

## АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

М.А. Карева

Институт детской эндокринологии ФГУ ЭНЦ, Москва

Адреногенитальный синдром (АГС, врожденная дисфункция коры надпочечников – ВДКН, врожденная гиперплазия коры надпочечников – ВГКН) – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов стероидогенеза. АГС встречается относительно часто, проявляется надпочечниковой недостаточностью, нарушением формирования пола или преждевременным половым развитием. Без соответствующей заместительной терапии заболевание представляет угрозу для жизни пациента, особенно в период новорожденности. Своевременная диагностика и лечение позволяют обеспечивать пациенту и его семье хорошее качество жизни и полную социальную адаптацию. С 2006 г. в России АГС включен в программу "Национальные приоритетные проекты" и введен неонатальный скрининг.

**Ключевые слова:** адреногенитальный синдром, врожденная дисфункция коры надпочечников, врожденная гиперплазия коры надпочечников, надпочечниковая недостаточность, дефицит 21-гидроксилазы

*Adrenogenital syndrome (AGS, congenital dysfunction of adrenal cortex – CDAC, congenital adrenal cortical hyperplasia – CACH) is a group of autosomal recessive disorders, which are based on a defect of one of the enzymes of steroidogenesis. ACS is a relatively common, manifested in adrenal insufficiency, a violation of the formation of sex or premature sexual development. Without appropriate replacement therapy, the disease poses a threat to the patient's life, especially in the neonatal period. Early diagnosis and treatment allow the patient and his family a good quality of life and full socioenvironmental adaptation. Since 2006, in Russia AGS is included in the "national priority projects" and neonatal screening is introduced.*

**Key words:** adrenogenital syndrome, congenital dysfunction of adrenal cortex, congenital adrenal cortical hyperplasia, adrenal insufficiency, 21-hydroxylase deficiency

### Введение

Адреногенитальный синдром (АГС), или врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН), является одним из самых распространенных наследственных моногенных заболеваний, одновременно представляет собой вариант хронической первичной надпочечниковой недостаточности и группу патологии полового развития, а также половой дифференцировки. Кроме того, проблема АГС в стерильной (неклассической) форме занимает существенное место среди причин нарушения репродуктивного здоровья (бесплодие, невынашивание беременности). Таким образом, с проблемой АГС встречаются врачи разных специальностей: неонатологи, педиатры, эндокринологи, гинекологи, генетики. Понимание основных принципов диагностики и лечения этого заболевания врачами разных специальностей является необходимым во избежание серьезных ошибок на разных этапах оказания медицинской помощи.

### Клинические варианты АГС

АГС – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом насле-

дования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов, участвующих в синтезе кортизола.

В зависимости от фермента, в гене которого имеется дефект, на сегодняшний день известно семь нозологических вариантов АГС:

- липоидная гиперплазия надпочечников (дефект StAR-протеина);
- дефицит P450scc (20,22-десмоловазы);
- дефицит 3 $\beta$ ГСД (3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы);
- дефицит CYP17 (17 $\alpha$ -гидроксилазы/17,20-лиазы);
- дефицит CYP21 (21-гидроксилазы);
- дефицит CYP11B1 (11 $\beta$ -гидроксилазы);
- дефицит POR (P450 оксидоредуктазы).

До 95 % всех случаев АГС составляет дефицит 21-гидроксилазы. Другие нозологические формы АГС встречаются редко.

### Дефект 21-гидроксилазы: классификация и клинические проявления

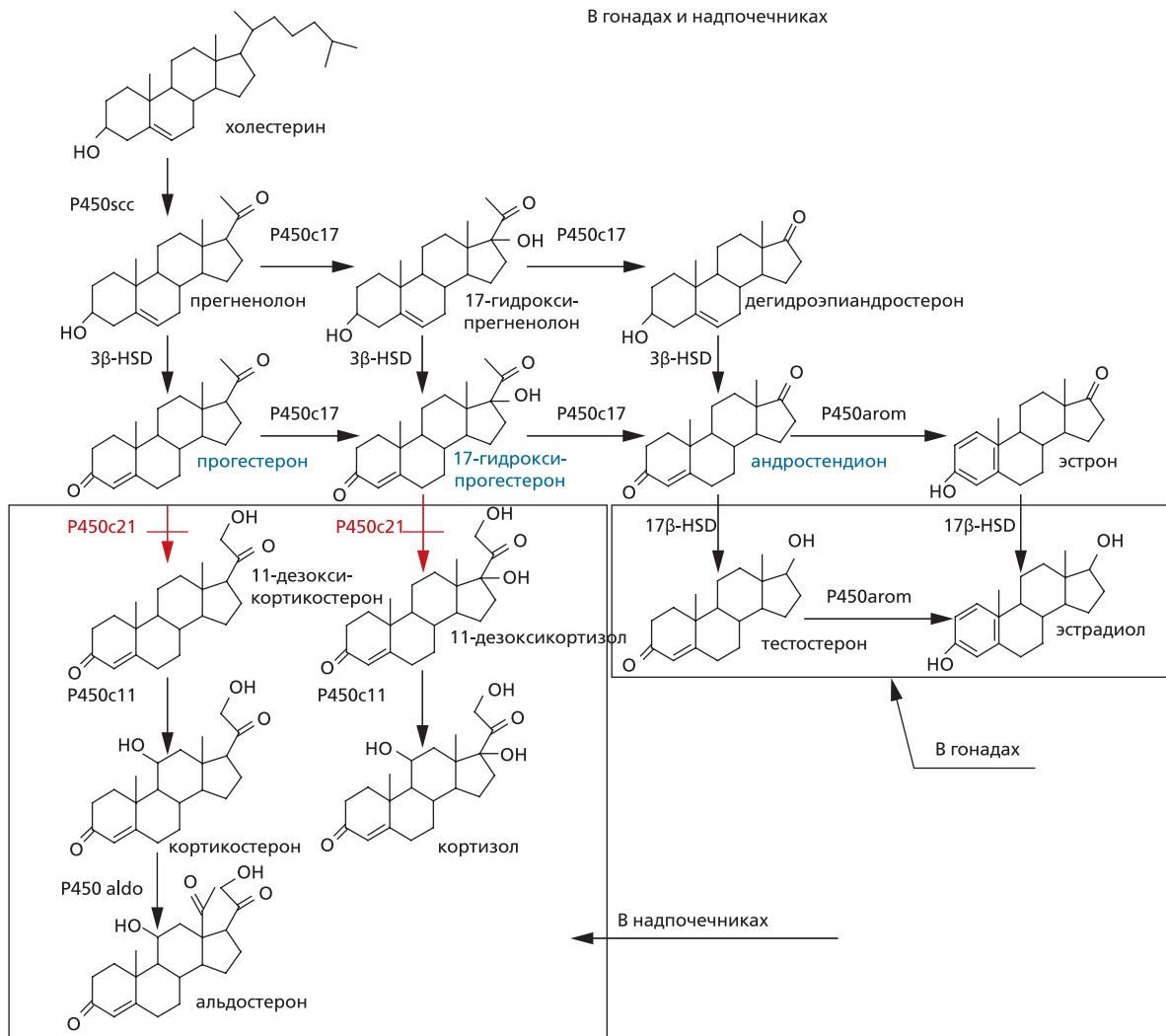
Ген CYP21, кодирующий фермент 21-гидроксилазу, локализован на коротком плече 6-й хромосомы.

Описано более пятидесяти мутаций этого гена, приводящих к синтезу фермента со степенью активности от 0 до 60 % [1].

Частота встречаемости классических вариантов дефицита 21-гидроксилазы, рассчитываемая по данным неонатального скрининга, в разных популяциях колеблется от 1 : 10 тыс. до 1 : 18 тыс. новорожденных. Чрезвычайно высокая частота выявлена в двух изолированных популяциях: у эскимосов Западной Аляски – 1 : 280, и у жителей острова Ла Руньон в Индийском океане – 1 : 2100. Частота неклассического варианта дефицита 21-гидроксилазы значительно выше – от 0,3 до 0,01 % в мировой популяции – и достигает 3,7 % среди евреев Ашкенази. По результатам неонатального скрининга, введенного в России в 2006 г., частота данной патологии в Москве составила 1 : 10 тыс. живых новорожденных.

Дефект 21-гидроксилазы приводит к недостаточной продукции кортизола и ответному повышению уровня секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ), что в свою очередь обуславливает гиперплазию коры надпочечников. Гиперплазированные надпо-

Рис. Схема стероидогенеза



чечники продолжают активно секретировать стероиды, предшествующие ферментативному блоку – прогестерон и 17-гидроксипрогестерон (17ОНП), а также андрогены, биосинтез которых не зависит от 21-гидроксилазы (см. рисунок). В результате имеется дефицит глюокортикоидов (кортизола) и минералокортикоидов (альдостерона), а также избыток андрогенов (дегидроэпиандростерона, андростениона, тестостерона).

Дефицит глюокортикоидов (кортизола) приводит к развитию гипогликемического синдрома, что особенно тяжело проявляется у новорожденных, но также может развиваться в любом возрасте при неадекватной замести-

тельной терапии. Развитию гипогликемии способствуют перерывы в кормлении и интеркуррентные заболевания. Высокий уровень АКТГ, который поднимается по механизму обратной связи в ответ на низкий уровень кортизола, проявляется наличием гиперпигментаций. АКТГ – один из производных проопиомеланокортина (ПОМК)

ПОМК имеет высокое сродство к меланокортиновым рецепторам, в частности к MCR1 (рецептору меланоцит-стимулирующего гормона). Большое количество АКТГ, конкурируя с меланоцитстимулирующим гормоном, связывается с его рецептором и вызывает повышение синтеза меланина в коже, что приводит к гиперпигментациям.

Дефицит минералокортикоидов (альдостерона) проявляется синдромом потери соли, который включает срыгивания, массивные рвоты “фонтаном”, полиурию, жажду, обезвоживание и низкое артериальное давление.

Избыток надпочечниковых андрогенов в эмбриональный период приводит к вирилизации наружных гениталий у плодов с кариотипом 46XX. Степень вирилизации наружных гениталий у девочек варьируется от 2-й до 5-й степени по шкале Прадера. После рождения избыток надпочечниковых андрогенов приводит к преждевременному половому развитию по изосексуальному типу у мальчиков и по гетеросексуальному типу у девочек. У мальчи-

ков увеличиваются размеры полового члена, появляются эрекции. У девочки увеличиваются размеры клитора, отмечается его напряжение. К 1,5–2,0 годам у детей обоего пола появляются лобковое оволосение, угревая сыпь, грубоет голос. В первые годы жизни линейный рост ускорен, однако степень костной дифференцировки опережает рост и зоны роста закрываются к 9–10 годам, что в конечном итоге приводит к низкорослости.

Классификация дефицита 21-гидроксилазы основана на клинической картине заболевания и включает три клинические формы в зависимости от выраженности симптомов: сольтеряющую, вирильную и неклассическую. Тяжесть клинических проявлений определяется степенью снижения активности фермента 21-гидроксилазы. Минералокортикоидная недостаточность (т. е. сольтеряющая форма) развивается только при нулевой активности фермента (отмечается в 60 % всех случаев). Поскольку в норме секреция альдостерона в 1000 раз меньше секреции кортизола, уже 1 % активности фермента оказывается достаточным для поддержания водно-солевого баланса.

Самая тяжелая из них – сольтеряющая форма – проявляется с первого месяца жизни как у мальчиков, так и у девочек плохим набором веса, рвотами “фонтаном”, срыгиваниями, отсутствием аппетита; нарастают гиперкалиемия и гипонатриемия. Потеря соли приводит к выраженной дегидратации, которая усугубляется частыми и массивными рвотами. В отсутствие терапии может наступить смерть ребенка в результате коллапса и кардиогенного шока.

При сольтеряющей и вирильной формах повышенное количество надпочечниковых андрогенов внутриутробно приводит к активной вирилизации наружных гениталий. К моменту рождения наружные гениталии девочки имеют бисексуальное строение: клитор гипертрофирован, отмечается сращение мошоночного шва различной степени. В некоторых случаях внутриутробная андрогенизация выражена настолько сильно, что наружные гениталии практически полностью соответствуют мужским и девочка ошибоч-

но регистрируется и воспитывается как мальчик. У мальчиков при рождении наружные гениталии соответствуют полу, может отмечаться небольшое увеличение полового члена.

После рождения симптомы андрогенизации у детей обоего пола нарастают. У девочек увеличиваются размеры клитора, отмечается его напряжение. У мальчиков увеличиваются размеры полового члена, появляются эрекции. Кроме того, избыток андрогенов приводит к ускорению темпов физического развития и прогрессированию темпов костного созревания.

Неклассическая форма заболевания проявляется в возрасте 4–5 лет клинической картиной преждевременного адренархе (преждевременного появления полового оволосения). Клинических проявлений надпочечниковой недостаточности при этой форме не бывает.

## Диагностика дефицита 21-гидроксилазы

Главным гормональным маркером диагностики дефицита 21-гидроксилазы является повышенный уровень 17ОНП в крови [3].

Все стероидные соединения имеют схожую химическую структуру, что обуславливает значительный перекрест между ними при определении их концентрации в крови. Это может вызывать определенные трудности в диагностике формы АГС. В настоящее время максимальной информативностью обладает метод мультистериоидного анализа с предшествующим разделением всех стероидов с помощью хроматографии или масс-спектрометрии. При использовании данного метода можно не только определять точную концентрацию стероидных соединений, но и оценивать соотношение предшественников и продуктов различных ферментов.

Регуляция синтеза альдостерона осуществляется ренин-ангиотензиновой системой, поэтому при сольтеряющей форме определяется повышенный уровень активности ренина плазмы.

До наступления эры неонатального скрининга новорожденных исследование гормональных маркеров АГС про-

водилось при наличии соответствующих симптомов. Диагностика дефицита 21-гидроксилазы проводилась новорожденным девочкам (с кариотипом 46XX) с неправильным строением наружных гениталий и новорожденным мальчикам с симптомами срыгивания, потерей веса, обезвоживанием, гиперкалиемией, гипонатриемией, а также мальчикам 3–4 лет с симптомами преждевременного адренархе, ускорения роста и костного возраста, у которых следует подозревать вирильную форму заболевания.

## Неонатальный скрининг на АГС в России

В 2006 г. в рамках программы “Национальные приоритетные проекты” в России был введен неонатальный скрининг на АГС, в соответствии с которым исследование 17-ОНП проводится всем новорожденным на 5-е сутки жизни (недоношенным детям – позже).

## Молекулярно-генетическая диагностика

Исследование гена CYP21 в настоящее время является доступным в России и частоприменяемым методом подтверждающей диагностики. Проведение молекулярно-генетического анализа и выявление мутаций в гене CYP21 позволяют определять форму заболевания, прогнозировать его течение, а также определять вероятность рождения больного ребенка, возможности пренатальной диагностики и лечения.

## Генетическое консультирование

Как и при любом наследственном заболевании, родителям больного ребенка и совершеннолетнему пациенту объясняют суть имеющихся генетических нарушений и вероятность рождения больных детей в будущем.

Для всех форм АГС возможно проведение пренатальной диагностики. Пренатальную диагностику проводят в семьях, где оба родителя являются гетерозиготными носителями дефекта гена CYP21, как правило, уже имеющие детей с данным заболеванием. Принцип пренатальной диагностики

состоит в исследовании ДНК, полученной из ворсинок хориона, взятых методом функционной биопсии на 9–11-й неделе беременности. Кроме того, в последние годы широко внедрен метод дородовой и предимплантационной диагностики АГС, который позволяет существенно повышать вероятность рождения здорового ребенка с помощью методов экстракорпорального оплодотворения.

### Лечение АГС

Все пациенты с АГС получают глюкокортикоидную терапию. Препараты глюкокортикоидов возмещают дефицит собственного кортизола и по механизму отрицательной обратной связи подавляют чрезмерную секрецию АКТГ, тем самым снижая высокий уровень надпочечниковых андрогенов. Пациенты с солтеряющей формой 21-гидроксилазной недостаточности получают дополнительно к глюкокортикоидным препаратам лекарственное средство с минералокортикоидной активностью – флудрокортизон.

Согласно международному консенсусу по диагностике и лечению 21-гидроксилазной недостаточности у детей, принятому в 2002 г. на объединенном конгрессе Европейского общества педиатров-эндокринологов и Общества педиатров-эндокринологов Лоусона Вилкинса (США), препаратом выбора для детей с открытыми зонами роста является таблетированный гидрокортизон (Кортеф), принимаемый троекратно в сутки в равных дозах и через равные промежутки времени [3]. У детей пубертатного и постпубертатного возраста возможно применение пролонгированных препаратов – преднизолона и дексаметазона. Средние дозы гидрокортизона составляют 10–20 мг/м<sup>2</sup>. Указанные дозы выше, чем физиологическая секреция кортизола: 6–7 мг/м<sup>2</sup> – у детей старшего возраста и 7–9 мг/м<sup>2</sup> – у новорожденных и грудных детей [4]. Применяемые супрафизиологические дозы глюкокортикоидов при лечении АГС необходимы для подавления гиперсекреции андрогенов и предупреждения развития острой

надпочечниковой недостаточности. Имея короткий период полужизни, гидрокортизон оказывает минимальное супрессивное воздействие на процессы роста ребенка по сравнению с другими глюкокортикоидными препаратами.

Следует отметить, что особую сложность представляет подбор адекватной дозы глюкокортикоидов. Контроль адекватности терапии дефицита 21-гидроксилазы основан на показателях физического развития и данных гормонального обследования. Одним из основных параметров эффективности и адекватности глюкокортикоидной терапии является рост пациентов. Недостаточная доза глюкокортикоидов не подавляет АКТГ и обуславливает высокий уровень андрогенов, что проявляется высокими темпами роста, быстрым прогрессированием темпов скелетного созревания и прогрессированием признаков вирильного синдрома. Костное созревание опережает ускорение темпов роста, что приводит к низкорослости. Передозировка глюкокортикоидов также негативно влия-

### ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

**ЖУРНАЛ “ФАРМАТЕКА” ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ВЕДУЩИХ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛОВ И ИЗДАНИЙ, В КОТОРЫХ ПУБЛИКУЮТСЯ (НА БЕСПЛАТНОЙ ОСНОВЕ) ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК**

#### ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

В журнале “Фарматека” публикуются обзорные статьи и клинические рекомендации по актуальным проблемам фармакотерапии, информация о новых лекарственных средствах (ЛС) и технологиях, оригинальные исследования, посвященные клиническому применению ЛС.

Статьи и другие материалы должны предаваться в редакцию в виде рукописи (2 экз.) и на дисках, а также по электронной почте (pharmateca@bionika.ru, pharmateca@yandex.ru).

Оформление рукописи: название статьи, авторы, резюме и ключевые слова на русском и английском языках, текст, список литературы, таблицы, подписи к рисункам (рисунки на отдельных листах или отдельными файлами).

Также предоставляется информация обо всех авторах статьи – полные ФИО, название учреждения, должности, контактные телефоны и e-mail.

Объем статей не должен превышать 3/4 авторского листа (30 тыс. знаков), количество рисунков – не более 5.

Фотографии таблиц не принимаются. Таблицы нумеруют последовательно. Каждая таблица должна иметь краткий заголовок, пояснения даются в сносках.

Рисунки должны быть выполнены профессионально или представлены в виде четких фотографий. В них должны быть объяснены все символы, используемые для обозначения отдельных частей рисунка.

Ссылки на литературные источники в тексте, таблицах и подписях к рисункам нумеруются в порядке упоминания арабскими цифрами в квадратных скобках, ссылки должны быть полными.

Сокращения названий журналов должны соответствовать принятым в Index Medicus.

Все сокращения (за исключением единиц измерения) используются только после упоминания полного термина.

- Решения о публикации, направленных в журнал материалов, принимает редакционный совет “Фарматеки”.
- Полученные рукописи редакция не возвращает.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

ет на рост ребенка: снижение скорости роста указывает на длительную передозировку. Об избыточной дозе могут свидетельствовать быстрая прибавка в весе, повышение аппетита. Адекватная терапия глюкортикоидными препаратами обеспечивает нормальные темпы роста и костного созревания [5]. Во всех публикациях, посвященных анализу роста пациентов с АГС, конечный рост пациентов оказывался ниже популяционного или целевого роста [6–10].

Помимо клинических данных при оценке адекватности терапии используют гормональные показатели. Основным критерием является уровень 17ОНП сыворотки крови; можно ориентироваться также на уровень андростендиона в крови и экскрециюпрегнантиола с мочой. При гормональном контроле в процессе терапии следует опасаться снижения уровня 17ОНП до минимальных нормативных показателей – желательно поддерживать его в верхних пределах нормы или несколько выше нормальных для возраста значений.

Все пациенты с сольтеряющей формой нуждаются в заместительной терапии минералокортикоидами. Единственным препаратом с минералокортикоидными свойствами является флудрокортизон (Кортинефф). Стартовая доза Кортинеффа составляет 0,05–0,2 мг/сут [7]. У новорожденных детей потребность в минералокортикоидах самая высокая – 0,1–0,3 мг/сут. Грудным детям в дополнение к Кортинеффу обычно требуется добавление к пище хлористого натрия (поваренной соли) в виде соленой воды из расчета 1–2 г/сут. В большинстве случаев необходим двукрат-

ный прием Кортинеффа в утренние часы (7.00) и в дневное или непозднее вечернее время (15.00–18.00). С возрастом потребность в минералокортикоидах снижается.

Коррекция дозы проводится на основании наличия клинических симптомов дефицита минералокортикоидов: частых срыгиваний, особенно “фонтанирующих”, плохой прибавки в весе, сниженного тургора кожи у маленьких детей, тошноты, плохого аппетита, рвоты, низкого артериального давления у детей более старшего возраста. Для оценки адекватности и решения вопроса о необходимости коррекции дозы Кортинеффа существуют объективные лабораторные критерии: о необходимости увеличения дозы свидетельствуют повышение уровня калия и снижение уровня натрия в крови, рост активности ренина плазмы [5]. Наиболее чувствительным критерием недостаточной дозы Кортинеффа является уровень ренина плазмы, который необходимо измерять всем пациентам вне зависимости от наличия симптомов потери соли. Поскольку повышение уровня ренина предшествует развитию клинических симптомов потери соли, назначение Кортинеффа пациентам с повышенной активностью ренина позволит предотвратить сольтеряющий криз. Кроме того, назначение минералокортикоидных препаратов уменьшает потребность в глюкортикоидах, следовательно, делает возможным достижение максимального конечного роста [11]. Клиническими симптомами передозировки минералокортикоидов являются отеки, особенно в области лица; повышение АД, беспокойный сон и головные боли.

О передозировке и необходимости снижения дозы говорят также тенденция к гипокалиемии и сниженный уровень активности ренина плазмы. Повышение дозы Кортинеффа может потребоваться летом пациентам, проживающим в жарком климате, в связи с тем, что недостаток альдостерона приводит к повышенному выведению натрия через потовые железы.

Наряду с консервативной терапией девочкам с классическими формами АГС проводится хирургическое лечение наружных гениталий. Феминизирующая пластика наружных гениталий выполняется в возрасте 1–2 лет и включает резекцию клитора с сохранением сосудисто-нервного пучка, головки и препуциальной кожи, формирование входа во влагалище. При большой степени вирилизации гениталий может потребоваться второй этап оперативного лечения, включающий интромиопластику. Он осуществляется через 1–2 года после наступления менархе, но до начала половой жизни.

## Заключение

АГС – одно из наиболее частых среди наследственных заболеваний эндокринной системы. Своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют компенсировать недостаточность функции надпочечников и корректировать отклонения в половом развитии, обеспечивая пациенту высокое качество жизни, fertильность и делая его полноценным членом общества. Введение неонатального скрининга способствует оптимальному решению вопроса своевременной диагностики и лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wedell A. Molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): implication for diagnosis, prognosis and treatment. *Acta Paediatr* 1998; 87:245–91.
2. Morel Y, Miller WL. Clinical and molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia to 21-hydroxylase deficiency. *Adv Hum Genet* 1991;20:1–68.
3. JOINT LWPES/ESPE CAH WORKING GROUP *Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4048–53.
4. White PC, Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Endocrine Rev* 2000;21(3):245–91.
5. Bachelot A, Chakhtoura Z, Rouxel A, et al. Hormonal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007;68(4):274–80.
6. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):3070–78.
7. Brunelli VL, Russo G, Bertelloni S, et al. Final height in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: the Italian experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*



- 2003;16(2):277–83.
8. Manoli I, Kanaka-Gantenbein CH, Voutetakis A, et al. Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2002;57(5):669–76.
9. Pinto G, Tardy V, Trivin C, et al. Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: relevance of genotype for management. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2624–33.
10. Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenhof N, et al. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Arch Dis Child* 2002;87(2):139–44.
11. Rosier A, Levine LS, Schneider B, et al. The interrelationship of sodium balance, plasma renin activity and ACTH in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45.

#### Информация об авторе:

**Карева Мария Андреевна** – кандидат медицинских наук, заведующая отделением опухолей эндокринной системы у детей, старший научный сотрудник Института детской эндокринологии ФГУ ЭНЦ. E-mail: i\_marusya@mail.ru