

# Поздняя диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников



**Л.Д. Никитина**

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

Описан клинический случай поздней диагностики у девочки 6 лет 9 мес врожденной дисфункции коры надпочечников простой вирильной формы с признаками вирилизации (увеличение клитора, появление полового оволосения, высокорослость). Дополнительные методы исследования позволили поставить диагноз на основании повышения уровней 17-гидроксипрогестерона, адренокортикотропного гормона, дегидроэпиандростерона сульфата, тестостерона, опережения костного возраста. Достижение необходимой эффективности терапии стало возможным лишь при назначении пероральных препаратов гидрокортизона в достаточной дозе. Поздняя диагностика заболевания у девочки в данном случае может быть обусловлена отсутствием до последнего времени массового скрининга новорожденных на врожденную дисфункцию коры надпочечников и несвоевременным обращением к эндокринологу.

**Ключевые слова:** врожденная дисфункция коры надпочечников, кортизол, 17-гидроксипрогестерон, гиперандрогения, глюкокортикоиды, диагностика.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), или адреногенитальный синдром, относится к группе аутосомно-рецессивных расстройств, обусловленных нарушением синтеза кортизола [1, 3]. Частота этих нарушений колеблется от 1 : 5000 до 1 : 7000 [2]. Наиболее часто встречающейся является форма ВДКН, вызванная мутацией гена CYP21A2, кодирующего фермент 21-гидроксилазу, который участвует в надпочечниковом стероидогенезе [1]. Фермент превращает 17-гидроксипрогестерон (17-ОНП) в 11-дезоксикортизол и прогестерон в дезоксикортикостерон, которые являются предшественниками кортизола и альдостерона соответственно. При отсутствии этого фермента возрастает уровень 17-ОНП, что приводит к увеличению уровня андростендиона и тестостерона. Увеличение андрогенов при дефиците 21-гидроксилазы может также наблюдаться за счет нарушения преобразования холестерина в дегидроэпиандростерон (ДГЭА). Хотя большая часть ДГЭА инактивируется в ДГЭА-сульфат, при избытке его образуется тестостерон и дегидротестостерон. Таким образом, блокирование синтеза

кортизола приводит к стимуляции адренокортикотропным гормоном (АКТГ) коры надпочечников с накоплением предшественников кортизола и образованию избыточного количества андрогенов. Основным признаком вирильной формы ВДКН является неопределенное строение наружных половых органов. При поздней диагностике заболевания избыточная секреция андрогенов усиливает вирилизацию. Появляется преждевременное оволосение на лобке, в подмышечных впадинах, на лице, туловище. Отмечается ускорение роста и окостенения скелета, развития мышечной системы. У девочек прогрессирует вирилизация наружных половых органов.

Лабораторное подтверждение классической формы дефицита 21-гидроксилазы основано на определении повышенного уровня 17-ОНП, который является патогенетическим маркером заболевания.

Согласно международному консенсусу по диагностике и лечению 21-гидроксилазной недостаточности у детей, препаратом выбора для детей с открытыми зонами роста является гидрокортизон

Стаття надійшла до редакції 10 березня 2016 р.

Нікітіна Лариса Дмитрівна, к. мед. н., ст. наук. співр., відділення ендокринології  
61153, м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. Тел. (0572) 62-61-46  
E-mail: shra-nikitin@mail.ru

в таблетках, который назначается 3 раза в сутки. Имея короткий период распада, гидрокортизон оказывает минимальное супрессивное воздействие на процессы роста ребенка. Рекомендуемая доза — 10–20 мг/м<sup>2</sup> [5].

### Клинический случай

*Больная М., 6 лет 9 мес,* поступила в эндокринологическое отделение ГУ «ИОЗДП НАМН» с жалобами матери на появление оволосения на лобке, в подмышечных впадинах, увеличение клитора, ускоренный рост.

*Анамнез заболевания.* Впервые рост волос на лобке отмечался в 2 года. При обращении к гинекологу в поликлинику по месту жительства обследование проведено не было, рекомендовано наблюдение. В возрасте 3 лет 6 мес отмечалось усиление роста волос, появление потоотделения, увеличение клитора. При обращении к эндокринологу обследование ребенка согласно протоколу [4] не проводили, диагноз не установлен и лечение глюкокортикоидами не назначали. Впервые диагноз адено-генитального синдрома (простая вирильная форма) был установлен ребенку в возрасте 6 лет в эндокринологическом отделении областной детской больницы г. Полтавы. Диагноз был подтвержден результатами гормонального обследования: 17-ОН прогестерон — 47 мг/мл, ЛГ, ФСГ, ренин (активность ренина плазмы — АРП), альдостерон — в пределах нормы. Ро-исследование кисти — костный возраст соответствует 11 годам (+ 4 г 5 мес). УЗИ органов малого таза — изменений не выявлено. Консультация гинеколога — гипертрофия клитора.

Назначен преднизолон в суточной дозе 5 мг (8.00 — 3,75 мг, 14.00 — 1,25 мг). Ребенок ежедневно получал терапию глюкокортикоидами. При контроле 17-ОН прогестерона через 1 мес отмечалось повышение показателя до 68,3 нг/мл. Девочка направлена на консультацию с целью уточнения диагноза и коррекции терапии.

*Анамнез жизни.* Родилась первым ребенком в семье. Беременность протекала с угрозой срыва. В 11 недель беременности мама получала «Дуфастон». Родилась в срок. Масса тела при рождении — 3210 г, длина тела — 51 см. Росла с опережением физического развития. В возрасте 2-х лет (2010 г.) оперирована по месту жительства по поводу синехий. Наследственность отягощена заболеваниями щитовидной железы (дедушка по линии отца). Отец умер от заболевания крови. Бездетных браков у ближайших родственников не было.

При клиническом обследовании состояние ребенка средней тяжести. Девочка высокого роста — 134 см (+ 4 SDS), повышенного питания — ИМТ 20,6 кг/м<sup>2</sup> (> 97-й перцентили), что соответствует ожирению. Кожные покровы обычной влажности. На коже спины, предплечьях, верхней губе, голе-

нях отмечается избыточный рост волос. Зев обычной окраски. Щитовидная железа I степени, однородная. Над легкими везикулярное дыхание. Сердечные тоны звучные, ритмичные. ЧСС — 97 в 1 мин, АД — 100/55 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см. Стул 1 раз в сутки, оформлен. Мочеиспускание безболезненное. Половое развитие по Танеру А<sub>1</sub>Р<sub>3</sub>Ма<sub>1</sub>Ме<sub>1</sub>. Вирилизация наружных половых органов I степени по Прадеру (незначительная гипертрофия клитора, большие и малые половые губы развиты нормально, вход во влагалище сформирован). По данным осмотра и физикального обследования, у ребенка имеет место опережение физического и полового развития, признаки вирилизации наружных половых органов, гиперандрогения, увеличение размеров щитовидной железы.

#### *Результаты лабораторного и инструментального обследования*

Уровень 17-ОН прогестерона в крови — 28,2 нг/мл (норма 0,07–1,7 нг/мл); АКТГ — 172,8 пг/мл (норма 7,2–63,3 пг/мл); кортизол — 312,1 нмоль/л (норма 171,0–536,0 нмоль/л); тестостерон — 20,32 нмоль/л (норма 0,22–2,0 нмоль/л); ДГЭА-сульфат — 1,87 мкг/мл (норма 0,028–0,855 мкг/мл); эстрадиол — 6,08 ммоль/л (норма 4,0–7,1 ммоль/л); ЛГ — 0,66 мМЕ/мл (норма 0–0,9 мМЕ/мл); ФСГ — 1,92 мМЕ/мл (норма 0,2–3,8 мМЕ/мл); ПРЛ — 191,3 мМЕ/л (норма 67–726 мМЕ/л); ТТГ — 0,9 мМЕ/мл (норма 0,27–4,2 мМЕ/мл); свободный Т<sub>4</sub> — 14 ммоль/л (норма 12,0–22,0 ммоль/л); антитела к ТПО — 17,2 мЕД/мл (норма до 34 мЕД/мл); суточная экскреция 17 КС — 38,0 мкмоль (норма 4,9–7,4 мкмоль).

*Биохимические исследования крови:* натрий — 160,5 ммоль/л (норма 135–155 ммоль/л), калий — 4,23 ммоль/л (норма 3,6–5,5 ммоль/л), хлориды — 95,0 ммоль/л (норма 95–108 ммоль/л), холестерин общий — 3,1 ммоль/л, β-липопротеиды — 4,2 г/л, глюкоза натощак — 3,6 ммоль/л.

Клинический анализ крови и мочи без особенностей.

*Кольпоцитологическое исследование:* КПИ — 0 %, поверхностные, промежуточные, парабазальные, базальные клетки не обнаружены, клетки эпителия отсутствуют.

#### *Инструментальные исследования*

УЗИ органов малого таза: Uterus — 20×12×18 мм, Ovarius sinister 16×12 мм, ovarius dexter 17×11 мм. Размеры внутренних половых органов соответствуют возрасту. Структура яичников без особенностей.

УЗИ надпочечников — правый надпочечник визуализирован, 10×6 мм; левый надпочечник не визуализирован.

УЗИ щитовидной железы — эхоструктура однородная, паренхима зернистая, эхогенность нормальная, капсула не уплотнена. Объем правой

доли — 3,24 см<sup>3</sup>, об'єм лівий доли — 3,02 см<sup>3</sup>, загальний об'єм — 6,26 см<sup>3</sup>. Висновок: дифузійний зоб І ступеня.

Ро-дослідження кисті — кістковий вік відповідає 9 рокам 9 міс (± 10 міс), зони епіфізарного росту відкриті, помірного епіфізарного остеопорозу кісток зап'ясть.

При обстеженні отримані наступні дані: підвищення рівня 17-ОН прогестерону, ДГЕА-сульфату, тестостерону, АКТГ. Зміна цих показників дала підстави думати про вроджену дисфункцію кори надпочечників, простої вирильної форми. Нормальний рівень електролітів крові дозволив виключити сольгряючу форму вродженої дисфункції кори надпочечників. Нормальні розміри внутрішніх статевих органів підтверджують жіночий пол дитини. Збільшення щитовидної залози за даними УЗД і виконане гормональне обстеження підтверджують супутній діагноз: дифузійний нетоксический зоб І ступеня, зутиреоз.

Таким чином, дитині було виставлено остаточний діагноз: вроджена дисфункція кори надпочечників, проста вирильована форма; дифузійний нетоксический зоб І ступеня, зутиреозне стан.

*Лікування.* З метою корекції виявлених порушень дитині призначено терапію гідрокортизоном в добовій дозі 15 мг. Розподіл

добової дози наступне: 6.00 — 8.00 — 7,5 мг (50 % дози), 12.00 — 14.00 — 2,5 мг (25 % дози), 21.00 — 5 мг (30 % дози). Для лікування супутньої патології призначено «Йодомарин» в дозі 50 мкг в добу.

Дівчинка виписана з покращенням стану. Рекомендовано контролювати гормональні показники та оцінку фізичного та статевих розвитку 1 раз в 6 місяців.

## Висновки

1. Вроджена дисфункція кори надпочечників є найбільш частим спадковим ендокринним захворюванням у дітей, яке при пізній діагностиці призводить до порушення статевих дозрівання, низкорослості, а при неадекватній терапії — до інвалідизації.

2. Виконання масового неонатального скринінгу з метою виявлення вродженої дисфункції кори надпочечників дозволить покращити діагностику цього захворювання, своєчасно призначити патогенетичну терапію, яка дозволить запобігти розвитку клінічних проявів.

3. Призначення гідрокортизону з метою лікування 21-гідроксилазної недостатності в препубертатному віці зменшує ризик раннього закриття зон росту.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Клиническая фармакология: руководство / Под ред. А.Г. Гилмана. — М.: Практика, 2006. — С. 1269—1280.
2. Нарушения полового развития: руководство / Под ред. М.А. Жуковского. — М.: Медицина, 1989. — 272 с.
3. Петеркова В.А. и др. Врожденная дисфункция коры надпочечников. — М., 2003. — С. 19—44.
4. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» / Під ред. Н.Б. Зеленської; МОЗ України. — К., 2009. — 94 с.
5. IOiNT LwPES / ESPE CAN working group. Consensus statement on 21-Hydroxylase Deficiency from the Lanson Wikins Pediatric Endocrine society and the European Society for Pediatric Endocrinology // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 9. — P. 4048—4053.

## Пізня діагностика вродженої дисфункції кори наднирників

Л.Д. Нікітіна

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків

Наведено клінічний випадок пізньої діагностики у дівчинки 6 років 9 місяців вродженої дисфункції кори наднирників простої вирильної форми з ознаками вирилізації (збільшення клітора, поява статевих волосків, випередження росту). Додаткові методи дослідження дали змогу діагностувати захворювання за збільшеними рівнями 17-гідроксипрогестерону, адренкортикотропного гормону, дегідроепіандростерону сульфату, тестостерону, випередження кісткового віку. Досягнення необхідної ефективності терапії стало можливим лише при призначенні пероральних препаратів гідрокортизону в достатній дозі. Пізня діагностика захворювання у дівчинки в цьому випадку може бути зумовлена відсутністю до останнього часу масового скринінгу на вроджену дисфункцію кори наднирників і несвочасним зверненням до ендокринолога.

**Ключові слова:** вроджена дисфункція кори наднирників, кортизол, 17-гідроксипрогестерон, гіперандрогенія, глюкокортикоїди, діагностика.

## Late diagnosis of congenital adrenal hyperplasia

L.D. Nikitina

SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine», Kharkiv

The paper presents a clinical case of congenital adrenal hyperplasia (CAH) in a 6 years 9 months old girl who had late diagnosis of simple virile form, although clinical signs of clitoromegaly, accelerated growth and pubarche has been observed at 2–3 years of age according to anamnesis. Additional methods of investigation allowed to diagnose the CAH on the base of elevated levels of 17-hydroxyprogesterone, АСТН, DHEAS, testosterone, bone age acceleration. Achieving the necessary effectiveness of therapy was only possible after prescription of oral hydrocortisone in a sufficient dose. Late diagnosis of the disease in this girl may be caused by the absence of CAH screening until now and late appeal to the endocrinologist.

**Key words:** congenital adrenal hyperplasia, cortisol, 17-hydroxyprogesterone, hyperandrogenism, glucocorticoids, diagnostics.