Становление менструального цикла у девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников

Л.В. АДАМЯН, Е.А. БОГДАНОВА, Е.В. СИБИРСКАЯ, Т.М. ГЛЫБИНА, М.Б. ГАРУНОВА

Кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; Измайловская детская городская клиническая больница, Москва

Представлены современные данные о функциональном состоянии надпочечников в периоде становления менструальной функции у девочек с ВГКН.

Ключевые слова: врожденная гиперплазия коры надпочечников, 17-гидроксипрогестерон, адренокортикотропный гормон.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) встречается достаточно часто [1]. Распространенность в различных популяциях варьирует в широких пределах: от 1:280 у эскимосов Аляски до 1:18 000 в Японии. «Общемировая» усредненная частота классических форм ВГКН 1:14 199 новорожденных. В странах Европы частота встречаемости неклассической формы ВГКН составляет 1:1000 [2]. Исследования показывают превалирование аутосомно-рецессивного пути наследования.

По данным крупного мультицентрового исследования [3], в котором приняли участие около 6,5 млн человек из 13 стран мира, выявлено примерно 15 000 новорожденных с ВГКН. Частота носительства классической формы составляет 1:60. Процент сольтеряющей и вирилизирующей форм составляет 67 и 37 соответственно. Частота встречаемости варьирует в этнических группах и географических зонах. Наиболее высокая частота наблюдается в географически изолированных популяциях. Так, у эскимосов Аляски она составляет 1:280 [4], у популяции французского острова Реюньон 1:2100 [5], на Филиппинах 1:7000 [3]. Неонатальный скрининг не имеет возможности точно определить частоту встречаемости неклассической формы ВГКН, но считается, что стертая неклассическая форма ВГКН в усредненном значении встречается с частотой 1:1000 в популяции белого населения земного шара [6, 7]. Так, частота встречаемости стертой формы у евреев-ашкенази составляет 1:27, в Испании — 1:53, в Югославии — 1:63, в Италии — 1:333 и гетерогенной популяции Нью-Йорка — 1:100. Таким образом, становится ясно, что неклассическая форма ВГКН стоит в ряду самых распространенных генетических нарушений, передающихся по аутосомно-рецессивному механизму.

ВГКН может быть разделена на следующие формы: недостаточность 21-гидроксилазы (классическая и неклассическая формы), недостаточность 11β-гидроксилазы (также классическая и неклассическая формы), недостаточность 3β-гидроксистероидной дегидрогеназы, недостаточность 17α-гидроксилазы (с недостаточностью 17- и 20-лиазы и без нее), недостаточность 20, 22-десмолаз (так называемая липоидная гиперплазия коры надпочечников) и недостаточность метилоксидазы 1-го и 2-го типов [8, 9].

Недостаточность 21-гидроксилазы (недостаточность P450c21) встречается наиболее часто из всех вышеперечисленных ферментных нарушений коры надпочечников, составляя до 95% всех ферментных дефектов в структуре ВГКН. Ген, кодирующий 21-гидроксилазу (P450c21), локализуется на коротком плече 6-й хромосомы (6p) и представлен в виде активного гена CYP21 или в виде неактивной копии CYP21P, вблизи локуса HLA, кодирующего 4-й компонент системы комплемента, а именно C4A и C4B [9]. В большинстве случаев недостаточности 21-гидроксилазы выявлены мутации в гене CYP21, которые возникают вследствие взаимодействия нормального аллеля с неактивной копией CYP21P, в результате этого взаимодействия происходят разного рода делеции, которые и обусловливают большинство всех мутаций CYP21 [10]. В результате недостаточности 21-гидроксилазы блокируется конверсия 17-гидроксипрогестерона в 11-деоксикортизол, что приводит к снижению образования кортизола и накоплению предшественников кортизола: 17-гидроксипрогестерона, прегненолона, 17-гидроксипрегненалона и прогестерона, которые в сетчатом слое коры надпочечников в высоких количествах конвертируются в надпочечниковые андрогены: дегидроэпиандростерон, d4-андростендион и тестостерон. Клинически недостаточность 21-гидроксилазы протекает в двух основных формах: классической (вирильной и сольтеряющей) и неклассической (менее выраженной, «взрослой») [1].

e-mail: dgma86@yandex.ru

По данным объединенного конгресса Европейского общества педиатров-эндокринологов им. Лоусона Вилкинса [11], был принят стандарт диагностики и лечения 21-гидроксилазной недостаточности (2002).

Предполагается комплексный подход и диагностика как можно на более раннем этапе развития вирилизации в случае классических форм. Самым последним трендом является пренатальная диагностика и последующее внутриутробное лечение плода [11].

Пренатальное лечение разработано для плодов женского пола с предполагаемой классической формой ВГКН. Эффективность превентивного лечения очевидна, в подавляющем большинстве случаев успешно удается достигнуть снижения степени вирилизации наружных половых органов, а в 85% случаев полностью устранить эти нежелательные проявления. Исходы лечения различаются в индивидуальных случаях, что, разумеется, вызвано индивидуальными особенностями метаболизма дексаметазона и чувствительности к андрогенам [12, 13].

Опции пренатального скрининга включают: генотипирование пробанда (путем взятия образцов ворсин хориона) и его родителей, определение генетического пола у плода с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) или кариотипирования, также возможно применение аллельспецифической ПЦР, микросателлитного анализа [1, 14]. При подозрении на генетические поломки, связанные с дефектом стероидогенеза, а также при наличии семейного анамнеза можно начинать превентивное лечение дексаметазоном в дозе около 20 мг/дл [15, 16]. Лечение следует начинать не позднее 9 нед после последней менструации. Важно проводить мониторинг состояния матери: оценивать суточные изменения артериального давления, прибавку массы тела, глюкозурию, метаболиты кортизола. Уровень кортизола в плазме, ДГЭА, андростендиона должен определяться не реже, чем каждые 2 мес, также после 15—20-й недели гестации важно оценивать уровень плазменного эстрогена [11].

Каждый случай врожденного псевдогермафродитизма подразумевает комплексный мультидисциплинарный подход, включающий ряд обследований разными специалистами: детский педиатр, детский хирург-уролог и генетик. У новорожденной с вирилизацией важно оценить уровень 17-гидроксипрогестерона, также важно собрать весь семейный анамнез, провести генетический анализ, полное объективное обследование ребенка, оценить развитие внутренних половых органов с помощью ультразвука. В качестве скринингового метода для новорожденных может быть применено определение уровня 17-гидроксипрогестерона, так как это чувствительный метод выявления большинства генетических поломок, ведущих к развитию ВГКН. Кровь у ребенка необходимо брать между 48—72 ч после рождения. Предварительный положительный результат скрининга должен быть подтвержден повторным анализом 17-гидроксипрогестерона, определением стероидного профиля в моче девочки и генетическим анализом CYP21 [11].

В западном медицинском сообществе предполагается ранняя диагностика классических форм ВГКН по указанным выше алгоритмам, для девочек-подростков предполагается постоянное наблюдение у детского гинеколога. Целью таких обследований является оценка эффективности проводимой терапии по срокам развития вторичных половых признаков [17], а также своевременное принятие решения о коррекции входа во влагалище хирургическими или терапевтическими методами [46].

Что касается неклассической формы ВГКН, то она не сопровождается псевдогермафродитизмом и манифестирует часто в подростковом возрасте с внешними проявлениями гиперандрогенизма: появлением акне, диффузной алопеции, а также нарушениями менструального цикла или редко — первичной аменореей. Диагностическим критерием в данном случае является оценка базального уровня 17-гидроксипрогестерона и после 60-минутного стимулированного теста с АКТГ [18, 19].

Часто сложно отличить неклассическую стертую форму ВГКН от прочих причин гиперандрогенизма: синдрома поликистозных яичников, идиопатического гиперандрогенизма, идиопатического гирсутизма, гиперпролактинемии. Важным здесь является комплексное обследование пациентки, использование радиологических методов визуализации, а для верификации диагноза неклассической формы — стимулированного теста с АКТГ и дальнейшим определением уровня 17-гидроксипрогестерона [20].

У подростков и женщин с ВГКН вследствие 21-гидроксилазной недостаточности менструальные циклы могут быть нерегулярными или даже отсутствовать [21—23]. G. Richards и соавт. [21] предположили, что избыток надпочечниковых андрогенов является главной причиной менструальных нарушений при ВГКН. I. Hughes, G. Read [24, 25] продемонстрировали, что менархе наступает у подростков с ВГКН после того, как уровень андрогенов был снижен с помощью дексаметазоновой терапии. Однако в обеих работах авторы указывают на наличие группы пациенток, у которых персистируют менструальные нарушения в условиях нормального уровня андрогенов. R. Rosenfield и соавт. [31] первыми предположили, что при нормальном уровне андрогенов повышение уровня прогестерона в надпочечниках также может вызывать менструальные нарушения у пациенток с ВГКН. Далее другие исследователи также подтвердили предположение о том, что высокий уровень прогестерона надпочечников может подавлять нормальную менструальную функцию.

В работе (NMML) N. Stikkelbroeck [42] (CGJ Sweep и соавт., 2003) проводились длительные на-

блюдения показателей менструальной функции, овуляции у подростков и женщин с 21-гидроксилазной недостаточностью. Наряду с этим оценивался уровень прогестерона и 17-гидроксипрогестерона, андростендиона в образцах слюны [26, 27]. Измерение уровня 17-гидроксипрогестерона в слюне показало достоверность метода для осуществления мониторинга лечения пациентов с ВГКН [28]. Измерение уровня прогестерона в слюне дает информацию об овуляции у пациенток [29, 30].

В ходе исследования (NMML) N. Stikkelbroeck [42] (CGJ Sweep и соавт., 2003) в 1-й месяц измерений у пациенток были обнаружены: увеличенный уровень прогестерона, величина которого примерно равнялась таковой в лютеиновую фазу цикла, повышенный уровень 17-гидроксипрогестерона и нормальный уровень андростендиона. Постепенное увеличение дозы глюкокортикоидов ведет к постепенному снижению уровня прогестерона и 17-гидроксипрогестерона в слюне и последующему появлению менархе. Спустя 4 мес был обнаружен овуляторный спектр колебаний уровня прогестерона. Тот факт, что наблюдалась позитивная корреляция между уровнем прогестерона и 17-гидроксипрогестерона до менархе и она была заметно выше, чем после менархе (в то время как корреляция между уровнем 17-гидроксипрогестерона и андростендиона осталась прежней до и после менархе), указывает на то, что повышение уровня прогестерона до менархе имело надпочечниковый генез.

Работа R. Rosenfield, J. Auchus [31, 32] указывает на ненадежность мониторинга успешности восстановления менструальной функции только по уровню андрогенов. Важную роль играет уровень прогестерона в формировании нормального уровня гормонов, участвующих в становлении менструации. У пациенток в данных исследованиях установление регулярных менструаций стало возможным только с подбором индивидуальной дозы кортикостероидов при заместительной терапии. В процессе подбора дозы у пациенток наблюдались нерегулярные месячные даже в условиях нормального уровня андрогенов. Но не следует забывать, что в условиях, когда ВГКН не подвергается системной терапии, ингибирование менструации наступает главным образом из-за высокого уровня андрогенов, хотя избыток андрогенов всегда сопровождается избытком прогестинов [33—35]. Заслуживает внимания тот факт, что описаны исключительные случаи, когда избыточный уровень андрогенов не влиял на задержку менархе, но был выявлен высокий уровень метаболитов прегнантриола и 17-гидроксипрогестерона. Что косвенно подтверждает ведущую роль высокого уровня прогестина в нарушении нормальной динамики гормонов в менструальном цикле [33, 35]. Также авторы указывают на большую сложность в обеспечении контроля уровня прогестина по сравнению с андрогенами. Нет сомнений, что высокие («вирилизирующие») уровни андрогенов являются наиболее вероятными кандидатами на роль ингибитора овуляции в нелеченных случаях ВГКН, а также, что они негативно влияют на анатомию яичников [36, 37]. Однако нет данных о том, что небольшое увеличение уровня андрогенов имеет существенное значение для нарушения выделения гонадотропинов и менструальной функции [38—40]. Роль эстрадиола в данных гормональных нарушениях пока недостаточно ясна, однако маловероятно, что уровень надпочечниковых эстрогенов может быть повышен в условиях контролируемой андрогенемии [34, 41, 42].

Таким образом, на первый план выходит изучение уровня прогестинов в условиях аменореи при вирилизирующей форме ВГКН. Прогестины в данном случае могут нарушать нормальную работу эстрогеновых рецепторов и/или ускорять метаболизм эстрогенов в органах-мишенях [23, 38, 43—45]. Поэтому важно изучать механизмы чувствительности эстрогеновых рецепторов к своему лиганду, изменение метаболизма эстрогена, так как это может изменить представление об эстрогенизации тканей наружных половых органов в подростковом периоде и изменить подходы к хирургическому и терапевтическому ведению девочек с ВГКН.

ЛИТЕРАТУРА

1. *White P., Speiser P.* Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev 2000; 3: 245—291.
2. *Virdi N., Rayner P. et al.* Should we screen for congenital adrenal hyperplasia? A review of 117 cases. Arch Dis Child 1987; 7: 659—662.
3. *Therrell B.* Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 1: 15—30.
4. *Pang S., Murphey W. et al.* A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. J Clin Endocrinol Metab 1982; 3: 413—420.
5. *Pang S., Wallace M. et al.* Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics 1988; 6: 866—874.
6. *Speiser P., Dupont B. et al.* High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. Am J Hum Genet 1985; 4: 650—667.
7. *Fitness J., Dixit N. et al.* Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers, and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1999; 3: 960—966.

8. *Cara J., Moshang T.Jr. et al.* Elevated 17-hydroxyprogesterone and testosterone in a newborn with 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. N Engl J Med 1985; 10: 618—621.
9. *Speiser P., Dupont J. et al.* Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Invest 1992; 2: 584—595.
10. *Witchel S., Lee P.* Identification of heterozygotic carriers of 21-hydroxylase deficiency: sensitivity of ACTH stimulation tests. Am J Med Genet 1982; 4: 337—342.
11. *Clayton P., Miller W. et al.* Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Horm Res 2002; 4: 188—195.
12. *Forest M., Morel Y. et al.* Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. Trends Endocrinol Metab 1998; 7: 284—289.
13. *New M., Carlson A. et al.* Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. J Clin Endocrinol Metab 2001; 12: 5651—5657.
14. *Morel Y., Miller L.* Clinical and molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Adv Hum Genet 1991; 20: 1—68.
15. *Partsch C., Sippell W. et al.* The steroid hormonal milieu of the undisturbed human fetus and mother at 16—20 weeks gestation. J Clin Endocrinol Metab 1991; 5: 969—974.
16. *Kay H., Bird I. et al.* Antenatal steroid treatment and adverse fetal effects: what is the evidence? J Soc Gynecol Invest 2000; 5: 269—278.
17. *Alizai N., Thomas D. et al.* Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: what happens at puberty? J Urol 1999; 5: 1588—1591.
18. *Mullis P., Hindmarsh P. et al.* Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with salt-losing 21-hydroxylase deficiency. Eur J Pediatr 1990; 1: 22—25.
19. *Charmandari E., Lichtarowicz-Krynska E. et al.* Congenital adrenal hyperplasia: management during critical illness. Arch Dis Child 2001; 1: 26—28.
20. *Escobar-Morreale H., Sanchon R. et al.* A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. J Clin Endocrinol Metab 2008; 2: 527—533.
21. *Richards G., Grumbach M. et al.* The effect of long acting glucocorticoids on menstrual abnormalities in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1978; 6: 1208—1215.
22. *Lonning P., Jacobs S. et al.* The influence of CGS 16949A on peripheral aromatisation in breast cancer patients. Br J Cancer 1991; 5: 789—793.
23. *Speiser P., Azziz R. et al.* Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010; 9: 4133—4160.
24. *Hughes I., Read G.* Menarche and subsequent ovarian function in girls with congenital adrenal hyperplasia. Horm Res 1982; 2: 100—106.
25. *Bachelot A., Chakhtoura Z. et al.* Bone health should be an important concern in the care of patients affected by 21-hydroxylase deficiency. Int J Pediatr Endocrinol 2010.
26. *Riad-Fahmy D., Read G. et al.* Steroids in saliva for assessing endocrine function. Endocr Rev 1982; 4: 367—395.
27. *Kemp T., Safaeian M. et al.* Oral Immunoglobulin Levels are Not a Good Surrogate for Cervical Immunoglobulin Levels. Front Oncol 2012; 2: 61.
28. *Groschl M., Rauh M. et al.* Cortisol and 17-hydroxyprogesterone kinetics in saliva after oral administration of hydrocortisone in children and young adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2002; 3: 1200—1204.
29. *Vuorento T., Huhtaniemi I.* Daily levels of salivary progesterone during menstrual cycle in adolescent girls. Fertil Steril 1992; 4: 685—690.
30. *Gray S., Ebe L. et al.* Salivary progesterone levels before menarche: a prospective study of adolescent girls. J Clin Endocrinol Metab 2010; 7: 3507—3511.
31. *Rosenfield R., Bickel S. et al.* Amenorrhea related to progestin excess in congenital adrenal hyperplasia. Obstet Gynecol 1980; 2: 208—215.
32. *Auchus J.* Management of the adult with congenital adrenal hyperplasia. Int J Pediatr Endocrinol 2010; 614107.
33. *Klingensmith G., Garcia S. et al.* Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effects on height, sexual maturation, and fertility. J Pediatr 1977; 6: 996—1004.
34. *Richards G., Grumbach M. et al.* The effect of long acting glucocorticoids on menstrual abnormalities in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1978; 6: 1208—1215.
35. *Lin-Su K., Harbison M. et al.* Final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia treated with growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 2011; 6: 1710—1717.
36. *Korth-Schutz S., Virdis R. et al.* Serum androgens as a continuing index of adequacy of treatment of congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1978; 3: 452—458.
37. *Kang M., Kim S. et al.* Relationships of basal level of serum 17-hydroxyprogesterone with that of serum androstenedione and their stimulated responses to a low dose of ACTH in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Korean Med Sci 2011; 11: 1454—1460.
38. *Rosenfield R., Ehrlich E. et al.* Adrenal and ovarian contributions to the elevated free plasma androgen levels in hirsute women. J Clin Endocrinol Metab 1972; 1: 92—98.
39. *Rosenfield R., Fang V. et al.* The effects of low doses of depot estradiol and testosterone in teenagers with ovarian failure and Turner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1973; 4: 574—580.
40. *Maffei L., Murata Y. et al.* Dysmetabolic syndrome in a man with a novel mutation of the aromatase gene: effects of testosterone, alendronate, and estradiol treatment. J Clin Endocrinol Metab 2004; 1: 61—70.
41. *Rappaport R., Cornu G. et al.* Statural growth in congenital adrenal hyperplasia treated with hydrocortisone. J Pediatr 1968; 5: 760—766.
42. *Stikkelbroeck N., Hermus A. et al.* Asymptomatic testicular adrenal rest tumours in dolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia: basal and follow-up investigation after 2.6 years. J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 4: 645—653.
43. *Helleday J., Siwers B. et al.* Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1993; 4: 933—936.
44. *Holmes-Walker D., Conway G. et al.* Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol (Oxford) 1995; 3: 291—296.
45. *Abd El Dayem S., Anwar G. et al.* Bone mineral density, bone turnover markers, lean mass, and fat mass in Egyptian children with congenital adrenal hyperplasia. Arch Med Sci 2010; 1: 104—110.
46. *Elhalaby E., Abo Sikeena M.* Delayed presentation of congenital diaphragmatic hernia. Pediatr Surg Int 2002; 5—6: 480—485.