Ведение взрослых пациентов с сольтеряющей формой врожденной дисфункции коры надпочечников

Асп. А.И. САЗОНОВА, ст.н.с., к.м.н. Н.В. МОЛАШЕНКО, к.м.н. И.С. ЯРОВАЯ,
ст.н.с., к.м.н. Н.Ю. КАЛИНЧЕНКО, д.м.н., проф. Е.А. ТРОШИНА

The classical case of the treatment of an adult patient with the salt-losing form of congenital adrenal cortical dysfunction

A.I. SAZONOVA, N.V. MOLASHENKO, I.S. YAROVAYA, N.YU. KALINCHENKO, E.A. TROSHINA

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

На примере описанного в статье клинического случая показаны особенности течения врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) у взрослых больных с сольтеряющей формой заболевания. Представленный случай доказывает необходимость динамического наблюдения за взрослыми пациентами с ВДКН, что позволит избежать осложнений, которые могут возникать при неадекватном ведении.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников у взрослых, глюкокортикоидная терапия, клинический случай.

This case report illustrates peculiarities of the clinical course of congenital adrenal cortical dysfunction in adult patients presenting with the salt-losing form of the disease. Analysis of this case confirmed the necessity of dynamic observation of adults with this pathology in order to avoid complications that are likely to develop in case of inadequate treatment.

Key words: congenital adrenalcortical dysfunction in adult patients, glucocorticoid therapy, case report.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект ферментов коры надпочечников, приводящий к нарушению продукции кортизола. В 90—95% случаев заболевание обусловлено мутациями гена *CYP 21*, кодирующего 21-гидроксилазу. В зависимости от степени потери активности 21-гидроксилазы выделяют три основные формы заболевания: сольтеряющую, простую вирильную и неклассическую [1—4].

В детском возрасте большинство пациентов с классическими формами ВДКН регулярно наблюдаются у детских эндокринологов, что связано со сложностью терапии в первые годы жизни и необходимостью постоянного контроля гормонального профиля, отслеживания темпов роста и полового развития. Однако после достижения конечного роста и завершения гормональной перестройки данная группа пациентов нередко перестает наблюдаться специалистами. Мы описываем клинический случай сольтеряющей формы ВДКН, который показывает необходимость динамического наблюдения за взрослыми пациентами с данным заболеванием.

Описание случая

Пациентка *А.*, 23 лет, поступила с жалобами на эпизоды резкой слабости, тошноты на фоне психоэмоциональной нагрузки, отсутствие менструаций в течение 2 лет. Сольтеряющая форма ВДКН диагностирована на первом году жизни, когда при осмотре было выявлено нарушение строения наружных половых органов; в последующем обращали на себя внимание недостаточная масса тела, частые срыгивания, жидкий стул. По месту жительства была начата терапия глюкокортикоидами (преднизолон 10 мг/сут) и минералокортикоидами (докса 10—15 мг/сут, затем кортинефф 0,05 мг/сут), которую пациентка получала до 20 лет. В 3,5 года проведена феминизирующая пластика наружных половых органов. Менструации с 12 лет, первые 2 года регулярные, затем олигоменорея. Гинекологом назначены пероральные контрацептивы (Регулон), восстановившие регулярный менструальный цикл. Однако 3 года назад пациентка самостоятельно отменила прием препарата, после чего развилась аменорея.

В 20 лет по месту жительства с целью улучшения компенсации была проведена попытка перевода на кортеф (20 мг утром, 10 мг вечером) и кортинефф (0,05 мг утром). На этом фоне стали появляться эпизоды тошноты, рвоты, резкой слабости, которые купировались приемом большого (до 5 л) количества соленой воды или внутримышечным введением гидрокортизона.

Объективно при поступлении: рост 150 см, масса тела 72 кг, индекс массы тела (ИМТ) 32 кг/м^2. Телосложение гиперстеническое. Избыточное ово-

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: kalinnat@rambler.ru

лосение в области бедер, лица, средней линии живота. Суммарное гирсутное число — 12 баллов. Кожные покровы обычной окраски, гиперпигментация в области суставов рук. Перкуссия и аускультация сердца — без особенностей. Артериальное давление 110/70 мм рт.ст., ЧСС — 72 уд/мин.

В отделении получены следующие результаты лабораторных исследований: уровень 17-ОН-прогестерона — 295 нмоль/л (норма 0,3—2,4), тестостерона — 40,7 нмоль/л (0,1—2,7), активность ренина плазмы — 11,2 нг/мл/ч (0,5—6,5). Электролиты крови в пределах нормы. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлены признаки двусторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников. В связи с длительной аменореей, связанной с декомпенсацией ВДКН, проведено УЗИ малого таза: матка размером 5,6×3,4×2,8 см, объем яичников: правый — 3,7 мл, левый — 2,9 мл без дополнительных образований. При исследовании гена *CYP 21* выявлена гомозиготная мутация *I2spl* в определяемых позициях, характерная для сольтеряющей формы ВДКН. Гинекологом обнаружено резкое сужение входа во влагалище; рекомендована интроитопластика. Денситометрия не выявила снижения костной плотности в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости. Показатели остеокальцина и С-концевого телопептида в пределах нормы, однако найдено снижение уровня 25-ОН витамина D до 9,9 нг/мл (норма 15,0—80,0).

В связи с декомпенсацией заболевания изменена схема заместительной терапии: с целью быстрой нормализации уровня 17-ОН-прогестерона назначен преднизолон в начальной дозе 12,5 мг (1 таблетка после завтрака, 1,5 таблетки в 23 ч). Приступы слабости и тошноты прекратились. При повторном исследовании по месту жительства через 1 мес: уровень тестостерона — 0,1 нмоль/л (0,1—2,7), 17-ОН-прогестерона — 1,2 нг/мл (целевые значения до 10). Доза преднизолона была снижена до 7,5 мг в сутки ($^1/_2$ таблетки утром, 1 таблетка в 23 ч). На этом фоне у пациентки восстановился менструальный цикл. В связи с изменениями показателей костного метаболизма к терапии добавлены препараты витамина D (Этальфа) в дозе 0,5 мкг в сутки. В дальнейшем по месту жительства была успешно проведена интроитопластика.

Обсуждение

Лечение классических форм ВДКН сводится к пожизненной заместительной терапии глюкокортикоидами и (в случае сольтеряющей формы) минералокортикоидами. Целью лечения является нормализация повышенного уровня предшественников андрогенов [5]. Для оценки эффективности глюкокортикоидной терапии наиболее часто используются три показателя: уровень 17-ОН-прогестерона, тестостерона и андростендиона. Полное подавление уровня 17-ОН-прогестерона считают нецелесообразным, так как при этом возникают побочные эффекты глюкокортикоидной терапии. Поэтому целевое значение 17-ОН-прогестерона установлено на уровне 9—30 ммоль/л (300—1000 нг/дл), но содержание андростендиона и тестостерона должно находиться в пределах нормы, соответствующей полу и возрасту. В отдельных случаях (восстановление фертильности, лечение образований из остаточной надпочечниковой ткани в яичках, беременность, профилактика и лечение остеопороза в пострепродуктивном периоде) целевые значения указанных показателей следует подбирать индивидуально [6, 7].

При необходимости минералокортикоидной терапии (в случае сольтеряющей формы заболевания) обычно используют флудрокортизон в дозе, поддерживающей уровень активности ренина плазмы на верхней границе нормы или слегка выше (до 2 раз). Для взрослых больных среднетерапевтическая доза препарата составляет 50—150 мкг/сут в один—два приема. Следует помнить, что с возрастом снижается выраженность сольтеряющих эпизодов и возникает тенденция к повышению артериального давления, что требует постепенного снижения дозы минералокортикоидов и систематического контроля артериального давления [8].

При подборе глюкокортикоидной терапии, как и в детском возрасте, трехкратный прием препарата короткого действия (гидрокортизона) является наиболее физиологичным, так как позволяет лучше имитировать суточный ритм секреции кортизола. Однако в постпубертатном периоде столь частый прием препаратов нередко не соблюдается в силу как социальных факторов, так и низкой комплаентности пациентов. Все это приводит к декомпенсации заболевания. Попытки использования двукратного приема кортефа (как у нашей пациентки) не приводят к успеху, поскольку продолжительность действия препарата недостаточна для поддержания адекватного уровня кортизола в течение суток. Поэтому, с точки зрения комплаентности, после закрытия зон роста обоснован перевод пациентов на препараты глюкокортикоидов средней и длительной продолжительности действия [9]. В качестве заместительной терапии у взрослых пациентов с ВДКН 36% эндокринологов в Европе используют гидрокортизон (средняя доза 13,75 мг/м^2), 14% — преднизолон (4,75 мг/сут) и 33% — дексаметазон (0,5 мг/сут) [10]. Учитывая активный образ жизни пациентки, в данном случае был выбран двукратный режим приема преднизолона, что позволило добиться компенсации заболевания.

При выборе препарата не следует забывать о том, что чем больше продолжительность его действия, тем больше риск побочных эффектов. Учитывая необходимость пожизненной глюкокортикоидной

терапии при ВДКН, длительная передозировка глюкокортикоидов может обусловить развитие ятрогенного гиперкортицизма и ассоциированных с ним осложнений (сердечно-сосудистых нарушений и остеопороза), что существенно влияет на качество и продолжительность жизни больных. Применение длительно действующих препаратов (в частности, дексаметазона) не дает возможности точного подбора доз, который возможен для гидрокортизона. Следует также помнить, что у женщин репродуктивного возраста, не использующих контрацептивы, в случае незапланированной беременности дексаметазон не инактивируется плацентарной 11β-гидроксистероиддегидрогеназой II типа, что может привести к негативному влиянию на плод [9].

Дискутируется также время назначения глюкокортикоидных препаратов при ВДКН [10]. В рассматриваемом случае мы применяли более высокие дозы преднизолона на ночь с целью подавления ночного выброса АКТГ и, соответственно, 17-ОН-прогестерона. Как известно, существует физиологический циркадный ритм секреции гормонов гипофиза и коры надпочечников: концентрация АКТГ, кортизола и всех его предшественников низкая ночью, начинает возрастать в 2.00 ч с пиком секреции в 8.00 ч, а затем в течение дня снижается [11]. Ни один из режимов глюкокортикоидной терапии не способен полностью имитировать нормальный ритм секреции кортизола, соответственно не существует консенсуса по наиболее эффективному режиму дозирования. По данным E. Charmandari и соавт. [12], наиболее физиологичен прием максимальной дозы препаратов утром, однако R. Rosenfield [13] показал, что для лучшего подавления секреции андрогенов лучше применять наибольшие дозы глюкокортикоидов перед сном для подавления ночного выброса АКТГ.

Доза минералокортикоидов в представленном случае не менялась, так как активность ренина плазмы не превышала удвоенной нормы. В настоящее время для оценки адекватности минералокортикоидной терапии некоторые врачи ориентируются на уровни электролитов. Однако активность ренина плазмы — более чувствительный показатель, который позволяет раньше скорректировать терапию. Недостаточность дозы минералокортикоидов может приводить к развитию сольтеряющих кризов, которые иногда неправильно расцениваются как дефицит глюкокортикоидов. Необоснованное повышение дозы последних ведет к развитию ятрогенного гиперкортицизма и ассоциированных с ним осложнений.

Обращает на себя внимание и тот факт, что у нашей пациентки выявлено снижение уровня витамина D. Длительная глюкокортикоидная терапия является известным фактором риска остеопороза. В молодом возрасте снижение костной плотности при ВДКН выявляется крайне редко, однако с возрастом частота встречаемости остеопении и остеопороза увеличивается, особенно у пациентов, длительно получающих супрафизиологические дозы глюкокортикоидов [14]. Поэтому ранняя профилактика остеопороза у пациентов с ВДКН представляется целесообразной.

Таким образом, представляя данный клинический случай, мы еще раз хотели обратить внимание на важность динамического наблюдения за взрослыми пациентами с ВДКН и подбора оптимальной схемы терапии в каждом конкретном случае (с учетом образа жизни пациента и риска поздних осложнений длительной глюкокортикоидной терапии).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Merke D.P., Cutler G.B.* New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 121—135.
2. *Merke D.P., Bornstein S.R., Avila N.A., Chrousos G.P.* NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Ann Intern Med 2002; 136: 320—334.
3. *Speiser P.W., White P.C.* Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 2003; 349: 776—788.
4. *White P.C., Speiser P.W.* Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev 2000; 21: 245—291.
5. *Merke D.P., Bornstein S.R.* Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2005; 365: 2125—2136.
6. *Bachelot A., Chakthoura Z., Rouxel A. et al.* Classical Forms of Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxilase Deficiency in Adults. Horm Res 2008; 69: 203—211.
7. *Bode H.H., Cowley D.M. et al.* Home monitoring of 17-OHP levels in congenital adrenal hyperplasia. Journal of Pediatrics 1999; 134: 185—189.
8. *Rosler A.* The natural history of salt-wasting disorders of adrenal and renal origin. J Clin Endocrinol Metab 1984; 59: 689—700.
9. *Merke D.P.* Approach to the Adult with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3: 653—660.
10. *Speiser P.W., Azziz R., Baskin L.S. et al.* A Summary of the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency. Int J Pediatr Endocrinol 2010; 30.
11. *Newell-Price J., Whiteman M., Rostami-Hodjegan A. et al.* Modified-release hydrocortisone for circadian therapy: a proof-of-principle study in dexamethasone-suppressed normal volunteers. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 68: 130—135.
12. *Charmandari E., Matthews D.R., Johnston A. et al.* Serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: is current replacement therapy satisfactory? J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4679—4685.
13. *Rosenfield R.L.* Serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone concentrations in children with classic congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 2993.
14. *Bachelot A., Chakhtoura Z., Samara-Boustani D. et al.* Bone health should be an important concern in the care of patients affected by 21 hydroxylase deficiency. Int J Pediatr Endocrinol 2010; 10: 326—275.