

Особенности ведения взрослого пациента с врожденной дисфункцией коры надпочечников: клинический случай

М.О.Галиева, Н.М.Платонова, Е.А.Трошина, Е.Н.Андреева, Д.А.Деркач, Н.П.Гончаров
ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – это наследственные синдромы, вызванные недостаточностью биосинтеза кортикостероидов в связи с ферментативным дефектом надпочечникового стероидогенеза.

Распространенность заболевания составляет в среднем 1:4000–5000, а гетерозиготное носительство – 1:35–40 человек, при этом до 90–95% составляет дефицит P450c21 [1], что соответствует 1:16000 человек [2]. По последним данным национального скрининга от 2007 г. частота встречаемости дефицита 21-гидроксилазы в общей популяции в России составляет 1:11400 [3].

Клинические формы заболевания – классические (простая вирильная, сольтеряющая) и неклассическая зависят от степени нарушения синтеза глюко- и минералокортикоидов и уровня мутации в гене CYP21, кодирующем фермент 21-гидроксилазу, и проявляются преждевременным половым развитием у мальчиков и разной степенью вирилизации у девочек. До внедрения в Российской Федерации неонатального скрининга дефицита 21-гидроксилазы диагностика заболевания основывалась только на клиническом осмотре и, к примеру, при выраженной вирилизации наружных половых органов (Prader IV, V) ребенку присваивался мужской пол. В семьях с установленным дефектом гена 21-гидроксилазы у одного ребенка предлагались схемы проведения пренатальной диагностики данной патологии и пренатальной терапии дексаметазоном с целью снижения степени внутриутробной вирилизации плодов женского пола, что позволило впоследствии избежать хирургических вмешательств. Но данная методика требует технических и финансовых возможностей для установления на ранних сроках беременности половой принадлежности плода и наличия мутации. В связи с этим в ряде случаев постановка диагноза приходилась на период развития сольтеряющих кризов или на период пубертата. Своевременная постановка диагноза и адекватность проводимой терапии являются важнейшими элементами в развитии данной группы пациентов.

В настоящем клиническом случае мы хотим продемонстрировать сложность социальной адаптации пациента как результат позднего определения половой принадлежности и немотивированности проведения патогенетической терапии.

Описание случая

Пациент В., 26 лет, поступил в отделение терапии ФГБУ ЭНЦ в марте 2012 г. с жалобами на неправильное строение наружных половых органов, выпадение волос на голове, избыточную массу тела, слабость.

Известно, что родился от четвертой нормально протекавшей беременности, роды в срок, масса тела 4700 г, рост 54 см. Имеет старших сестру и брата; у обоих установлен диагноз ВДКН, вирильная форма (уровень мутации не известен), находятся на терапии преднизолоном.

Сразу при рождении отмечено неправильное строение наружных половых органов, однако дополнитель-

ного обследования не проводилось, и пациент был зарегистрирован в мужском поле. В последующем воспитывался и воспринимался родителями как мальчик.

В возрасте 5 мес при переводе ребенка на прикорм начались обильные, частые рвоты с прогрессирующей потерей массы тела. На основании клиники и анализа родословной выставлен диагноз «ВДКН, сольтеряющая форма». По месту жительства была начата терапия глюкокортикостероидами (ГКС), также в рацион введен солевой раствор. В дальнейшем динамического наблюдения детских эндокринологов не получал, при эпизодических осмотрах родителям неоднократно разъяснялась истинная половая принадлежность ребенка, необходимость своевременной хирургической коррекции наружных половых органов.

В 4 года проведена феминизирующая пластика наружных половых органов – клиторэктомия с частичным рассечением уrogenитального синуса. Тогда же проведена смена паспортного пола на женский. Выдано новое свидетельство о рождении.

При расспросе – помнит себя с 5–6 лет, никогда не любил играть в куклы, предпочитал игры с машинками и роботами, лазил по деревьям, играл в футбол. При выборе одежды категорически отказывался надевать юбки и платья, предпочитал широкие свитера, штаны, кроссовки. Всегда позиционировал себя мальчиком. Среди сверстников дружил с мальчиками, занимался силовыми видами спорта. По окончании 9 классов поступил в лицей компьютерных технологий. По окончании лицея на работу устроиться не мог в связи с диссонансом между мужским фенотипом и женским именем. С 2004 г. стал встречаться с девушками, имевшими гетеросексуальную ориентацию, в отношениях играл мужскую роль.

С детских лет наблюдался у эндокринолога эпизодически, не обследовался, терапию получал нерегулярно, преднамеренно пропускал прием препаратов.

В 17 лет находился на обследовании в Институте детской эндокринологии ЭНЦ в связи с впервые открытым возникшим противопоставлением фенотипа и самоощущения с паспортным полом. При кариотипировании установлен женский кариотип 46XX. При молекулярно-генетическом исследовании гена CYP21 выявлена гомозиготная мутация I2spl/R356W, характерная для простой вирильной и сольтеряющей форм ВДКН. Пациенту назначена терапия преднизолоном 7,5 мг/сут в постоянном режиме. Препараты минералокортикоидов не назначены ввиду целевых показателей ренина плазмы – 1,42 нг/мл в час (норма 0,3–1,9) и отсутствия клинических проявлений. Пол оставлен женским. Однако в связи с несогласием пациента с рекомендацией адаптации в женском фенотипе, отсутствии мотивации на лечение от приема препаратов он отказался.

В 25 лет в связи с ощущением нереализованности, категорическим восприятием себя мужчиной по месту жительства обратился в лечебно-реабилитационный центр, где проведена оценка психологического статуса. Пациенту была рекомендована юридическая и хирургическая секстрасформация, реабилитация в муж-

Рис. 1. Фенотип пациента.

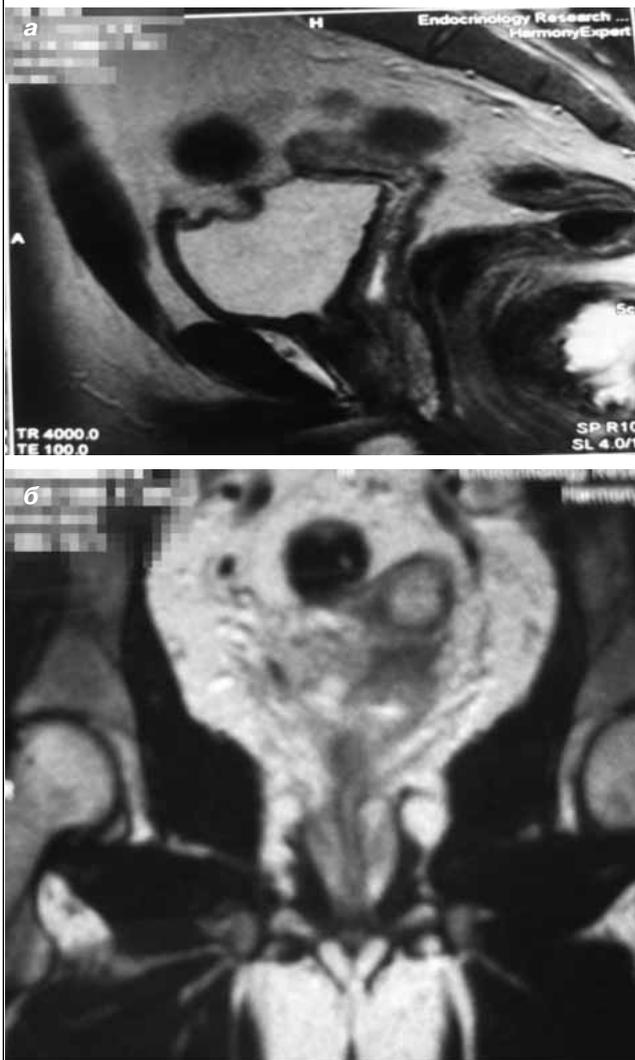


ском поле. В судебном порядке проведена смена гражданского пола с женского на мужской.

Объективно при поступлении: рост 154 см, масса тела 90 кг, индекс массы тела 37,95 кг/м², артериальное давление 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 74 уд/мин. Фенотип мужской (рис. 1).

При активном расспросе выявлено, что прием ГКС в течение длительного времени нерегулярный, эпизодический. По данным лабораторного обследования выявлена декомпенсация заболевания: значительное повышение уровня 17-гидроксипрогестерона – 17-ОПГ (258,0 нмоль/л при норме 9–30), тестостерона (31,5 нмоль/л при норме для женщин 0,1–2,7), дегидроэпиандростерон-сульфата – ДГЭА-С (2,27 мкмоль/л при норме 2,68–9,23), активность ренина плазмы – АРП (сидя 6,4 нг/мл в час при норме 0,5–1,9). Полученные результаты свидетельствуют о неадекватности проводимой терапии. Показатели электролитов, углеводного и липидного обмена в пределах референсных значений.

Рис. 2. МРТ органов малого таза и брюшинного пространства.



Гинекологический осмотр: состояние после клиторэктомии, рассечения урогенитального синуса, половой член отсутствует, малые половые губы не определяются, вход во влагалище воронкообразный, суженный, матка – небольшая, придатки не пальпируются. Менструаций никогда не было.

По данным визуализирующих методов исследования (ультразвуковое исследование – УЗИ, магнитно-резонансная томография – МРТ) органов малого таза и брюшинного пространства выявлены: гипоплазированная матка, признаки поликистозных яичников, в обоих надпочечниках объемные образования неправильной формы размерами 5,5×5,5 см справа, 6,0×3,6 см слева (рис. 2, а). Книзу от мочевого пузыря, вдоль уретры определяется ткань предстательной железы 2,4×3,4×2,2 см, неоднородной структуры, центральная доля уменьшена, боковые доли асимметричны (рис. 2, б).

Для уточнения гормональной активности образований надпочечников проведена 48-часовая проба с 16 мг дексаметазона – данных за функциональную автономию не получено, отмечается подавление 17-ОПГ до 9,3 нмоль/л, тестостерона – до 1,0 нмоль/л, ДЭА-С – 0,32 мкмоль/л. Ввиду положительной пробы, а также отсутствия компрессионного синдрома, от оперативного лечения – двусторонняя адреналэктомия – было решено воздержаться, рекомендовано динамическое наблюдение.

В связи с декомпенсацией заболевания назначена терапия преднизолоном 5 мг 2 раза в день с последующей коррекцией дозы препарата (преднизолон 5 мг ут-

ром и дексаметазон 0,5 мг вечером). С пациентом проведена разъяснительная беседа о необходимости регулярного приема препаратов. В дальнейшем рекомендовано проведение гистерэктомии и фаллопластики для полной адаптации в мужском поле.

Через 6 мес терапии в постоянном режиме достигнута клиничко-лабораторная компенсация заболевания: 17-ОПГ 9,1 нмоль/л (норма 9–30), тестостерон 5,8 нмоль/л (норма для женщин 0,1–2,7), ДГЭА-С 0,42 мкмоль/л (норма 2,63–9,23), АРП лежа 7,2 нг/мл в час (норма 0,5–1,9). По результатам анализов дозу ГКС в предоперационном периоде решено оставить без изменений, к терапии назначен Кортинефф 0,1 мг по 1/2 таблетки утром.

По данным проведенного УЗИ органов малого таза и забрюшинного пространства отмечалась положительная динамика в размере объемных образований надпочечников: размер справа 3,5×4,2×5,0 см, слева – 4,8×3,5×5,4 см; матка прежней величины, кистозное изменение левого яичника.

В октябре 2012 г. проведен первый этап хирургической секстрасформации – гистерэктомия с придатками. Результаты гистологического исследования: в пределах исследуемого материала ткань матки с просматриваемыми слоями, но с достаточно выраженной гипоплазией и межучточным склерозом; ткань яичников представлена участками соединительнотканых тяжей по типу эмбриональной мезенхимы; маточные трубы – просвет сохранен, с наличием склеротических изменений, эпителиальная выстилка представлена незрелым эпителием.

В послеоперационном периоде назначена терапия препаратами тестостерона – Омнадрен 250 мг (1 мл) 1 раз в 28 дней, уменьшена доза ГКС – преднизолон 5 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки и минералокортикоидов – Кортинефф 1/4 таблетки утром.

В настоящее время обсуждается вопрос проведения фаллопластики мышечным лоскутом.

Обсуждение

В основе ВДКН лежит наследственно обусловленный дефект ферментативных систем, обеспечивающих процесс биосинтеза стероидных гормонов в коре надпочечников. Нарушение синтеза кортикостероидов начинается еще во внутриутробном периоде. Самая частая причина надпочечниковой недостаточности у детей первого месяца жизни – ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы. Выделяют 3 клинические формы дефицита 21-гидроксилазы: сольтеряющая форма, вирильная форма, неклассическая форма. Разница в клинических проявлениях заболевания определяется степенью снижения активности 21-гидроксилазы.

При сольтеряющей и вирильной формах дефицита 21-гидроксилазы повышенное количество надпочечниковых андрогенов внутриутробно приводит к активной вирилизации наружных гениталий. К моменту рождения наружные гениталии девочки имеют бисексуальное строение: клитор гипертрофирован, отмечается разной степени выраженности сращение скротолабиального (мошоночного) шва. В некоторых случаях внутриутробная андрогенизация настолько выражена, что наружные гениталии практически соответствуют мужским, и девочка ошибочно регистрируется и воспитывается как мальчик, как и произошло в нашем клиническом случае.

У мальчика при рождении наружные гениталии соответствуют полу ребенка, может отмечаться небольшое увеличение полового члена. Анаболический эффект андрогенов приводит к ускорению темпов физического развития и прогрессированию темпов костного созревания.

При сольтеряющей форме ВДКН у новорожденных также имеются симптомы внутриутробной гипер-

андрогенизации, однако менее выраженные, чем при вирильной форме. Ввиду нарушения синтеза не только ГКС, но и минералокортикоидов на первый план выступают клинические проявления нарушений обмена электролитов – усиленное выведение натрия и хлоридов и гиперкалиемия. Часто с первых дней жизни, реже на 4–5-й неделе у ребенка возникает повторная рвота, не всегда связанная с приемом пищи. В некоторых случаях заболевание проявляется только остановкой в приросте массы тела или повторными срыгиваниями. При отсутствии терапии может наступить смерть ребенка в результате коллапса и кардиогенного шока.

Гормональным маркером дефицита 21-гидроксилазы является повышение уровня 17-ОПГ. Определение мутаций в гене CYP21 позволяет не только подтвердить диагноз дефицита 21-гидроксилазы, но и прогнозировать форму заболевания, а значит, и лечение у конкретного больного.

Лишь с 1990-х годов стал появляться и накапливаться опыт по ведению взрослых пациентов с ВДКН. Это связано с появлением препаратов ГКС и внедрением с 1960-х годов в странах Европы и США неонатального скрининга и, таким образом, достижением взрослого возраста.

В 2007 г. в связи с высокой распространенностью заболевания и необходимостью раннего назначения терапии в РФ введен скрининг новорожденных на ВДКН, основанный на определении уровня 17-ОПГ, в числе других наследственных заболеваний – фенилкетонурия, муковисцидоз, врожденный гипотиреоз, галактоземия [4]. Введение скрининга позволит повысить частоту выявления заболевания на ранних сроках развития, предотвратить развитие острых жизнеугрожающих ситуаций, а также позволит улучшить адаптацию пациентов в социуме. Все дети с неправильным строением наружных половых органов должны быть обследованы на ВДКН, проведено кариотипирование на определение биологического пола ребенка. При установлении ребенка в женском поле требуется проведение реконструктивных операций на наружных половых органах. При оценке психологического статуса детей большинство авторов приходят к выводу, что становление половой идентификации происходит в первые 3 года жизни ребенка и к 2,5 года половая роль уже четко принимается [5]. Определены оптимальные сроки проведения феминизирующей пластики детям. По данным разных авторов, первый этап – резекция гипертрофированного клитора и рассечение уrogenитального синуса – должен быть выполнен оптимально в течение первого года жизни ребенка, через 3–6 мес от начала терапии ГКС [6], но до 2-летнего возраста, т.е. до психологического самоопределения половой принадлежности ребенка [7]. Также необходимо помнить о раннем начале заместительной терапии ГКС для уменьшения клинических признаков андрогенизации и приобретения феминного фенотипа для облегчения социальной адаптации и половой аутоидентификации.

В настоящее время не существует единых клинических рекомендаций лабораторной оценки эффективности проводимой терапии у взрослых пациентов с ВДКН. Целью терапии данной группы пациентов является использование низких доз ГКС, которые адекватно подавляют синтез андрогенов надпочечниками и поддерживают нормальные рост и массу тела [8]. При лечении пациентов с ВДКН основными показателями эффективности проводимой терапии являются 17-ОПГ, тестостерон и андростендион. По данным одних авторов [9], 17-ОПГ не должен быть низким или нормальным, а тестостерон и андростендион должны рассматриваться совместно с учетом клинической картины; другие авторы предлагают некоторый референсный интервал – 17-ОПГ 100–1000 нг/дл (3–30 нмоль/л), а

тестостерон и андростендион должны находиться в референсном диапазоне для данного пола и возраста [10]. По результатам исследования, проведенного в ФГБУ ЭНЦ, оптимальными критериями оценки терапии ГКС у мужчин являются значения 17-ОПГ 12–36 нмоль/л, у женщин – 6–16 нмоль/л в сочетании с нормальными уровнями андрогенов для данного пола и возраста и отсутствием клинических признаков декомпенсации или гиперкортицизма; наиболее точным показателем компенсации водно-солевого обмена является уровень АРП в диапазоне 0,5–13 нг/мл в час [11].

Представленный клинический случай позволяет оценить важность своевременности не только постановки диагноза и определения пола ребенка, но и проведения хирургической коррекции, а также необходимость информированности не только родителей, но и ребенка по вопросам проводимой терапии. Данные мероприятия позволят избежать в дальнейшем трудностей психосоциальной адаптации и полового воспитания.

Литература

1. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrin Rev* 2000; 21; 245–91.
2. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349 (8); 776–88.

3. Андреева Е.Н., Ужегова Ж.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников. Скрининг, диагностика, лечение. Методические рекомендации. 2010; с. 21.
4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 марта 2006 г. №85 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания».
5. Белкин А.И., Грейнер Э.А. К проблеме половой идентификации личности. Проблемы современной сексопатологии (сборник трудов). М., Московский НИИ психиатрии, 1972. Режим доступа: <http://www.detskiysad.ru/fitoterapia/problema002.html>
6. Зубкова Н.А., Бровин Д.Н., Кононова Я.В., Окулов А.Б. Психосексуальная адаптация при нарушениях половой дифференцировки. *Андрология и генитальная хирургия*. 2003; 3–4; 65–7.
7. 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.
8. Migeon CJ, Wisniewski AB. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency: growth, development, and therapeutic considerations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30; 193–206.
9. Auchus RJ, Arlt W. Approach to the patient: the adult with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (7); 2645–55.
10. Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349; 776–88.
11. 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.