

С.С. Попова, д.м.н., кафедра ендокринології і дитячої ендокринології Харківської медичної академії післядипломного образования

# Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников

Описанная более полувека назад неклассическая форма (НФ) врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) приобрела реальные диагностические очертания лишь в последние годы благодаря достижениям молекулярной генетики и совершенствованию лабораторных исследований. Этому заболеванию принадлежит ведущая роль в формировании гиперандрогенных состояний, с которыми связаны репродуктивные нарушения, в том числе бесплодие. Клинические симптомы НФВДКН у женщин зачастую рассматриваются как проявление синдрома поликистозных яичников, а у мужчин практически не определяются. Такое неудовлетворительное положение можно объяснить недостаточным уровнем знаний практических врачей о патогенезе, клинических особенностях заболевания и принципах его диагностики, что представляется вниманию читателей.



С.С. Попова

## Этиология и патогенез

ВДКН, ранее называемая адреногенитальным синдромом, — это клинически гетерогенная группа аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний, обусловленных нарушением синтеза надпочечниковых стероидов. Эти нарушения являются следствием мутаций генов, кодирующих ферменты или необходимые для них транспортные белки.

Место метаболического блока надпочечникового стероидогенеза определяет спектр клинических проявлений конкретной формы ВДКН, а степень ферментативного дефекта — выраженность клинической симптоматики. С отсутствием фермента или его значительным дефектом связано развитие классических форм заболевания, имеющих манифестную клиническую симптоматику.

При негрубых дефектах генов активность соответствующих ферментов сохраняется, хотя и является несколько ослабленной. Это определяет развитие НФВДКН, которые могут быть связаны с дефицитом трех ферментов стероидогенеза: 3β-гидроксистероиддегидрогеназы

(НФВДКН-деф.-3β-ГСД); 21-гидроксилазы (НФВДКН-деф.-21-ОН); 11β-гидроксилазы (НФВДКН-деф.-11β-ОН).

Как отмечено на рисунке 1а, фермент 3β-ГСД необходим для превращения Δ5-стероидов (прегненолона, 17-гидрокси-прегненолона и дегидроэпиандростерона) в соответствующие им Δ4-стероиды (прогестерон, 17-гидрокси-прогестерон и андростендион). При его дефиците в избытке синтезируется дегидроэпиандростерон, обладающий слабой андрогенной активностью, который в периферических тканях частично превращается в андростендион и тестостерон. Суммарное количество андрогенов оказывается избыточным, что определяет клиническую картину НФВДКН-деф.-3β-ГСД.

Фермент 21-гидроксилаза (21-ОН) отвечает за 21-гидроксилирование прогестерона и 17-гидрокси-прогестерона с превращением их соответственно в дезоксикортикостерон (один из предшественников альдостерона) и 11-дезоксикортизол, непосредственный предшественник кортизола (рис. 1б). Вследствие дефицита этого фермента

происходит накопление 17-гидрокси-прогестерона, который является субстратом для синтеза андростендиона и тестостерона, что и обеспечивает их постоянную избыточную продукцию.

Фермент 11β-ОН необходим для превращения 11-дезоксикортизола в кортизол и дезоксикортикостерона в кортикостерон (предшественник альдостерона) (рис. 1в). Дефицит этого фермента приводит к избыточной продукции дезоксикортикостерона, который, обладая минералокортикоидной активностью, обуславливает задержку натрия, повышение активности ренин-ангиотензиновой системы. Кроме того, при этом происходит накопление предшественников андрогенов (рис. 1в), что является причиной гиперандрогенных проявлений при НФВДКН-деф.-11β-ОН.

ВДКН по типу наследования относится к аутосомно-рецессивным заболеваниям, то есть при этом гетерозиготы теоретически должны быть здоровы. Однако современными исследованиями убедительно доказано, что у гетерозиготных носителей дефектных генов имеются существенные гормональные нарушения, которые проявляются в любых стрессовых состояниях.

Рассматривая с патогенетических позиций симптоматику НФВДКН, вполне логичным следует признать отношение к этому заболеванию как к мультиэндокринопатии. Некоторые симптомы НФВДКН, в частности гирсутизм и другие проявления кожного вирилизма, можно связать с прямыми эффектами избытка андрогенов на периферические ткани. Формирование же других клинических признаков данной патологии выходит за рамки этого механизма, что можно продемонстрировать на примере такого типичного проявления, как раннее оволосение лобка и подмышечных впадин (преждевременное пубархе, преждевременное адренархе) у лиц женского пола. Продолжительная андрогенизация организма девочки, имеющая место при НФВДКН, может обусловить особенности ее полового развития в подростковом возрасте. Как известно, в норме началом женского пубертата является эстрогензависимое увеличение молочных желез (телархе), за которым следует оволосение лобка и подмышечных впадин, то есть появление андрогензависимых признаков. Избыток надпочечниковых андрогенов приводит к нарушению очередности появления указанных пубертатных признаков, когда половое оволосение опережает телархе, что некоторыми исследователями обозначается как «инвертированный пубертат».

Изучению роли надпочечниковых стероидов в патогенезе гипоталамо-гипофизарной дисфункции и нарушений фертильности у женщин и мужчин с НФВДКН посвящены исследования М.Ф. Некрасовой. По мнению автора, «...недопустимо рассматривать ВДКН как частную моноэндокринопатию, ибо при любой ее форме наблюдается искажение баланса как минимум прогестинных, эстрогенов и андрогенов, то есть стероидов, активно участвующих в регуляции высших звеньев репродуктивной системы». Данное положение подтверждено результатами исследований, в которых показана роль 17-гидрокси-прогестерона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) и тестостерона как факторов, инициирующих клинически значимую гиперпролактинемия и дисгонадотропизм.

Таким образом, с патогенетических позиций обосновано наличие у больных с НФВДКН хронического дисбаланса гонадотропных гормонов и гиперпролактинемии, что определяет формирование менструальной дисфункции, хронической ановуляции, недостаточности лютеиновой фазы цикла, поликистоза яичников (ПКЯ).

Другие исследователи также подтверждают связь НФВДКН с хронической ановуляцией и ПКЯ, объясняя ее с различных позиций. Так, ведущая роль при этом отводится усилению конверсии надпочечниковых андрогенов в эстрогены, а также избыточному содержанию в крови прогестерона, гипоталамическая чувствительность к которому изменяется в условиях надпочечниковой гиперандрогении.

Исследованиями последних лет доказано наличие у больных с НФВДКН молекулярно-генетических нарушений, ответственных за состояние соединительной ткани, которые проявляются патологическими изменениями кожи, скелета, сердца и сопровождаются формированием симптоматики, свойственной синдрому Элерса-Данло.

## Распространенность

Приведенные в литературе данные о частоте встречаемости НФВДКН весьма разноречивы, что можно объяснить разными подходами и критериями, используемыми для диагностических целей. При этом общеизвестным является мнение, что по частоте встречаемости они значительно превалируют над классическими формами, а также то, что НФВДКН — самое распространенное наследственное заболевание.

Наиболее широко представлены данные о частоте встречаемости НФВДКН-деф.-21-ОН, поскольку общепринято считать, что к этому ферментативному

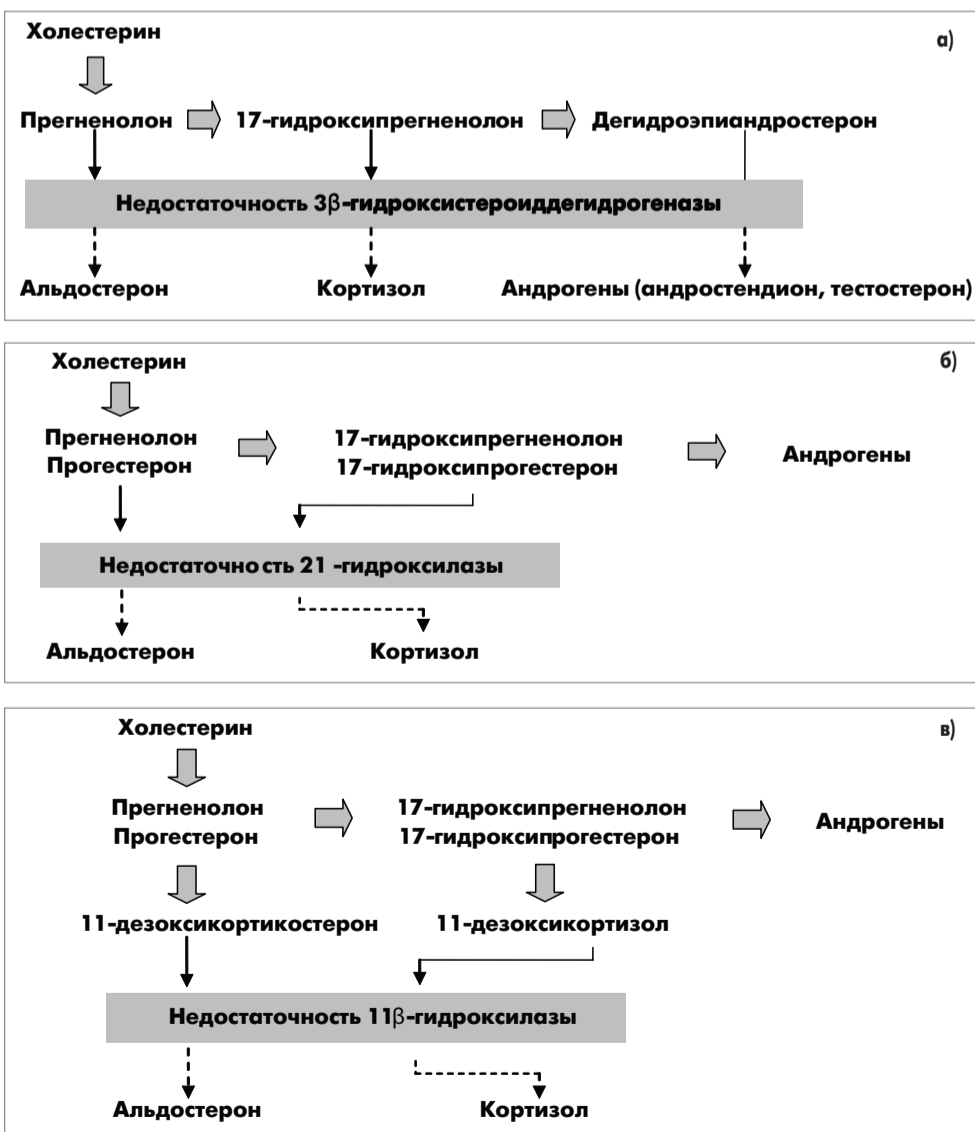


Рис. 1. Схематическое изображение нарушений биосинтеза надпочечниковых стероидов в условиях ферментативной недостаточности: а) 3β-гидроксистероиддегидрогеназы; б) 21-гидроксилазы; в) 11β-гидроксилазы

блоку относится большинство всех случаев ВДКН. Частота НФВДКН-деф.-21-ОН имеет определенную зависимость от национальных и этнических факторов. Более высокая распространенность НФВДКН-деф.-21-ОН отмечена в таких этнических группах, как еврей-ашкенази (1:27), испанцы (1:40), славяне (1:50), итальянцы (1:30). В целом среди людей белой расы данный ферментативный блок встречается с частотой 0,01%. У женщин с вирилизацией это заболевание встречается в 9% случаев, а у детей с преждевременным половым созреванием – с частотой 6,6%.

Существует предположение, что 6-12% женщин с гирсутизмом гомозиготны по легкому дефекту 21-гидроксилазы. По результатам пробы с кортикотропином 36-часового действия, проведенной Э.Р. Дуринян, 67% женщин с синдромом ПКЯ являются гетерозиготными носителями мутантного гена 21-гидроксилазы. Надпочечниковый генез гиперандрогении у 63,2% больных с ПКЯ отмечен В.Н. Сотниковой и соавт. В то же время, по данным Т.В. Овсянниковой и соавт., носительство гена недостаточности 21-гидроксилазы имеет место лишь у 10% женщин с хронической ановуляцией и гиперандрогенией.

Статистические данные о распространенности других вариантов НФВДКН немногочисленны. В частности, сообщалось, что среди женщин с гиперандрогенией НФВДКН-деф.-3β-ГСД составляет 16-17%. При обследовании 127 женщин с гирсутизмом V. Salinas и соавт. данный вариант ферментативного блока обнаружили у 14 лиц. При этом отмечено, что у 7 из 127 обследованных больных диагностирована НФВДКН-деф.-11β-ОН, что вполне сопоставимо с таким показателем, как 6,5%, также отражающим встречаемость данной формы ВДКН среди гирсутичных женщин. Среди 63 гирсутичных женщин N. Kamel и соавт. НФВДКН-деф.-21-ОН и НФВДКН-деф.-3β-ГСД диагностировали в 9,52 и 6,45% случаев соответственно, в то время как больные с НФВДКН-деф.-11β-ОН не обнаружены.

Данные о частоте встречаемости НФВДКН у лиц мужского пола в доступных литературных источниках не обнаружены.

#### Симптоматика и клиническая диагностика

Первое клиническое описание НФВДКН относится к 1957 г. Раньше оно называлось аденогенитальным синдромом взрослых, что уже само по себе указывает на такую особенность этого наследственного заболевания, как незначительная выраженность клинической симптоматики. В настоящее время НФВДКН обозначается как отсроченная, поздно проявляющаяся, скрытая, ослабленная, латентная ВДКН.

В отличие от классических форм ВДКН и многих других наследственных болезней НФВДКН не имеет никаких клинических признаков, которые можно было бы обнаружить у новорожденного. Как девочки, так и мальчики с этим заболеванием рождаются с нормально развитыми и соответствующими полу наружными половыми органами, у них отсутствуют клинические проявления недостаточности глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

В большинстве литературных источников представлена симптоматика НФВДКН-деф.-21-ОН у лиц женского пола, при этом отсутствуют указания на клинические особенности данного ферментативного блока в сравнении с другими вариантами. В ряде публикаций, в том числе обзорного характера, отмечена общность клинических проявлений, свойственных больным с НФВДКН-деф.-21-ОН, НФВДКН-деф.-3β-ГСД и НФВДКН-деф.-11β-ОН.

Одним из наиболее ранних симптомов, при наличии которого можно заподозрить НФВДКН в допубертатный период, является преждевременное пубархе. В одном исследовании НФВДКН-деф.-21-ОН диагностирована у 30% детей с преждевременным пубархе, в другом – данное заболевание обнаружено у 4 из 48 детей с наличием этого признака. В многоцентровом исследовании, включившем 220 лиц с НФВДКН, 92, 8 и 4% больных, у которых диагноз установлен в возрасте 10, 10-19 и 20-29 лет соответственно, имели в анамнезе преждевременное половое оволосение. По данным S. Pang и соавт., у 5 из 11 женщин с НФВДКН-деф.-3β-ГСД пубархе наблюдалось в возрасте 5-8,5 года, а у 6 из них – в 10,5-12 лет. При этом не выявлено ни одного случая развития телархе прежде пубархе.

В условиях НФВДКН в раннем возрасте отмечается небольшое увеличение скорости роста и костного созревания, однако в дальнейшем рост замедляется, так что конечный рост этих детей соответствует генетически ожидаемому. К ранней клинической манифестации гиперандрогении у детей с НФВДКН относится также появление угревой сыпи.

У девочек-подростков и взрослых женщин наиболее типичными симптомами НФВДКН являются гирсутизм, акне, менструальная дисфункция, репродуктивные нарушения.

Гирсутизм, или избыточный рост волос, в андрогензависимых зонах (лицо, грудь, живот и др.) может быть различной выраженности в зависимости от принадлежности больной к той или иной этнической группе, с возрастом наблюдается его прогрессирование.

Наряду с гирсутизмом нередко отмечаются другие признаки кожного вирилизма или гиперандрогенной дермопатии – жирная себорея, истончение волос на голове, особенно в области висков (мужской тип оволосения лба).

Характерной особенностью клинических проявлений гиперандрогении у больных с НФВДКН является то, что указанные симптомы не сочетаются с морфотипическими признаками избытка андрогенов за исключением незначительной клиторомегалии.

Касаясь психобиологических аспектов проблемы НФВДКН, необходимо отметить, что в некоторых публикациях указано на увеличение у женщин с этим заболеванием частоты бисексуальной и гомосексуальной ориентации. В других же сообщениях психосексуальные отклонения от нормы у данной категории больных не указаны.

К редким проявлениям НФВДКН, выявляемым обычно у женщин пожилого возраста, относятся опухоли надпочечников, преимущественно инциденталомы.

У мальчиков НФВДКН проявляются ускоренным ростом и умеренно выраженными признаками преждевременного полового созревания, при этом рост полового члена не сопровождается увеличением яичек. Отмечаются также угревая сыпь и раннее появление бороды. У взрослых мужчин наиболее типичными признаками заболевания являются облысение (иногда это единственный симптом), олигоспермия и сниженная фертильность, что устраняется на фоне лечения глюкокортикоидами. Редкими признаками НФВДКН у лиц мужского пола являются гинекомастия, формирующаяся в пубертатный период, а также опухоли коры надпочечников (инциденталомы).

Помимо гирсутизма, к типичным для женщин проявлениям НФВДКН относятся менструальная дисфункция (олигоменорея, первичная и вторичная аменорея) и репродуктивные нарушения, нередко представленные бесплодием, у половины больных в яичниках обнаруживаются изменения, соответствующие поликистозу. Указанное сочетание признаков укладывается в симптомокомплекс заболевания, известного как синдром поликистозных яичников (СПКЯ), необходимым условием диагностики которого является исключение самостоятельной эндокринной патологии, с которой могут быть связаны гиперандрогения и хроническая ановуляция.

Таким образом, вполне объяснимо то, что у женщин репродуктивного возраста одной из актуальных задач является дифференциальная диагностика НФВДКН, сопровождающейся вторичным ПКЯ и СПКЯ, то есть заболеваний, требующих различных подходов к лечебной тактике.

Решение этой задачи представляется достаточно сложным, поскольку клинические критерии НФВДКН, осложненные ПКЯ, не выделены. Это подтверждают исследования Е.И. Сотниковой и соавт., в ходе которых представлен сравнительный анализ результатов клинико-лабораторного обследования пациенток-носительниц и неносительниц мутантного аллеля гена 21-гидроксилазы. В результате проведенных исследований установлено отсутствие существенных различий сравниваемых групп по таким показателям, как возраст менархе, выраженность гирсутизма, уровень тестостерона, ФСГ и ЛГ крови, эхографические размеры матки и яичников. Авторы исследований сделали вывод о том, что «...у женщин репродуктивного возраста, обращающихся в клинику бесплодия, диагностика этой патологии на основании общепринятых клинико-лабораторных тестов является крайне затруднительной вследствие длительности заболевания и предыдущего лечения».

Анализируя представленные данные, необходимо отметить, что в работе Е.И. Сотниковой и соавт. использован традиционный для многих исследователей подход – объединение различных по патогенезу эндокринопатий с ПКЯ в одну нозологическую форму – СПКЯ. В рамках СПКЯ общепринятым для отечественной литературы является выделение яичниковой, надпочечниковой и центральной форм заболевания. Общеизвестно также, что надпочечниковая форма СПКЯ патогенетически

связана с НФВДКН. Исходя из этого, можно было бы предположить, что клинические особенности больных с НФВДКН отражены в исследованиях, посвященных данной форме СПКЯ. Однако, обращаясь к соответствующим литературным публикациям, следует отметить, что по некоторым клиническим параметрам данное предположение не подтверждается. В частности, характерными для надпочечниковой формы СПКЯ антропометрическими показателями принято считать укороченные ноги, уменьшенную ширину таза, увеличенную окружность груди и ширину плеч, что не укладывается в незначительную клиническую выраженность гиперандрогении, свойственную больным с НФВДКН.

На отсутствие достоверно значимых клинических маркеров НФВДКН у женщин как вне гестации, так и в I триместре беременности указывали Е.Б. Хромова и др. Как отмечено, все пациентки имели женский фенотип без признаков маскулинизации и нерезко выраженный гирсутизм. Установлено также, что у женщин группы риска по наличию врожденной ферментопатии частота репродуктивных нарушений в анамнезе превышала частоту патологии в популяции, однако не имела достоверного уровня значимости.

С целью выявления специфических клинических маркеров НФВДКН среди других эндокринопатий, сопровождающихся ПКЯ, нами был использован генетический подход – соматогенетическое исследование с синдромологическим анализом. Обследовано 349 больных, из числа которых у 79 диагностированы НФВДКН-деф.-21-ОН и НФВДКН-деф.-3β-ГСД, что подтверждено результатами большого комплекса гормональных показателей, определяемых в базальных условиях и в динамике пробы с кортикотропином. Диагноз НФВДКН подтвержден положительными эффектами лечения дексаметазоном.

По результатам проведенных исследований установлено, что специфическим клиническим маркером НФВДКН, отсутствующим при других вариантах эндокринопатий с ПКЯ, является триада признаков соединительнотканной дисплазии – арахнодактилия, генерализованная гипермобильность суставов и гиперэластичность кожи.

Кроме того, фенотипический портрет больных с НФВДКН характеризуют черепно-лицевые дисморфии, пигментные пятна на коже, плоскостопие и малые аномалии развития другой локализации, а также диффузный гирсутизм (выходящий за пределы андрогензависимых зон), отсутствие ожирения, женский тип телосложения, высокий рост.

Анализ литературных публикаций свидетельствует о существовании бессимптомных форм НФВДКН. Сообщалось также об избыточном оволосении как единственном клиническом проявлении заболевания, что служит причиной ошибочного диагноза «идиопатический гирсутизм».

#### Лабораторная диагностика

Основным методом лабораторной диагностики НФВДКН является определение уровней кортикостероидов

Продолжение на стр. 64.

С.С. Попова, д.м.н., кафедра ендокринології та дитячої ендокринології  
Харьківської медичинської академії післядипломного образования

## Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников

Продолжение. Начало на стр. 62.

в крови. Исследование их содержания в суточной моче — вспомогательный метод, используемый для подтверждения диагноза и для оценки эффективности лечения.

Референтные интервалы гормональных показателей могут различаться в зависимости от лабораторных технологий, реактивов, измерительного оборудования. В соответствии с правилами GLP (Надлежащей лабораторной практики) каждой лаборатории рекомендуется разрабатывать и накапливать собственные данные о референтных интервалах.

Базальные уровни гормональных показателей, в частности гормонов-предшественников, образующиеся «проксимальнее» ферментативного блока, у больных с классическими формами ВДКН обычно повышены настолько, что диагноз не вызывает сомнений.

Определяемые в базальных условиях гормональные показатели, свойственные больным с НФВДКН, сходны с таковыми при классических формах заболевания, но выражены слабее. С учетом этого, чтобы избежать ошибок в оценке базальных уровней гормональных показателей, целесообразно определение соотношений между гормонами-предшественниками и гормонами-продуктами (образующимися дистальнее блока). С этой же целью используется проба с синтетическими аналогами АКГГ короткого действия, когда уровни стероидов определяют до, а затем через 30 и 60 мин после внутривенного введения 250 мкг препарата.

В связи с отсутствием на отечественном фармацевтическом рынке синтетических аналогов АКГГ короткого действия применяется проба с препаратом АКГГ длительного действия. Этот препарат вводится внутримышечно взрослым в дозе 1 мг, детям до 3 лет — 250 мкг, от 3 до 7 лет — 200-500 мкг, старше 7 лет — 500-1000 мкг. Стимулированные уровни гормонов определяются через 24 ч или (в модификации пробы) через 9 ч. В период беременности пробу не выполняют.

Наибольшее количество исследований посвящено лабораторной диагностике **НФВДКН-деф.-21-ОН**, основанной на оценке концентрации в крови 17-гидроксипрегестерона (17-ОНР), являющегося патогенетическим маркером данного варианта ферментопатии. Согласно европейским критериям базальный уровень 17-ОНР выше 6 нмоль/л рассматривается как пограничный для диагностики НФВДКН-деф.-21-ОН, а уровень выше 15 нмоль/л — как диагностический. При сомнительной оценке базального уровня 17-ОНР применяется стимуляционная проба с синтетическим аналогом АКГГ короткого действия. Стимулированный уровень 17-ОНР через 1 ч после введения АКГГ выше 50 нмоль/л рассматривается как диагностический, значения в диапазоне 30-50 нмоль/л указывают на гетерозиготное носительство

мутагенного гена дефицита 21-гидроксилазы, а концентрация 17-ОНР до 30 нмоль/л исключает ферментативный дефект.

По данным Е.Б. Храмовой и соавт., изолированное определение базального уровня 17-ОНР не является достаточным критерием для диагностики дефицита 21-гидроксилазы в 92,6% случаев.

Для оценки пробы с препаратом АКГГ длительного действия используются различные подходы. Так, диагноз НФВДКН-деф.-21-ОН устанавливают, если базальные и стимулированные АКГГ уровни 17-ОНР и андростендиона в крови повышены и снижаются на фоне лечения глюкокортикоидами. Более надежным для диагностики этого заболевания считается вычисление величины отношения 17-ОНР к 11-дезоксикортизолу, определяемого после стимуляции АКГГ, поскольку при дефиците 21-гидроксилазы оно превышает 12. Проведение стимуляционной пробы с синтетическим аналогом АКГГ рекомендовано женщинам группы риска (при наличии репродуктивных нарушений и клинических признаков гиперандрогении) независимо от базального уровня 17-ОНР. При этом диагноз НФВДКН-деф.-21-ОН с высокой степенью вероятности устанавливается при стимулированном уровне 17-ОНР, превышающем 50 нмоль/л.

Для диагностики **НФВДКН-деф.-21-ОН** предложена оценка динамики в условиях пробы с АКГГ кортизола (гормона-продукта) и 17-ОНР (гормона-предшественника). На данном принципе основано предложение оценки диагностической пробы с препаратом АКГГ длительного действия по формуле дискриминантной функции с определением коэффициента Д:  $D = 0,052 (x_1) + 0,005 (x_2) - 0,018 (x_3)$ , где

$x_1$  — значение 17-ОНР через 9 ч после начала стимуляции АКГГ;

$x_2$  — отношение базальной концентрации кортизола к базальному уровню 17-ОНР;

$x_3$  — отношение уровня кортизола через 9 ч после начала пробы к соответствующему уровню 17-ОНР.

При  $D > 0,069$  ставится диагноз **НФВДКН-деф.-21-ОН**. Клиническая точность данного метода, по мнению автора, составляет 85%.

Лабораторная диагностика **НФВДКН-деф.-3β-ГСД** основывается на оценке базальных уровней гормонов-предшественников 17-гидроксипрегестерона и ДГЭАС. Исследуют также отношение 17-гидроксипрегестерона к 17-ОНР и ДГЭАС к андростендиону, которые в норме находятся в пределах 7-11 и 5-8 соответственно. Диагноз данного ферментативного блока подтверждается, когда прирост концентрации 17-ОНР-прегестерона и увеличение отношения этого стероида к 17-ОНР после пробы с АКГГ превышает средние контрольные показатели более чем на два стандартных отклонения.

Возможности лабораторных исследований, направленных на диагностику

НФВДКН-деф.-3β-ГСД, повышаются за счет расширения спектра гормональных показателей. Так, рекомендовано определение базальных уровней различных Δ4- и Δ5-стероидов в крови, а также динамики этих стероидов в пробе с АКГГ. К Δ4-стероидам относятся прогестерон, 11-дезоксикортикостерон, кортизол, 17-ОНР, кортикостерон, 11-дезоксикортизол, альдостерон, андростендион. Δ5-стероиды представлены прегненолоном, 17-гидроксипрегненолоном, дегидроэпиандростероном (рис. 1а). Диагноз НФВДКН-деф.-3β-ГСД устанавливают, если базальные и стимулированные АКГГ уровни Δ5-стероидов в крови повышены и отношение Δ5-стероидов к Δ4-стероидам увеличено.

Гормональными маркерами **НФВДКН-деф.-11β-ОН** являются повышенные уровни в сыворотке крови 11-дезоксикортизола и дезоксикортикостерона (рис. 1в). В условиях дефицита фермента 11β-гидроксилазы базальные и стимулированные АКГГ уровни этих гормонов, а также андростендиона повышены и снижаются на фоне лечения глюкокортикоидами. Гормонально-метаболические сдвиги при данном варианте ферментативного блока характеризуются значительной изменчивостью. В частности, далеко не всегда наблюдается одновременное повышение уровней 11-дезоксикортизола и дезоксикортикостерона.

Общепринято считать, что оценке результатов лабораторных исследований принадлежит ведущая роль в диагностике НФВДКН. Однако существует мнение, что трудности диагностики НФВДКН обусловлены тем, что гормональные показатели, свойственные данной патологии, могут частично совпадать с таковыми у здоровых лиц, а их повторяемость является невысокой. Данное положение распространяется также на такие показатели, как содержание в крови АКГГ и реакция глюкокортикоидов на стимуляцию АКГГ, поскольку у некоторых больных с НФВДКН они не выходят за пределы нормы.

Диагноз НФВДКН с высокой точностью может быть подтвержден молекулярно-генетическими исследованиями, которые еще не получили широкого внедрения в клиническую практику.

Как известно, ВДКН является единственным вариантом гиперандрогении, корригируемой назначением глюкокортикоидов, которые за счет подавления АКГГ в передней доле гипофиза приводят к снижению уровней гормонов, секретирующихся в избытке. Данное положение определяет возможность того, чтобы для подтверждения диагноза неклассической формы заболевания использовать дексаметазон с последующей оценкой динамики как клинических, так и гормональных показателей.

### Лечебная тактика

Основным методом коррекции гормональных нарушений у больных с НФВДКН является супрессивная глюкокортикоидная терапия, направленная на подавление избыточного синтеза надпочечниковых андрогенов.

Показанием для применения глюкокортикоидов является наличие

клинических симптомов заболевания, обусловленных гиперандрогенией.

В таком лечении нуждаются:

— дети с преждевременным пубархе и увеличенным костным возрастом, ухудшающим росто́вой прогноз, а также при наличии акне;

— женщины с менструальными и репродуктивными нарушениями, а также с наличием признаков гиперандрогенной дерматопии (гирсутизма, угревой сыпи, облысения);

— мужчины с олигоспермией.

Для лечения больных с НФВДКН наиболее часто используется дексаметазон, доза которого определяется индивидуально в зависимости от выраженности клинических симптомов и степени повышения уровня андрогенов. Рекомендуется использовать минимальные дозы препарата, обеспечивающие терапевтический эффект, поскольку при его передозировке возможно развитие кушингоидной симптоматики. По литературным данным, оптимальная суточная доза дексаметазона, используемая у больных с НФВДКН, составляет 0,25-0,75 мг, а преднизолона — 5-7,5 мг.

Вопрос о длительности лечения также решается индивидуально, при этом можно отметить такие рекомендации. Для нормализации менструального цикла и ликвидации акне дексаметазон в дозе 0,25 мг достаточно принимать в течение 3 мес, в то время как гирсутизм требует более длительного приема препарата — не менее 30 мес. Контроль адекватности глюкокортикоидной терапии основан на оценке динамики клинических показателей и данных гормонального обследования, при этом уровни гормонов-предшественников следует поддерживать на верхней границе нормы.

В зависимости от показаний (выраженные проявления кожного вирилизма, сохраняющаяся ановуляция и др.) лечение глюкокортикоидами сочетают с другими препаратами — антиандрогенами, индукторами овуляции, оральными контрацептивами.

Вопрос о целесообразности назначения глюкокортикоидов женщинам с НФВДКН во время беременности не имеет однозначных ответов. В литературе приведены данные о неблагоприятных последствиях воздействия этих препаратов на плод в период внутриутробного развития. В большей степени это относится к дексаметазону, который не поддается инактивирующему действию ферментных систем плаценты и оказывает продолжительное воздействие на органы и ткани-мишени. В то же время сообщалось о том, что применение глюкокортикоидной терапии у беременных женщин с высокой концентрацией метаболитов стероидогенеза не оказывает значимого влияния на процессы ранней адаптации новорожденных. По данным Е.Б. Храмовой, «...в возрасте до трех лет дети, родившиеся от матерей, получавших в период гестации супрессивную терапию дексаметазоном, не имеют отклонений в параметрах физического и нервно-психического развития. Данная категория пациенток составляет группу потенциального риска по формированию отклонений в состоянии здоровья в последующие периоды развития детского организма».

Список литературы находится в редакции. 