

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТА  
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

*НА ПРАВАХ РУКОПИСИ*

УДК:.616.45-008.64-053.2-07-08

АБДУЛЛАЕВА АСАЛ РОВШАНБЕКОВНА

**Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей и  
подростков: диагностика и лечение**

5A720102- «ЭНДОКРИНОЛОГИЯ»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ  
АКАДЕМИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ МАГИСТРА

*Научный руководитель:*

К.м.н. Ахмедова Ш.У.

Ташкент - 2013год

## Аннотация

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) или адреногенитальный синдром - группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. Снижение биосинтеза кортизола, согласно классическому принципу обратной связи, приводит к повышению секреции АКТГ и, как следствие, развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза.

Во многих странах мира согласно проведенному скринингу по наиболее часто встречающемуся дефициту фермента 21-гидроксилазы (в 95% случаев) установлена заболеваемость этой формы патологии ВДКН, которая в классическом варианте встречается в общей популяции у 1 на 14199 новорожденных. Изучение когорты детей с ВДКН в Великобритании показало, что смертность среди них была в три раза выше. В США заболеваемость составляет 1 на 15 000 новорожденных. Количество мальчиков и девочек определяется в соотношении 1:1. Диагностика ВДКН среди мальчиков при рождении резко снижена, так как они не имеют клинических симптомов при вирильной форме заболевания и чаще умирают при сольтеряющей. Поздняя диагностика приводит к уменьшению конечного роста ребенка и развитию симптомов ППР у мальчиков по изосексуальному, у девочек – по гетеросексуальному типу. Согласно московскому регистру распространенность детей с классическими формами в московской популяции составила 5,8 на 100 000 детского населения соотношение дев/мал составило 1:0,83.

## Аннотация

Буйрак усти беги пусти тугма дисфункцияси (БУБПТД) ёки адреногенитал синдром йигма тушунча булиб, унинг ривожланиш асосида стероидлар биосинтезида иштрок этадиган ферментларнинг етишмовчилиги ётади. Бу синдром учун куйидаги триада белгилар – кортизол синтези ва секрециясини бузилиши, АКТГ микдорининг ортиши ва БУБ пустлок кисмини гиперлазияси хосдир. БУБПТД аутосом рецессив равишда утувчи наслий касаллик булиб, стероидегенезда иштрок этувчи ферментларнинг генетик дефекти натижасида юзага келади. Энг кенг таркалган турларидан 21- гидроксилаза етишмовчилиги хисобланади (90-95%).

Дунёнинг куп мамлакатларида БУБПТД 21-гидроксилаза етишмовчилиги буйича утказилган скрининг натижаларига кура, умумий популяцияда касалликнинг классик шакли 1:14199 нисбатда учрайди. АКШ да касалланиш 1:15000 нисбатда учраб, угил болалар ва киз болалар касалланиш муносабати 1:1 га тенг. БУБПТД угил болаларда ташхисланиши кам булиб, бу угил болаларда касалликнинг вирил турида клиник симптомларнинг намоён булмаслиги ва «туз йукотувчи» туридан эса вафот булганлиги билан боглик.

БУБПТД кеч ташхисланиши болаларда буйининг паст булиб колишига ва барвакт жинсий ривожланишга олиб келади. Барвакт жинсий ривожланиш угил болаларда изосексуал типда, киз болаларда эса гетеросексуал типда кечади. Москвадаги утказилган регистрга асосан 21 гидроксилаза етишмовчиликнинг классик турининг таркалиши 100000 болалар ахолиси орасида 5,8 та учрайди, бунда 80,3% болаларда «туз йукотувчи» ва 19,7% вирил тури кузатилган. Угил болалар ва киз болалар нисбати эса 1:0,83 ташкил этди. 29 та мамлакатларда неонатал скрининг программаси кабул килинган. Олинган натижаларга кура янги тугилган чакалоklar орасида 21 гидроксилаза етишмовчилиги дунё мамлакатларида 1:280 (Аляска) дан 1:37220 (Швейцария) гача нисбатда учрайди.

## **Abstract**

Congenital adrenal cortex dysfunction (CACD), or adrenogenital syndrome, is a group of diseases with autosomal-recessive inheritance based on the defect of one of the enzymes or transport proteins taking part in biosynthesis of cortisol in the adrenal cortex. Decrease of cortisol biosynthesis, according to the classical feedback principle, leads to increase in ACTH secretion and, as a consequence, to development of adrenal cortex hyperplasia and to accumulation of metabolites, preceding the defective stage of steroids genesis.

According to the screening performed in many countries of the world on the most widespread deficiency of enzyme 21-hydroxylase (95% of cases), the classical variant of this form of CACD occurs at 1 of 14,199 newborns in the general population. Studying of the cohort of children with CACD in Great Britain showed that the death rate among them was three times higher. In the USA disease occurs at 1 of 15,000 newborns. The number of boys and girls is defined in the ratio 1:1. Diagnostics of CACD among boys at birth is considerably low, as they have no clinical symptoms at virile form of the disease, and die more often at salt-losing form. Late diagnostics leads to reduction of final growth of a child and development of symptoms of pubertas precox by isosexual type in boys, and by heterosexual type in girls.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	3
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	10
1.1. Концепция дальнейшего углубления демократических реформ и формирование гражданского общества в стране .....	10
1.2. Врожденная дисфункция коры надпочечников: формы, патогенетические аспекты.....	12
1.3. Распространённость и данные неонатального скрининга по ВДКН дефект по 21 гидроксилазы.....	17
1.4. Клинические проявления, принципы лечения.....	23
<b>ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ I</b> .....	36
<b>ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	38
2.1. Материалы исследования.....	38
2.2. Методы исследования.....	39
<b>ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ II</b> .....	43
<b>ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	44
3.1. Клиническая характеристика детей и подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников.....	44
3.2. Характеристика гормональных изменений детей и подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников.....	49
3.3. Результаты инструментальных исследований.....	53
<b>ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ III</b> .....	56
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	58
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	64
<b>СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ</b> .....	66
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	68

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКТГ - адренокортикотропный гормон  
аГРГ - агонист гонадотропин - релизинг гормона  
АД - артериальное давление  
АГ- артериальная гипертензия  
ВОЗ- всемирная организация здравоохранения  
ВДКН- врожденная дисфункция коры надпочечников  
ГСПГ - глобулин, связывающий половые гормон  
ГА – гиперандрогения  
ГнРГ - Гонадотропин-релизинг гормон  
ДГЭА - дегидроэпиандростерон  
ДГЭА-С - дегидроэпиандростерона сульфат  
ДГТ - дигидротестостерон  
ИМТ - индекс массы тела  
ИПФР - инсулиноподобные факторы роста  
ИПФР-1 - инсулиноподобный фактор роста-1  
ИР - инсулинорезистентность  
ИСА – индекс свободного тестостерона  
КА- коэффициент атерогенности  
КТ- компьютерная томография  
ЛГ - лютеинизирующий гормон  
ЛПВП –липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП -липопротеиды низкой плотности  
МРТ- магнитно - резонансная томография  
НК-ВДКН- неклассическая форма ВДКН  
ОЦК- объем циркулирующей крови  
ППР- преждевременное половое развитие  
РНК- рибонуклеиновая кислота  
СД- сахарный диабет

СО - стандартное отклонение  
СРБ- С-реактивный белок  
ТГ- триглицериды  
ТТГ-тиреотропный гормон  
Т4-тироксин  
ТФР - р - трансформирующий фактор роста-р  
УЗИ-ультразвуковое исследование  
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон  
ХГ - хорионический гонадотропин  
ХС- общий холестерин  
ЦПА - ципротерона ацетат  
ЭЭ – этинилэстрадиол  
ЭИ- эпидемиологическое исследование  
цАМФ -циклический аденозин монофосфат  
СYP17- ген 17альфа-гидроксилазы  
SRУ ген - ген, определяющий половое развитие плода  
SDS- Standart Deviation Score- коэффициент стандартного отклонения  
17-ОН- 17-гидроксипрогестерон  
21 –ОН- 21 гидроксипрогестерон  
P450C17- цитохром , активирующий фермент 17 $\alpha$  – гидроксилаза

## **ВВЕДЕНИЕ.**

**Актуальность проблемы.** Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) или адреногенитальный синдром - группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. Снижение биосинтеза кортизола, согласно классическому принципу обратной связи, приводит к повышению секреции АКТГ и, как следствие, развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза.

Основные типы врожденной дисфункции коры надпочечников:

- 1.дефицит StAR-протеина (липоидная гиперплазия коры надпочечников, синдром Прадера);
- 2.дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (3 $\beta$ -HSD);
- 3.дефицит P450c17 (17 $\alpha$ -гидроксилазы/C17,20-лиазы; синдром Биглиери);
- 4.дефицит P450c21 (21-гидроксилазы): сольтеряющая, простая вирильная и неклассическая (постпубертатная) формы;
- 5.дефицит P450c11 (11-гидроксилазы).

Самой распространенной формой ВДКН (90-95%) является 21-гидроксилазная недостаточность.

Во многих странах мира согласно проведенному скринингу по наиболее часто встречающемуся дефициту фермента 21-гидроксилазы (в 95% случаев) установлена заболеваемость этой формы патологии ВДКН, которая в классическом варианте встречается в общей популяции у 1 на 14199 новорожденных. Изучение когорты детей с ВДКН в Великобритании показало, что смертность среди них была в три раза выше. В США заболеваемость составляет 1 на 15 000 новорожденных. Количество мальчиков и девочек определяется в соотношении 1:1. Диагностика ВДКН среди мальчиков при рождении резко снижена, так как они не имеют клинических симптомов при вирильной форме заболевания

и чаще умирают при сольтеряющей. Поздняя диагностика приводит к уменьшению конечного роста ребенка и развитию симптомов ППР у мальчиков по изосексуальному, у девочек – по гетеросексуальному типу. Согласно московскому регистру распространенность детей с классическими формами 21 – гидроксилазной недостаточности в московской популяции составила 5,8 на 100 000 детского населения, при этом 80,3% детей имели сольтеряющую форму заболевания и 19,7% – вирильную; соотношение жен/муж составило 1:0,83 ( Ширяева Л.И., Поздняков А.М. 2005);

Избежать диагностических ошибок позволяет проведение неонатального скрининга на выявление дефицита 21-гидроксилазы, в основе которого лежит определение в сухом пятне крови на фильтровальной бумаге высоко специфического и чувствительного маркера гормональной диагностики – высокого уровня 17оксипрогестерона. Метод предложен в 1977 году, к 1991 году программу неонатального скрининга на 17ОН прогестерон внедрили 29 стран мира. Частота дефицита 21-гидроксилазы в мире чрезвычайно вариабельна и по данным различных зарубежных авторов в классическом варианте, установленном в ходе неонатального скрининга, составляет от 1: 280 (Аляска) до 1: 37 220 (Швейцария) новорожденных детей. (Ипатова О. Е., 2009).

В России скрининг на ВДКН начат в 2006 году. Ожидаемая частота ВДКН в России, которая будет выявлена по результатам скрининга:1:10000-1:15000 новорожденных. В Архангельской области распространенность классических форм врожденной дисфункции коры надпочечников по дефициту 21- гидроксилазы составила 7,2 случая на 100 000 детского населения. Частота врожденной дисфункции коры надпочечников у новорожденных составила 1: 5 934 по данным скрининга. (Ипатова О. Е., 2009).

### **Цель исследования.**

Изучить характер клинических проявлений ВДКН у детей и подростков (по дефициту 21 гидроксилазы) согласно данным ретроспективного анализа.

### **Задачи исследования.**

1. Изучить результаты ретроспективного анализа ВДКН (P450c21) у детей и подростков по обращаемости в клинику РСНПМЦЭ.
2. Антропометрические и клинические характеристики детей и подростков с ВДКН по дефициту 21 гидроксилазы (P450c21).
3. Анализ гормональных показателей у детей и подростков с ВДКН по дефициту 21 гидроксилазы (P450c21).

### **Материалы и методы исследования.**

Исследование планируется провести у детей и подростков с ВДКН по дефициту 21 гидроксилазы (P450c21), получавших лечение в отделении детской эндокринологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии в 2011 - 2013гг, а также из архивных материалов истории болезней РСНПМЦЭ за последние 10 лет (2001-2011 гг.) .

- 1. Создание протокола исследования для регистрации и мониторинга детей и подростков с ВДКН по дефициту 21 гидроксилазы (P450c21) у 30 больных.
- 2. Выкопировка данных архивных материалов истории болезней у детей и подростков с ВДКН по дефициту 21 гидроксилазы (P450c21) за последние 10 лет в РСНПМЦЭ.
- 3. Обследование больных согласно разработанной анкете с учетом клинических (рост, вес, индекс массы тела); гормональных (17 альфа гидроксипрогестерон, 17 КС мочи, кортизол, тестостерон, ЛГ, ФСГ); инструментальных (УЗИ, КТ/МРТ надпочечников/гипофиза, рентген (черепа, кисти рук с определением костного возраста), ЭКГ,

РЭГ, рефлексометрия ); консультации (невропатолога, гинеколог/уролог, генетик); определение кариотипа.

### **Научная новизна результатов исследования.**

Данное исследование позволит на основании изучения архивных материалов за последние 10 лет (2001-2011 гг.) провести анализ клинических и гормональных особенностей ВДКН по дефициту 21-гидроксилазы.

**Основные положения, выносимые на защиту** 1. У большинства детей с ВДКН наблюдается частое наступление признаков преждевременного полового развития и ранее закрытие зон роста.

2. Своевременная диагностика и лечение ВДКН способствует уменьшению признаков ПППР и оптимальному прогнозу конечного роста у детей.

**Внедрение в практику.** Результаты исследования позволят оптимизировать оказание диагностической и лечебно- профилактической помощи детям и подросткам с ВДКН по дефициту 21- гидроксилазы.

**Апробация диссертации.** Материалы диссертации доложены на конференции молодых ученых «Актуальные проблемы эндокринологии», проходившей в ноябре 2012 года. Также на кафедральном собрании 18 апреля, при участии зав. кафедры проф. Исмаилов С.И., доцент кафедры д.м.н. Хайдарова Ф.А., к.м.н. Ахмедова Ш.У., асс. кафедры Ташманова А.Б., а также участвовали студенты магистратуры и клинические ординаторы кафедры эндокринологии с детской эндокринологией ТашПМИ.

**Структура магистерской диссертации.** Работа состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, 3 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 79 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 8 таблицами и 9 рисунками, библиография содержит 78 источников, из них 40 отечественной, и 38 зарубежной литературы.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 2 печатных работ.

# ГЛАВА I

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1 Концепция дальнейшего углубления демократических реформ и формирования гражданского общества в стране**

Как известно, Узбекистан после достижения независимости в 1991 году, отказавшись от изжившей себя тоталитарной административно-командной, планово- распределительной системы избрал собственную «узбекскую модель» развития[1]

В докладе Президента Республики Узбекистан Ислама Каримова на совместном заседании Законодательной палаты и Сената Олий Мажлиса Республики Узбекистан, были отражены суть и содержание разработанной и реализуемой сегодня модели - это кардинальное изменение и обновление государственного и конституционного устройства, реализация политических, экономических и социальных реформ, базирующихся на таких принципах, как деидеологизация экономики и её приоритет над политикой, возложение на государство роли главного реформатора, то есть функции инициатора и координатора реформ, обеспечение верховенства закона, осуществление сильной социальной политики, поэтапность и постепенность проводимых реформ [1,2].

И.А. Каримов в своём докладе также подчеркнул, что в век глобализации и всё более усиливающейся конкуренции мы обязаны реально и самокритично оценить своё место в происходящих сегодня в мире кардинальных переменах, идти в ногу с растущими требованиями времени.

Жизнь никогда не стоит на месте и выигрывает та страна, тот народ, который имеет глубоко продуманную программу и стратегию её реализации, имеющую чёткие ориентиры и приоритеты, и что особенно важно работающую на упреждение возможных кризисов и различных катаклизмов, взлётов и падений мировой экономики [1,2].

Во исполнение задач «Национальной программы по подготовке кадров» в свете выполнения государственной программы по дальнейшему реформированию системы здравоохранения и в соответствии с Законом «Об образовании» в Республике Узбекистан подготовка педиатрических кадров осуществляется по двухуровневой системе (додипломное и постдипломное образование) [1].

Основной целью существующей системы подготовки педиатров является улучшение состояния кадрового обеспечения учреждений здравоохранения для оказания детям и подросткам доступной, качественной, высококвалифицированной, своевременной медицинской помощи, улучшение состояния здоровья общества в целом и каждого гражданина в отдельности.

Государственные программы и документы в области охраны здоровья матерей и детей, регламентирующие также вопросы стимулирования грудного вскармливания, контроля дефицита жизненно важных микроэлементов, постоянного мониторинга роста и развития детей, пропаганда здорового образа жизни среди общества, а также ряд инициатив по продовольственной безопасности, внесли и вносят большой вклад в улучшение качества жизни населения Узбекистана.

В республике созданы основы законодательной и нормативной базы в области безопасности и качества пищевой продукции. Приняты Законы «О сертификации продукции», «О санитарно-эпидемиологическом надзоре», «О профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода», в соответствии с которыми, каждому жителю страны гарантированы права на сохранение и укрепление здоровья, улучшения питания. Внесен на рассмотрение в Олий Мажлис Закон «О профилактике микронутриентной недостаточности» [1,2].

## **1.2. Врожденная дисфункция коры надпочечников: формы, патогенетические аспекты.**

Врожденная дисфункция коры надпочечника (ВДКН) – это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников [9].

Первое описание пациента с данным синдромом относится к середине XIX века. В 1865 г. итальянский анатом Luigi De Creschio описал пациента мужского пола, который умер при явлениях «адинамии и рвоты», при вскрытии у него были обнаружены внутренние женские половые органы [18]. Уже в конце XIX века была выявлена взаимосвязь женского псевдогермафродитизма с гиперплазией надпочечников. В начале XX века появились сообщения о связи преждевременного полового развития у мальчиков с гиперплазией, или объемными образованиями надпочечников. Сочетание в одной семье девочек с гермафродитизмом и мальчиков с преждевременным половым развитием позволило ряду авторов предположить единую врожденную причину данных состояний. В 1912 г. A. Gallais впервые ввел термин адреногенитальный синдром [18].

В отечественной литературе О.В. Верещинский в 1924 г. впервые обобщил 12 случаев надпочечно-полового синдрома. В работах 1920—1930-х гг. одного из основателей советской педиатрии В.И. Молчанова и выдающегося патолога И.В. Давыдовского имеются попытки объяснить причину адреногенитального синдрома.

Развитие биохимии и фармакологии положило начало новому этапу в изучении адреногенитального синдрома. Синтез и клиническое применение кортикостероидных препаратов, за которое Р. Hench и E. Keqdal в 1949 г. получили Нобелевскую премию [18], позволило эндокринологам не только установить этиологию и патогенез адреногенитального синдрома, но и проводить патогенетическую терапию данного заболевания. F. Bartter и L. Wilkins первыми связали

адреногенитальный синдром с дефицитом ^ ферментов, обеспечивающих синтез кортизола. Начиная с 1950-х годов, сформулировано современное определение врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) как группы заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников.

С 1951 г. в лечении ВДКН с хорошим эффектом применяют кортикостероидные препараты. Синтез стероидов с минералокортикоидной активностью позволил проводить также заместительную терапию при дефиците альдостерона, что обеспечило выживаемость пациентов с сольтеряющей формой заболевания.

Развитие биохимии в 1950—1960-х гг. обеспечило новую ступень в эволюции наших представлений об адреногенитальном синдроме [18]. Использование метода хроматографии, предложенного еще в начале XX века, успешно развивалось в 1950-х г. и нашло широкое применение для разделения стероидных соединений, выделенных из крови пациентов с ВДКН.

В 1977 г. впервые стал доступен простой и надежный метод скрининга 21-гидроксилазной недостаточности, основанный на исследовании 17 - гидроксипрогестерона радиоиммунным методом [18]. Первый пилотный проект неонатального скрининга был осуществлен на Аляске в популяции эскимосов, отличающейся высокой частотой данной патологии. По результатам данного проекта, частота 21 - гидроксилазной недостаточности среди эскимосов Аляски составила 1:280 новорожденных и в настоящее время остается самой высокой частотой данной патологии в мире [18].

В 1980-е гг. началась новая эра в изучении адреногенитального синдрома, связанная с успехами молекулярной генетики. Были клонированы гены, кодирующие ферменты стероидогенеза, и разработана

методика молекулярной диагностики для всех форм ВДКН. Неожиданностью оказалось отсутствие мутаций в гене *CYP11A1* у пациентов с липоидной гиперплазией надпочечников. Дальнейшие исследования доказали, что в большинстве случаев к липоидной гиперплазии надпочечников приводит дефект STAR-протеина, обеспечивающего транспорт холестерина на внутреннюю мембрану митохондрий, где он становится доступен для воздействия фермента 11 $\alpha$ -гидроксилазы [18].

В последнее десятилетие основные усилия врачей были направлены на оптимизацию терапии адреногенитального синдрома, длительное катамнестическое наблюдение выявило осложнения и недостатки стандартных схем терапии. В дополнение к глюкокортикоидной терапии было предложено использование препаратов гормона роста в сочетании с пролонгированными аналогами люлиберина с целью улучшения ростового прогноза пациентов [19]. В стадии клинической апробации находятся новые глюкокортикоидные препараты с измененными фармакодинамическими характеристиками [20].

В настоящее время принято выделять 5 вариантов ВДКН:

1. дефицит StAR-протеина (липоидная гиперплазия коры надпочечников, синдром Прадера);
2. дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (3 $\beta$ -HSD);
3. дефицит P450c17 (17 $\alpha$ -гидроксилазы/C17,20-лиазы; синдром Биглиери);
4. дефицит P450c11 (11-гидроксилазы).
5. дефицит P450c21 (21-гидроксилазы) [1].

Дефицит StAR-протеина (недостаточность 20,22 десмолазы) — редкая и наиболее тяжелая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников, характеризующаяся поражением биосинтеза всех классов стероидов как в надпочечниках, так и в гонадах, что приводит к выраженной минерало- и глюкокортикоидной недостаточности у детей обоего пола с первых дней жизни. Дефект StAR-протеина на первых этапах развития заболевания

приводит к выраженному, но не тотальному поражению стероидной секреции. Болезнь обычно проявляется у новорожденных тяжелой надпочечниковой недостаточностью. Поскольку стероидогенез в половых железах нарушен, дети с генетическим мужским полом обычно имеют женский фенотип, хотя иногда отмечается легкая вирилизация. Почти всегда отмечается задержка полового развития [6,17].

Дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназы. 3β-гидроксистероиддегидрогеназа – это микросомальный ферментный комплекс включающий 3β-окси-дельта<sup>5</sup>-стероиддегидрогеназу и дельта<sup>5</sup> → дельта<sup>4</sup>-изомеразу. Этот комплекс превращает прегненолон в прогестерон, 17-гидроксипрегненолон в 17-гидроксипрогестерон и дегидроэпиандростерон — в андростендион. В надпочечниках и половых железах присутствует 3β-гидроксистероиддегидрогеназа типа II, а в трофобласте и жировой ткани — 3β-гидроксистероиддегидрогеназа типа I. Главную роль в стероидогенезе играет фермент типа II. Его недостаточность приводит к снижению синтеза кортизола, альдостерона, а также половых гормонов, образующихся дистальнее дегидроэпиандростерона. У большинства детей с недостаточностью 3β-гидроксистероиддегидрогеназы наблюдается синдром потери соли. В то же время у некоторых больных экскреция альдостерона не нарушена. У больных мальчиков имеются нарушения половой дифференцировки: от мужского фенотипа с гипоспадией — до почти нормального женского фенотипа (это указывает на вариабельность ферментных дефектов в яичках). Вторичные половые признаки могут развиваться нормально, но обычно отмечается гинекомастия. Описана недостаточность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы с нарушением синтеза C<sub>21</sub>-стероидов, но без нарушений синтеза C<sub>19</sub>-стероидов [17].

Недостаточность 17α-гидроксилазы. 17α-гидроксилаза — это микросомальный фермент, катализирующий 2 типа реакций:

а. Превращение прегненолона и прогестерона соответственно в 17-гидроксиpregненолон и 17-гидроксипрогестерон (17-гидроксилазная активность).

б. Превращение 17-гидроксиpregненолона и 17-гидрокси прогестерона соответственно в дегидроэпиандростерон и андростендион (17,20-лиазная активность) (Рис 1).

Единственный ген 17альфа-гидроксилазы (CYP17), расположенный на 10-й хромосоме, экспрессируется как в надпочечниках, так и в яичках. Поскольку при клиническом обследовании трудно разграничить нарушения 17-гидроксилазной и 17,20-лиазной активности, все варианты заболевания традиционно описывают как недостаточность 17альфа-гидроксилазы. Из-за дефицита кортизола усиливается секреция АКТГ, что приводит к избыточной секреции 11-дезоксикортикостерона. В результате возникают гипокалиемия и артериальная гипертония. У больных женского пола наблюдается также задержка полового развития, а у больных мужского пола — мужской псевдогермафродитизм. Если заболевание не было выявлено в неонатальном периоде, дети с генетическим мужским полом обычно воспитываются как девочки, так как у них имеются фенотипически нормальные наружные женские половые органы и слепо заканчивающееся влагалище, а яички остаются в брюшной полости или в паховых каналах. Однако у новорожденных с генетическим мужским полом встречаются и наружные половые органы промежуточного типа, что позволяет воспитывать их как мальчиков. У некоторых новорожденных имеется артериальная гипертония. И у мужчин, и у женщин уменьшено или отсутствует подмышечное и лобковое оволосение [17].

Недостаточность 11бета-гидроксилазы. Среди описанных случаев врожденной гиперплазии коры надпочечников 5—8% приходится на долю недостаточности 11бета-гидроксилазы. Этот дефект встречается примерно у 1 из 100 000 новорожденных белой расы. 11бета-гидроксилаза — это

митохондриальный фермент, который обладает сильной 11-гидроксилазной и умеренной 18-гидроксилазной активностью. При недостаточности 11β-гидроксилазы нарушено превращение 11-дезоксикортизола в кортизол и 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон. Как и при недостаточности 21-гидроксилазы, происходит избыточная секреция надпочечниковых андрогенов, которая обуславливает внутриутробную вирилизацию у девочек и постнатальную вирилизацию у девочек и мальчиков. Это заболевание часто сопровождается артериальной гипертонией, которую считают результатом гиперсекреции 11-дезоксикортикостерона, задержки натрия и воды и возрастания ОЦК. Может наблюдаться гипокалиемия. Лечение глюкокортикоидами тормозит избыточную секрецию кортикостероидов, правильное лечение может обеспечить нормальный рост, нормальное половое развитие и фертильность [17].

Стероидогенез в коре надпочечников приведен в Рис.1. (см. Приложение). Главные продукты стероидогенеза обозначены жирным шрифтом. Первостепенные метаболические пути показаны сплошными толстыми стрелками, второстепенные — сплошными тонкими стрелками. Пунктирные стрелки обозначают действие минералокортикоидов и глюкокортикоидов. CYP11A1 — 20,22-десмолаза, CYP11B1 — 11β-гидроксилаза, CYP11B2 — 18-гидроксилаза, CYP17 — 17α-гидроксилаза, CYP19 — ароматаза, CYP21 — 21-гидроксилаза, 3β-HSD — 3β-гидрокси-стероиддегидрогеназа, 11β-HSD — 11β-гидрокси-стероиддегидрогеназа, 17β-HSD — 17β-гидрокси-стероиддегидрогеназа [24].

### **1.3. Распространённость и данные неонатального скрининга по ВДКН дефект 21 гидроксилазы.**

Распространенность различных форм неодинакова. Более 90 % всех случаев приходится на дефицит CYP21. Фермент 21 – гидроксилаза

(P450c21) относится к группе микросомальных цитохромов P450. P450c21 участвует в превращении прогестерона и 17-гидроксиprogестерона в дезоксикортикостерон и 11-дезоксикортизол соответственно. При дефиците CYP21 нарушается синтез глюкокортикоидов и минералокортикоидов в коре надпочечников. Дефицит кортизола ведет к гиперпродукции АКТГ гипофизом и как следствие к развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению предшественников кортизола – 17-гидростипрогестерона и андрогенов, синтез которых происходит без участия 21-гидроксилазы [1].

Ген, кодирующий 21-гидроксилазу (CYP21), локализован на коротком плече хромосомы 6 и дублируется его псевдогеном (CYP21P), нефункциональным. Эти гены частично перекрываются, образуя так называемую полигенную область. Псевдоген P450c21A отличается от функционального гена тремя точечными мутациями, каждая из которых препятствует образованию мРНК активной 21-гидроксилазы. Синтезированная при транскрипции псевдогена мРНК принимает участие в регуляции экспрессии функционального P450c21B-гена. Генетические повреждения, вызывающие дефицит 21-гидроксилазы, включают крупные делеции, крупные или небольшие конверсии и (наиболее часто) точечные мутации [3].

Обнаружена связь определенных аллелей HLA с определенными формами врожденной гиперплазии коры надпочечников. Анализ генотипа HLA позволяет рассчитать риск врожденной гиперплазии коры надпочечников у членов семей, в которых проявляется это заболевание. Если родственник полностью идентичен больному по аллелям HLA, у него также должен проявляться дефект 21-гидроксилазы. Если родственник гаплоидентичен больному по аллелям HLA (т. е. несет только один ген, определяющий развитие врожденной гиперплазии коры надпочечников), то он является гетерозиготным носителем дефекта

(болезнь не развивается или протекает в стертой форме). Родственник, не имеющий одинаковых аллелей с больным, является, очевидно, здоровым гомозиготным носителем нормальных генов CYP21. Предсказания риска и степени тяжести врожденной гиперплазии коры надпочечников по генотипу HLA подтверждаются гормональными исследованиями. Например, у гетерозиготных носителей дефектного гена CYP21В уровень 17-гидроксипрогестерона после стимуляции АКТГ возрастает примерно до 1000 нг%, тогда как среди населения или у родственников, гомозиготных по нормальному гену CYP21В, он возрастает всего до 250 нг% [17].

Данный синдром имеет достаточно широкий диапазон клинических проявлений и подразделяется на 3 основные формы: наиболее тяжелая сольтеряющая (дефицит кортизола и альдостерона), простая вирильная (классическая, дефицит кортизола) и неклассическая (поздно проявляющаяся) [4].

Наиболее распространенный гормональный маркер дефицита 21-гидроксилазы — повышенный уровень 17-гидроксипрогестерона в сыворотке или амниотической жидкости (при пренатальной диагностике) [4]. Степень повышения этого стероида определяется формой ВДКН: при классической форме его уровень возрастает в десятки раз, при неклассической — может быть в пределах физиологических колебаний, и только проба с АКТГ сопровождается значительно повышенным выбросом этого соединения [4.7].

В большинстве развитых стран проводится тотальный скрининг всех родившихся на ВДКН, хотя в США он осуществляется только в 36 штатах. В настоящее время отработана эффективная консервативная терапия новорожденных с ВДКН производными гидрокортизона, которая обеспечивает снятие всех клинических симптомов болезни и нормальное развитие ребенка с сохранением полноценной репродуктивной функции. В случае отсутствия скрининга раннего

выявления болезни происходит дальнейшее нарастание вирилизации, нарушение полового и соматического развития ребенка [11].

Неонатальный скрининг представляет собой программу массового обследования новорожденных с целью максимально раннего выявления наследственных нарушений обмена веществ. Критерием выбора заболеваний, подлежащих скринингу, является предоставление возможности новорожденному ребенку избежать в зависимости от заболевания смерти в раннем возрасте, тяжелой умственной отсталости, инвалидности в результате тяжелой соматической патологии [13].

К настоящему времени публикации результатов неонатального скрининга на адреногенитальный синдром в регионах России немногочисленны. Алгоритм оценки результатов неонатального скрининга на 17 ОН представлен в России на основе анализа данных скрининговых программ, выполняемых в США, Швеции, Швейцарии, Италии в соответствии с общими рекомендациями Рабочей группы Европейского общества педиатров-эндокринологов в 2001 году [1,11,13,16,]. Пороговый уровень (Cutoff) 17 ОН, который зависит от массы тела новорожденного ребенка и срока гестации, по данным европейских лабораторий составляет от 30 до 90 нмоль/л в разных странах.

Изучение пренатального стресса человека в неблагоприятных условиях Европейского Севера показало, что у плодов с высоким риском развития перинатальной патологии развивается стрессорная реакция, в которую вовлекаются звенья эндокринно-иммунного комплекса. Распространенность случаев течения беременности с высоким риском перинатальной патологии в условиях высоких широт, превышает аналогичный уровень в среднеширотных регионах страны. Наиболее чувствительными к факторам пренатального стресса являются

вилочковая железа и надпочечники, что сочетается с нарушениями темпов структурно-функционального становления этих органов. Влияние адаптивных изменений надпочечников, характерных для плодов и новорожденных «северян» по сравнению со среднеширотной нормой, на уровень 17 ОН не изучено [13].

Методика проведения неонатального скрининга недостаточности 21 – ОН была предложена в 1977г. Pung и соавт. и основана на определении уровня 17 – ОН на фильтровальной бумаге на сухом пятне крови, взятой из пятки новорожденного через 48- 72 ч после рождения. К 1991 г. Программа неонатального скрининга на ВДКН была внедрена в 29 странах мира, что позволило выявить распространенность недостаточности 21 – ОН в различных популяциях. Одним из условий успешного проведения скрининга является разработка лабораторией осуществляющей программу скрининга, собственных нормативных стандартов уровня 17 – ОН для детей, рожденных в разные сроки гестации, с различной массой тела. Это позволяет сократить количество ложноположительных результатов, поскольку недоношенные и маловесные дети имеют уровень 17- ОНР, значительно превышающий показатели у детей, рожденных в срок и с нормальной массой тела [16].

Уровень 17- ОНР в кровяном пятне у здорового ребенка не должен превышать 38 нмоль/л. Однако его концентрация, кроме специфичности используемых антител, еще в большей степени определяется следующими объективными факторами: днем взятия крови после рождения (обычно 2—5-й); преждевременными родами; массой тела при рождении; течением беременности, тяжестью родов; стрессовыми ситуациями.

Все названные факторы активируют стероидогенез в надпочечниках и сопровождаются большим выбросом 17-гидроксиprogестерона в кровяное русло, что и обуславливает его определение в кровяном пятне в больших концентрациях и тем самым создает трудноразрешимую проблему

ложноположительных результатов. Все попытки ее преодолеть другими методами иммуноанализа не увенчались успехом [11].

Методы пренатальной диагностики врожденной гиперплазии коры надпочечников. Пренатальная диагностика недостаточности 21-гидроксилазы может быть проведена в I триместре путем генотипирования аллелей HLA или анализа ДНК из клеток ворсин хориона, а также путем определения 17-гидроксипрогестерона и андростендиона в пробах околоплодных вод, получаемых при исследовании ворсин хориона. Во II триместре диагноз может быть установлен по результатам определения гормонов в околоплодных водах, HLA-генотипирования и молекулярно-генетического анализа ДНК клеток из околоплодных вод. В околоплодных водах можно определять не только 17-гидроксипрогестерон и андростендион, но и 11-дезоксикортизол. Это повышает ценность исследования, особенно при пренатальной диагностике простой вирилизующей формы врожденной гиперплазии коры надпочечников [17].

Во многих странах мира согласно проведенному скринингу по наиболее часто встречающемуся дефициту фермента 21-гидроксилазы (в 95% случаев) установлена заболеваемость этой формы патологии ВДКН, которая в классическом варианте встречается в общей популяции у 1 на 14199 новорожденных. В США заболеваемость составляет 1 на 15 000 новорожденных, на Аляске этот показатель составляет 1 на 280, в Швейцарии 1 на 37 220 новорожденных детей [11].

Изучение когорты детей с ВДКН в Великобритании показало, что смертность среди них была в три раза выше [15].

Согласно московскому регистру детей с классическими формами 21 – гидроксилазной недостаточности ее распространенность в московской популяции составила 5,8 на 100 000 детского населения, при этом 80,3% детей имели сольтерющую форму заболевания и 19,7% - вирильную; соотношение жен/муж составило 1:0,83 [12].

По результатам неонатального скрининга в Тюменской области частота классических форм дефицита 21 – ОН в тюменской популяции составила 1 случай на 10 005 новорожденных. (было исследовано 20 011 новорожденных, доля охвата составила 98,9%) [16].

В Архангельской области распространенность классических форм ВДКН составила 7,2 случая на 100 000 детского населения. Частота ВДКН у новорожденных составила 1:5 934 [13].

Частота неклассической формы ВДКН также различается в зависимости от мощности дизайна проведенных работ: в большинстве стран среди населения белой расы частота составляет 1:2000 (0,05%) [8], в некоторых этнических группах достигает 3,7% [6,7]; в странах с высоким уровнем диагностики — до 1:300 (0,33%) [8].

#### **1.4. Клинические проявления, принципы лечения.**

Клинические проявления весьма вариабельны. Классический вариант 21-гидроксилазной недостаточности приводит к выраженной гиперандрогении, формирующейся еще внутриутробно. Предполагается, что активная вирилизация плода начинается с 20-25 недели гестации, когда формируется влияние АКТГ на эмбриональный надпочечник и начинает синтезироваться кортизол. Внутриутробная гиперандрогения приводит к активной вирилизации наружных гениталий. К моменту рождения наружные гениталии девочки имеют бисексуальное строение: клитор гипертрофирован, отмечается различной степени выраженности сращение скротолабиального шва. В некоторых случаях внутриутробная андрогенизация настолько выражена, что наружные гениталии практически соответствуют мужским, и девочка ошибочно регистрируется и воспитывается как мальчик. Варианты различной степени вирилизации наружных гениталий ранжируются на 5 степеней (Prader) 1-я степень вирилизации - гипертрофия клитора и нормальный вход во влагалище. 2-я степень вирилизации - гипертрофия клитора и частичное сращение больших половых губ (высокая задняя спайка). 3-я степень вирилизации -

клитор гипертрофирован и сформирована его головка, сращение половых губ формирует урогенитальный синус - единое мочеполовое отверстие у основания клитора. 4-5 степень вирилизации - гипертрофированный клитор напоминает нормальный половой член, однако, имеется его искривление (фиксация к промежности), урогенитальный синус открывается на стволе или головке полового члена (пинеальная уретра) [1,5,6].

Ребенок, рожденный с бисексуальным строением наружных гениталий, должен быть немедленно осмотрен педиатром-эндокринологом и педиатром-урологом, имеющих опыт диагностики и ведения больных с ВДКН. При первичном осмотре основной задачей является определить, пальпируются ли гонады в области расщепленной мошонки (больших половых губ) или по ходу пахового канала. Пальпируемые гонады расцениваются как тестикулы. Их наличие позволяет исключить дефицит 21-гидроксилазы. Дифференциальный диагноз в этом случае проводится между дисгенезией тестикул и различными формами ложного мужского гермафродитизма. Проводится ультразвуковое исследование органов малого таза. Наличие матки и пальпируемых гонад свидетельствует о дисгенезии тестикул (редко о истинном гермафродитизме). Отсутствие матки при пальпируемых гонадах свидетельствует о ложном мужском гермафродитизме. Отсутствие пальпируемых гонад у ребенка с бисексуальным строением наружных гениталий значительно повышает вероятность 21-гидроксилазного дефицита. В этом случае необходимо немедленное гормональное обследование. Основным критерием гормональной диагностики 21-гидроксилазной недостаточности является повышение уровня 17-ОНП в сыворотке крови. Содержание 17-ОНП при классических формах заболевания в десятки и сотни раз превышает нормативные для возраста ребенка показатели. При сольтеряющей форме заболевания средний уровень 17ОНП в период новорожденности превышает 300 нмоль/л, у детей с вирильной формой уровень 17ОНП

несколько ниже, но превышает 100 нмоль/л. У недоношенных детей, детей, перенесших тяжелую родовую травму, рожденных с низким весом при нормальных сроках гестации уровень 17ОНР может быть повышенным при отсутствии дефицита 21-гидроксилазы. В этих случаях рекомендуется кратное определение уровня 17ОНР (2-3-4 раза с интервалом 5-7 дней). Снижение уровня 17ОНР в динамике позволяет исключить 21-гидроксилазную недостаточность. Определение уровня 17-ОНР показано всем новорожденным детям, имеющим anomальное строение гениталий при отсутствии пальпируемых тестикулов. Параллельно проводится кариотипирование. Выявление кариотипа 46XX у ребенка с бисексуальным строением наружных гениталий с 95% вероятностью свидетельствует о наличии 21-гидроксилазной недостаточности. Высокий уровень 17-ОНР окончательно подтверждает диагноз. Развитие сольтеряющего криза при дефиците 21-гидроксилазы редко наблюдается у новорожденных и детей первых 7 дней жизни. До получения гормональных данных, подтверждающих или исключающих 21-гидроксилазную недостаточность, всем детям имеющим anomальное строение гениталий при отсутствии пальпируемых тестикулов необходимо проводить мониторинг уровня электролитов в крови. Нарастание уровня К и снижение уровня Na, сопровождающиеся клиническими проявлениями сольтеряющего синдрома у ребенка с бисексуальным строением гениталий, следует рассматривать как проявление дефицита 21-гидроксилазы и немедленно назначать терапию, не дожидаясь результатов гормонального анализа. Наличие 21-гидроксилазного дефицита у новорожденных мальчиков возможно заподозрить лишь при наличии сольтеряющего синдрома. При появлении таких симптомов, как плохая прибавка в весе, обильные срыгивания, жидкий стул, нарастающая дегидратация, необходимо немедленное определение электролитов крови. При выявлении гиперкалиемии, гипонатриемии и нарастающей дегидратации всем новорожденным

мальчикам необходимо проводить определение 17-ОНП. Простая вирильная форма заболевания у мальчиков в первый год жизни практически не диагностируется. Наличие заболевания может быть заподозрено на основании симптомов преждевременного полового оволосения, опережения линейного роста и темпов костного созревания. Эти симптомы обычно выявляются к 3-5 годам. К моменту постановки диагноза у мальчиков имеется уже значительное опережение костного возраста, что определяет плохой ростовой прогноз у этих пациентов. Критерием диагностики является повышенный уровень 17ОНП. Всем детям с диагностированным на основании клинических и гормональных данных дефицитом 21-гидроксилазы необходимо проведение молекулярно-генетического анализа гена CYP21. У 90% пациентов встречается одна из 12 наиболее частых мутаций в гене CYP21, поэтому эффективным, быстрым и экономичным методом молекулярного анализа является аллель-специфическая полимеразная реакция. Исследование мутаций в гене 21 позволит провести дифференциальный диагноз между дефицитом 21-гидроксилазы и 11бета-гидроксилазы - гипертонической формой врожденной дисфункции коры надпочечников, имеющей сходную клиническую картину и сопровождающейся умеренным повышением 17ОНП. Кроме того, наличие мутаций у ребенка и подтверждение гетерозиготного носительства мутантного гена у родителей позволит проводить пренатальную диагностику заболевания при последующих беременностях у матери. [5]

У мальчиков при рождении наружные гениталии соответствуют полу ребенка, может отмечаться небольшое увеличение полового члена. После рождения симптомы андрогенизации нарастают у детей обоего пола. У девочки увеличиваются размеры клитора, отмечается его напряжение. У мальчиков увеличиваются размеры полового члена, появляются эрекции. Следует отметить, что симптомы андрогенизации могут не проявляться в первые 1,5 года жизни ребенка. К 2-3 годам у детей обоего пола

появляются половое оволосение и *acne vulgaris*, грубеет голос, гипертрофируется мускулатура. В первые годы жизни линейный рост детей ускорен, однако степень костной дифференцировки опережает рост, зоны роста закрываются к 9-10 годам [6].

При сольтеряющей форме заболевания (полная потеря активности 21-гидроксилазы) приводит к снижению биосинтеза альдостерона. Что в свою очередь приводит к потере натрия через почки, кишечник, потовые железы. Через 3-4 дня после рождения нарастает гиперкалиемия, спустя несколько дней развивается гипонатриемия и гипернатриурия. Потеря соли приводит к выраженному обезвоживанию, потере веса. Дегидратация усугубляется частыми и массивными рвотами, вызванными гиперкалиемией. При отсутствии терапии может наступить смерть ребенка в результате коллапса и кардиогенного шока [16].

Неклассическая форма ВДКН подразумевает не полную, а частичную потерю активности ферментов, в связи с чем у пациентов отсутствуют признаки вирилизации наружных гениталий и проявления глюкокортикоидной недостаточности. Избыток продукции андрогенов приводит к преждевременному появлению лобкового оволосения, ускорению темпов роста, раннему закрытию зон роста. Это классический ход событий; на практике же единственным проявлением НК-ВДКН может являться бесплодие без каких-либо клинически значимых проявлений гиперандрогении. По данным Н. Escobar-Morrele, доля пациенток с НК-ВДКН среди взрослых женщин в Испании с клиническими симптомами гиперандрогении составляет 2,2%. В Турции, по данным работы 2009 г., доля таких пациенток составляет 2,1%. В более ранних исследованиях (1985) процент НК-ВДКН среди женщин с гиперандрогенией несколько выше — 6% [8].

**Пренатальное лечение недостаточности 21-гидроксилазы.** Описано более 20 случаев пренатального лечения плодов женского пола с недостаточностью 21-гидроксилазы. Примерно в 2/3 случаев удалось

предотвратить или понизить степень вирилизации наружных половых органов [17]. Однако согласно клиническим рекомендациям общества эндокринологов пренатальное лечение ВДКН пока должно рассматриваться как экспериментальная терапия. [41]

Целями пренатального приема дексаметазона является смягчение степени вирилизации половых органов у младенцев женского пола или его устранение, а также устранение необходимости реконструктивной хирургической операции. В ходе одного крупного исследования New MI et al. (2001) с участием 532 беременных женщин, предположительно вынашивающих ребенка в ВДКН, пренатальной терапией была охвачена 281. Дексаметазон в течении всего срока беременности принимали 49 женщин из 105 с подозрением на наличие классической ВДКН у 61 ребенка женского и 44 детей мужского пола. Среди 25 девочек с ВДКН, матери которых принимали дексаметазон до 9-ой недели беременности, у 11 девочек были нормальные женские половые органы, ещё у 11 наблюдалась минимальная степень их вирилизации (1-2 стадии по Прадеру), а у 3 наблюдалась вирилизация половых органов (3 стадия по Прадеру). У 24 девочек, родившихся от матерей, принимавших дексаметазон после 9-ой недели беременности, оценка степени вирилизации половых органов по шкале Прадера в среднем составляла 3,0. Наиболее же вирилизированными половые органы оказались у девочек, родившихся от матерей, не принимавших дексаметазон вовсе (3,75 баллов по шкале Прадера). По заявлению группы авторов «пренатальная терапия значительным образом снижает степень вирилизации или даже способствует её устранению у девочек с ВДКН» и что «эффективность такой терапии составляет 80%» [42]. Рекомендуемая схема лечения. С 5-й недели беременности назначают дексаметазон (максимальная доза 20 мкг/кг/сут в один прием либо по 0,5 мг 2—3 раза в сутки). Пренатальную диагностику и определение генетического пола плода по результатам исследования ворсин хориона проводят в I триместре и, если

плод с генетическим дефектом окажется женского пола, дексаметазон продолжают вводить вплоть до родов. Если пренатальная диагностика в I триместре не удалась, можно продолжить лечение дексаметазоном, а во II триместре провести амниоцентез для пренатальной диагностики путем HLA-генотипирования, молекулярно-генетического анализа и определения кариотипа клеток околоплодных вод. Если плод с генетическим дефектом окажется женского пола, лечение дексаметазоном продолжают до родов [17].

В ходе исследования с опросом 118 респонденток, получавших пренатальную терапию вплоть до родов, было выявлено, что увеличение веса во время беременности у них в среднем составляло на 3,2 кг больше, чем у женщин, такого лечения не получавших ( $P < 0,005$ ). При этом у этих женщин отмечалась повышенная частота возникновения атрофических полос кожи ( $P=0,01$ ) и отёков ( $P=0,02$ ), но не зарегистрировано повышение частоты гипертензии или гестационного диабета [42]. Обзор результатов одного исследования с участием 253 женщин без привлечения контрольной группы показали, что среди жалоб у 9-30%, получавших пренатальную терапию, отмечались легкий желудочный дискомфорт, увеличение веса, резкие перемены настроения, отеки ног и легкая гипертензия, и лишь у 1,5% наблюдались серьёзные осложнения, к числу которых относились возникновение атрофических полос кожи, сильное увеличение веса, гипертензия, поздний токсикоз беременных и гестационный диабет. [43]. Для оценки степени подавления функции надпочечников у плода проводят амниоцентез и определяют уровни 17-гидроксипрогестерона, андростендиона, тестостерона и 21-дезоксикортизола в околоплодных водах, а также уровень эстриола в сыворотке матери. Если уровень эстриола в сыворотке матери резко снижен, можно во второй половине беременности уменьшить дозы дексаметазона, чтобы свести к минимуму его побочные эффекты [17].

**Лечение дефицита 21-гидроксилазы.** Общей целью лечения врожденной дисфункции коры надпочечников является:

- заместить дефицит стероидов, секреция которых снижена в результате ферментативного дефекта;
- снизить уровень стероидов, секреция которых повышена в результате ферментативного дефекта;
- подавить избыточную секрецию АКТГ при минимально эффективных дозах глюкокортикоидов;
- оптимизировать рост больных;
- предотвратить вирилизацию гениталий;
- обеспечить нормальное половое созревание и фертильность.

Основным методом терапии 21-гидроксилазного дефицита является применение глюкокортикоидов, подавляющих гиперсекрецию АКТГ и нормализующих выработку андрогенов надпочечниками. Используются различные медикаментозные препараты, обладающие глюкокортикоидной активностью: преднизолон, кортизон, дексаметазон. Однако эти синтетические аналоги кортизола оказывают негативное влияние на процессы роста, их пролонгированный эффект может быстро привести к симптомам передозировки. Для детей с открытыми зонами роста, особенно младшего возраста, наиболее оптимальными препаратами следует считать таблетированные аналоги гидрокортизона (кортеф, Pharmacia). Первоначальная суточная доза гидрокортизона, необходимая для подавления АКТГ у детей первого года жизни, может достигать 20-25 мг\м<sup>2</sup>. Однако следует избегать длительного применения этих доз у ребенка. В среднем у детей старше 1 года суточная доза гидрокортизона должна составлять 10-15 мг\м<sup>2</sup>. Препарат дается три раза в день в равных дозах. Более высокие дозы гидрокортизона приводят к стойкой задержке роста и другим кушингоидным проявлениям. У детей с зонами роста, близкими к закрытию, следует применять пролонгированные глюкокортикоидные препараты, оказывающие более выраженный АКТГ-

подавляющий эффект. Суточная доза этих препаратов должна соответствовать эквивалентной дозе гидрокортизона 10-15 мг\м<sup>2</sup> в день (преднизолон - 2-4 мг\м<sup>2</sup>, дексаметазон - 0,25-0,35 мг\м<sup>2</sup>). Для максимального подавления секреции АКТГ 1\3 суточной дозы преднизолона назначается в утренние часы и 2\3 дозы - перед сном. Дексаметазон назначается однократно в вечерние часы. Кортизон ацетат может оказывать глюкокортикоидный эффект только при условии дополнительной метаболизации в организме, требующей активности фермента 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа, который осуществляет превращение кортизона в кортизол. Так как этот механизм может быть нарушен или иметь большую индивидуальную вариабельность, применение кортизона ацетата нежелательно [5,6].

При наличии минералокортикоидной недостаточности дополнительно назначаются препараты флюдроксикортизона. Потребность в минералокортикоидах максимальна у детей первого года жизни и составляет 0,1-0,2 мг в сутки. У старших детей доза минералокортикоидов снижается до 0,05- 0,15 мг в сутки. Суточная доза назначается в два приема. Дополнительно вводят в рацион избыточное количество поваренной соли – до 3 г в сутки [6].

Критериями адекватности терапии являются отсутствие клинических симптомов минералокортикоидной недостаточности, а также нормальные показатели артериального давления, ренина плазмы и электролитов крови. При необходимости проводят симптоматическую терапию артериальной гипертензии диуретиками (фуросемид, триампур). Калийсберегающие диуретики (верошпирон), а также ИАПФ противопоказаны. В острый период заболевания используют также инфузионную терапию для коррекции водного и электролитного баланса [25].

Своевременная и правильная терапия глюкокортикоидными препаратами обеспечивает нормальные темпы роста и костного созревания. Передозировка препаратов негативно влияет на рост ребенка:

снижение скорости роста до 4 см в год и менее свидетельствует о хронической передозировке глюкокортикоидов. В процессе терапии не следует добиваться снижения уровня 17- ОП до минимальных нормативных показателей. Более убедительным маркером адекватности терапии при 21- гидроксилазном дефиците следует считать показатель рениновой активности плазмы: недостаточная доза приводит к повышению уровня ренина, избыточная к подавлению рениновой активности. Для детей получающих препараты минералокортикоидов, необходим постоянный контроль уровня калия и натрия в сыворотке крови [6].

При тяжелых интеркуррентных заболеваниях и оперативных вмешательствах следует применять в/м введение гидрокортизона гемисукцината в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в сутки, вводимой в четыре приема. Инъекции следует продолжать до восстановления возможности перорального приема глюкокортикоидов. При развитии сольтеряющего криза рекомендуется в/в введение гидрокортизона с 4-часовым интервалом и дополнительное капельное в/в введение физиологического раствора в количестве 150 мл/кг/сутки. 25% указанного объема жидкости должно быть введено в первые два часа терапии. После улучшения состояния больного и восстановления возможности перорального приема препаратов переходят к стандартной схеме терапии.

При поздней диагностике и лечении у детей обоего пола может манифестировать истинное ППР. Этот феномен особенно часто наблюдается у детей, лечение которых начато при костном возрасте, достигшем пубертатных значений: 11-12 лет у девочек и 13 лет у мальчиков. В этих случаях, несмотря на адекватную терапию глюкокортикоидами у мальчиков прогрессируют симптомы андрогенизации, увеличивается объем яичек, у девочек увеличиваются молочные железы, приходят менструации. При гормональном обследовании выявляется повышение уровня ЛГ в ходе теста с ЛГ-РГ,

свидетельствующее об истинном половом созревании. Инициация истинного ППР может неблагоприятно сказываться на прогнозе роста этих детей, поэтому после гормонального подтверждения активации гонадотропной функции следует решать вопрос о дополнительном назначении аналогов люлиберина [6].

У девочек с выраженной вирилизацией наружных гениталий необходима хирургическая коррекция. В 2006 г. на Международной конференции, посвященной интерсексуальным проблемам, организованной совместно Европейским и Американским обществами детских эндокринологов, были приняты основные положения по ведению и хирургической коррекции больных с нарушениями формирования пола [22]. Согласно этому положению, феминизирующая пластика заключается в редуccionной фаллопластике (редуccionная клиторопластика), должна проводиться в возрасте 3-6 месяцев и может сочетаться с вагинопластикой [21].

Анализ результатов усовершенствованного метода коррекции гипертрофированного клитора показал, что данная операция является органосохраняющей, так как эректильная головка остается нетронутой и чувствительной в связи с сохранением сосудисто-нервного пучка. При этом чувствительные к андрогенам кавернозные тела полностью резецируются [21].

Половая принадлежность и операции на гениталиях остаются спорным вопросом, когда речь идет об интерсексуальных пациентах. Хирургическое формирование наружных половых органов по женскому типу может значительно осложнить осознание гендерной принадлежности пациентов в последующем. Имеются сообщения о гендерной дисфории у пациентов, которым были сформированы внешние гениталии по женскому типу в младенчестве на основании исключительно анатомических данных [21,23]. Такая гендерная дисфория может возникнуть вследствие андрогенного воздействия на головной мозг еще в

эмбриональном периоде. Тем не менее, судить об истинных причинах дисфории у интерсексуальных пациентов сложно. Для таких пациентов существует 2 основных принципа: 1) ранняя генитальная реконструкция с соответствующим определением половой принадлежности и 2) раннее определение пола пациента с отсроченной операцией. Достоинством генитальной реконструкции в грудном возрасте является не вполне доказанное психологическое преимущество проведения операции до осознания половой принадлежности. Существует также мнение, что в этом возрасте реабилитация после операции происходит быстрее. Преимуществом второго принципа является возможность пациента самому участвовать в принятии решения относительно хирургического вмешательства. Теоретически это может минимизировать проблемы, если пациент в конечном итоге выберет противоположный пол [21].

Хирургическую коррекцию наружных половых органов, согласно Европейскому консенсусу, целесообразно производить при выраженной вирилизации - III-IV степени по Prader. Поскольку эректильная и оргазмическая функция могут быть нарушены при удалении клитора, предпочтительно производить редуционную клиторопластику – резекцию кавернозных тел клитора, с оставлением сосудисто – нервного пучка и головки клитора (вместо удаления клитора). При редуционной пластике клитора желательно производить по возможности интроитопластику (формирование входа во влагалище) при наличии персистирующего уrogenитального синуса [21].

Однако следует учесть психологическое восприятие пола после перенесенной операции. Так как проведение поздней операции может сказаться на психологическом здоровье детей.

Хотя гендерное воспитание нельзя рассматривать как свидетельство неэффективности лечения, большая часть не оперированных девочек с вирилизацией наружных половых органов по Prader 4-5 являются гомо- или бисексуальными по сравнению с населением в целом, что всегда

плохо отражается на их качестве жизни. Исторически сложилось так что некоторая часть этих девочек с рождения идентифицируются как мальчики. Последующее перевоспитание детей с одного пола в другой негативно действует на их половое восприятие, то есть приводит к гендерной дисфории [23]. В основе выборе пола ребенка лежит не только патогенетический характер заболевания, который может реализоваться в достаточно широком диапазоне клинических проявлений, но и возможность гормональной, физиологической, психической адаптации пациента в выбранном поле. Своевременная хирургическая коррекция наружных гениталий и патогенетическая терапия глюкокортикоидными препаратами при 21 – гидроксилазном дефиците создадут все условия для гармоничной адаптации в женском поле [6].

## Выводы к Главе I

Из вышеизложенного следует сказать что, ВДКН или адреногенитальный синдром - группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. Во многих странах мира согласно проведенному скринингу по наиболее часто встречающемуся дефициту фермента 21-гидроксилазы (в 95% случаев) установлена заболеваемость этой формы патологии ВДКН, которая в классическом варианте встречается в общей популяции у 1 на 14199 новорожденных. В США заболеваемость составляет 1 на 15 000 новорожденных, на Аляске этот показатель составляет 1 на 280, в Швейцарии 1 на 37 220 новорожденных детей [11].

При поздней диагностики и лечении у детей обоего пола может манифестировать истинное ППР. Этот феномен особенно часто наблюдается у детей, лечение которых начато при костном возрасте, достигшем пубертатных значений: 11-12 лет у девочек и 13 лет у мальчиков. В этих случаях, несмотря на адекватную терапию глюкокортикоидами у мальчиков прогрессируют симптомы андрогенизации, увеличивается объем яичек, у девочек увеличиваются молочные железы, приходят менструации. При гормональном обследовании выявляется повышение уровня ЛГ в ходе теста с ЛГ-РГ, свидетельствующее об истинном половом созревании. Инициация истинного ППР может неблагоприятно сказываться на прогнозе роста этих детей, поэтому после гормонального подтверждения активации гонадотропной функции следует решать вопрос о дополнительном назначении аналогов люлиберина [6].

ВДКН детского возраста является актуальной и малоизученной болезнью, в следствии которой при поздней диагностике у детей развивается ложное ППР, признаки андрогенизации. В последующем

приводит к раннему закрытию зон роста, что приводит к низкорослости у взрослых. Кроме того, неправильное и несвоевременное лечение детей с ВДКН приводит к нарастанию признаков вирилизации у них, нарушению фертильной а также репродуктивной функции, социальной и психологической дезадаптации у них. Данную патологию должны изучать не только эндокринологи, но также и неонатологи, гинекологи и педиатры. Так как, правильная интерпретация половой принадлежности зависит от неонатологов, последующее наблюдение за детьми проводится педиатрами и очень важно на раннем этапе распознать признаки болезни и оказать в своевременную помощь данным больным. Особенно часто девочки рожденные с увеличенным клитором ошибочно воспитываются мальчиками.

## ГЛАВА II

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Материалы исследования

Диссертационная работа основана на анализе данных полученных в результате:

Обследования детей получавших стационарное лечение в отделении детской эндокринологии и ретроспективного анализа архивных материалов историй болезней в Научно-исследовательском Центре Эндокринологии МЗ РУз.

В работе представлены данные обследования и лечения детей и подростков за период с 2010 по 2013г, а также данные архивных материалов за период с 2002 по 2012 года. В целом количество больных составило 38; 32 архивных историй болезней и 6 детей получавших стационарное лечение. Мальчиков в количестве 12, девочек 26. Возраст больных составил от 1,5 месяцев до 16 лет у мальчиков, от 6 месяцев до 16 лет у девочек.

Таблица 1.

**Распределение пациентов по полу и возрасту.**

Пол	Возраст (лет)	Всего
Мальчики	7,57±1,48	12
Девочки	7,55±0,88	26

Больные получавшие стационарное лечение прошли полное клиническое обследование в отделении детской эндокринологии НИИ Эндокринологии МЗРУз (приложение).

Сведения о каждом больном, а также данные из архивных материалов заносили в специально разработанную анкету, включающую следующие показатели: анамнестические данные; данные антропометрии и половая формула; результаты определения гормонов в крови; данные

инструментального обследования, результаты определения костного возраста с помощью рентгена кисти рук; данные консультаций узких специалистов, а также данные о кариотипирование.

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Клинические методы исследования**

В приложении представлен объем обследования пациентов. Проводилась выкопировка анамнестических данных из архивных материалов, а также сбор анамнеза у детей получавших стационарное лечение. При этом обращали внимание на следующие данные: рост, вес при рождении, родственность брака родителей, наличия ВДКН у ближайших родственников, время и порядок появления жалоб и симптомов заболевания.

Антропометрическое исследование включало определение роста, веса, ИМТ, SDS роста, половая формула.

Рост обследованных измеряли без обуви в положении стоя с точностью до 0,5 см, вес определяли на стандартных весах.

ИМТ вычисляли как отношение массы тела в кг к квадрату длины тела (роста) в м<sup>2</sup>.

SDS роста вычисляли по специальной формуле  $SDS = \frac{x - X}{SD}$ , где  $x$  - рост пациента,  $X$  - средний рост для данного хронологического возраста и пола,  $SD$  - стандартное отклонение для данного хронологического возраста и пола. Данная методика соответствует британским стандартам (J.M. Tanner, H. Goldstein, R.H. Whitehouse, 1970) [27]. Полученные данные сверяли с показателями перцентильных таблиц [26].

Половая формула у девочек включала в себя: оволосение подмышечных впадин - Axillaris (Ax), оволосение лобка - Pubis (P), развитие молочной железы - Mammae (Ma), возраст наступления первой менструации - Menarhis (Me), размеры клитора (см); у мальчиков: оволосение подмышечных впадин - Axillaris (Ax), оволосение лобка - Pubis (P), оволосение лица Facialis (F), размеры полового члена - Penis

(см), объем яичек – Testis (мл, по орхидометру Prader). Все показатели оценивались по стадиям полового развития (Marshall и Tanner) [6].

Ультразвуковое сканирование матки и яичников.

Всем девочкам проводили ультразвуковое сканирование матки и яичников, при котором определяли размеры матки, толщину и структуру эндометрия, размеры яичников и параметры, характеризующие их функциональную активность.

Девочки были осмотрены гинекологом, оценена степень вирилизации наружных гениталий по шкале Prader: 1-я степень вирилизации - гипертрофия клитора и нормальный вход во влагалище; 2-я степень вирилизации - гипертрофия клитора и частичное сращение больших половых губ (высокая задняя спайка); 3-я степень вирилизации - клитор гипертрофирован и сформирована его головка, сращение половых губ формирует урогенитальный синус - единое мочепооловое отверстие у основания клитора; 4-5 степень вирилизации - гипертрофированный клитор напоминает нормальный половой член, однако, имеется его искривление (фиксация к промежности), урогенитальный синус открывается на стволе или головке полового члена (пинеальная уретра) [6].

Всем больным проводилось рентген исследование кисти рук с определением костного возраста в рентген кабинете НИИ Эндокринологии. Была проведена оценка соответствия костного возраста паспортному.

Всем пациентам проведено кариотипирование с определением полового хроматина в НИИ Эндокринологии, а также проконсультированы генетиком.

Все пациенты осмотрены и проконсультированы невропатологом и окулистом.

Данные МРТ гипофиза были получены у 6 больных получавших стационарное лечение и у 16 архивных историй болезней. КТ надпочечников были проведены у 5 больных получавших стационарное

лечение, из архивных материалов данные о КТ надпочечниках получены у 14 больных.

### 2.2.2 Гормональные методы исследования

Взятие крови для исследований гормонального статуса проводилось из локтевой вены утром натощак в пробирки.. Уровень гормонов определялся при помощи радиоиммунологического метода с использованием стандартных наборов IMUNOTECH(Чехия). В качестве нормативных показателей использовались данные лаборатории радиоиммунных исследований (руководитель - к.б.н., Абдурахманова А.М.).

Всем пациентам проводилось определение в периферической крови белковых и стероидных гормонов 17-ОН, Т.

Таблица 2.

#### Нормальные показатели 17 гидроксипрогестерона (нмоль/л) в зависимости от пола и возраста

возраст	Девочки	мальчики
0-1 мес	1,2-6,5	1,2-6,5
1мес- 10 лет	0,09-2,7	0,09-2,7
Стадия пубертата 2	0,3-2,9	0,2-3,5
Стадия пубертата 3	0,3-3,3	0,3-4,1
Стадия пубертата 4	0,5-6,9	0,8-5,4
Взрослые	0,6-8,0	0,8-6,0

Стадии пубертата ранжируются по шкале Tanner, в которой стадия 1 соответствует пребуртатному развитию ребенка и отсутствию вторичных половых признаков, стадия 4-5 соответствует половозрелому статусу. У девочек фиксируются стадии развития молочных желез и вторичного оволосение, у мальчиков вторичное оволосение и размеры полового члена [6].

Исследование тестостерона крови проводилось у всех пациентов радиоиммунологическим методом, нормативные показатели приведены в таблице 3.

Таблица 3.

**Показатели нормы тестостерона крови (нмоль/л)**

<b>возраст</b>	<b>мальчики</b>	<b>девочки</b>
1-5 мес	0.03-6.14	<b>0.03-0.17</b>
6-11 мес	0.07-0.24	0.07-0.17
1-5 лет	0.07- 0.87	0.07-0.35
6-9 лет	0.1-1.04	0.07-0.69
Стадия пубертата 1	0.07-0.8	0.07-0.35
Стадия пубертата 2	0.17-2.43	0.17-1.04
Стадия пубертата 3	0.52-9.72	0.35-1.04
Стадия пубертата 4	3.64-18.91	0.52-1.9
Стадия пубертата 5	9.19-27.76	0.35-1.39
взрослые	8.72-38.17	0.52-2.43

Таблица 4.

**Нормальные показатели 17 КС суточной мочи в зависимости от пола и возраста.**

<b>Возраст</b>	<b>Мальчики (мг/сут)</b>	<b>Девочки (мг/сут)</b>
0-4 года	2	2
4-8 лет	3	3
9-12 лет	1-6	1-6
13-16 лет	3-13	2-8

## Выводы к Главе II

По собранным нами материалам будут изучены и обследованы данные пациенты. В целом количество больных составило 38; 32 архивных историй болезней и 6 детей получавших стационарное лечение. Мальчиков в количестве 12, девочек 26. Возраст больных составил от 1,5 месяцев до 16 лет у мальчиков, от 6 месяцев до 16 лет у девочек. Средний возраст мальчиков составил  $7,57 \pm 1,48$  лет, средний возраст девочек  $7,55 \pm 0,88$ .

Детям и подросткам были проведены клинические и антропометрические исследования которые включали в себя измерения роста, веса и вычисления ИМТ, SDS роста. Объективный осмотр включал в себя оценку стадии полового развития по половой формуле Marshal и Tanner.

Гормональные анализы проводились в лаборатории НИИ Эндокринологии и оценивались по таблицам нормативных показателей согласно возрасту и пола пациентов. Была взята кровь на изучение гормона 17 ОП, тестостерона и суточная моча для изучения 17 КС мочи. Все эти гормоны являются маркерами данной патологии и очень важны для правильной постановки диагноза и последующего мониторинга.

Всем пациентам проводилось кариотипирование для определения генотипической принадлежности и определения полового хроматина. Это обследование также является одним из диагностическим критерием для постановки диагноза включенным в клинические рекомендации общества эндокринологов (Phyllis W Speiser, at all., 2010).

## ГЛАВА III

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### 3.1. Клиническая характеристика детей и подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников

За период с 2002 по 2012г. годы в отделении детской эндокринологии Научно-исследовательского Центра эндокринологии МЗ РУз получили стационарное лечение 38 детей и подростков с диагнозом ВДКН, вирильная форма.

Причинами, по которым родители детей обратились в Центр эндокринологии были клиторомегалия у девочек, увеличение размеров полового члена у мальчиков, избыточный рост волос на лице и теле, появление вторичных половых признаков, низкий рост.

Таблица. 5.

**Данные клинического обследования детей с ВДКН**

Показатели	девочки N=26	мальчики N= 12
Возраст	7,55±0,88	7,57± 1,48
Вес (кг)	27,25±3,19	28,06±4,68
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	17,5±0,77	17,8±1,28
Рост (см)	118,6±4,72	123,32±10,6
SDS роста	-0,58±0,47	0,08±0,55

Возраст обследованных детей колебался в пределах от 0 до 16 лет, составляя в среднем 7,55±0,88 лет у девочек и 7,57± 1,48 лет у мальчиков. Вес обследованных детей был в диапазоне 3 – 64 кг., составляя в среднем 27,25±3,19 кг у девочек и 28,06±4,68 кг у мальчиков. Рост детей колебался в пределах 52 – 162 см, средние показатели составляли 118,6±4,72 см у девочек и 123,32±10,6 см у мальчиков. Индекс массы тела был примерно одинаковым у мальчиков и у девочек.

При несвоевременной диагностики у детей обоего пола наблюдается анаболический эффект андрогенов в виде стремительного роста и развитием мышц в постнатальный период и стремительную дифференцировку костной ткани, эпифизарные щели закрываются, вследствие прекращения роста длинных трубчатых костей. Это ведет к окостенению и раннему закрытию зон роста костей и в последующей низкорослости. [41,44].

Соотношение костного возраста паспортному оценивалось по данным рентгенологического исследования кисти рук с определением костного возраста.

Опережение костного возраста паспортного у 65,3% девочек и 75% мальчиков, отставание костного возраста паспортного отмечено у 27% девочек и 8% мальчиков. Соответствие костного возраста паспортному было у 7,6% девочек и 16,6% мальчиков. (Таб. 6)

Таблица 6.

**Соотношение костного возраста паспортному у девочек и мальчиков.**

	девочки	мальчики
Опережение	17 (65,3%)	9 (75%)
Отставание	7 (27%)	1 (8,3%)
Соответствие	2 (7,6%)	2 (16,6%)

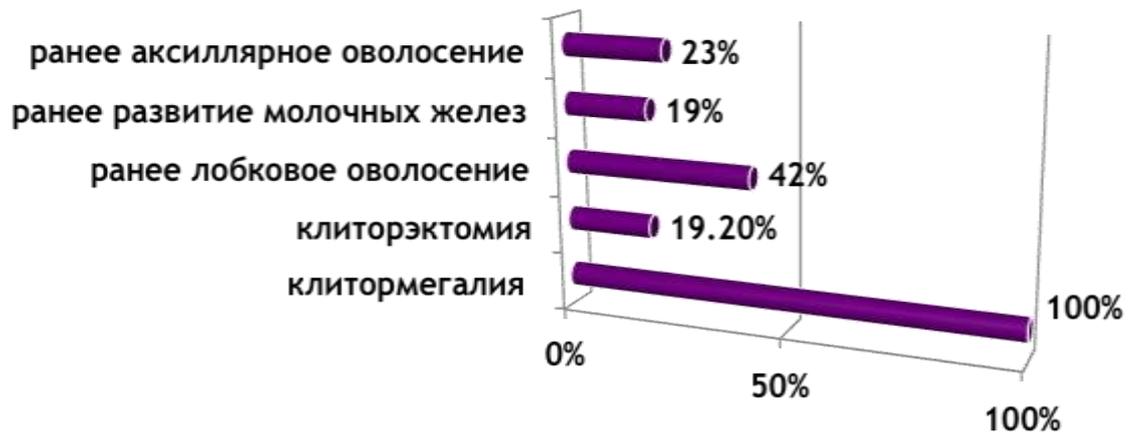
Оценка весо-ростовых показателей при рождении детей с ВДКН указывала на массу тела у девочек 3500 (2900;3600) грамм, мальчиков (3720; 4000) грамм; при этом длина тела была 52 (51;54) см и 53 (52;54) см соответственно. Полученные показатели физического развития новорожденных соответствовали средним перцентильным коридорам, хотя

масса тела приближалась к 75 перцентилю при длине теле- строго соответствующей 50 перцентилю. Как видно из полученных данных имелась уже в периоде внутриутробного развития активное проявление к анаболического эффекта избыточного воздействия андрогенов сетчатой зоны надпочечников.

Наиболее частое проявление вирилизации у девочек – гипертрофия наружных гениталий, которая проявляется в виде увеличения размеров клитора вплоть до бисексуального строения. В некоторых случаях внутриутробная андрогенизация настолько выражена, что наружные гениталии практически соответствуют мужским. Степень вирилизации наружных гениталий оценивали по Prader, при котором учитывался размер клитора и наличие уrogenитального синуса [16,23].

При осмотре гинекологом оценивалась степень вирилизации гениталий у девочек. Гипертрофия клитора отмечалась у всех исследованных девочек 100% (26). Из них у 15%(4) девочек степень вирилизации соответствовала Prader 1 при которой отмечается гипертрофия клитора при нормальном входе во влагалище, у 46%(12) отмечалась гипертрофия клитора и частичное сращение больших половых губ (высокая задняя спайка) что соответствует степени вирилизации 2 по Prader, у 26%(7) степень вирилизации соответствовала Prader 3, т.е. отмечалось сращение половых губ формулировано в единое мочепооловое отверстие – уrogenитальный синус. У 11%(3) исследованных девочек гипертрофированный клитор напоминал нормальный половой член, что соответствовало степени вирилизации по Prader 4-5.

Оценка проявления вирилизации проводилась по половой формуле. Появление редких пигментированных волос в области подмышечной впадины и лобка у девочек в возрасте ранее чем 10,5-11 лет оценивается как проявление ранних вторичных половых признаков. Среди исследованных девочек ранее аксиллярное оволосение отмечалось у 23%(6) и ранее лобковое оволосение у 42% (11) (Рис. 1).



**Рис.1. Клиническая характеристика вирилизации у девочек с ВДКН**

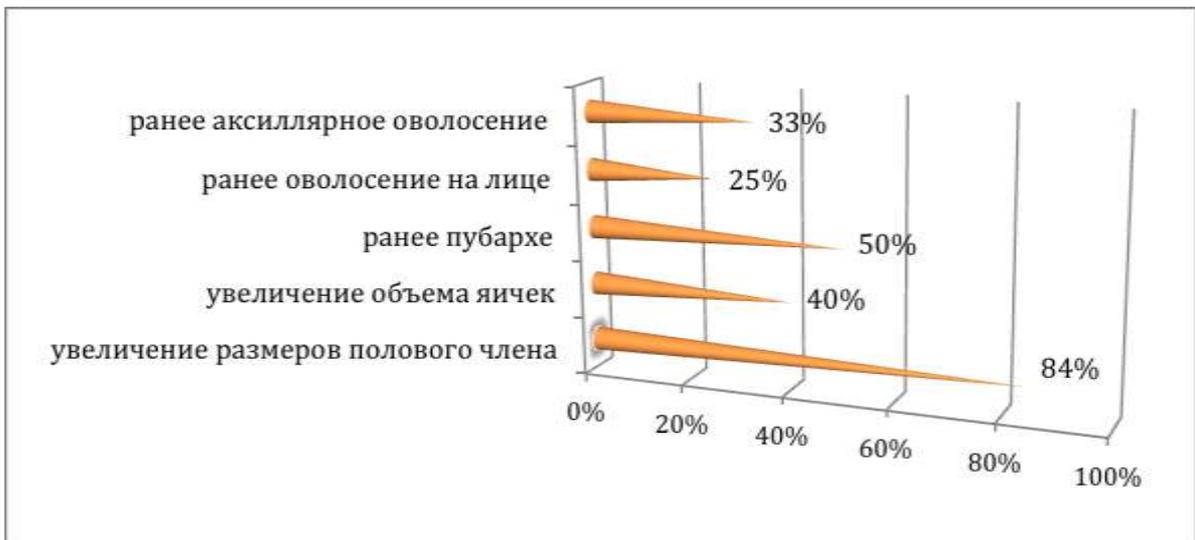
Вирилизация у мальчиков проявляется незначительным увеличением полового члена при рождении, а в последующем появлением эрекции, увеличением объема тестикул, появлением ранних вторичных половых признаков.

Оценка проявления вирилизации проводилась по поллой формуле.

Увеличение размеров полового члена у мальчиков в допубертатном периоде отмечалось у 84% (10), при этом размеры колебались в пределах от 1,5 – 12 см.

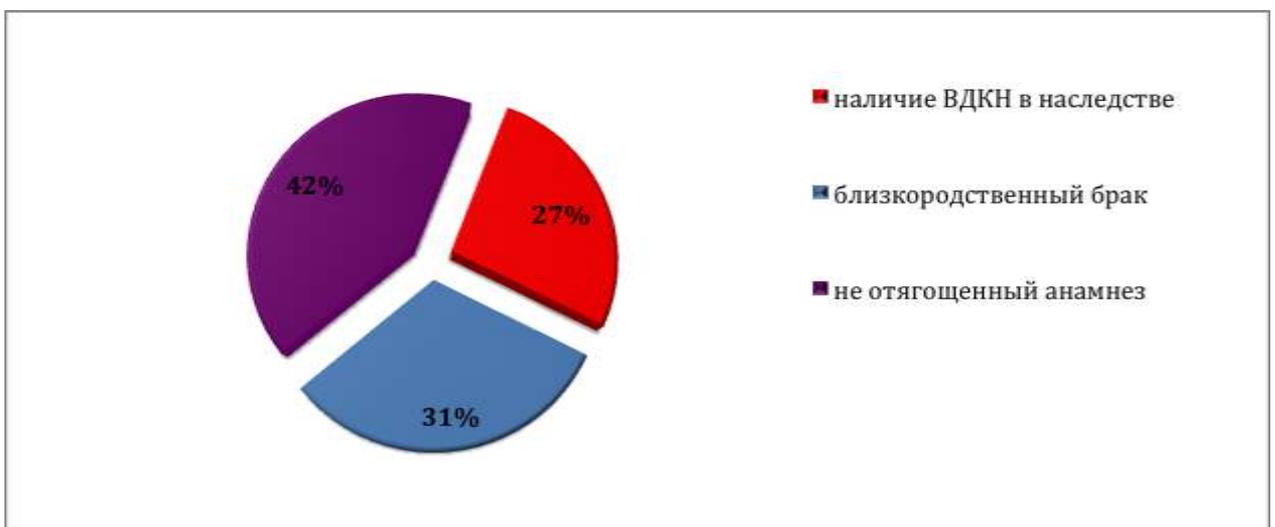
Появления редких пигментированных волос в области подмышечной впадины и наличие пушковых волос на лице в возрасте ранее чем 11,5-12 лет у мальчиков оценивается как ранее проявление вторичных половых признаков. [6]. У исследованных нами мальчиков ранее аксиллярное оволосение отмечалось у 33% (4) и ранее оволосение на лице у 25% (3).

Рост редких пигментированных волос вокруг основания полового члена в возрасте ранее чем 11 лет оценивается как ранее наступление пубархе. Среди исследованных нами мальчиков ранее пубархе было отмечено у 50% (6). Увеличение объема яичек отмечалось у 40% (5). (Рис. 2)



**Рис. 2. Клиническая характеристика половых признаков у мальчиков.**

Близкородственный брак родителей, а также наличие ВДКН любой формы у братьев и сестер является одним из фактором риска рождения последующих детей с эндокринопатиями и в частности с ВДКН. Вероятность того, что у родного брата или сестры больного ВДКН обнаружится то же заболевание, составляет 25%, а того, что они могут быть бессимптомными носителями- 50% [41]. Наследственная отягощенность по ВДКН зафиксирована у 27%, близкородственный брак родителей был у 31% исследованных детей. (Рис. 3)



**Рис. 3. Наследственная отягощенность по ВДКН**

### 3.2 Характеристика гормональных изменений детей и подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников

Основным критерием гормональной диагностики 21-гидроксилазной недостаточности является повышение уровня 17-ОП в сыворотке крови. Содержание 17- ОП при классических формах заболевания более чем в 10 раз превышает нормативные для возраста ребенка показатели [6,14,21,33].

Анализ полученных результатов гормонального исследования выявил, что содержание 17-ОП в крови у девочек больных ВДКН колебалось от 2,9 до 15,6 нмоль/л и в среднем составило  $7,97 \pm 0,66$  нмоль/л, что достоверно ( $p < 0,01$ ) превышало соответствующий показатель нормы во всех возрастных группах. У обследованных мальчиков уровень 17 ОП крови колебался от 5,6 до 21,0 нмоль/л в среднем показатель составил  $11,2 \pm 1,54$  нмоль/л, что достоверно превышало показатель нормы. Уровень 17-ОП крови соответствующий нормальным показателям был зафиксирован только у одного пациента в возрасте 16 лет (5,6 нмоль/л) (Таб. 7) .

Таблица 7.

#### Уровень 17 ОП (нмоль/л) крови у девочек и мальчиков

возраст	мальчики, n=12	девочки, n=26
1 месяц- 10 лет	$14,64 \pm 0,88$ (n 8)	$6,7 \pm 0,78$ (n 19)
11-12 лет	$6,8 \pm 0,62$ (n 2)	$8,8 \pm 0,44$ (n 2)
13-14 лет	$8,8 \pm 0,08$ (n 1)	$9,9 \pm 0,12$ (n 3)
15-16 лет	$5,6 \pm 0,53$ (n 1)	$14 \pm 0,09$ (n 2)

Интересные данные были получены при изучении тестостерона крови. У обследованных девочек уровень тестостерона был в пределах от 0,2 до 4,7 нмоль/л и в среднем составил  $2,38 \pm 0,28$  нмоль/л, что является достоверно высоким показателем по сравнению с нормальными

показателями в данной возрастной популяции. (Рис.4-5). Что является следствием длительной гиперандрогении у девочек. Так как 21-гидроксилазная недостаточность приводит к выраженной гиперандрогении, формирующейся еще внутриутробно. Активная вирилизация начинается с 20-25 недели гестации, когда формируется влияние АКТГ на эмбриональный надпочечник и начинает синтезироваться кортизол. Внутриутробная гиперандрогения нарастает при рождении и приводит к повышению тестостерона в сыворотке крови, что наиболее драматично у девочек.

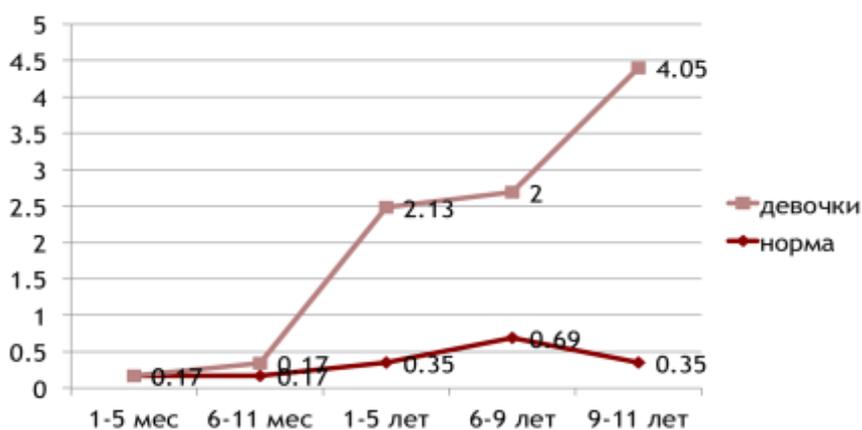


Рис. 4. Показатели тестостерона крови у девочек допубертатного возраста

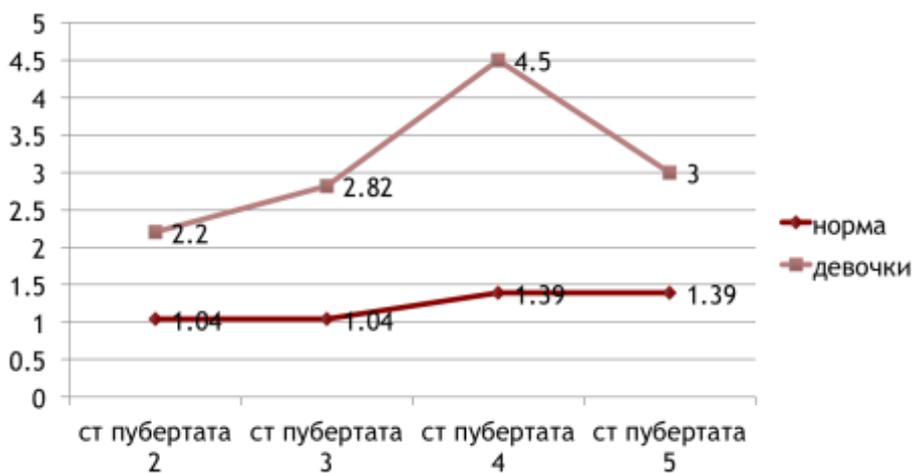


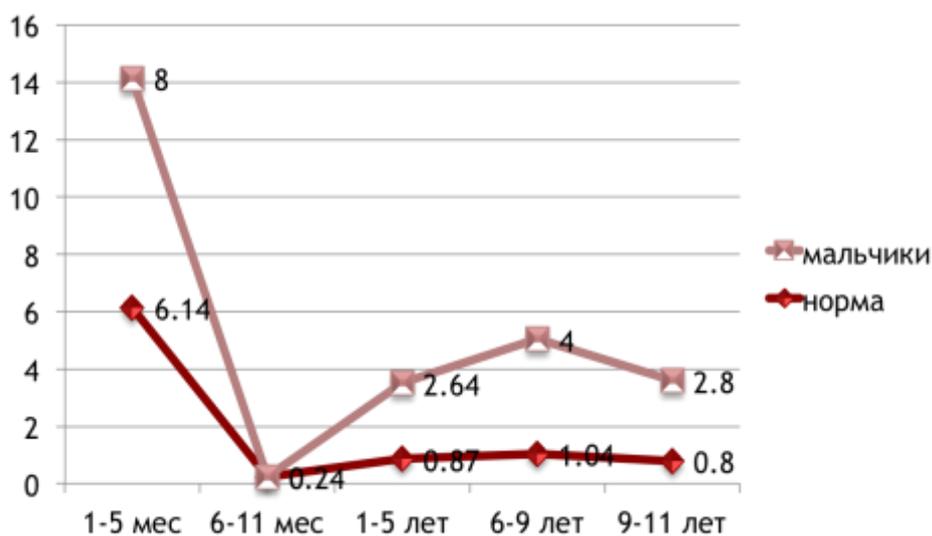
Рис. 5. Показатели тестостерона крови у девочек пубертатного возраста

У исследованных мальчиков в возрасте до 11 лет уровень тестостерона колебался от 1 до 24,5 нмоль/л в среднем составил  $6,62 \pm 0,22$  нмоль/л, что являлось достоверно высоким показателем по сравнению с нормальными показателями данной возрастной категории. (Рис. 6). Достаточно широкий диапазон колебаний показателей тестостерона крови и степени андрогенизации у детей с дефицитом 21 гидроксилазы имеет значительные индивидуальные колебания даже у больных сибсов в одной семье с одинаковым генетическим дефектом. Это может быть связано с индивидуальными особенностями метаболизма предшественников андрогенов и различием активности рецепторов андрогенов у конкретного пациента [15,17]. Доказано, что при поздней диагностике и лечении 21 гидроксилазной недостаточности у детей обоего пола может манифестировать ППП. Этот феномен особенно часто наблюдается у детей, диагностированных при костном возрасте достигших пубертатных значений: у мальчиков до 13 лет. В этих случаях у мальчиков прогрессируют симптомы андрогенизации, увеличивается объем яичек и размеры полового члена, а при гормональном обследовании выявляется повышение уровня тестостерона [6,12].

А у мальчиков в возрасте старше 11 лет показатели тестостерона крови колебались в пределах от 2 до 4,1 нмоль/л в среднем составил  $2,7 \pm 0,56$  нмоль/л (Рис. 7). Что достоверно ниже нормативных показателей уровня тестостерона крови у подростков данной возрастной категории. Доказано, что у мальчиков пубертатного возраста происходит дозозависимое снижение уровня тестостерона в сыворотке крови по сравнению с возрастным контролем, что, по видимому, связано с подавлением секреции гипоталамического гонадотропин - релизинг гормона, а также с непосредственным влиянием ГКС на продукцию тестостерона в яичках [28,36].

Как видно из полученных данных уровень тестостерона крови был значительно повышен у мальчиков в допубертатном возрасте, что

свидетельствует о наступлении ППР у них и значительно ниже в пубертатном возрасте, что является причиной длительного приема ГКС.



**Рис. 6. Показатели тестостерона крови у мальчиков допубертатного возраста.**



**Рис. 7. Показатели тестостерона крови у мальчиков пубертатного возраста.**

Одним из диагностическим маркером ВДКН является определение 17 КС в суточной моче. При исследовании у девочек было отмечено повышение концентрации во всех возрастных группах (Рис. 8). Показатели колебались в пределах от 0,2 до 38,4 мг/сут, в среднем составило

9,14±0,22мг/сут. У мальчиков концентрация 17 КС в суточной моче колебалась в пределах от 1,4 до 38 мг/сут, в среднем составило 15,9 ±6,5мг/сут (Рис. 9). Таким образом как видно из показателей 17 КС суточной мочи был повышен у всех исследованных больных.

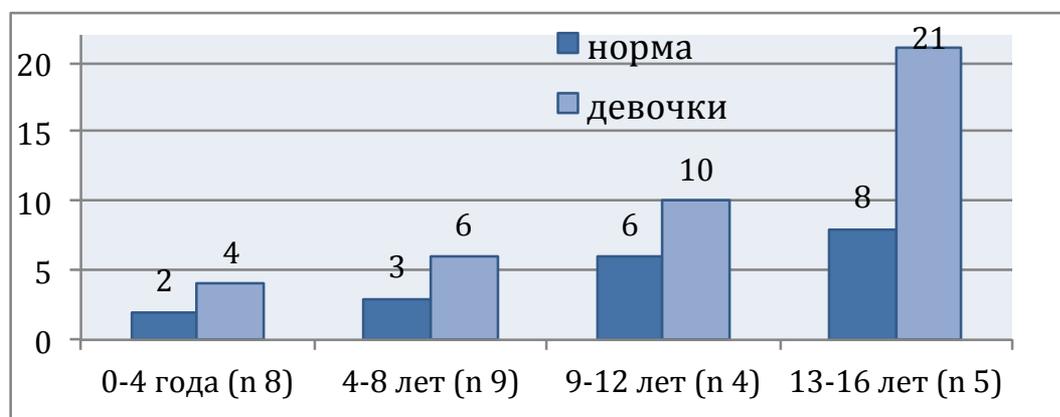


Рис. 8. Показатели 17 КС мочи (мг/сут) у девочек

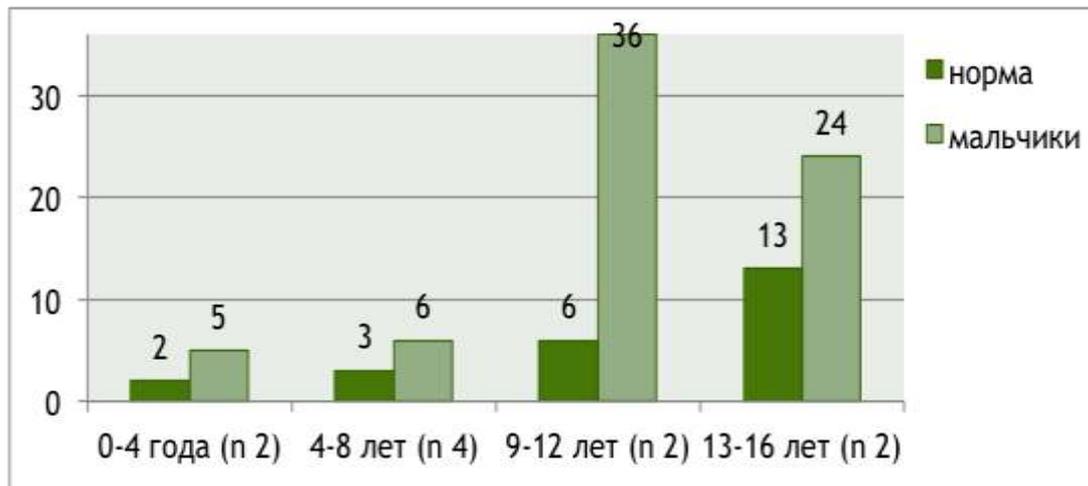


Рис. 9. Показатели 17 КС (мг/сут) мочи у мальчиков

### 3.3. Результаты инструментальных исследований

УЗИ органов малого таза проводилось у всех девочек. При проведении эхографии определяли размеры матки, яичников, их объем, толщину эндометрия. У 5 (19,2%) из обследованных нами девочек яичники не визуализировались. У большинства объем яичников был в пределах

нормы , составляя в среднем  $4,3 \pm 1,2 \text{ см}^3$ . У 11 (42,3%) больных размеры длины матки составляли от 8 до 48 мм, ширина матки от 4 до 32 мм, что меньше этого показателя в популяции. У 8 (30%) больных матка была визуализирована в виде мышечного тяжа, в среднем общая длина и ширина соответственно  $11,6 \pm 0,8 \text{ мм}$  и  $7,7 \pm 1,1 \text{ мм}$ . У небольшого числа больных 7 (26,9%) размеры матки были в пределах нормы. (Таб. 8)

Высокая распространённость доброкачественных опухолей надпочечников выявляется при компьютерной томографии взрослых больных с ВДКН, в особенности среди тех, кто получает неадекватное лечение глюкокортикоидами. В ходе исследований карциномы надпочечников у взрослых больных с ВДКН выявляются редко, при этом есть сведения лишь о двух случаях этой опухоли у детей с ВДКН. Однако, при КТ надпочечников они сохраняют свою треугольную форму, что свидетельствует о гиперпластическом, а не опухолевом процессе [41,44]. При нашем исследовании КТ надпочечников было проведено 50%(19) детям с ВДКН, гиперплазия надпочечников выявлена у 13 из них. МРТ гипофиза было проведено у 58%(22), микроаденома гипофиза была выявлена у 2 из них. Полученные нами результаты подтверждают данные зарубежных авторов о том, что гиперплазия надпочечников при ВДКН является следствием длительного действия АКТГ, и не может быть связана с наличием микроаденомы гипофиза [36,51].

Результаты кариотипирования были следующими: 46XX – женский кариотип у 27; 46 XY – мужской кариотип у 11; 46 XX/45 XO – кариотип синдрома Дауна был выявлен у 1 пациента. Таким образом, при исследовании кариотипа, было выявлено у фенотипически воспитанного мальчика определялся женский кариотип (Таб. 8)

Таблица 8.

**Данные инструментальных исследований**

Исследование	Всего n(%)	Выявлено	Количество
МРТ гипофиза	22 (57,8%)	Микроаденома	2
КТ надпочечников	19 (50%)	гиперплазия	13
УЗИ органов малого таза (девочек)	26 (100%)	Матка в виде мышечного тяжа	8
Генотипирование	38 (100%)	46 XX	27
		46 XY	11
		46 XX/45 XO	1

### Выводы к Главе III

Среди просмотренных нами историй болезней и обследованных детей ВДКН чаще диагностирован у девочек (в 2,1 раза). У мальчиков диагностика вирильной формы ВДКН является сложной виду отсутствия объективной клинической симптоматики в младенческом возрасте.

Показатели SDS роста составляли у девочек -0,58, у мальчиков 0,08. Костный возраст опережал паспортный у 68% пациентов. Отмечалось ранее закрытие зон роста, увеличение линейного роста в допубертатном возрасте, с последующей остановкой и уменьшением конечного роста в пубертате.

При изучении анамнестических данных наследственная отягощенность по ВДКН зафиксирована у 27%, близкородственный брак родителей был у 31% исследованных детей.

Клиитормегалия зафиксирована у всех (100%) девочек из них у 5 (19,2%) была произведена клииторэктомия. У девочек раннее аксилярное (23%) и лобковое оволосение (42%). У мальчиков: увеличение размеров полового члена (84%) и объема яичек (40%), раннее аксилярное оволосение (33%) и раннее пубархе (50%), раннее оволосение на лице (25%). Что соответствует литературным данным о наступлении ложного преждевременного полового развития у мальчиков и вирилизации у девочек.

Уровень 17 – ОП у девочек и мальчиков были повышены во всех возрастных группах, что в среднем составило  $7,97 \pm 0,66$  нмоль/л. Показатели тестостерона также были повышены у девочек во всех возрастных категориях, что указывает на высокую степень андрогенизации, у мальчиков показатели были заметно ниже в период пубертата, среднем составил  $2,7 \pm 0,56$  нмоль/л. Показатели 17 КС суточной мочи колебались в пределах от 0,2 до 38,4 мг/сут, в среднем составило  $9,14 \pm 0,22$  мг/сут. У мальчиков концентрация 17 КС в суточной моче колебалось в пределах от 1,4 до 38 мг/сут, в среднем составило  $15,9 \pm 6,5$  мг/сут.

Кариотипирование было проведено у 38 пациентов, выявлено 27 девочек (46XX) и 11 мальчиков (46 XY). 1 мальчик генотипически оказался девочкой.

При УЗИ исследовании матки у 5 (19,2%) девочек яичники не визуализировались. У большинства объем яичников был в пределах нормы, составляя в среднем  $4,3 \pm 1,2 \text{ см}^3$ . У 11 (42,3%) больных размеры матки были меньше показателя в данной возрастной популяции. У 8 (30%) больных матка была визуализирована в виде мышечного тяжа, в среднем общая длина и ширина соответственно  $11,6 \pm 0,8 \text{ мм}$  и  $7,7 \pm 1,1 \text{ мм}$ . У небольшого числа больных 7 (26,9%) размеры матки были в пределах нормы.

При нашем исследовании КТ надпочечников было проведено 50%(19) детям с ВДКН, гиперплазия надпочечников выявлена у 13 из них. МРТ гипофиза было проведено у 58%(22), микроаденома гипофиза была выявлена у 2 из них. Полученные нами результаты подтверждают данные зарубежных авторов о том, что гиперплазия надпочечников при ВДКН является следствием длительного действия АКТГ, и не может быть связана с наличием микроаденомы гипофиза.

Таким образом, ранняя диагностика и своевременное лечение детей и подростков с ВДКН приводит к оптимизации ростового прогноза, уменьшению признаков ПППР у мальчиков и вирилизации у девочек. Контроль за основными гормональными маркерами 17 ОП и тестостерона в сыворотке крови приводит к улучшению качества жизни и фертильности у детей обоего пола в будущем.

Возможности пренатальной диагностики позволит родителям имеющих детей с любой формой ВДКН планировать последующие беременности, а также проводить пренатальное лечение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первое описание пациента с данным синдромом относится к середине XIX века. В 1865 г. итальянский анатом Luigi De Creschio описал пациента мужского пола, который умер при явлениях «адинамии и рвоты», при вскрытии у него были обнаружены внутренние женские половые органы [18]. Уже в конце XIX века была выявлена взаимосвязь женского псевдогермафродитизма с гиперплазией надпочечников. В начале XX века появились сообщения о связи преждевременного полового развития у мальчиков с гиперплазией, или объемными образованиями надпочечников. Сочетание в одной семье девочек с гермафродитизмом и мальчиков с преждевременным половым развитием позволило ряду авторов предположить единую врожденную причину данных состояний. В 1912 г. A. Gallais впервые ввел термин адреногенитальный синдром [18].

В отечественной литературе О.В. Верещинский в 1924 г. впервые обобщил 12 случаев надпочечно-полового синдрома. В работах 1920—1930-х гг. одного из основателей советской педиатрии В.И. Молчанова и выдающегося патолога И.В. Давыдовского имеются попытки объяснить причину адреногенитального синдрома.

Наиболее распространенный гормональный маркер дефицита 21-гидроксилазы — повышенный уровень 17-гидроксипрогестерона в сыворотке или амниотической жидкости (при пренатальной диагностике) [4]. Степень повышения этого стероида определяется формой ВДКН: при классической форме его уровень возрастает в десятки раз, при неклассической — может быть в пределах физиологических колебаний, и только проба с АКТГ сопровождается значительно повышенным выбросом этого соединения [4.7].

В большинстве развитых стран проводится тотальный скрининг всех родившихся на ВДКН, хотя в США он осуществляется только в 36 штатах. В США заболеваемость составляет 1 на 15 000 новорожденных, на

Аляске этот показатель составляет 1 на 280, в Швейцарии 1 на 37 220 новорожденных детей [11].

Классический вариант 21 – гидроксилазной недостаточности приводит к выраженной гиперандрогении, формирующейся еще внутриутробно. К моменту рождения наружные гениталии девочки имеют бисексуальное строение: клитор гипертрофирован, отмечается различной степени выраженности сращение скротолабиального шва. В некоторых случаях андрогенизация настолько выражена, что наружные гениталии практически соответствуют мужским, и девочка ошибочно регистрируется и воспитывается как мальчик. У мальчиков при рождении наружные гениталии соответствуют полу ребенка, может отмечаться небольшое увеличение полового члена.

При нашем исследовании распределение детей по полу было следующим: общее количество детей 38; из них 26 девочек и 12 мальчиков. При проведении кариотипирования данных детей женский кариотип (46XX) был выявлен у 27; мужской кариотип (46XY) был выявлен у 11 детей. Что является подтверждением того, что при высокой степени андрогенизации у девочек половые органы соответствуют мужским. В нашем случае ребенок генетически оказавшийся девочкой в течении 2х лет ошибочно воспитывался мальчиком.

После рождения симптомы андрогенизации нарастают у детей обоего пола. У девочек увеличиваются размеры клитора, отмечается его напряжение. У мальчиков увеличиваются размеры полового члена, появляются эрекции. У детей обоего пола к 1-2 годам появляется половое оволосение, грубеет голос, гипертрофируется мускулатура. В первые годы жизни линейный рост детей ускорен, однако степень костной дифференцировки опережает рост, зоны роста закрываются к 9-10 годам [6,11,12].

При поздней диагностики и лечении у детей обоего пола может манифестировать истинное ППР. Этот феномен особенно часто

наблюдается у детей, лечение которых начато при костном возрасте, достигшем пубертатных значений: 11-12 лет у девочек и 13 лет у мальчиков. В этих случаях, несмотря на адекватную терапию глюкокортикоидами у мальчиков прогрессируют симптомы андрогенизации, увеличивается объем яичек, у девочек увеличиваются молочные железы, приходят менструации. При гормональном обследовании выявляется повышение уровня ЛГ в ходе теста с ЛГ-РГ, свидетельствующее об истинном половом созревании. Инициация истинного ППР может неблагоприятно сказываться на прогнозе роста этих детей, поэтому после гормонального подтверждения активации гонадотропной функции следует решать вопрос о дополнительном назначении аналогов люлиберина [6].

У исследованных нами детей выявлено увеличение размеров клитора у всех девочек (100%). У мальчиков было выявлено увеличение размеров полового члена (84%) и объема яичек (40%). У детей обоего пола выявлено ранее половое оволосение: у 42% девочек и у 50% мальчиков. Также отмечалось ранее аксилярное оволосение как у девочек (23%) так и у мальчиков (33%). Эти данные соответствуют зарубежным литературным данным о наступлении ложного преждевременного полового развития у детей с ВДКН.

Степень дифференцировки костной ткани мы исследовали с помощью рентгена кисти рук определяя при этом костный возраст. опережение костного возраста паспортного у 17 (65,3%) девочек и 9 (75%) мальчиков, отставание костного возраста паспортного отмечено у 7 (27%) девочек и 1 (8%) мальчиков. Соответствие костного возраста паспортному было у 2 (7,6%) девочек и 2 (16,6%) мальчиков. Отмечалось ранее закрытие зон роста, увеличение линейного роста в допубертатном возрасте, с последующей остановкой и уменьшением конечного роста в пубертате.

Ребенок, рожденный с бисексуальным строением наружных гениталий, должен быть немедленно осмотрен педиатром-эндокринологом

и педиатром-урологом, имеющих опыт диагностики и ведения больных с ВДКН. При первичном осмотре основной задачей является определить, пальпируются ли гонады в области расщепленной мошонки (больших половых губ) или по ходу пахового канала. Пальпируемые гонады расцениваются как тестикулы. Их наличие позволяет исключить дефицит 21-гидроксилазы. Отсутствие пальпируемых гонад у ребенка с бисексуальным строением наружных гениталий значительно повышает вероятность 21-гидроксилазного дефицита. В этом случае необходимо гормональное обследование. Основным критерием гормональной диагностики 21-гидроксилазной недостаточности является повышение уровня 17-ОП в сыворотке крови [11,12,28].

У исследованных нами детей повышение уровня 17-ОП крови было выявлено у всех детей. При этом средние показатели у девочек колебались от 2,9 до 15,6 нмоль/л и в среднем составляли  $7,97 \pm 0,66$  нмоль/л. У обследованных мальчиков уровень 17 ОП крови колебался от 5,6 до 21,0 нмоль/л в среднем показатель составил  $11,2 \pm 1,54$  нмоль/л, что достоверно превышало показатель нормы. Уровень 17-ОП крови соответствующий нормальным показателям был зафиксирован только у одного пациента в возрасте 16 лет (5,6 нмоль/л).

Кроме показателей 17 ОП крови у детей с ВДКН следует изучить показатели тестостерона крови так как этот гормон является показателем степени андрогенизации у девочек и показателем наступления ППР у мальчиков. При изучении тестостерона крови у исследованных детей были получены интересные данные. У обследованных девочек уровень тестостерона был в пределах от 0,2 до 4,7 нмоль/л и в среднем составил  $2,38 \pm 0,28$  нмоль/л, что является достоверно высоким показателем по сравнению с нормальными показателями в данной возрастной популяции. Что является следствием длительной гиперандрогении у девочек.

У исследованных мальчиков в возрасте до 11 лет уровень тестостерона колебался от 1 до 24,5 нмоль/л в среднем составил  $6,62 \pm 0,22$

нмоль/л, что являлось достоверно высоким показателем по сравнению с нормальными показателями данной возрастной категории. Доказано, что при поздней диагностики и лечении 21 гидроксилазной недостаточности у детей обоего пола может манифестировать ППР. Этот феномен особенно часто наблюдается у детей, диагностированных при костном возрасте достигших пубертатных значений: у мальчиков до 13 лет. В этих случаях у мальчиков прогрессируют симптомы андрогенизации, увеличивается объем яичек и размеры полового члена, а при гормональном обследовании выявляется повышение уровня тестостерона [6,12]. А у мальчиков в возрасте старше 11 лет то есть пубертатного возраста, показатели тестостерона крови колебались в пределах от 2 до 4,1 нмоль/л в среднем составил  $2,7 \pm 0,56$  нмоль/л. Что достоверно ниже нормативных показателей уровня тестостерона крови у подростков данной возрастной категории. Доказано, что у мальчиков пубертатного возраста происходит дозозависимое снижение уровня тестостерона в сыворотке крови по сравнению с возрастным контролем, что, по видимому, связано с подавлением секреции гипоталамического гонадотропин - рилизинг гормона, а также с непосредственным влиянием ГКС на продукцию тестостерона в яичках [28,36].

Как видно из полученных данных уровень тестостерона крови был значительно повышен у мальчиков в допубертатном возрасте, что свидетельствует о наступлении ППР у них и значительно ниже в пубертатном возрасте, что является причиной длительного приема ГКС.

Высокая распространённость доброкачественных опухолей надпочечников выявляется при компьютерной томографии взрослых больных с ВДКН, в особенности среди тех, кто получает неадекватное лечение глюкокортикоидами. В ходе исследований карциномы надпочечников у взрослых больных с ВДКН выявляются редко, при этом есть сведения лишь о двух случаях этой опухоли у детей с ВДКН. Однако, при КТ надпочечников они сохраняют свою треугольную форму, что

свидетельствует о гиперпластическом, а не опухолевом процессе [41,44]. При нашем исследовании КТ надпочечников было проведено 50%(19) детям с ВДКН, гиперплазия надпочечников выявлена у 13 из них. МРТ гипофиза было проведено у 58%(22), микроаденома гипофиза была выявлена у 2 из них. Полученные нами результаты подтверждают данные зарубежных авторов о том, что гиперплазия надпочечников при ВДКН является следствием длительного действия АКТГ, и не может быть связана с наличием микроаденомы гипофиза.

Согласно литературным данным у девочек чаще всего размеры матки и яичников уменьшены, яичники с явлениями поликистоза [6,12,44]. Мы провели УЗИ исследования матки и яичников. При проведении эхографии определяли размеры матки, яичников, их объем, толщину эндометрия. Были выявлены следующие изменения: У 5 (19,2%) из обследованных нами девочек яичники не визуализировались. У большинства объем яичников был в пределах нормы, составляя в среднем  $4,3 \pm 1,2$  см<sup>3</sup>. У 11 (42,3%) больных размеры длины матки составляли от 8 до 48 мм, ширина матки от 4 до 32 мм, что меньше этого показателя в популяции. У 8 (30%) больных матка была визуализирована в виде мышечного тяжа, в среднем общая длина и ширина  $11,6 \pm 0,8$  мм и  $7,7 \pm 1,1$  мм соответственно. У небольшого числа больных 7 (26,9%) размеры матки были в пределах нормы. Как видно из полученных нами результатов, у большинства девочек матка была либо меньше нормативных показателей либо визуализировалась в виде мышечного тяжа, что тоже является отклонением от нормальных показателей.

## Выводы

1. За период с 2002 по 2012 года в РСНПМЦ Эндокринологии выявлено 38 случаев заболевания ВДКН (дефицит 21 гидроксилазы) среди детей и подростков. Количество генетических девочек составило 71,1% (27/38), генетических мальчиков 28,9% (11/38). Соотношение девочек и мальчиков составило 2,4:1.

2. Наиболее характерные клинические и эндокринологические проявления врожденной дисфункции коры надпочечников (дефицит 21 гидроксилазы) у девочек: клитормегалия (100%), раннее аксилярное (23%) и лобковое оволосение (42%). У мальчиков: увеличение размеров полового члена (84%) и объема яичек (40%), раннее аксилярное оволосение (33%) и раннее пубархе (50%), раннее оволосение на лице (25%). Из антропометрических показателей наиболее характерными являются: опережение костного возраста по отношению к паспортному у 65,3% девочек и 9% мальчиков.

3. Гормональные изменения наиболее характерные для ВДКН является увеличение уровня 17 - ОП и тестостерона крови, а также увеличение показателей 17 КС суточной мочи. Уровни 17-ОП крови и 17 КС суточной мочи, которые являются маркерами ВДКН были повышены у всех в среднем на 10 нмоль/л в среднем у девочек составлял  $7,97 \pm 0,66$  нмоль/л, у мальчиков уровень 17 - ОП крови в среднем составил  $11,2 \pm 1,54$  нмоль/л. Тестостерон крови у девочек был повышен во всех возрастных группах в среднем составляя  $2,38 \pm 0,28$  нмоль/л, что является следствием вирилизации и длительной гиперандрогении. Тестостерон крови был повышен у мальчиков в допубертатном возрасте, что также является следствием гиперандрогенного состояния. Однако, у мальчиков пубертатного возраста происходит снижение уровня тестостерона в сыворотке крови по сравнению с возрастным контролем, что связано с подавлением секреции ГРГ, а также с непосредственным влиянием ГКС на продукцию тестостерона в яичках.

### **Практические рекомендации.**

1. Диагностику ВДКН основывать по следующим данным клинического обследования: увеличение размеров клитора (без пальпируемых тестикул) при рождении у генетических девочек; преждевременного увеличение размеров полового члена и объема яичек у мальчиков; ускорение линейного роста и костной дифференцировки у детей обоего пола.

2. Лабораторную и инструментальную диагностику ВДКН проводить определением: 17 – ОП, тестостерона в сыворотке крови и 17-КС суточной мочи; кариотипирование с определением полового хроматина; УЗИ исследование органов малого таза; КТ исследование надпочечников.

3. Женщинам имеющих детей с ВДКН при последующей беременности рекомендуется проводить пренатальную диагностику методом определения 17-гидроксипрогестерона в пробах околоплодных вод.

4. Введение неонатального скрининга на ВДКН, основанного на определении уровня 17 – ОН на фильтровальной бумаге на сухом пятне крови, взятой из пятки новорожденного через 48- 72 ч после рождения.

### **Список опубликованных работ:**

Тезисы:

1. «Анализ гормонального статуса у детей и подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников» Абдуллаева А.Р., Ахмедова Ш.У. Сборник тезисов для резидентов магистратуры и клинических ординаторов ТашПМИ, 2010г.
2. «Анализ показателей роста и костного возраста у детей и подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников» Абдуллаева А.Р., Ахмедова Ш.У. Сборник тезисов X научной практической конференции магистров и клинических ординаторов ТашПМИ, 2012г стр. 20

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

### **I. Произведения Президента Республики Узбекистан И.А. Каримова.**

1. Каримов И.А. Доклад Президента Республики Узбекистан на заседании Каб.Мин, посвященной итогам социально-экономическому развитию страны в 2009 году и важнейшим приоритетам экономического прогноза на 2010 год. 29.01.2010
2. Каримов И.А. Выступление Президента Республики Узбекистан на открытии международного симпозиума « Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: « Здоровая мать-здоровый ребенок». 2 декабрь 2011 год.

### **II. Основная литература.**

3. Брук Г.Д. Чарльз, Браун С. Розалинд, перевод под редакцией Петерковой В.А. Руководство по детской эндокринологии. «Гэотар Медиа» , 2009г
4. Дедов И.И., Калинченко Н.Ю. Молекулярный анализ гена CYP21 у пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21- гидроксилазы // Пробл. Эндокринологии, 2004- №4-с3-6.
5. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М: Колор Ит Студио 2002.
6. Ипатова О. Е. Неонатальный скрининг на адреногенитальный синдром в Архангельской области: клинико-лабораторная интерпретация результатов: Архангельск -2009. Автореф. дис...д-ра мед. наук- Архангельск, 2009-13 с
7. Карева М.А., Ораова Е.М. Адреногенитальный синдром: прошлое, настоящее и будущее // Пробл. Эндокринологии, 2011- №1-с 66-70.
8. Макиян З.Н., Уварова Е.В., Григоренко Ю.П. Вариант феминизирующей пластики у девочек с вирилизацией наружных половых органов // Репродуктивное здоровье детей и подростков

2010- №6-с 51-56.

9. Lin-Su K., Vogiatzi M.G., Marshall I. et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2005. - Vol. 90, N 6. - P. 3318-3325.
10. Pang SY, Wallace MA, Hofman L et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics 1988;81:866-74.
11. Verma S., Vanryzin C., Sinaii N. et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed- and extended – release hydrocortisone (Chronocort) vs. Conventional hydrocortisone (Cortef) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. Clin. Endocrinolol (Oxford).- 2010 Vol. 72, N 4. - P. 441-447.

### **III. Дополнительная литература.**

12. Адамян Л.В., Курило Л.Ф. и др. Систематизация нозологических форм аномалий женских половых органов // Пробл. Репрод., 2010- №3-с 10-14.
13. Богданова П.С., Карева М.А. Синдром гиперандрогении у девочек пубертатного возраста // Пробл. Эндокринологии, 2010- №6-с48-53.
14. Брук Г.Д. Чарльз, Браун С. Розалинд, перевод под редакцией Петерковой В.А. Руководство по детской эндокринологии. «Гэотар Медиа», 2009г.
15. Гончаров Н.П. Скрининг новорожденных на выявление врожденной дисфункции коры надпочечников (Аналитическая справка) // Пробл. Эндокринологии, 2008- №2-с49-50.
16. Гончаров Н.П., Колесникова Г.С. Биохимические маркеры врожденной дисфункцией коры надпочечников и нарушений стероидогенеза // Пробл. Эндокринологии, 2007- №1-с30-33.
17. Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве (руководство для врачей) - М:

- МЕД пресс-информ., 2004. - 416с.
18. Гус А.И., Серов В.Н., Назаренко Т.А. Современные принципы ультразвуковой, клинической и лабораторной диагностики синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) // Гинекология.-2002.- Т.4-№2.-С 36-39.
  19. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев Г.Г. Эндокринология: Учебник.- М.: Медицина, 2000 стр 58-62
  20. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. «Литерра» Москва 2011.
  21. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М: Колор Ит Студио 2002.
  22. Десягин В.М., Тониян К.А., Мясникова С.В. Клинические аспекты ультразвукового исследования малого таза у девочек и девушек-подростков. // Гинекология №6 2010-12 стр 22-29
  23. Ипатова О. Е. Неонатальный скрининг на адреногенитальный синдром в Архангельской области: клиничко-лабораторная интерпретация результатов: Архангельск -2009. Автореф. дис...д-ра мед. наук- Архангельск, 2009-13 с.
  24. Исмаилов С.И., Хайдарова Ф.А., Музафарова С.А. Синдром гиперандрогенемии. Методические рекомендации. Ташкент 2012, с 33-42.
  25. Иммунология репродукции : теоретические и клинические аспекты Под ред. Козлова И.Г. СПб.: ЭЛБИ СПб.- 2007.-179 с.
  26. Калинин С.Ю. Транссексуализм (возможности гормональной терапии) М., 2006 – 192с.
  27. Капелюшник Н.Л., Мальцева Л.И., Идиятуллина Э.Р., Зефирова Т.П. Рациональный подход к лечению СПКЯ / // Информационный журнал по акушерству и гинекологии. - 2001. - N.4. -С.24-25.
  28. Карпова Е.А., Андреева Е.Н., Пищулин А.А. Эффективность применения метформина при синдроме поликистозных яичников //

- Российский конгресс по гинекологической эндокринологии и менопаузе: Программа и сборник тезисов. - М, 2004. - С.22.
- 29.Кетлинский С.А.,Симбирцев А.С. Цитокины СПб.: Фолиант- 2008.- 552с.
- 30.Колесникова Г.С. Биохимическая характеристика стероидогенеза у больных при различных нарушениях гормональной функции коры надпочечников : Автореф. дис....д-ра мед. наук. – М, 1997.-38 с.
- 31.Корнеева И.Е. Аспекты заместительной гормональной терапии у женщин репродуктивного возраста: Клиническая лекция М., 2003. - 25 с.
- 32.Карева М.А., Ораова Е.М. Аденогенитальный синдром: прошлое, настоящее и будущее // Пробл. Эндокринологии, 2011- №1-с 66-70.
- 33.Копылова И.В., Карева М.А., Глыбина Т.М. Менструальная функция и размеры матки у девочек подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников. // Пробл.Эндокринологии 2012, №4 с.28-29
34. Кравец Е.Б. Клинические лекции по детской эндокринологии. «Тандем АРТ», 2004
- 35.Лавин Н. (ред.) перевод с английского : Кандрор В.И., Антух Э.А., Горлина Т.Г. под редакцией Тимофеев А.В. Эндокринология М., «Практика», 1999
- 36.Макиян З.Н., Уварова Е.В., Григоренко Ю.П. Вариант феминизирующей пластики у девочек с вирилизацией наружных половых органов // Репродуктивное здоровье детей и подростков 2010- №6-с 51-56.
- 37.Петеркова В.А., Семичева Т.В. Аденогенитальный синдром у детей: неонатальный скрининг, диагностика и лечение. Пособие для врачей. М., 2003
38. Печерица О.Г., и др. Распространённость низкорослости и СТГ-дефицита у детей и подростков в республике Татарстан. Оценка эффективности терапии. // Международный эндокринологический

журнал – 2010- 8(32)- стр 44-48

- 39.Рахимова Г.Н. ,Алимова Н.У. Ранняя диагностика нарушений углеводного обмена у детей и подростков с метаболическим синдромом// Проблемы биологии и медицины - 2005. - №2-. С.33-35.
- 40.Репродуктивная эндокринология: пер. с англ. В 2-х т. / Под ред .С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. - М.: Медицина, 1998.- Т. 1 - 704с.; Т.- 2.-432с.
- 41.Серов В.Н. ,Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В.Гинекологическая эндокринология.-М.-2004.-С.528.
- 42.Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология.- М.: МИА, 2000.-592 с.
- 43.Смирнов А.Н. Элементы эндокринной регуляции .-М.: ГЭОТАР-Медиа,2006.-352 с.
44. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей.- М.: Медицинское информационное агенство, 2000
45. Старкова Н.Г., Клиническая эндокринология / Руководство М:Медицина, 2004
- 46.Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Макарова О.Б. Результаты неонатального скрининга врожденной дисфункции коры надпочечников // Пробл. Эндокринологии, 2006- №4-с31-34.
- 47.Ширяева Л.И., Поздняков А.М. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей в доскрининговый период // Ж. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья 2005, №22, с13-16.
48. Энштейн и др. Ультразвуковая диагностика заболеваний эндокринных желез/ К.: Здоровье, 2006
- 49.Adams JM, Taylor AE, Crowley WF Jr and Hall JE Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome.// J. Obstet Gynecol Surv -2005 - Vol. 60, P.239–240.

50. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. Consensus statement from the International Diabetes Federation. // *Diabet. Med.* 2006- Vol. 23- P.469–480.
51. Al-Fadhli, Raedah; Tulandi, Togas Laparoscopic treatment of polycystic ovaries: is its place diminishing? // *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology.* - 2004. - Vol. 16. - P.295-29
52. ASRM The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of insulin sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome. // *Fertil. Steril.* 2004.- Vol.82- P.181–183.
53. Asuncion M., Calvo R.M., San Millan J.L. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. // *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. - Vol .-85 P. 2434–2438
54. Azziz R., Ehrmann D., Legro R.S., Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial.// *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2001.- Vol.- 86 - P.1626–1632
55. Bonfig W, Pozza SB, Schmit H, Knorr D, 2009 Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence based recommendation. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3882-3888
56. Crouch NS, Liao LM, Woodhouse CR, Conway GS, Creighton SM 2008 Sexual function and genital sensitivity following feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia. *J Urol* 179:634-638
57. Fernandez-Balsells MM, Muthusamy K, Murad MH, Smushkin G, Lampropulos JF, Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Agrwal N, 2010. Prenatal dexamethasone use or the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf)* 10.1111/j.1365-2265.2010.03826

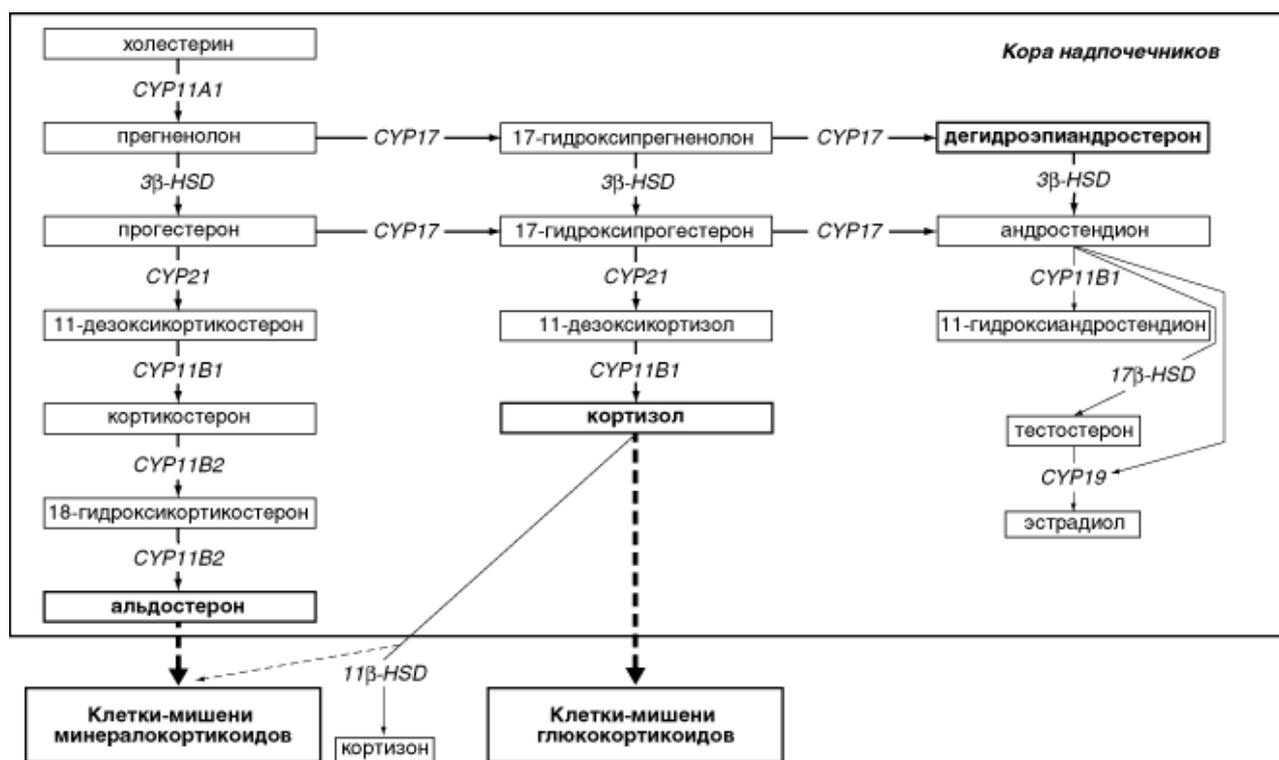
58. Forest MG 2004 Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update* 10:469-485
59. Forest MG, Morel I, David M 1998 Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Endocrinol Metab* 9:284-289
60. Grosse SD, Van Vliet G 2007 How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res* 67:784-291
61. Guy Van Vliet, Paul Czernichow Screening for neonatal endocrinopathies: rationale, methods and results. *Seminars in Neonatology*, 2004;9; 75-85.
62. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisen L, 2008 Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod* 23:1607-1613
63. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzén EM, Wdwl A, Lajic S 2007 Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 92:542-548
64. Kovacs J., Votava F., Heinze G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2001. - Vol. 86, N 7. - P. 2958-2964.
65. L Allemand D., Tardy V., Gruters A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2000. - Vol. 85, N 12. - P. 4562-4567.
66. Lin-Su K., Vogiatzi M.G., Marshall I. et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2005. - Vol. 90, N 6. - P. 3318-3325.
67. Minutti C. Z., Lacey J. M., Magera M. J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2004. - Vol. 89, N 8. - P. 3687-3693.
68. New M.I. Nonclassical 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 11: 4205-4214.

69. New MI, Carlson A, Obeud J, Marshal I, Cabrera MS, Goresco A, Lin, Su K, Putnam AS, 2001 Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5651-5657
70. Pang SY, Wallace MA, Hofman L et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988;81:866-74.
71. Peter A. Lee and Christopher P. Houk. Review of Outcome Information in 46 XX Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Assigned/Reared Male: What Does It Say about Gender Assignment? // *J. Pediatric Endocrinol.* - 2010. - Vol. 80, N 6. - P. 122-148.
72. Phyllis W. Speiser, Ricardo Azziz, Laurence S. Baskin, Lucia Ghizzoni, Terry W. Hensle, Deborah P. Merke, Heino F.L. перевод д.м.н. Хайдаровой Ф.А., Музаффаровой С.А. под редакцией проф. Исмаилова С.И. Клинические рекомендации общества эндокринологов. Врожденная гиперплазия надпочечников, обусловленная недостаточностью стероид 21 – гидроксилазы. *J Clin Endocrin Metab* 2010, 95(9):4133-4160
73. Strnadov KA, Votava R, Lebl J, Miihl A, Item C, Bodamer OA, Torresani T, Bouska I, Waldhauser F, 2007 Prevalence of congenital adrenal hyperplasia among sudden infant death in the Czech Republic and Austria. *Eur J Pediatr* 166: 1-4
74. Therrell B. L. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 2001. — Vol. 30, N 1. - P. 15-30.
75. Varan A, Unal S, Vidinlisan S 2000 Adrenocortical carcinoma associated with adrenogenital syndrome in a child. *Med Pediatr Oncol* 35:88-90
76. Verma S., Vanryzin C., Sinaii N. et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed- and extended – release hydrocortisone (Chronocort) vs. Conventional hydrocortisone (Cortef) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Clin. Endocrinol (Oxford).* - 2010 Vol. 72, N 4. - P. 441-447.

77. Volkl TM, Simm D, Dotsch J, Rascher W, Dorr HG 2006 Altered 24-hour blood pressure profiles in children and adolescents with classical adrenal hyperplasia due to 21 – hydroxylase deficiency. *J Clin Metab* 91:4888-4895
78. WL Miller, LS Levine, Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. // *J. Pediatr* 1987, 111:1.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

**Рис.1 Стероидогенез в коре надпочечников.**



Протокол исследования детей и подростков с ВДКН

Ф.И.О.

Возраст

**Диагноз:**

**Осн:**

**Осл:**

**Соп:**

Анамнез: ребенок от \_\_\_ беременности; рост при рождении \_\_\_\_\_; вес при рождении \_\_\_\_\_; близкородственный брак \_\_\_\_\_; наличие заболевания у братьев и сестер \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_;

Объективно: антропометрия рост \_\_\_\_\_; вес \_\_\_\_\_; пропорциональность \_\_\_\_\_; гирсутизм по шкале Ферриману Галвей \_\_\_\_\_; мускулинизация \_\_\_\_\_; половая формула девочки Ах Р Ма Ме ; мальчики Ах Р F L V ; Клитор \_\_\_\_\_;

Анализы: ОАК: Нв- \_\_\_\_\_ г/л; Эр- \_\_\_\_\_ \*10<sup>12</sup>/л; Лейк- \_\_\_\_\_ \*10<sup>9</sup>/л; Лимф- \_\_\_\_\_; Тромб- \_\_\_\_\_ \*10<sup>9</sup>/л; Нт- \_\_\_\_\_ %; СОЭ- \_\_\_\_\_ мм/ч;

ОАМ: отн.плотность- \_\_\_\_\_; белок- \_\_\_\_\_ г/л; Л- \_\_\_\_\_; Эр- \_\_\_\_\_; Цил- \_\_\_\_\_; соли- \_\_\_\_\_;

Бх.ан.кр: общ.белок- \_\_\_\_\_ г/л; мочеви́на- \_\_\_\_\_ ммоль/л; креатинин- \_\_\_\_\_ мкмоль/л; АЛТ- \_\_\_\_\_ мкм; АСТ- \_\_\_\_\_ мкм; билирубин- \_\_\_\_\_ мкмоль/л; холестерин- \_\_\_\_\_ ммоль/л; сахар кр- \_\_\_\_\_ ммоль/л; HbA1c- \_\_\_\_\_ %;

Гормональные анализы:

17- альфа гидроксипрогестерон- \_\_\_\_\_; тестостерон- \_\_\_\_\_; ТТГ- \_\_\_\_\_; Т4- \_\_\_\_\_; АКТГ- \_\_\_\_\_; кортизол- \_\_\_\_\_; альдостерон- \_\_\_\_\_; прогестерон- \_\_\_\_\_; ЛГ- \_\_\_\_\_; ФСГ- \_\_\_\_\_; ренин- \_\_\_\_\_; 17-КС- \_\_\_\_\_;

ЭКГ: \_\_\_\_\_

УЗИ (матки, яичников, предстательной железы)

Невропатолог/психиатр: \_\_\_\_\_

Гинеколог/уролог: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Окулист: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Р-графия левой кисти: костный возраст \_\_\_\_\_

МРТ- гипофиза:  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_