

## ВРОЖДЕННЫЙ АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

**Т.А. Мухтаров, И.В. Молчанова, В.В.Скворцов**, докт мед. наук  
Волгоградский государственный медицинский университет  
E-mail: vskvortsov1@ya.ru

**Представлены сведения о дисфункции коры надпочечников и формах врожденного аденогениального синдрома у женщин. Перечислены способы коррекции гормональной функции надпочечников.**

*Ключевые слова:* надпочечники, дисфункция, аденогениальный синдром, формы, диагностика, способы коррекции.

Надпочечники являются эндокринными железами, располагающимися на вершинах обеих почек. Эти железы ответственны за выброс в кровь адреналина и норадреналина при стрессе, вырабатывают кортизол и половые гормоны, влияют на функции почек путем выработки альдостерона, действующего на осмолярность в плазме крови. Общая масса надпочечников – 7–10 г. Они окружены жировой прослойкой и почечной фасцией. Надпочечники имеют внешнюю кору и внутреннее мозговое вещество, которые участвуют в выработке гормонов. Кора надпочечников в основном вырабатывает кортизол, альдостерон и андрогены, а мозговое вещество – адреналин и норадреналин.

Клубочковая зона – основное место выработки минералокортикоидов (альдостерона, кортикостерона и дезоксикортикостерона), ответственных главным образом за регулирование кровяного давления.

Пучковая зона располагается между клубочковой и сетчатой, она отвечает за выработку глюкокортикоидов, таких как 11-дезоксикортикостерон, кортикостерон и кортизол. Кортизол – основной в этой группе гормонов; он отвечает за регуляцию в организме количества жиров, белков и углеводов. Кроме того, кортизол усиливает активность других гормонов, например глюкокагона и катехоламинов.

Сетчатая зона – наиболее внутренняя по отношению к пучковой и клубочковой зонам; у женщин она вырабатывает андрогены. Основные продукты, вырабатываемые данной зоной, – дегидроэпиандростерон (ДГЭА), ДГЭА сульфат (ДГЭА-С) и андростендион (предшественник тестостерона).

Мозговое вещество – основное вещество надпочечников. Оно вырабатывает около 20% норадреналина и 80% эpineфрина (адреналин). Хромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников являются основным поставщиком в кровь адреналина, норадреналина и энкефалина, отвечающих за мобилизацию организма при появлении угрозы. Синтезу ад-

ренина в мозговом веществе способствует кортизол. Произведенный в коре, кортизол достигает мозгового вещества надпочечников, увеличивая уровень выработки адреналина.

### Врожденная дисфункция коры надпочечников

Врожденная дисфункция коры надпочечников – ВДКН (синонимы – врожденная гиперплазия коры надпочечников или врожденный аденогениальный синдром) – группа наследственных болезней с ауто-сомно-рецессивным типом наследования, обусловленных генетическим дефектом ферментативных систем, которые участвуют в синтезе кортикостероидов; эти заболевания сопровождаются аномалиями полового развития и гиперандрогенией.

Главное звено патогенеза всех форм ВДКН – нарушение синтеза кортизола. Постоянный дефицит кортизола по принципу обратной связи стимулирует секрецию адренокортикотропного гормона, что и служит причиной гиперплазии коры надпочечников. При данной патологии значительно усиливается секреция надпочечниковых андрогенов, что приводит к вирилизации и андрогенизации больных.

### Этиология и патогенез

Описаны 5 ферментных дефектов стероидогенеза, формирующих тот или иной вариант заболевания.

- 21- гидроксилазный дефицит;
- 11-β-гидроксилазный дефицит – гипертоническая форма заболевания;
- 3-β-ол – дегидрогеназный дефицит;
- 17-α-гидроксилазный дефицит;
- дефицит 20, 22-десмолазы (липоидная гиперплазия).

ВДКН выражается в недостаточности ферментных систем, обеспечивающих синтез глюкокортикоидов; она вызывает повышенное выделение адепогипофизом адренокортикотропного гормона, который стимулирует кору надпочечников, секретизирующую при этом заболевании в основном андрогены.

При ВДКН в результате действия рецессивного гена поражается один из ферментов. Ввиду наследственного характера заболевания нарушение процесса биосинтеза кортикостероидов начинается в период внутриутробного развития, и клиническая картина формируется в зависимости от генетического дефекта ферментной системы.

При дефекте 20,22-десмолазы нарушается синтез стероидных гормонов из холестерина в активные стероиды (альдостерон, кортизол и андрогены не образуются), что приводит к синдрому потери соли, глюкокортикоидной недостаточности и недостаточному половому маскулинизирующему развитию плодов мужского пола. Если больные женского пола имеют нормальное строение внутренних и наружных гениталий, то у мальчиков при рождении имеются женские наружные гениталии, отмечаются явления псевдогермафродитизма. Развивается так называемая врожденная липоидная гиперплазия коры надпочечников. Больные погибают в раннем детстве.

Дефицит 3- $\beta$ -ол-дегидрогеназы способствует нарушению синтеза кортизола и альдостерона на ранних стадиях их образования. У больных развивается клиническая картина синдрома потери соли. За счет частичного образования ДГЭА вирилизация организма у девочек выражена слабо. У мальчиков из-за нарушения синтеза активных андрогенов наблюдается неполная маскулинизация наружных гениталий (черты наружного гермафродитизма). Чаще всего у новорожденных мальчиков наблюдаются гипоспадия и крипторхизм, что свидетельствует о нарушении ферментов не только в надпочечниках, но и в тестикулах. Уровень в моче 17-КС бывает повышенным в основном за счет ДГЭА. Заболевание протекает тяжело, отмечается высокая смертность больных в раннем детстве.

Дефицит 17- $\alpha$ -гидроксилазы вызывает нарушение синтеза половых гормонов (андрогенов и эстрогенов) и кортизола, что приводит к половому недоразвитию, гипертензии, гипокалиемическому алкалозу. При этой патологии секретируется большое количество кортикостерона и 11-дезоксикортикостерона, что обуславливает гипертонию и гипокалиемический алкалоз.

Умеренный дефицит фермента 21-гидроксилазы клинически проявляется вирильным синдромом (так называемая вирильная, или неосложненная, форма заболевания). Поскольку гиперплазированная кора надпочечников способна синтезировать адекватное количество альдостерона и кортизола, потеря соли этим предупреждается, и надпочечниковые кризы не развиваются. Повышенная продукция андрогенов из ретикулярной гиперплазированной зоны коры надпочечников приводит к развитию маскулинизации у женщин и макрогенитосомии у мужчин независимо от наличия или отсутствия сольтеряющей формы заболевания. Вирилизация у больных женщин бывает очень выраженной.

При полном блоке фермента 21-гидроксилазы наряду с вирилизацией организма развивается синдром потери соли: резкая потеря натрия и хлоридов с мочой. Содержание калия в сыворотке крови обычно повышается. Сольтеряющий синдром чаще всего про-

является уже в первые месяцы жизни ребенка и приобретает ведущее значение в клинической картине заболевания. В тяжелых случаях развивается острая надпочечниковая недостаточность. Рвота и диарея приводят к эксикозу. Без лечения такие дети, как правило, погибают в раннем детстве.

Дефект 11- $\beta$ -гидроксилазы ведет к увеличению количества 11-дезоксикортикостерона, обладающего высокой минералокортикоидной активностью, что вызывает задержку натрия и хлоридов. Таким образом, наряду с вирилизацией отмечается повышенное артериальное давление. При этой форме заболевания значительно увеличивается выделение с мочой 11-дезоксикортизола (соединение S Рейхштейна). Задержка соли при этом такая же, как при нарушении 17- $\alpha$ -гидроксилирования.

При дефекте фермента 18-оксидазы, который необходим только для синтеза альдостерона, развивается сольтеряющий синдром. Поскольку синтез кортизола не нарушен, нет стимула и для увеличения продукции прогестерона. При этом не наблюдается гиперплазии ретикулярной зоны коры надпочечников и повышения продукции адреналовых андрогенов. Таким образом, отсутствие 18-оксидазы может привести только к дефициту альдостерона. Клинически это проявляется тяжелым сольтеряющим синдромом, при котором больные умирают в раннем детстве.

Описаны еще несколько форм врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), которые встречаются редко: форма с приступами гипогликемии и с периодическими этиохоланолоновыми лихорадками.

### Формы врожденного адреногенитального синдрома

В клинической практике в зависимости от степени дефицита С21-гидроксилазы и соответственно степени гиперандрогении выделяют классическую форму врожденного адреногенитального синдрома и легкие формы, называемые также неклассическими (пубертатная и постпубертатная формы). Избыточное выделение андрогенов надпочечниками тормозит выделение гонадотропинов, следствием чего является нарушение роста и созревания фолликулов в яичниках.

### Классическая форма врожденного адреногенитального синдрома

Гиперпродукция андрогенов начинается внутриутробно с началом гормональной функции надпочечников – 9–10-я неделя внутриутробной жизни. Под влиянием избытка андрогенов нарушается половая дифференцировка плода женского хромосомного пола. В этот период внутриутробной жизни гонады уже

имеют четкую половую принадлежность, внутренние половые органы также имеют присущее женскому полу строение, а наружные половые органы находятся в стадии формирования. Женский фенотип формируется из так называемого нейтрального типа.

Под влиянием избытка тестостерона происходит вирилизация наружных половых органов плода женского пола: половой бугорок увеличивается, превращаясь в пенисообразный клитор, сливаются лабиосакральные складки, приобретая вид мошонки, урогенитальный синус не разделяется на уретру и влагалище, а персистирует и открывается под пенисообразным клитором. Такая вирилизация приводит к неправильному определению пола при рождении ребенка. Поскольку гонады имеют женское строение (яичники), эта патология получила еще одно название – ложный женский гермафродитизм. Гиперпродукция андрогенов во внутриутробном периоде вызывает гиперплазию надпочечников; эту форму аденогенитального синдрома называют классической формой врожденной гиперплазии надпочечников.

Аденогенитальный синдром у новорожденных – наследственное заболевание. Такие дети являются пациентами детских эндокринологов, тактика их ведения и лечения разработана, что позволяет вовремя провести хирургическую коррекцию пола и направить дальнейшее развитие по женскому типу.

Контингент обращающихся к гинекологам-эндокринологам составляют пациентки с поздними формами аденогенитального синдрома.

### Пубертатная форма аденогенитального синдрома

При этой форме аденогенитального синдрома врожденный дефицит С21-гидроксилазы проявляется в пубертатный период, в период физиологического усиления гормональной функции коры надпочечников, в так называемый период адренархе, по времени на 2–3 года опережающий менархе — наступление менструации. Физиологическое увеличение секреции андрогенов в этом возрасте обеспечивает пубертатный «скачок роста» и появление полового оволосения.

Клиническая картина характеризуется поздним менархе; 1-я менструация приходит в 15–16 лет, тогда как в популяции – в 12–13 лет. Менструальный цикл имеет неустойчивый или нерегулярный характер с тенденцией к олигоменорее. Интервал между месячными – 34–45 дней.

Гирсутизм носит выраженный характер: рост стержневых волос отмечается по белой линии живота, на верхней губе, околососковых полях, внутренней поверхности бедер. Отмечаются множественные акне в виде нагноившихся волосяных фолликулов и сальных желез; кожа лица жирная, пористая.

Девушки характеризуются высоким ростом, телосложением с нерезко выраженными мужскими или интерсексуальными чертами: широкие плечи, узкий таз. Молочные железы гипопластичны. Основными жалобами, приводящими пациенток к врачу, являются гирсутизм, акне и неустойчивый менструальный цикл.

### Постпубертатная форма аденогенитального синдрома

Клинические проявления манифестируют в конце второго десятилетия жизни, часто – после самопроизвольного выкидыша на раннем сроке беременности, неразвивающейся беременности или медицинского аборта.

Женщины отмечают нарушение менструального цикла по типу удлинения межменструального промежутка, тенденцию к задержкам и оскудению месячных.

Поскольку гиперандрогения развивается поздно и имеет «мягкий» характер, гирсутизм выражен незначительно: скудное оволосение белой линии живота, околососковых полей, над верхней губой, на голених. Молочные железы развиты соответственно возрасту, телосложение – чисто женского типа. У пациенток с аденогенитальным синдромом не выявляется метаболических нарушений, характерных для синдрома поликистозных яичников.

### Диагностика аденогенитального синдрома

Помимо анамнестических и фенотипических данных (телосложение, оволосение, состояние кожи, развитие молочных желез), при постановке диагноза решающее значение имеют гормональные исследования.

При аденогенитальном синдроме синтез стероидов нарушен на этапе 17-ОНП. Следовательно, гормональными признаками является повышение уровня в крови 17-ОНП, а также ДГЭА и ДГЭА-С – предшественников тестостерона. В целях диагностики можно определять содержание в моче 17-КС – метаболитов андрогенов.

Наиболее информативно повышение уровня 17-ОНП и ДГЭА-С в крови, что используется для дифференциальной диагностики с другими эндокринными нарушениями, проявляющимися симптомами гиперандрогении. Уровень в крови 17-ОНП, тромбоцитов, ДГЭА, ДГЭА-С и 17-КС в моче определяют до и после пробы с глюкокортикоидами, например дексаметазоном. Снижение уровня указанных стероидов в крови и моче на 70–75% указывает на надпочечниковое происхождение андрогенов. Диагностическое значение имеет и УЗИ яичников.

Поскольку при аденогенитальном синдроме имеет место ановуляция, эхоскопически отмечают наличие фолликулов разной степени зрелости, не

достигающих преовуляторных размеров (так называемые мультифолликулярные яичники, размеры яичников могут быть несколько больше нормы). Однако в отличие от яичников при синдроме поликистозных яичников в них не увеличен объем стромы и нет типичного для этой патологии расположения мелких фолликулов в виде «ожерелья» под капсулой яичника.

Диагностическое значение имеет также изменение базальной температуры, для которой характерны растянутая 1-я фаза цикла и укороченная 2-я (недостаточность желтого тела)

### Лечение

С целью коррекции гормональной функции надпочечников используют глюкокортикоидные препараты. В частности, назначают дексаметазон в дозе 0,5–0,25 мг в день под контролем содержания андрогенов в крови и их метаболитов в моче. Об эффективности терапии свидетельствуют нормализация менструального цикла, появление овуляторных циклов, что подтверждается измерением базальной температуры, данными УЗИ эндометрия и яичников в середине цикла, наступлением беременности. В последнем случае терапия глюкокортикоидами продолжается до 13-й недели во избежание прерывания беременности.

В первые недели беременности необходимо тщательное наблюдение: до 9 нед – измерение базальной температуры, раз в 2 нед – УЗИ для выявления повышенного тонуса миометрия и эхоскопических признаков отслойки плодного яйца. При самопроизвольных выкидышах в анамнезе назначают эстрогенсодержащие препараты для улучшения кровоснабжения развивающегося эмбриона: микрофоллин (этинилэстрадиол) по 0,25–0,5 мг в день или прогестерон по 1–2 мг в день под контролем состояния женщины и наличия у нее жалоб на боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей.

В лечении невынашивания при адреногенитальном синдроме в I–II триместрах беременности эффективен аналог природного прогестерона – дюфастон – по 20–40–60 мг в день. Являясь производным дигидрогестерона, он не дает андрогенного эффекта в отличие от прогестагенов норстероидного ряда, что проявляется признаками вирилизации у матери и маскулинизации у плода женского пола. Кроме того, применение дюфастона эффективно в лечении функциональной истмико-цервикальной недостаточности, часто сопутствующей адреногенитальному синдрому.

В случае отсутствия беременности (овуляции или недостаточности желтого тела, регистрируемых по данным базальной температуры) рекомендуется на фоне терапии глюкокортикоидами проводить стимуляцию овуляции кломифеном по общепринятой

схеме: с 5-го по 9-й или с 3-го по 7-й день цикла по 50–100 мг.

Если женщина в беременности не заинтересована, а основными жалобами являются избыточное оволосение, гнойничковые высыпания на коже или нерегулярные менструации, рекомендуется терапия препаратами, содержащими эстрогены и антиандрогены. Может быть использован препарат диане-35. При гирсутизме на фоне диане целесообразно назначать в первые 10–12 дней его приема ципротерон ацетат в дозе 25–50 мг (препарат андрокур). Прием этих препаратов в течение 3–6 мес дает выраженный эффект. К сожалению, по окончании их приема симптомы гиперандрогении появляются вновь, поскольку причину патологии эта терапия не устраняет.

Из негормональных препаратов эффективен верошпирон, который в дозе 100 мг в день (4 таблетки) в течение ≥6 мес уменьшает гирсутизм.

В случае использования гормональных контрацептивов предпочтение отдают низкодозированным монофазным (таким, как мерсилон) и трехфазным с гестагенным компонентом (дезогестрел, гестоден, норгестимат), которые не дают андрогенного эффекта. Длительное применение однофазных гормональных контрацептивов, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола типа марвелона или фемодена (>1 года без перерыва), может вызвать чрезмерное торможение функции яичников и аменорею, обусловленную гипогонадотропными нарушениями, а не гиперандрогенией.

### Рекомендуемая литература

- Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М., МИА, 2009. 544.
- Дедов И.И. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ. М.: ГЭОТАР-Мед, 2013; 1024.
- Ерофеев Н.П. Физиология эндокринной системы. СПб.: Спецлит, 2013; 80.
- Кеннеди Л. Диагностика и лечение в эндокринологии: проблемный подход. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 304.
- Кэттайл В. М., Арки Р. А. Патопфизиология эндокринной системы. М.: БИНОМ, 2010; 336.
- Потемкин В.В. Эндокринология: руководство для врачей. М.: МИА, 2013; 776.
- Холодова Е.А. Клиническая эндокринология: руководство для врачей. М.: МИА, 2011; 736.
- Шустов С.Б. Клиническая эндокринология. М.: МИА, 2012; 632.

### CONGENITAL ADRENOGENITAL SYNDROME IN WOMEN

T.A. Mukhtarov, I.V. Molchanova, V.V. Skvortsov, MD  
Volgograd State Medical University

**The paper gives information about adrenal hyperplasia and the forms of congenital adrenogenital syndrome in women. It lists methods to correct the hormonal function of the adrenal glands.**

**Key words:** adrenal glands, dysfunction, adrenogenital syndrome, forms, diagnosis, methods of correction.