IV, Ivanova LA, Kovalenko JuS, Moskvina AI, Shelukha AA, Ruzhitskaya LV, Tanin IYu. Family case of congenital adrenal cortex dysfunction (clinical case). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (1): 83-90. **DOI:** 10.20969/VSKM.2021.14(1).83-90.

Введение. Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром) представляет собой заболевание, в основе которого лежит первичное нарушение стероидогенеза в корковом веществе надпочечников. Данная патология приводит к многообразным метаболическим расстройствам и чаще всего проявляется клиническими изменениями характера и темпа полового развития [1]. Самой распространенной формой врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) является дефицит 21-гидроксилазы [2]. В мировой популяции общая частота классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет в среднем 1 случай на 14 199 новорожденных [3, 4]. В Российской Федерации в период с 2010 по 2016 г. частота данной патологии составила 1 случай на 9638 живых новорожденных [5].

Так как ВДКН наследуется по аутосомно-рецессивному типу, а мутантный ген, ответственный за ее развитие, рецессивный, то заболевание возникает лишь при наличии мутации в гомозиготном состоянии [6]. У больных ВДКН деторождение является возможным при условии своевременной диагностики заболевания и адекватной терапии. При этом вероятность появления потомства с ВДКН составляет 100%, если и второй родитель имеет это заболевание, и снижается до 50%, если у него мутация находится в гетерозиготном состоянии. Если

же второй родитель здоров, ребенок родится без ВДКН. Дефицит 21-гидроксилазы может развиваться и у клинически здоровых родителей, являющихся гетерозиготными носителями мутаций ответственного гена [7]. При таком варианте адреногенитальный синдром может проявиться у нескольких детей в семье, что мы и демонстрируем в нашем клиническом наблюдении.

Клиническое наблюдение. Девушка Л., 18 лет, обратилась на кафедру эндокринологии в сентябре 2017 г. с жалобами на нарушение менструального цикла (продолжительность цикла более 35 дней), слабость и повышенную утомляемость в утреннее время, избыточный рост волос на теле, лысину на голове, угревую сыпь, повышенную массу тела, маленький рост.

Из анамнеза заболевания выяснено, что в 6 лет появились пубархе в виде единичных остевых волос и темных волос на голених, предплечьях, над верхней губой. Девочка была проконсультирована детским эндокринологом, который патологию не выявил. В 7 лет начал увеличиваться вес. В 9 лет стали беспокоить угревая сыпь и диффузное выпадение волос на голове, избыточное оволосение в виде черных остевых волос по всему телу, усилилась общая слабость. В этом возрасте стартовало телархе, а в 10 лет менархе. Менструальный цикл (МЦ) установился сразу, но продолжительность

его составляла более 30 дней. С 10 лет начала отставать в росте по сравнению со сверстниками. С каждым годом прогрессируют выпадение волос на голове, гирсутизм, акне, прибавка массы тела, при этом менструальный цикл сохраняется. В возрасте 14 лет образовалась лысина в центрально-теменной части головы, в связи с чем родители вновь обратились к детскому эндокринологу. При обследовании были выявлены значительное увеличение в сыворотке 17-ОН-прогестерона (17-ОП) до 30,27 нмоль/л, референсный интервал (РИ) – 0,4–2,1; общего тестостерона (оТ) до 1,81 нг/мл, РИ – 0,084–0,481; индекса свободного тестостерона – 125,1% (РИ – 0,8–11); андрогенов – 36,2% (РИ – 0,5–7,3). При генетическом исследовании гена 21-гидроксилазы обнаружены мутации в слитном гене CYP21P/CYP21 в гетерозиготном состоянии и V281L 7 экзона гена CYP21 в гомозиготном состоянии (при этом проведен поиск только 8 мутаций). Костный возраст соответствовал 19–20 годам (SDS – 3). Таким образом, была диагностирована ВДКН и назначено лечение (таблетированный гидрокортизон – 20 мг/сут, ципротерон/этинилэстрадиол – 2/0,035 мг/сут, ципротерона ацетат – 10 мг/сут). На фоне лечения состояние не улучшилось, так как пациентка часто пропускала прием глюкокортикоидов (ГК), а через 2 нед после назначения ципротерона ацетата прекратила его прием из-за тошноты. В дальнейшем к эндокринологу не обращались.

Из анамнеза жизни выяснено, что пациентка Л. родилась от первой беременности, доношенной (рост 52 см, вес 3250 г). У матери беременность наступила сразу после замужества и протекала без особенностей. При рождении признаков вирилизации у девочки не отмечалось. В анамнезе отсутствовали приступы, сопровождаемые рвотой и диареей. Ожидаемый генетический рост – (162±7) см (рост отца – 174 см, рост матери – 154 см). В семье трое детей, рожденных от одного отца и одной матери: две девочки, двадцати и семи лет, мальчик пяти лет. Мать имеет маленький рост (154 см) и ожирение II степени. У матери телархе наступило в 9 лет, менархе и пубархе в 11 лет, уровни 17-ОП и оТ были в норме.

При осмотре пациентки Л. выявлены признаки выраженной андрогензависимой дермопатии: тяжелый гирсутизм (гирсутное число по шкале Ферримана–Голлвея – 32 балла); вульгарные акне на лице, шее, груди, спине, плечах; диффузная алопеция 3-й степени по Людвигу (максимальная) в центрально-теменной, затылочной областях с формированием лысины, что вынуждает больную носить парик; «черный» акантоз на локтях, в области подмышечных впадин. Больная маленького роста (152 см), повышенного питания (78 кг), ИМТ=33,9 кг/м². Молочные железы развиты правильно. Щитовидная железа не изменена. При осмотре со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной систем патологии не выявлено.

При лабораторном исследовании сыворотки обнаружены неопределяемый высокий уровень 17-ОП (>20 нг/мл) и многократное превышение нормы уровней андрогенов [оТ – 1,81 нг/мл (РИ – 0,084–

0,481), дегидроэпиандростерон (ДГЭА) – 834,0 (РИ – 148–407 мкг/дл)]. Кортизол сыворотки в утреннее время составил 164 нмоль/л, 332,5 нмоль/л (РИ – 101–536,7), адренокортикотропный гормон (АКТГ) – 44 пг/мл (РИ – 0–46). Пробу с синактоном для подтверждения дефицита кортизола мы не проводили в связи с недоступностью этого препарата. Данных о минералокортикоидной недостаточности не выявлено [в сыворотке ренин – 20 пмоль/л (РИ – 4–31), калий – 4,8 ммоль/л (РИ – 3,9–6,1), натрий – 129 ммоль/л (РИ – 120–140)]. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов малого таза с 2013 по 2017 г. неоднократно выявлялись данные о гипоплазии матки, поликистозных изменений в яичниках не обнаружено.

Таким образом, пациентке Л. был окончательно выставлен диагноз ВДКН, дефицит 21-гидроксилазы, простая вирильная форма в сочетании с ожирением I степени, инсулинорезистентностью и неалкогольной жировой болезнью печени. Больной были назначены глюкокортикоидная терапия (гидрокортизон – 10 мг: 1 табл. в 6.00 ч, 1/2 табл. в 12.00 ч, 1/2 табл. в 18.00 ч) и антиоксидантное, гепатопротекторное лечение (тиоктовая кислота – 600 мг/сут). Через месяц лечения был рекомендован контроль в сыворотке уровней 17-ОП, оТ, ДГЭА, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), общего кальция (с поправкой на альбумин), электролитов, глюкозы; общий анализ мочи (ОАМ).

После года лечения, несмотря на периодическое повышение дозы гидрокортизона и добавление к лечению дексаметазона, уровни 17-ОП и андрогенов оставались значительно повышенными, т.е. пациентка Л. не была компенсирована. Также в первые месяцы лечения отмечалась низкая комплаентность. Только отмена гидрокортизона и монотерапия дексаметазоном в дозе 1,5 мг/сут (достигнута путем титрации) привела к нормализации уровня 17-ОП и андрогенов. Доказано, что риски осложнения глюкокортикоидной терапии уменьшаются при уровне 17-ОП в диапазоне от верхненормального до двукратно превышающего верхнюю границу нормы, поэтому доза дексаметазона, несмотря на нормализацию уровня 17-ОП, была уменьшена до 1,25 мг/сут.

В результате глюкокортикоидной терапии было достигнуто существенное улучшение клинического состояния пациентки и стойкого снижения уровней 17-ОП и андрогенов до целевых значений. У больной исчезли жалобы на слабость и повышенную утомляемость, уменьшился гирсутизм на лице, шее, плечах и бедрах (гирсутное число стало – 24); полностью исчезла угревая сыпь на лице и значительно уменьшилась на спине и плечах, но при этом не было достигнуто положительной динамики в лечении алопеции; сократился менструальный цикл до 27–28 дней. Положительным моментом явилось отсутствие таких осложнений глюкокортикоидной терапии, как гипертензия, гипергликемия, снижение минеральной плотности кости. В то же время были диагностированы дефицит витамина D и гипокальциемия при нормальном уровне паратиреоидного гормона, что можно объяснить антагонистическим влиянием ГК и витамина D на абсорбцию кальция.

Нормокальциемия была достигнута приемом элементарного кальция (1000 мг/сут) на протяжении всего периода лечения, а дефицит витамина D был купирован приемом холекальциферола в дозе 7000 МЕ/сут на протяжении 2 мес. Впоследствии отмечались частые рецидивы гиповитаминоза витамина D, что требовало возобновления приема лечебных доз.

Динамика уровней 17-ОП и оТ сыворотки на фоне лечения пациентки Л. представлена на рис. 1, 2.

Вероятность рождения детей с ВДКН в семье, где уже есть ребенок с таким заболеванием, составляет 25% [7]. Поэтому было проведено обследование младших брата и сестры пациентки Л.

При активном сборе жалоб у мальчика пяти лет (пациент С.) данных о ВДКН не было выявлено. Мальчик имел рост и вес, соответствующий 75-му перцентилю кривых роста и веса данного возраста и пола. Уровень 17-ОП соответствовал нормальным значениям.

При опросе девочки семи лет (пациентка М.) были выявлены жалобы на повышенные аппетит и массу тела, общую слабость. При сборе анамнеза заболевания выяснилось, что в два года появились «темные усики» над верхней губой и темные пушковые волосы на спине, плечах, поясничной области. В 6 лет дебютировало пубархе, в 6,5 лет – телархе.

Из анамнеза жизни выяснено, что девочка родилась в срок от второй беременности (рост – 52 см, вес – 3300 г). При рождении у девочки признаков вирилизации, со слов матери, не отмечалось.

При осмотре пациентки М. на спине, плечах, в поясничной области, над верхней губой обнаружен повышенный рост темных тонких волос. Больная повышенного питания, рост – 124 см (50-й перцентиль), вес – 28 кг (75-й перцентиль), ИМТ=18,7 кг/м² (+1,5 SDS). Половое развитие по Таннер II степени (пубархе – редкие темные остевые волосы, телархе – диаметр околососковых кружков более 2 см, соски пальпируются). Со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной систем патологии не выявлено. При обследовании щитовидная железа не изменена.

При исследовании сыворотки пациентки М. в раннее утреннее время обнаружены следующие показатели: 17-ОП >20 нг/мл, что более чем в 20 раз превышает верхнюю границу нормы; андрогены (оТ, ДГЭА, андростендион) в пределах РИ; кортизол в разные дни – 199,5 нмоль/л и 11,5 мкг/дл (3,7–19,4 мкг/дл); АКТГ – 23 пг/мл; ренин – 29 пмоль/л; калий – 4,3 ммоль/л; натрий – 135 ммоль/л; витамин D – 21,3 нг/мл. Пациентке было проведено генетическое исследование для поиска мутаций гена 21-гидроксилазы. Были обнаружены делеция гена

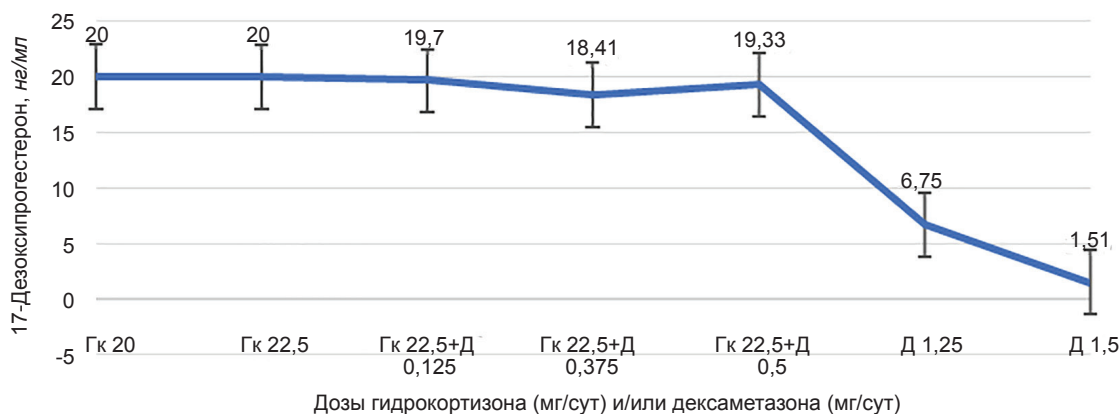


Рис. 1. Динамика уровня 17-ОП (нг/мл) сыворотки на фоне глюкокортикоидной терапии пациентки Л.: Гк – гидрокортизон; Д – дексаметазон

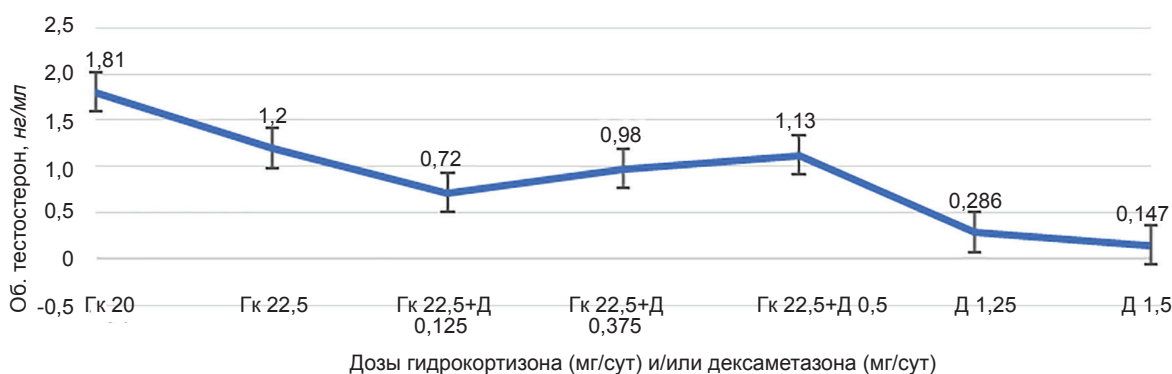


Рис. 2. Динамика уровня общего тестостерона (нг/мл) сыворотки на фоне глюкокортикоидной терапии пациентки Л.: Гк – гидрокортизон; Д – дексаметазон

в экзонах 1–3 и патогенный вариант Val281Leu в компаунд-гетерозиготном состоянии. Представлено заключение генетика: «выявленный молекулярно-генетическим методом генотип говорит в пользу адреногенитального синдрома».

Таким образом, у пациентки М., как и у старшей сестры, была диагностирована ВДКН, дефицит 21-гидроксилазы, простая вирильная форма. Больной была назначена глюкокортикоидная терапия (гидрокортизон – 10 мг: 1/2 табл. в 6.00 ч, 1/4 табл. в 12.00 ч, 1/4 табл. в 18.00 ч), что составило 10 мг/м² площади поверхности тела. Учитывая недостаточность витамина D, к лечению был добавлен холекальциферол (2000 МЕ/сут в течение 1 мес) под контролем общего кальция (с поправкой на альбумин) и/или кальциурин.

В дальнейшем уровень 17-ОП неоднократно существенно превышал целевое значение, что требовало увеличения дозы гидрокортизона каждые 3 мес. К настоящему времени доза гидрокортизона увеличена в 2,2 раза по сравнению с исходной, что составляет 22,5 мг/сут. Уровни андрогенов на протяжении всего периода лечения сохранялись низконормальными.

Динамика уровня 17-ОП сыворотки на фоне глюкокортикоидной терапии пациентки М. представлена на рис. 3.

Также в динамике сохраняется ускоренное созревание костного возраста: на рентгенограмме левой кисти в 8 лет наблюдается окостенение сесамовидной кости первого пястно-фалангового сустава, что в норме появляется к 12 годам биологического возраста (рис. 4).

Несмотря на отсутствие компенсации ВДКН по лабораторным критериям и значительное ускорение созревания костного возраста, клинически состояние девочки значительно улучшилось. Исчезла слабость, не прогрессируют гирсутизм и признаки ППП (сохранилась та же степень пубархе и телархе). За 2 года лечения рост увеличился до 134 см (прирост 10 см), что соответствует 50-му перцентилю кривой роста для соответствующего возраста и пола.

При лечении родных сестер с ВДКН у нас возникли определенные трудности при верификации формы заболевания, а также в достижении компен-



Сесамовидная кость первого пястно-фалангового сустава

Рис. 4. Рентгенограмма левой кисти пациентки М., 8 лет

сации заболевания. У младшей сестры, пациентки М., определение формы ВДКН не вызывало сомнений, так как вирильная форма была подтверждена обнаружением мутаций, характерных для данного заболевания [8]. Верификация диагноза у старшей сестры была затруднена тем, что мутации в гене 21-гидроксилазы, выявленные у нее при генетическом исследовании, были характерны для неклассической формы, что не соответствовало клинической картине тяжелой гиперандрогении, являющейся приоритетом классических форм ВДКН [9, 10]. Мы полагаем, что в данном случае необходимо учитывать тот факт, что при генетическом исследовании гена 21-гидроксилазы необходимо проводить поиск 12 классических мутаций. У нашей пациентки был обследован неполный спектр (8 мутаций), поэтому существует возможность пропуска мутаций, ответ-

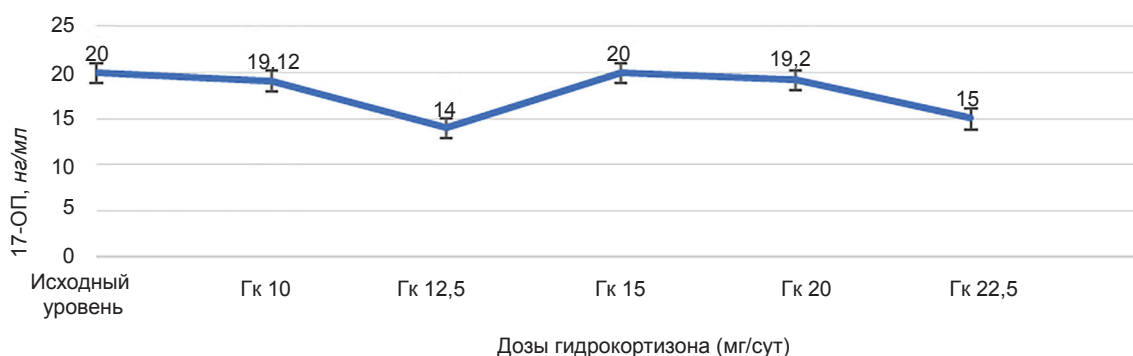


Рис. 3. Динамика уровня 17-оксипрогестерона (нг/мл) сыворотки на фоне глюкокортикоидной терапии пациентки М., 7 лет:

Гк – гидрокортизон; 17-ОП – 17-оксипрогестерон

ственных за развитие классических форм ВДКН. Поэтому мы считаем, что у пациентки Л. имеет место вирильная форма, как и у младшей сестры. При этом основополагающим в диагностике явилась клиническая картина [9].

Согласно клиническим рекомендациям, средняя доза ГК при лечении ВДКН составляет 10–15 мг/м² площади поверхности тела в пересчете на гидрокортизон. У старшей пациентки только перевод на монотерапию дексаметазоном помог достичь компенсации заболевания, при этом доза в пересчете на гидрокортизон составила 60 мг/сут, что значительно выше рекомендуемых средних доз. Такая резистентность к ГК может быть обусловлена аденоматозом надпочечников и гипофиза, которую можно преодолеть только путем назначения дексаметазона. Данные, полученные при МРТ гипофиза у пациентки Л., могут свидетельствовать об аденоматозных изменениях в гипофизе (синдром «пустого» турецкого седла, неоднородная структура гипофиза). Также необходимо помнить о возможном развитии поликистозных изменений в яичниках при длительной декомпенсации адреногенитального синдрома [10, 11].

В настоящее время в мире отсутствуют четкие критерии компенсации ВДКН у детей. Считается возможным говорить о компенсации ВДКН даже при высоком уровне 17-ОП, превышающем целевые значения, если у пациента отсутствуют клинико-лабораторные признаки гиперандрогении [3]. В Институте детской эндокринологии в 2015 г. руководствовались следующими критериями компенсации ВДКН у детей: средний показатель 17-ОП за предшествующий год менее 50 нмоль/л (16 нг/мл), средний уровень оТ менее 2 нг/мл, превышение костного возраста биологического не более чем на 2 года, нормальные темпы роста, регулярный менструальный цикл [12]. Пациентка М. на фоне глюкокортикоидной терапии имеет низконормальные уровни андрогенов и нормальные темпы роста, отсутствие признаков прогрессирования полового развития. Но ускорение созревания костного возраста на 4 года в сочетании с высоким уровнем 17-ОП не позволяет считать заболевание компенсированным и требует дальнейшего увеличения дозы ГК.

Для достижения целевого уровня 17-ОП сыворотки нужно титровать дозу ГК так, чтобы его уровень был выше верхней границы нормы, но не превышал ее более чем в 2 раза, так как более низкие уровни 17-ОП ассоциируются с большей частотой осложнений. Поэтому важной и сложной задачей является подбор такой дозы ГК, которая обеспечивала бы нивелирование признаков гиперандрогении и не приводила бы к медикаментозному гиперкортицизму. Последствиями супрафизиологических доз ГК является повышение ИМТ, которое, по данным многочисленных исследований, наблюдается вне зависимости от формы ВДКН, длительности приема и дозы ГК [13]. При исследовании детей с ВДКН, имеющих передозировку ГК, вместе с повышением ИМТ наблюдалось более раннее наступление «весового рикошета», которое характеризовалось

скачком повышения веса после ранее предшествующего снижения веса в течение нескольких лет. Как мы указывали выше, обе пациентки имеют ожирение. Нужно отметить, что у старшей сестры оно уже предшествовало назначению ГК, при этом мы не получили существенной прибавки веса на фоне терапии. Но мы также и не снизили вес, несмотря на рекомендации по изменению образа жизни и назначения фармакотерапии ожирения препаратами тиоктовой кислоты и впоследствии сибутрамина. У младшей сестры за время лечения произошло значимое увеличение веса до 40 кг (прибавка 12 кг) и ИМТ до 22,7 кг/м², что стало соответствовать ожирению I степени (+2,1 SDS).

На наш взгляд, неэффективность лечения ожирения была обусловлена несколькими причинами: 1) низкая мотивация пациенток. Согласно данным мировой литературы, у больных ВДКН имеют место изменения нервно-психической сферы и формирование «патологической развитой личности». У наших пациенток, наоборот, всегда отмечалось хорошее настроение, отсутствовали депрессивные расстройства. Старшую пациентку не беспокоили набор веса, алопеция и гирсутизм. Поэтому пациентки не старались снизить вес, не соблюдали рекомендации по питанию, ели сладкие и жирные блюда, имели поздние приемы пищи; 2) генетическая предрасположенность к излишнему весу. Все в семье (мать, отец, младший брат, бабушки и дедушки) имеют в той или иной степени выраженности ожирение; 3) прием супрафизиологических доз ГК, которые способствовали развитию ИР и прибавке веса. Таким образом, избежать нежелательной прибавки веса у пациентов при лечении ВДКН можно только при строгом соблюдении рекомендаций по правильному образу жизни (диетотерапия + физическая нагрузка) и назначении фармакотерапии.

Выводы. При представлении данного клинического случая мы хотели продемонстрировать, что в практике врача может возникнуть сложность верификации формы дефицита 21-гидроксилазы. В нашем примере у старшей пациентки не соответствовала тяжесть клинической картины полученным результатам генетического исследования. На наш взгляд, врач должен руководствоваться, в первую очередь, клиникой больного, так как могут иметь место лабораторные артефакты или недоступность полного объема исследований из-за ограничения технической возможности конкретной лаборатории. Для достижения компенсации адреногенитального синдрома необходимо добиваться четкого выполнения назначенного лечения, проводить регулярные осмотры пациентов. Достижение целевых значений уровней 17-ОП, общего тестостерона, ДГЭА является обязательным. При этом пациент должен неукоснительно соблюдать рекомендации врача не только по пожизненному приему препаратов, но и по строгому соблюдению правильного образа жизни. Пациенты с ВДКН могут пропускать прием глюкокортикоидов и не сознавать в этом. Заподозрить такую ситуацию можно при декомпенсации заболевания на фоне дозы глюкокортикоидов, на-

много превышающей средние рекомендуемые дозировки. При соблюдении всех названных условий можно добиться стойкой компенсации заболевания и улучшения качества жизни пациентов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комиссаренко, И.В. Нарушение функции надпочечников при эндокринных заболеваниях / И.В. Комиссаренко, Т.П. Безверхая, Е.А. Беникова. – Киев: Здоровье, 1984. – 239 с.
2. Дедов, И.И. Половое развитие детей: норма и патология / И.И. Дедов, Т.В. Семичева, В.А. Петеркова. – Москва: Издательство «КолорИтСтудио», 2002. – 232 с.
3. Мельниченко, Г.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте / Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошина, Н.В. Молашенко [и др.] // Consilium Medicum. – 2016. – 18 (4). – С.8–19.
4. Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. – Москва: Издательство «Литтерра», 2015. – 416 С.
5. Распространенность различных клинических форм заболевания и вариантов мутаций гена CYP21A2 при врожденной дисфункции коры надпочечников у детей и подростков в Республике Татарстан / М.Р. Шайдулина, А.С. Султанова, Д.А. Хабибуллина, А.Н. Замалова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 5. – С.165–170.
6. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия / М. Г. Кроненберг, Ш. Мелмет, С.К. Полонски, П.Р. Ларсон. – Москва: ООО «Рид Элсивер», 2010. – 208 с.
7. Карева, М.А. Федеральные клинические рекомендации. Протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте / М.А. Карева, И.С. Чугунов // Проблемы эндокринологии. – 2014. – № 60 (2). – С.42–50.
8. Григорьян, В.В. ДНК-диагностика форм врожденной дисфункции коры надпочечников у детей / В.В. Григорьян, В.А. Шашель, С.А. Матулевич // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 7 (149). – С.32–35.
9. Волкова, Н.В. Преждевременное адренархе: этиология и клиническое значение / Н.В. Волкова, А.В. Солнцева // Украинский журнал детской эндокринологии. – 2017. – № 3/4. – С.4–12.
10. Ivanova, L.A. Development of polycystic ovary syndrome in patient with a classic variant of congenital adrenal dysfunction / L.A. Ivanova, I.V. Korol, Yu.S. Kovalenko [et al.] // International Journal of Science and Research. – 2018. – Т. 7, № 1. – P.1038–1042.

11. Иванова, Л.А. Развитие синдрома поликистозных яичников у пациентки с классическим синдромом врожденной дисфункции коры надпочечников / Л.А. Иванова, И.В. Король, Ю.С. Коваленко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 24 (6). – С.177–183.
12. Копылова, И.В. Состояние эстрогенчувствительных тканей у девочек с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.02 / Копылова Ирина Владимировна; Эндокринологический научный центр Минздрава России – ФГБУ, Москва, 2001. – 132 с.
13. Глюкокортикоиды: от теории к практике: учебное пособие / В.А. Доровских, Т.А. Баталова, А.А. Сергиевич [и др.]. – Благовещенск, 2006. – 77 с.

REFERENCES

1. Komissarenko IV, Bezverhaya TP, Benikova EA. Narushenie funktsii nadpochechnikov pri endokrinnnyh zabolovaniyah [Dysfunction of the adrenal glands in endocrine diseases]. Kiev: Zdorov'e. 1984; 239 p.
2. Dedov II, Semicheva TV, Peterkova VA. Polovoe razvitie detej: norma i patologiya [Sexual development of children: norm and pathology]. Moskva: Izdatel'stvo «Kolor It Studio» [Moscow: Color It Studio Publishing House]. 2002; 232 p.
3. Mel'nichenko GA, Troshina EA, Molashenko NV, et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoi assotsiatsii endokrinologov po diagnostike i lechebno-profilakticheskim meropriyatiiam pri vrozhdennomu disfunktsii kory nadpochechnikov u patsientov vo vzrosлом vozraste [Clinical guidelines of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis and treatment and prevention of congenital adrenal cortex dysfunction in adult patients]. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 8-19.
4. Dedov II, Mel'nichenko VV, Fadeev VV. Endokrinologiya [Endocrinology]. Moskva: Izdatel'stvo «Litterra» [Moscow: Publishing House «Litterra»]. 2015; 416 p.
5. Shajdulina MR, Sultanova AS, Habibullina DA. Rasprostranennost' razlichnyh klinicheskikh form zabolovaniya i variantov mutacij gena CYP21A2 pri vrozhdennomu disfunktsii kory nadpochechnikov u detej i podrostkov v respublikе Tatarstan [Prevalence of various clinical forms of the disease and variants of CYP21A2 gene mutations in congenital adrenal cortex dysfunction in children and adolescents in the Republic of Tatarstan]. Rossijskij vestnik perinatalogii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2019; 64 (5); 165-170.
6. Kronenberg MG, Melmet Sh, Polonski SK, Larson PR. Zabolevaniya kory nadpochechnikov i endokrinnaya arterial'naya gipertenziya [Diseases of the adrenal cortex and endocrine arterial hypertension]. Moskva: ООО «Rid Elsilver» [Moscow: Reed Elsilver]. 2010; 208 p.
7. Kareva MA, Chugunov IS. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii i protokoly po vedeniiu patsientov s vrozhdennomu disfunktsiei kory nadpochechnikov v detskom vozraste [Federal clinical guidelines protocols for the management of patients with congenital adrenal cortex dysfunction in children]. Problemy endokrinologii [Endocrinology problems]. 2014; 60 (2): 42-50.
8. Grigor'yan VV, Shashel' VA, Matulevich SA. DNK-diagnostika form vrozhdennomu disfunktsii kory nadpochechnikov u detej [DNA diagnostics of forms of congenital adrenal cortex dysfunction in children]. Kubanskij nauchnyj

- medicinskij vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin]. 2014; 7 (149): 32-35.
9. Volkova NV, Solnceva AV. Prezhdevremennoe adrenarhe: etiologiya i klinicheskoe znachenie [Prematureadrenarhe: etiology and clinical significance Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology]. Ukrainskij zhurnal det-skoy endokrinologii [Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology]. 2017; 3-4: 4-12.
 10. Ivanova LA, Korol IV, Kovalenko YuS, et al. Development of polycystic ovary syndrome in patient with a classic variant of congenital adrenal dysfunction / International Journal of Science and Research. 2018; 7 (1): 1038-1042.
 11. Ivanova LA, Korol' IV, Kovalenko YuS, et al. Razvitie sindroma polikistoznyh yaichnikov u pacientki s klas-sicheskim sindromom vrozhdennoj disfunkcii kory nadpochechnikov [Development of polycystic ovary syndrome in a patient with classic syndrome of congenital adrenal cortex dysfunction]. Kubanskij nauchnyj medicinskiy vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin]. 2017; 24 (6); 177-183.
 12. Kopylova IV. Sostoyanie estrogenchuvstvitel'nyh tkanej u devochek s klassicheskimi formami vrozhdennoj disfunkcii kory nadpochechnikov: dissertaciya kandidata medicinskih nauk: 14.01.02 [The state of estrogen-sensitive tissues in girls with classical forms of congenital dysfunction of the adrenal cortex: dissertation of candidate of medical sciences]. Moskva: Endokrinologicheskij nauchnyj centr Minzdrava Rossii. [Moscow: Endocrinological Research Center of the Russian Ministry of Health]. 2015; 132 p.
 13. Dorovskih VA, Batalova TA, Sergievih AA, et al. Glyukokortikoidy: ot teorii k praktike: Uchebnoe Posobie [Glucocorticoids: From Theory to Practice: A Study Guide]. Blagoveshchensk [Blagoveshchensk]. 2006; 77 p.