

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Я. В. Гирш, Е. А. Курикова

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Цель – представить клиническое наблюдение, демонстрирующее несоответствие клинических и диагностических маркеров у ребенка с сольтеряющей формой врожденной дисфункции коры надпочечников, что определяет сложности подбора и коррекции заместительной гормональной терапии. **Материал и методы.** Проведен анализ клинического случая сольтеряющей формы врожденной дисфункции коры надпочечников у девочки в возрасте 1 год 3 месяца с делецией гена CYP21A2 в гомозиготном состоянии. **Результаты.** В процессе динамического наблюдения отмечено несоответствие клинических и диагностических маркеров у ребенка, что определяет сложность подбора и дальнейшей коррекции заместительной гормональной терапии. Представленный клинический случай является примером вариабельности лабораторной картины на фоне относительно стабильного состояния пациента.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, адреногенитальный синдром, дефицит 21-гидроксилазы, 17-оксипрогестерон, надпочечниковая недостаточность.

Шифр специальности: 14.01.08 Педиатрия.

Автор для переписки: Гирш Яна Владимировна, e-mail: yanaef@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) (адреногенитальный синдром) представляет собой группу заболеваний, имеющих аутосомно-рецессивный тип наследования. В основе заболеваний лежат дефекты ферментов – транспортных белков, определяющих биосинтез кортизола в коре надпочечников. В настоящее время выделено 7 форм ВДКН: редкий и самый тяжелый вариант – липоидная гиперплазия коры надпочечников (мутации гена, кодирующего белок StAR); редкий – дефицит 20,22-десмолазы (11 α -гидроксилазы); более распространенные – дефицит 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы, дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы; самые частые – дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11 β -гидроксилазы, дефицит оксидоредуктазы. Степень выраженности дефицита ферментативной активности, связанная с конкретной мутацией гена, обуславливает полноту клинических проявлений ВДКН [1–2].

В подавляющем большинстве случаев (более 90 % пациентов) выявляется дефицит 21-гидроксилазы. По данным неонатального скрининга ВДКН с дефицитом 21-гидроксилазы встречается у 1 на 14 000 новорожденных, в России частота этой формы заболевания выше и составляет 1 случай на 9 500 новорожденных

В подавляющем большинстве случаев (более 90 % пациентов) выявляется дефицит 21-гидроксилазы. По данным неонатального скрининга ВДКН с дефицитом 21-гидроксилазы встречается у 1 на 14 000 новорожденных, в России частота этой формы заболевания выше и составляет 1 случай на 9 500 новорожденных

CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA: CASE STUDY

Ya. V. Girsh, E. A. Kurikova

Surgut State University, Surgut, Russia

The study aims to present a clinical observation that demonstrates the discrepancy between clinical and diagnostic markers in a child with a salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia, which complicates the selection and correction of hormone replacement therapy. **Material and methods.** The analysis of the clinical case of the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia in a 15-month-old girl, with the CYP21A2 gene deletion in a homozygous state is made. **Results.** In the course of case follow-up, there is a discrepancy between clinical and diagnostic markers in the child, which determines the complexity of the selection and further correction of hormone replacement therapy. The presented clinical case is an example of the variability of the laboratory picture in connection with a relatively stable patient's condition.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia, adrenogenital syndrome, 21-hydroxylase deficiency, 17-hydroxyprogesterone, adrenal insufficiency.

Code: 14.01.08 Pediatrics.

Corresponding Author: Yana V. Girsh, e-mail: yanaef@yandex.ru

[1, 3–4]. Врожденная дисфункция коры надпочечников с дефицитом 21-гидроксилазы связана с мутацией в гене CYP21 (варианты: CYP21A2, CYP21B). До 80 % мутаций приходится на точечные микроконверсии между геном CYP21 и псевдогеном CYP21P7; 20 % связано с крупными мутациями, такими как делеция или конверсия, в результате которых развиваются наиболее тяжелые формы ВДКН. Существуют также крайне редкие спорадические мутации, когда в результате мутации сохраняется более 5 % активности фермента, развивается неклассическая форма заболевания. В случае снижения активности фермента до 2 % (крупные делеции или сплайсинг-мутации) формируется типичная, классическая форма ВДКН. Одинаковые мутации могут приводить к различным клиническим проявлениям [4–6].

Вне зависимости от формы заболевания у пациента развивается дефицит кортизола. Снижение уровня кортизола по механизму «отрицательной обратной связи» способствует повышению уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ), стимуляции надпочечников и развитию в дальнейшем гиперплазии коры надпочечников. В процессе стероидогенеза из-за ферментативного блока, связанного с дефицитом ферментов, накапливаются предшественники кортизола и андрогенов, которые образуются до уровня ферментативного блока. Развитие клинических проявлений любой формы ВДКН определяется избытком предшественников гормонов и дефицитом тех гормонов, синтез которых невозможен при данном ферментативном блоке [7–9].

Специфическим проявлением дефицита кортизола при всех формах ВДКН является гиперпигментация кожи. Изменение цвета кожных покровов связано с высокими уровнями проопиомеланокортина, а также его дериватов. Дефицит кортизола может появиться при возникновении стрессовых ситуаций, а также стать причиной гипогликемического синдрома, характерного для детей грудного возраста [1, 7, 9].

Наиболее часто в клинической практике встречаются три основные формы ВДКН: вирильная, соль-

теряющая, гипертоническая. В основе развития вирильной формы заболевания лежит умеренный дефицит 21-гидроксилазы, что приводит к значительной гиперандрогении, формирующейся уже внутриутробно. Под влиянием АКТГ синтез кортизола в фетальных надпочечниках плода начинается внутриутробно. Дефект ферментных систем приводит к развитию вирилизации наружных половых органов за счет избытка андрогенов, которая диагностируется уже при рождении ребенка, в то время как внутренние половые органы к этому времени уже сформированы в соответствии с генетическим полом [1, 3]. К моменту рождения наружные гениталии девочки имеют бисексуальное строение разной степени выраженности: клитор гипертрофирован, отмечается сращение скротолабиального шва. В некоторых случаях внутриутробная гиперандрогения настолько выражена, что наружные половые органы девочек визуально сходны с мужскими. Ребенок (девочка) ошибочно регистрируется в мужском поле и воспитывается как мальчик. Варианты вирилизации наружных гениталий ранжируются на 5 степеней согласно шкале Prader (рис. 1). Нормальные наружные половые органы девочки, при которых вирилизация полностью отсутствует, становятся точкой отсчета. Гипертрофия клитора и нормальный вход во влагалище соответствуют I степени вирилизации, гипертрофия клитора и неполное сращение больших половых губ – II степени вирилизации. Для III степени характерны гипертрофированный клитор, у которого сформирована головка, полностью сращенные половые губы, представляющие собой урогенитальный синус. При IV и V степенях вирилизации присутствует гипертрофированный клитор, внешне по строению напоминающий нормальный половой член, однако может отмечаться его искривление вследствие фиксации к промежности. Характерно также наличие мочеполювого отверстия, открывающегося чаще на стволе полового члена на разных уровнях его протяженности, что определяет постановку диагноза «гипоспадия» [7, 10].

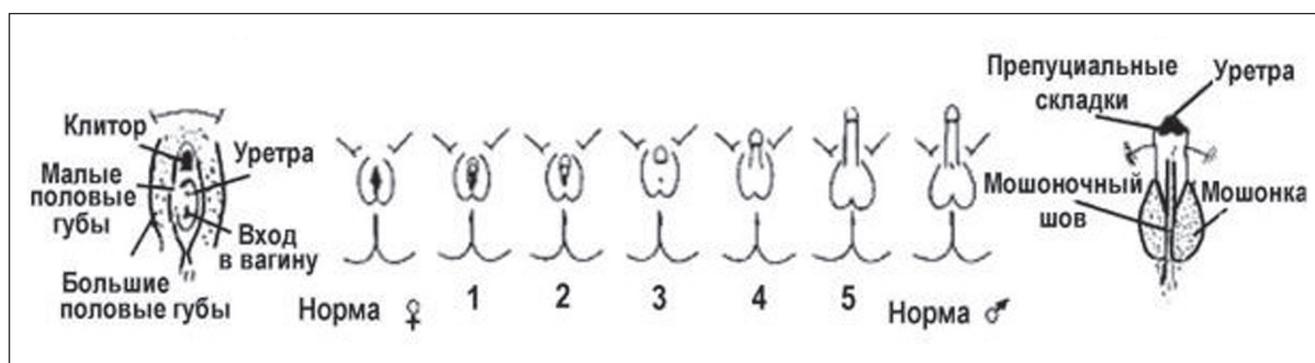


Рис. 1. Нормальная и патологическая дифференцировка наружных гениталий. Схематическое изображение различной степени вирилизации наружных гениталий, Prader

Формирование наружных половых органов у мальчиков происходит по изосексуальному типу. С рождения у ребенка отмечаются значительные размеры полового члена, складчатая кожа мошонки с элементами ее пигментации. Указанные проявления не всегда диагностируются, что делает затруднительным постановку у мальчиков диагноза вирильной формы ВДКН в период новорожденности [1, 2, 7].

В постнатальном периоде продолжается действие гиперандрогении на детей обоего пола, далее явления вирилизации усиливаются. Несвоевременно начатое лечение ввиду поздней диагностики ВДКН может привести к проявлениям анаболического действия андрогенов: увеличению темпов роста, развитию мускулатуры, гирсутизму (на лице, груди, животе), у мальчиков может отме-

чаться раннее появление эрекции и рост полового члена [11–13].

Формирование истинного пубертата и у девочек, и у мальчиков при отсутствии лечения наступает в поздние сроки, что приводит в будущем к нарушениям репродуктивной функции обоих полов [7–8]. У девочек при крайней степени вирилизации молочные железы развиваются не выше III стадии (по шкале Таннер), появление менструаций возможно, однако на фоне гиперандрогении надпочечникового генеза, приводящей к блокаде синтеза и высвобождению гонадотропинов в аденогипофизе, полноценного становления менструальной функции не происходит. Эта же причина приводит к уменьшению яичников в размерах с дальнейшим развитием поликистоза и недоразвитию матки. У мальчиков отмечается недостаточное развитие тестикул [7–9]. При отсутствии адекватной заместительной гормональной терапии у взрослых пациентов мужского пола наблюдается олигоспермия. Для обоих полов характерно ускорение дифференцировки скелета, следствием чего является раннее закрытие эпифизарных зон роста костей (к 10–12 годам) и конечная низкорослость с диспропорциональностью строения тела: широкий плечевой пояс, узкий таз.

При более выраженном дефиците 21-гидроксилазы и некоторых формах ВДКН, таких как липоидная гиперплазия надпочечников, дефицит 11 α -гидроксилазы и дефицит 3 β -гидроксиesteroиддегидрогеназы, отмечается дефицит минералокортикоидов, проявляющийся сольтеряющим синдромом практически сразу после рождения. Заболевание представляет серьезную угрозу для жизни в случае неоказания необходимой помощи. Для новорожденных характерны резко выраженные симптомы вирилизации, на 3–5-й день жизни наступает быстрое ухудшение состояния: срыгивания, переходящие в неукротимую рвоту, жидкий стул, боли в животе, гипотония. Обращает на себя внимание гиперпигментация кожи. Для таких пациентов характерно выраженное обезвоживание вследствие снижения объема циркулирующей крови и артериального давления. Причиной развития подобного состояния является недостаток альдостерона, вызывающий снижение реабсорбции натрия в почках. Наиболее тяжело сольтеряющие кризы протекают именно в детском возрасте. Лабораторно отмечаются гиперкалиемия, гипонатриемия и повышение активности ренина плазмы [1, 7, 12].

Гипертоническая форма адреногенитального синдрома, в сравнении с другими формами, встречается значительно реже. При этой форме ВДКН имеет место дефицит 17 α -гидроксилазы и/или дефицит 11 β -гидроксилазы, ведущий к накоплению минералокортикоидов при недостатке образования кортизола. Дефицит периферических гормонов приводит к стимуляции выработки АКТГ, следствием чего является накопление стероидов, предшествующих ферментативному блоку: 11-дезоксикортизола, 11-дезоксикортикостерона и надпочечниковых андрогенов. Помимо симптомов вирилизации для пациентов характерны артериальная гипертензия и симптомы гипокалиемии (мышечная слабость, полиурия, полидипсия), гипернатриемия, а также, ввиду отсутствия гиперплазии юкстагломерулярного аппарата (ЮГА), фиксируется низкий уровень активности ренина плазмы [4–5].

Несмотря на накопленные к настоящему времени знания о данной патологии и особенностях терапии пациентов с ВДКН, ведение детей с учетом индивидуальных особенностей и особенностей мутаций остается актуальной проблемой преимущественно в неонатальном периоде, раннем детстве, пубертатном периоде, а в дальнейшем и в репродуктивном возрасте.

Цель – представить клиническое наблюдение, демонстрирующее несоответствие клинических и диагностических маркеров у ребенка с сольтеряющей формой врожденной дисфункции коры надпочечников, что определяет сложности подбора и коррекции заместительной гормональной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ клинического случая сольтеряющей формы ВДКН у девочки В. в возрасте 1 год 3 месяца с делецией гена CYP21A2 в гомозиготном состоянии. Наблюдение проводилось в течение всего периода жизни ребенка педиатрами, детским эндокринологом, генетиком клиник г. Сургута Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. У родителей ребенка получено разрешение на публикацию анонимных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ребенок В., девочка, 1 год 3 месяца. Находилась на диспансерном наблюдении у детского эндокринолога с рождения с диагнозом: Врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма.

Анамнез жизни и заболевания: ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне отягощенного акушерского анамнеза (хроническая фетоплацентарная недостаточность), анемия легкой степени. Вторые срочные роды при сроке гестации 40 недель. Естественным путем родилась девочка с массой тела 3 570 г, длиной 52 см. По шкале Апгар – 8 и 9 баллов. При первичном осмотре в родильном зале было выявлено неправильное строение наружных половых органов: уrogenитальный синус, Prader III. Патологических изменений со стороны других органов и систем выявлено не было. Неонатальный скрининг взят на 5-е сутки. Уровень 17-оксипрогестерона (17-ОН) составил 563,0/600,8 нмоль/л (референсный интервал (РИ) < 13,9 нмоль/л), повторно на 6-е сутки – 654,8/637,3 нмоль/л (РИ < 13,9 нмоль/л). Исследование кариотипа показало: женский кариотип 46,XX. Ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных БУ ХМАО-Югры «Сургутский клинический перинатальный центр», где были проведены комплексное обследование и подбор терапии. Учитывая клиническую картину вирилизации наружных половых органов (урогенитальный синус, Prader III); высокий уровень 17-оксипрогестерона в крови по данным неонатального скрининга (563,0/600,8 нмоль/л); результаты 17-ОПГ сыворотки крови (100 нг/мл); повышение уровня тестостерона общего (2,1 нмоль/мл) и уровня АКТГ (88,7 пг/мл); возрастание активности ренина плазмы (62,9 мкМЕ/мл) на фоне женского кариотипа (46,XX) и женского полового хроматина, диагноз врожденной дисфункции коры надпочечников – 21-гидроксилазной недостаточности сомнения не вызывал. Клинические признаки электролитных нарушений, связанных с нарушением минералокортикоидной активности, у ребенка диагностированы не были. Однако выявле-

ны стабильно высокие уровни калия сыворотки крови, что является характерным признаком сольтеряющей формы ВДКН.

Для диагностики ВДКН и уточнения половой принадлежности необходимо проведение ультразвукового исследования надпочечников, матки, яичников [14–15]. В норме на УЗИ надпочечники имеют треугольную или округлую форму, при ВДКН определяется их гиперплазия. Используется также компьютерная томография надпочечников. При проведении УЗИ надпочечников у пациентки В. определены признаки гиперплазии обоих надпочечников. УЗИ органов малого таза показало эхографические признаки атрезии нижней трети влагалища, мукоколюпос верхней трети влагалища.

На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных ребенку был выставлен диагноз: Врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма стадия медикаментозной субкомпенсации. Урогенитальный синус по Prader III.

Пациентке В. была назначена терапия гидрокортизоном и флудрокортизоном: гидрокортизон (кортеф) – 1,7 мг/сут. (27 мг/м²/сут.), на 3 приема с учетом биологического ритма; флудрокортизон (кортинэфф) – 125 мкг/сут., 2 раза в сутки. Дополнительно с целью коррекции электролитных нарушений был назначен

3 %-й раствор NaCl внутривенно. На фоне лечения уровни гормонов нормализовались, уровень 17-ОН в динамике со снижением. Учитывая положительную динамику, прибавку в весе, отсутствие симптомов надпочечниковой недостаточности, ребенок был выписан под наблюдение участкового педиатра, эндокринолога по месту жительства.

На протяжении 1-го года жизни ребенка консультации детского эндокринолога проводились ежемесячно [14–15]. При плановых обращениях к эндокринологу отмечалось общее состояние у ребенка по заболеванию средней степени тяжести (с учетом проводимой терапии). Физическое и нервно-психическое развитие соответствовало возрасту, самочувствие значительно не страдало. На протяжении всего периода наблюдения родители ребенка жалоб не предъявляли. Отсутствовали проявления минералокортикоидной недостаточности, в том числе минимальные, на фоне приема пищи. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовой окраски, умеренной влажности, чистые. Стрий, гиперпигментации нет. По органам и системам – без особенностей, соответственно возрасту. Наружные половые органы сформированы неправильно, по женскому типу, урогенитальный синус по Prader III (рис. 2). Половая формула: $Ma1P1Ax1Meabs$, стадия I по Таннер – допубертат.



а



б

Рис. 2 а, б. Девочка В., 1 г. 3 мес. Врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы, урогенитальный синус по Prader III

Приведены показатели стероидных гормонов (табл. 1) у пациентки В. в динамике при ежемесячном наблюдении (табл. 2). Показатели общего тестостерона были стабильными, с быстрым снижением на фоне заместительной терапии. Значения дегидроэпиандростерона сульфата претерпевали значимые колебания только в первые 6 месяцев наблюдения в период активного подбора заместительной терапии с дальней-

шей стабилизацией показателей. Обращают на себя внимание выраженные колебания значений кортизола сыворотки крови, 17-оксипрогестерона и адренокортикотропного гормона на протяжении всего периода наблюдения пациента вне зависимости от коррекции проводимой заместительной гормональной терапии и при отсутствии изменений клинической картины (табл. 1).

Динамика уровней стероидных гормонов пациента В.

Период	Кортизол	ДГЭА-С*	Общий тестостерон	17-ОН	АКТГ
РИ	5,5–18,9 мкг/мл	09–3,35 мкг/дл	0,42–0,72 нмоль/л	0,7–2,3 нг/мл	< 46 пг/мл
2018 год					
август	1,6	6,175	2,1	100,0	88,7
сентябрь	18	275	0,825	64,0	–
октябрь	13,23	1,66	0,087	128,0	75,19
ноябрь	6,68	0,058	0,087	44,03	22,66
декабрь	8,81	0,026	–	66,2	22,53
2019 год					
январь	–	–	0,087	18,19	–
февраль	40,11	0,003	–	103,0	21,38
март	27,7	–	0,087	303,0	–
апрель	15,51	0,004	0,087	110,0	13,36
май	60,63	0,017	0,45	–	7,65
июнь	518,2	–	–	16,65	1,1
июль	–	–	0,087	21,01	–
август	18,14	0,016	0,087	18,0	12,01
сентябрь	18,55	0,029	0,087	15,4	6,09
октябрь	18,62	0,039	0,087	7,6	7,73
ноябрь	53,04	0,003	0,087	1,65	3,51
декабрь	42,08	0,002	0,087	1,7	4,09
2020 год					
январь	35,6	0,002	0,087	1,5	4,5
февраль	23,28	0,015	0,087	1,6	5,83

Примечание: *ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон сульфат.

На протяжении всего периода наблюдения у пациента В. отсутствовали клинические признаки минералокортикоидной недостаточности, у ребенка не были зафиксированы сольтеряющие кризы при наличии высоких показателей стероидных гормонов и значимом сдвиге ионограммы крови – гиперкалиемии (табл. 2).

В связи с тем, что повышение активности ренина плазмы свидетельствует в пользу дефицита минералокортикоидов [1, 2, 7], проведено исследование уровня ренина плазмы крови (табл. 3). Аналогично показателям гормонального спектра и электролитов плазмы крови значения ренина плазмы у пациента не соответствовали клиническим проявлениям и проводимой терапии.

Для окончательной верификации диагноза на первом этапе осуществлялся поиск наиболее частых мутаций в гене CYP21 [3, 4, 15]. Проведенное молеку-

лярно-генетическое исследование выявило мутацию CYP21 – делецию гена delA2 в гомозиготном состоянии, после чего было проведено комплексное генетическое исследование образцов периферической венозной крови у пробанда для подтверждения диагноза наследственного заболевания ВДКН путем секвенирования гена 21-гидроксилазы (CYP21A2) в гомозиготном состоянии. Так как метод имеет ограничения по типам мутаций вставка или выпадение, был применен другой алгоритм и выявлена делеция гена CYP21A2 в гомозиготном состоянии. По результатам молекулярной диагностики предполагается наличие сольтеряющей формы ВДКН. Выставлен диагноз: Врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма, мутация делеция гена delA2 в гомозиготном состоянии, аутосомно-рецессивный тип наследования, стадия медикаментозной субкомпенсации. Урогенитальный синус по Prader III.

Динамика показателей ионограммы пациента В.

Период	Калий, РИ 3,4–4,7 ммоль/л	Натрий, РИ 133–146 ммоль/л
2018 год		
август	6,5	129
сентябрь	7,5	129
октябрь	6,7	136
ноябрь	5,75	127
2019 год		
январь	5,61	–
апрель	5,64	129
май	5,4	136
июнь	5,3	134
июль	5,4	–
август	5,31	–
сентябрь	5,0	136
октябрь	5,07	–
ноябрь	4,99	–
декабрь	5,03	133
2020 год		
февраль	4,99	137

Таблица 3

Динамика показателей ренина плазмы пациента В.

Период	Ренин плазмы, РИ 4,4–46,1 мкМЕ/мл
2018 год	
август	62,9
2019 год	
февраль	32,9
июнь	> 500
июль	74,4

Препаратом выбора для лечения детей с ВДКН является таблетированный гидрокортизон из расчета 20 мг/м², при сольтервающей форме дополнительно требуется терапия минералокортикоидом флудрокортизоном из расчета 0,05–0,15 мг/м² [1, 11].

В настоящее время ребенок продолжает получать заместительную терапию: гидрокортизон (кортеф) – 17,5 мг/сут., на 3 приема (07:00, 14:00, 21:00); флудрокортизон (кортинефф) – 0,2 мг/сут., 2 раза в сутки (07:00, 21:00). На фоне приема вышеуказанных доз глюко- и минералокортикоидов уровень 17-окси-

прогестерона как гормонального маркера дефицита 21-гидроксилазы составлял от 1,65 до 60,63 нг/мл (РИ 0,7–2,3 нг/мл).

Ежемесячный контроль уровней 17-ОН, ДГЭА-С, общего тестостерона, АКТГ, ионограммы показал отсутствие достижения референсных значений. Уровень 17-ОН в динамике со значительным снижением, однако постоянно с превышением референсных интервалов. С учетом проведения молекулярно-генетического исследования и выявления мутации СYP21 – делеция гена delA2 в гомозиготном состоянии, диагноз вери-

фицирован и не подвергается сомнению. Повышение дозы гидрокортизона и флудрокортизона не приводило к значимому снижению показателей сыворотки крови. Коррекция препаратов производится с целью подбора минимальной эффективной дозы препаратов в зависимости от показателей гормонального фона и уровня электролитов крови [14–15]. Учитывая отсутствие жалоб и клинических проявлений декомпенсации состояния ребенка, было принято решение о продолжении терапии стандартными рекомендованными дозами гидрокортизона и флудрокортизона [14–15].

В ближайшие 6 месяцев пациентке В. планируется выполнение феминизирующей пластики в федеральном специализированном центре.

Развитие у новорожденных женского пола вирильной формы адреногенитального синдрома связано с выраженной гиперандрогенией, формирующейся уже во внутриутробном периоде и приводящей к нарушению формирования наружных половых органов по бисексуальному типу [1, 7]. Вирилизация плода начинается внутриутробно с 20–25-й недели гестации, с момента начала функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. После рождения обращает на себя внимание гетеросексуальное строение наружных половых органов девочек: гипертрофия клитора различной степени, сращение больших половых губ с формированием единого мочеполювого отверстия у основания клитора (урогенитальный синус). Индивидуальные особенности метаболизма предшественников андрогенов и различия в активности периферических рецепторов андрогенов определяют степень выраженности клинических проявлений при дефиците 21-гидроксилазы [11].

Сольтерная форма врожденной дисфункции коры надпочечников характеризуется более значимым дефицитом 21-гидроксилазы. В результате многообразия мутаций гена, кодирующего фермент 21-гидроксилазы, формируются значительные различия уровней 17-ОНП. Типичным, как и при вирильной форме, для пациентов является потемнение кожных покровов. С первых недель жизни ребенка эта форма характеризуется обильными срыгиваниями, переходящими в рвоту, расстройством стула, выраженной дегидратацией и гипотонией, быстрой потерей массы тела и развитием аддисонического криза [7, 10, 11]. Представленная симптоматика часто приводит к неправильной диагно-

стике кишечного токсикоза, экзикоза инфекционного или ферментативного характера [8–10].

Представленный клинический случай демонстрирует несоответствие клинической картины и данных лабораторных исследований. С момента рождения и до настоящего времени у ребенка не отмечались клинические проявления минералокортикоидной недостаточности, несмотря на результаты лабораторных методов исследований и выявленную мутацию CYP21 – делеция гена delA2 в гомозиготном состоянии. В то же время для достижения медикаментозной компенсации и, прежде всего, нормализации уровня 17-оксипрогестерона как основного лабораторного маркера компенсации ВДКН ребенку требуется применение достаточно высоких доз глюко- и минералокортикоидов. В случае возникновения интеркуррентных заболеваний пациенту требуется увеличение ежедневной дозы глюкокортикоидов (в 1,5–2 раза) и минералокортикоидов с целью предотвращения острого надпочечникового криза [9, 14, 15]. В нашем случае при возникновении у ребенка респираторных заболеваний в течение 1-го года жизни не потребовалось увеличения дозы заместительной гормональной терапии ввиду отсутствия появления дополнительных симптомов и декомпенсации заболевания.

Представленное наблюдение демонстрирует несоответствие клинических и диагностических маркеров у ребенка с сольтерной формой ВДКН, подтвержденной генетически, что определяет сложность подбора и коррекции заместительной гормональной терапии и необходимость дальнейшего поиска более редких точечных микроконверсий гена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение в клиническую практику неонатального скрининга и появление возможностей молекулярно-генетического тестирования значительно облегчили и ускорили диагностику ВДКН. Однако сложности ведения ребенка на 1-м году жизни, необходимость терапии с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента требуют дальнейшего изучения, широкого представления на конференциях и в печати нетипичных случаев заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карева М. А., Орлова Е. М. Аденогенитальный синдром: прошлое, настоящее, будущее // Проблемы эндокринологии. 2011. № 1. С. 66–70.
2. Гирш Я. В. Современные подходы к диагностике и терапии эндокринных заболеваний в детском возрасте. Сургут : ИЦ СурГУ, 2016. 145 с.
3. Kaur J., Casas L., Bose H. S. Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia due to STAR Mutations in a Caucasian Patient // Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2016. 6 p. DOI 10.1530/ EDM-15-0119.
4. Meimaridou E., Hughes C. R., Kowalczyk J., Chan L. F., Clark A. J., Metherell L. A. ACTH Resistance: Genes and Mechanisms // Endocr Rev. 2013. No. 24. P. 57–66. DOI 10.1159/000342504.
5. Tsai S. L., Green J., Metherell L. A. Primary Adrenocortical Insufficiency Case Series: Genetic Etiologies More Common than Expected // Horm Res Paediatr. 2016. No. 85 (1). P. 35–42. DOI 10.1159/000441843.

REFERENCES

1. Kareva M. A., Orlova E. M. Adrenogenital Syndrome: Past, Present, Future // Endocrinology Problems. 2011. No. 1. P. 66–70. (In Russian).
2. Girsh Ya. V. Modern approaches to the diagnosis and treatment of endocrine diseases in childhood: teaching aid. Surgut State University. Surgut : PC at Surgut State University, 2016. 145 p. (In Russian).
3. Kaur J., Casas L., Bose H. S. Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia due to STAR Mutations in a Caucasian Patient // Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2016. 6 p. DOI 10.1530/ EDM-15-0119.
4. Meimaridou E., Hughes C. R., Kowalczyk J., Chan L. F., Clark A. J., Metherell L. A. ACTH Resistance: Genes and Mechanisms // Endocr Rev. 2013. No. 24. P. 57–66. DOI 10.1159/000342504.
5. Tsai S. L., Green J., Metherell L. A. Primary Adrenocortical Insufficiency Case Series: Genetic Etiologies More Common than Expected // Horm Res Paediatr. 2016. No. 85 (1). P. 35–42. DOI 10.1159/000441843.

6. Chernushin S. U., Livshyts L. A. Methodology of Analysis of Mutations of Gene of CYP21A2 in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia // *Biotechnologia Acta*. 2014. No. 7 (1). P. 75–79.
7. Карева М. А. Аденогенитальный синдром: современные аспекты диагностики и лечения // *Фарматека*. 2011. № 9. С. 34–38.
8. Шабалов Н. П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. М. : МЕДпресс-информ, 2018. 416 с.
9. Смирнов В. В. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: этиопатогенез, клиника, лечение // *Лечащий врач*. 2015. № 12. С. 34–38.
10. Солнцева А. В., Семенович А. И., Семенович Ю. И. Особенности диагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников // *Медицинские новости*. 2013. № 1. С. 17–20.
11. Lin-Su K., Harbison M. D., Lekarev O. Final Adult Height in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia Treated with Growth Hormone // *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. Vol. 96, No. 6. P. 1710–1718.
12. Gehrman K., Engels M., Bennecke E. et al. Sexuality in Males With Congenital Adrenal Hyperplasia Resulting From 21-Hydroxylase Deficiency // *J Endo Soc*. 2019. No. 3 (8). P. 1445–1456.
13. Молашенко Н. В., Сазонова А. И., Трошина Е. А. Врожденная дисфункция коры надпочечников у взрослых пациентов: алгоритм диагностики и лечения // *Медицинский консилиум*. 2017. Т. 19, № 4. С. 70–74.
14. Дедов И. И., Петеркова В. А. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М. : Практика, 2014. 442 с.
15. 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. С. 42–50.
6. Chernushin S. U., Livshyts L. A. Methodology of Analysis of Mutations of Gene of CYP21A2 in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia // *Biotechnologia Acta*. 2014. No. 7 (1). P. 75–79.
7. Kareva M. A. Adrenogenital Syndrome: Current Aspects of Diagnosis and Treatment // *Farmateka*. 2011. No. 9. P. 34–38. (In Russian).
8. Shabalov N. P. Diagnosis and treatment of endocrine diseases in children and adolescents: teaching aid. Moscow : MEDpress-inform, 2018. 416 p. (In Russian).
9. Smirnov V. V. Congenital Dysfunction of the Adrenal Cortex in Children: Etiopathogenesis, Clinical Features, Treatment // *Attending Doctor*. 2015. No. 12. P. 34–38. (In Russian).
10. Solnceva A. V. Cemenovich A. I., Cemenovich J. I. Diagnostic Features of the Nonclassical Form of Congenital Adrenal Cortex Dysfunction // *Medical news*. 2013. No. 1. P. 17–20. (In Russian).
11. Lin-Su K., Harbison M. D., Lekarev O. Final Adult Height in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia Treated with Growth Hormone // *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. Vol. 96, No. 6. P. 1710–1718.
12. Gehrman K., Engels M., Bennecke E. et al. Sexuality in Males With Congenital Adrenal Hyperplasia Resulting From 21-Hydroxylase Deficiency // *J Endo Soc*. 2019. No. 3 (8). P. 1445–1456.
13. Molashenko N. V., Sazonova A. I., Troshina E. A. Congenital Dysfunction of the Adrenal Cortex in Adult Patients: an Algorithm for Diagnosis and Treatment // *Consilium Medicum*. 2017. Vol. 19, No. 4. P. 70–74. (In Russian).
14. Dedov I. I., Peterkova V. A. Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases. Moscow : Practice, 2014. 442 p. (In Russian).
15. Kareva M. A., Chugunov I. S. Federal Clinical Guidelines – Protocols for Managing Patients with Congenital Dysfunction of the Adrenal Cortex in Childhood // *Endocrinology Problems*. 2014. No. 2. P. 42–50. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гирш Яна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: yanaef@yandex.ru

Курикова Екатерина Александровна – клинический ординатор, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: 0.7.0.4.9.4@list.ru

ABOUT THE AUTHORS

Yana V. Girsh – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Children's Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: yanaef@yandex.ru

Ekaterina A. Kurikova – Resident Medical Officer, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: 0.7.0.4.9.4@list.ru