
Случай из практики

УДК 618.3-06:616.453-008.64

DOI 10.52246/1606-8157_2022_27_2_50

СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТКИ С ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Г. А. Батрак¹, доктор медицинских наук,
А. И. Малышкина^{1,2}, доктор медицинских наук,
Н. В. Батрак^{1*}, кандидат медицинских наук

¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

² ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

РЕЗЮМЕ Описан клинический случай беременности у пациентки с классической вирильной формой врожденной дисфункции коры надпочечников и обнаруженной во взрослом состоянии гормонально-неактивной аденомой надпочечников.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, беременность.

* Ответственный за переписку (corresponding author): batrakn@inbox.ru

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) (адреногенитальный синдром, врожденная надпочечниковая гиперплазия) – 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 [3]. ВДКН связана с мутацией гена *CYP21A2*, кодирующего фермент 21-гидроксилазу. ВДКН с дефицитом 21-гидроксилазы диагностируется у от 1 : 8000 до 1 : 10 000 новорожденных в мире, 1 : 9500 – в России [4]. Дефицит 21-гидроксилазы встречается в абсолютном большинстве случаев ВДКН, и только у 0,1–0,2 % пациентов – неклассическая форма ВДКН [5].

Дефицит 21-гидроксилазы приводит к нарушению выработки глюкокортикоидов (ГК) и минералокортикоидов в коре надпочечников. Недостаток ГК способствует активации адренокортикотропного гормона (АКТГ) и накоплению предшественников кортизола, а также андрогенов. При дефиците 21-гидроксилазы накапливается 17-ОН-прогестерон, из которого в процес-

се стероидогенеза вырабатывается избыточное количество андрогенов. Высокий уровень андрогенов способствует изменению наружных половых органов у девочки.

Планирование и течение беременности, ведение родов у женщин с ВДКН представляют для акушеров-гинекологов серьезную проблему. Нередко отсутствие компенсации заболевания приводит к бесплодию или к невынашиванию беременности. При идеальной компенсации ВДКН часто применяются современные репродуктивные технологии [8, 10].

В литературе и клинической практике акушера-гинеколога и эндокринолога планирование, наступление беременности и рождение здорового ребенка у женщины с ВДКН представлены редкими случаями [11–14].

Приводим клиническое наблюдение беременности у пациентки с ВДКН.

В стационар ФГБУ «Ивановский НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России поступила пациентка 34 лет с диагнозом: «Беременность 37–38 недель. Головное предлежание плода.

Врожденная дисфункция коры надпочечников, вирильная форма».

Анамнез заболевания. В возрасте 5 лет впервые была осмотрена гинекологом по поводу увеличения клитора. После обследования в детском эндокринологическом отделении поставлен диагноз классической вирильной формы ВДКН. В возрасте 6 лет проведена пластическая операция наружных половых органов. В детстве проводилось нерегулярное лечение ГК. С подросткового возраста отмечались высокие значения артериального давления (АД) – до 180/90 мм рт. ст., избыточное оволосение над верхней губой, области живота и нарушение менструальной функции. После 16 лет самостоятельно отменила ГК.

В возрасте 33 лет обследовалась в условиях гинекологической клиники по поводу нарушения менструальной функции и решения вопроса о возможности беременности, была госпитализирована в эндокринологическое отделение для коррекции лечения ВДКН.

Данные обследования в эндокринологическом отделении

Результаты лабораторных исследований: увеличение уровня 17-ОН-прогестерона до 124,29 нг/мл (норма – 0,1–2,3 нг/мл), тестостерона – до 7,11 нмоль/л (норма – 0,2–2,86 нмоль/л), снижение содержания кортизола до 121 нмоль/л (норма – 171–536 нмоль/л). Установлена стадия декомпенсации ВДКН.

Исключены признаки поражения мозгового слоя надпочечников (феохромоцитомы) по результатам исследования уровня свободных метанефринов и норметанефринов в моче (в пределах нормы).

Для исключения гипотиреоза и дефицита витамина D (25-ОН) проводили исследование уровня гормонов щитовидной железы, витамина D (25-ОН). Отклонений от нормы содержания тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина не выявлено, отмечается недостаток витамина D (25-ОН) в сыворотке крови – 10,99 нг/мл (норма – 30–80,0 нг/мл).

По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза обнаружены признаки мультифолликулярных яичников, гипоплазия матки, органов брюшной полости – очаговое образование левого надпочечника. Мультиспи-

ральная компьютерная томография надпочечников показала картину объемного образования левого надпочечника (выявлено впервые). Исключали гормональную активность аденомы надпочечника. Результаты исследования: уровень альдостерона – 49,6 нг/дл (норма в положении стоя в плазме – 1,88–25,67 нг/дл), ренина – 60,8 мкМЕ/мл (норма в покое – 2,8–39,9 мкМЕ/мл), альдостерон-рениновое соотношение – 0,8 (норма – не более 12,0). Содержание калия и натрия также в норме. Таким образом была исключена минералкортикоидная активность образования надпочечников.

Клинический диагноз при выписке: «ВДКН, классическая вирильная форма. Аденома левого надпочечника без гормональной активности».

В эндокринологическом отделении проведена коррекция терапии ВДКН: гидрокортизон 5 мг по 1/2 таблетки, спиронолактон 100 мг в сутки, дидрогестерон 10 мг по 1 таблетке 2 раза в день с 16-го по 25-й день менструального цикла.

В последующем пациентка неоднократно обследовалась в федеральных клиниках г. Москвы, где проводилась коррекция дозы ГК в зависимости от уровня тестостерона, дегидроэпиандростерона-сульфата, дегидроэпиандростендиона, 7-гидроксипрогестерона в крови, кортизола в суточной моче.

Беременность наступила самостоятельно, на фоне приема 7,5 мг преднизолона, дидрогестерона во вторую фазу менструального цикла. Уровень гормонов на момент наступления беременности составил: тестостерона – 0,386 нмоль/л (норма – 0,1–2,7 нмоль/л), 17-гидроксипрогестерона – 16 нг/мл (норма – 2–12 нг/мл), дегидроэпиандростерон-сульфата – 0,325 мкмоль/л (норма – 1,65–11 мкмоль/л).

Начиная с 10-й недели беременности пациентка получала сохраняющую и гемостатическую терапию (препараты дидрогестерона, транексамовой кислоты) в гинекологическом стационаре по поводу раннего угрожающего выкидыша. В общих и биохимических анализах отклонений показателей от нормы не выявлено.

Данные гормонального исследования при беременности: уровень тестостерона – 3,8–5,7 нмоль/л (при норме 0,2–2,9 нмоль/л), 17-гидроксипрогестерона – 35,2–38,7 нг/мл (при норме 2–12 нг/мл), андростендиона – 6,6–9,5 нг/мл (при

норме – 0,3–3,3 нг/мл), ТТГ – 0,3 мкМЕ/мл (при норме – 0,27–4,2 мкМЕ/мл), тироксина свободно-го – 13,6 пмоль/л (при норме – 12–22 пмоль/л), трийодтиронина свободного – 4,9 пмоль/л (при норме – 3,1–6,8 пмоль/л), антител к рецептору ТТГ – 0,6 МЕ/л (при норме – 0,00–1,75 МЕ/л).

По результатам кардиотокограммы в динамике компенсаторные возможности плода сохранены, по результатам УЗИ плода, плаценты, доплеровского исследования патологии не выявлено.

В 39–40 недель у пациентки произошли первые своевременные роды путем кесарева сечения (с учетом перенесенной одномоментной феминизирующей пластики наружных половых органов). Извлечен живой доношенный мальчик массой 3600 г, 51 см, оценка по шкале Апгар – 8 баллов на первой минуте и 9 баллов – на пятой минуте после рождения. Мать с ребенком выписаны домой на седьмые сутки. По данным динамического наблюдения, ребенок растет и развивается соответственно возрасту. Серьезных отклонений в развитии ребенка не отмечается.

В приведенном клиническом случае представлена поздняя первичная диагностика классической вирильной формы ВДКН. Так как дефицит 21-гидроксилазы является частым, потенциально летальным заболеванием, имеет четкий диагностический маркер и эффективное средство терапии, у новорожденных в обязательном порядке проводится неонатальный скрининг. В России неонатальный скрининг проводится с середины 2006 г., в результате чего частота встречаемости данного заболевания возросла более чем в 2 раза [3, 4].

Процедура скрининга включает забор крови у доношенных новорожденных на 4-е сутки жизни, у недоношенных – на 7–10-е сутки. Использование молекулярно-генетического анализа на втором этапе скрининга имеет свои преимущества, так как позволяет не только подтвердить диагноз, но и предсказать форму заболевания [3, 4].

В данном клиническом случае следует отметить позднее обращение родителей по поводу кисторомегалии у девочки, поэтому несвоевременно была проведена необходимая пластическая операция. Вне зависимости от строения наружных половых органов при дефиците 21-гидроксилазы дети с кариотипом 46XX воспитываются

в женском поле [2]. Феминизирующая пластика проводится на первом году жизни в специализированных стационарах, имеющих опыт проведения данного лечения и специализированную команду хирургов, анестезиологов и эндокринологов. [3, 4].

В течение длительного времени пациентка не принимала назначенную лекарственную терапию ГК. Выявлено недостаточное наблюдение ребенка педиатром и детским гинекологом в раннем детском возрасте.

У данной пациентки выявлено редкое сочетание двух заболеваний надпочечников: ВДКН и гормонально неактивной аденомы надпочечников, обнаруженной во взрослом возрасте. Так как образования надпочечников без гормональной активности могут встречаться у пациенток с ВДКН, требуется дополнительное обследование. При образованиях небольших размеров рекомендуется только динамическое наблюдение, хирургическое лечение в данном случае не проводится.

Следовательно, необходимо регулярно проводить коррекцию лечения ВДКН, особенно у пациенток репродуктивного возраста, которые будут планировать беременность. Определяются наиболее важные показатели, отражающие эффективность проводимой терапии: уровень 17-ОН-прогестерона, тестостерона и андростендиона. При ВДКН необходимо достигать целевых уровней 17-ОН-прогестерона (6–16 нмоль/л) с отсутствием признаков гиперандрогении [6, 7]. У женщин репродуктивного возраста при планировании беременности возможны индивидуальные целевые показатели 17-ОН-прогестерона.

Более половины пациенток с ВДКН имеют нарушения репродуктивной и менструальной функции: у 64–68 % женщин при сольтертяющей и у 55–75 % – при вирильной форме [8]. При ВДКН нередко отмечаются признаки поликистозных яичников [1]. Назначение глюкокортикоидной терапии приводит к нормализации менструального цикла, нередко к терапии ГК рекомендуется назначение эстроген-гестагенных препаратов [9].

У пациенток с ВДКН возможно планирование беременности на фоне достижения целевых значений уровня кортизола, андрогенов, 17-ОН-

прогестерона. Далее при беременности продолжается терапия ГК в прежних дозах.

Весь период беременности пациентке с ВДКН необходимо наблюдение эндокринолога, контроль уровня тестостерона, андростендиона, 17-ОН-прогестерона в динамике. Оценка компенсации ВДКН во время беременности затруднена ввиду замедленного повышения уровня полового стероид-связывающего и кортизол-связывающего глобулина, поэтому более рационально определять не абсолютные значения 17-ОН-прогестерона, тестостерона и андростендиона с рекомендованной частотой один раз в 6–8 недель, а динамическое их изменение. Очевидно, что в первую очередь необходима оценка клинических симптомов декомпенсации состояния: угрожающий выкидыш, угрожающие преждевременные роды, гипо- или гиперкортицизм, нестабильность АД.

Ведение родов при ВДКН должно сопровождаться парентеральным введением гидрокортизола каждые 4–6 часов под контролем АД, частоты пульса, клинического состояния пациентки. Далее осуществляется перевод на таблетированный прием препарата.

С целью профилактики родового травматизма, особенно в случае, если пациентке проводилась пластическая операция на наружных половых органах, родоразрешение проводится путем кесарева сечения.

В приведенном клиническом примере у пациентки с классической ВНКН, несмотря на позднюю диагностику заболевания, несвоевременную хирургическую коррекцию и нерегулярную гормональную терапию ГК в детском и подростковом возрасте, удалось достичь компенсации заболевания, успешно провести и завершить беременность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова Л.А. Развитие синдрома поликистозных яичников у пациентки с классическим вариантом врожденной дисфункции коры надпочечников. Кубанский научный медицинский вестник. 2017;24:177-183.
2. Зубкова Н.А., Дворянчиков Н.В., Окулов А.Б., Касаткина Э.П. Психосексуальный статус больных с врожденной дисфункцией коры надпочечников. Успехи теоретической и клинической медицины: материалы научных исследований РМАПО. Москва; 2003:228-229.
3. Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте. Проблемы эндокринологии. 2014;2:42-50.
4. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамян Л.В., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Уварова Е.В., Есаян Р.М., Андреева Е.Н., Ужегова Ж.А., Карева М.А., Калинин Н.Ю., Шифман Б.М., Фадеев В.В., Бирюкова Е.В., Анциферов М.Б., Суплотова Л.А., Киселева Т.П., Ярмолинская М.И., Сутурина Л.В. Клинические рекомендации «Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)». Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):345-382.
5. Солнцева А.В. Семенович А.И., Семенович Ю.И. Особенности диагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников. Медицинские новости. 2013;1:17-19.
6. Bothou C, Anand G, Li D, Kienitz T, Seejore K, Simeoli C, Ebbehøj A, Ward EG, Paragliola RM, Ferrigno R, Badenhoop K, Bensing S, Oksnes M, Esposito D, Bergthorsdottir R, Drake W, Wahlberg J, Reisch N, Hahner S, Pearce S, Trainer P, Etzrodt-Walter G, Thalmann SP, Sævik AB, Husebye E, Isidori AM, Falhammar H, Meyer G, Corsello SM, Pivonello R, Murray R, Bancos I, Quinkler M, Beuschlein F. Current management and outcome of pregnancies in women with adrenal insufficiency: experience from a multicenter survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):2853-2863.
7. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield Sh, Witchel SF, Azziz R. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update.* 2017;23(5):580-599.
8. Gomes LG, Bachega TASS, Mendonca BB. Classic congenital adrenal hyperplasia and its impact on reproduction. *Fertil Steril.* 2019;111(1):7-12.
9. Kemp MW, Newnham JP, Challis JG, Jobe AH, Stock SJ. The clinical use of corticosteroids in pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2016;22(2):240-259.
10. New MI, Ghizzoni L, Meyer-Bahlburg H, Khattab A, Reichman D, Rosenwaks Z. Fertility in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril.* 2019;111(1):13-20.
11. Reisch N. Pregnancy in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(3):619-641.

12. Shorakae S, Teede H. Congenital adrenal hyperplasia and pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013: bcr2013010299.
13. Xiong W, Huang G, Wang X, Tan Sh. Successful pregnancy and live birth in woman with congenital adrenal hyperplasia: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(50):23495.
14. Yu H, Bian X, Liu J, Hu X, Zhou Q. Pregnancy outcomes of eight pregnant women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2012;47(9):651-654.

SUCCESSFUL PREGNANCY IN A PATIENT WITH CONGENITAL ADRENAL CORTEX DYSFUNCTION

G. A. Batrak, A. I. Malyshkina, N. V. Batrak

ABSTRACT A clinical case of pregnancy in a patient with classic virile form of congenital adrenal cortex dysfunction and hormonally inactive adrenal adenoma which was revealed in adult age is described.

Key words: congenital adrenal cortex dysfunction, pregnancy.