### Адреногенитальный синдром

При болезнях надпочечников вирилизм чаще всего обусловлен избыточной продукцией андрогенов надпочечникового происхождения, что наблюдается, главным образом, при врождённой дисфункции коры надпочечников (ВДКН), известной врачам, как врождённый адреногенитальный синдром (АГС), врождённая гиперплазия надпочечников, ложный женский гермафродитизм или преждевременное половое созревание девочек по гетеросексуальному типу.

Адреногенитальный синдром является наследственным врождённым заболеванием, обусловленным неполноценностью ферментных систем, участвующих в синтезе стероидных гормонов коры надпочечников и приводящих в различной степени к снижению выработки кортизола. При этом, по механизму обратной связи, увеличивается секреция гипофизом адрено-кортикотропного гормона (АКТГ), обуславливающая двустороннюю гиперплазию коры надпочечников и активизацию синтеза гормонов, главным образом андрогенов.

Избыточная продукция андрогенов составляет главный патогенетический механизм развития вирилизации женского организма, проявления которого зависит от степени секреции андрогенов и времени начала патологии.

Частота АГС варьирует от 1 на 5000-10000 рождённых (7). Повторяемость заболевания в семьях 20-25%. АГС наследуется по аутосомно-рецессивному типу наследования. Изменений в кариотипе не отмечается, уровень полового хроматина остаётся нормальным или слегка повышен. Возможно выявление гетерозигот среди родителей и родственников. При этом, изменения в биосинтезе кортикостероидов у гетерозигот такие же, как и у больных с АГС, но выражены значительно слабее.

В зависимости от дефекта ферментных систем выделяют 6 вариантов ВДКН. Упрощенная схема синтеза стероидов в надпочечниках, участвующих в синтезе ферментных систем, представлена на рисунке.

1. При дефекте фермента 20, 22 – десмолазы нарушается синтез стероидных гормонов из холестерина в активные стероиды (альдостерон, кортизол и андрогены не образуются). Это приводит к синдрому потери соли, глюкокортикоидной недостаточности. Больные погибают в раннем детстве.

2. Дефицит 3-ол-дегидрогеназы приводит к нарушению синтеза кортизола и альдостерона на ранних стадиях их образования, вследствие чего развивается картина потери соли. За счёт частичного образования дегидроэпиандростерона (ДГЭА), вирилизация организма у девочек выражена слабо.

3. Дефицит 17 – гидроксилазы вызывает нарушение синтеза половых гормонов (андрогенов и эстрогенов) и кортизола, что приводит к половому недоразвитию, артериальной гипертензии, гипокалиемическому алкалозу.

4. Недостаточность 11 – гидроксилазы в организме больного приводит к существенному избытку 11 – дезоксикортикостерона, обладающего выраженными минералокортикоидными свойствами. Резко увеличивается выделение с мочой 11 – дезоксикортизола и кетопрегнантриола. При этом варианте заболевания наряду с вирилизацией, менее выраженной, чем при других врождённых формах АГС, отмечается высокое артериальное давление, задержка натрия и хлоридов.

5. Отсутствие фермента 18 – оксидазы может привести только к дефициту альдостерона. Клинически это проявляется тяжёлым сольтеряющим синдромом, приводящим к смерти в раннем детстве.

6. При дефиците 21 – гидроксилазы клинические проявления заболевания обусловлены степенью полноты блока ферментных систем.

Блок синтеза 21 – гидроксилазы может быть полным и частичным. При абсолютном блоке жизнь организма невозможна. Частичный блок 21 – гидроксилирования (дефект локализуется на этапе превращения 17 – гидроксипрогестерона в 11 – дезоксикортизон) вызывает гиперпродукцию 17 – гидроксипрогестерона и его основного метаболита – прегнантриола (последний появляется в моче), а также стероидов с андрогенными свойствами ( в частности, физиологических активных метаболитов тестостерона). Клинически данный вариант нарушения стероидогенеза проявляется признаками вирилизации и трактуется как “вирильная (или простая)” форма АГС без заметной глюкокортикоидной или минералокортикоидной недостаточности. Эта форма заболевания наиболее распространена и встречается в 90-95% всех случаев врождённого АГС. Выраженная недостаточность 21 – гидроксилирования сопровождается, наряду с нарушением синтеза кортизола, снижением синтеза альдостерона. Дефект ферментативной системы проявляется на этапе превращения прогестерона в 11 – дезоксикортикостерон. Развивается сольтеряющая форма врождённого АГС, характеризующаяся вирилизацией и нарушением водно-солевого обмена, вплоть до полного обезвоживания организма.

Таким образом, в настоящее время описаны две формы дефицита 21 – гидроксилазы: классическая или врождённая и мягкая, последняя в свою очередь включает латентную форму и синдром с поздним началом (АГС пубертатного периода и АГС взрослых). В зависимости от клинического проявления врождённую форму АГС разделяют на сольтеряющую, гипертоническую, вирильную.

**Сольтеряющая форма.**

Сольтеряющая форма ВДКН наряду с псевдогермафродитизмом у девочек, являющимся следствием нарушенного синтеза глюкокортикоидов, характеризуется изменением минерального обмена по типу недостаточности коркового вещества надпочечников. Признаки надпочечниковой недостаточности (собственно синдром потери соли) проявляются в виде гипонатриемии, гиперкалиемии, дегидратации, артериальной гипотензии и гипогликемии. Клинически у ребёнка с первых дней жизни возникает обильная рвота, не всегда связанная с приёмом пищи. При менее тяжёлом течении, синдром потери соли проявляется беспокойством, плохим аппетитом, остановкой прибавки массы тела, срыгиванием. Затем возникает рвота, присоединяется диарея, быстрая потеря массы тела, признаки дегидрации. Появляется цианоз вокруг рта и глаз, сухость кожных покровов, мышечная гипотония сменяется судорогами. Без лечения больные погибают от сосудистого коллапса. В более лёгких случаях, в первые месяцы жизни ребёнок отстаёт в росте и развитии, обнаруживается характерная для надпочечниковой недостаточности гиперпигментация кожи. С возрастом появляются такие же вирильные изменения, как при “классической” вирильной форме.

Некоторые авторы различают следующие варианты сольтеряющей формы: без андрогенизации и без выраженной вирилизации, которые обычно связаны с дефицитом ферментов 3-ол-дегидрогеназы и 18 – гидроксилазы (5).

**Гипертоническая форма.**

При гипертонической форме ВДНК, помимо обычной вирилизации, развивается нарушение сердечно-сосудистой системы, обусловленное длительной артериальной гипертензией. Длительная артериальная гипертензия приводит к сердечной и почечной декомпенсации, иногда осложняется инсультом. Степень гипертензии зависит от выраженности дефекта биосинтеза гормонов коры надпочечников, определяемой по количеству выделяемых 11 – дезоксикортикостерона и 11 – дезоксикортизола.

Две последние формы заболевания проявляются в первые дни постнатального периода, сопровождаются угрожающими для жизни ребёнка симптомами. Дети плохо приспосабливаются к внешней среде и погибают в раннем возрасте, поэтому к врачам эндокринологам, как правило, не попадают.

Эндокринологи и гинекологи чаще наблюдают детей с простой вирилизирующей формой АГС, характеризующейся признаками ложного женского гермафродитизма. Выраженность вирильного синдрома зависит от возрастных проявлений ферментных аномалий, интенсивности и длительности гиперандрогенизации.

**Простая вирильная (врождённая) форма АГС.**

Степень вирилизации при врождённой форме зависит от эмбрионального периода, в который она развилась, и может быть различной – от гирсутизма до яркого гетеросексуализма. Если генетический дефект ферментных систем, участвующих в синтезе кортизола, проявляется уже в стадии эмбриогенеза, то наряду с дефицитом кортизола в формирующемся организме наблюдается гиперпродукция андрогенов, гипертрофия коркового вещества надпочечников и аномалии развития половых органов.

В зависимости от периода онтогенеза, в котором нарушается гормональная функция надпочечников, симптомы вирилизации различны. Чем раньше плод женского пола подвергается действию андрогенов, тем грубее пороки развития наружных половых органов. Нарушение половой дифференцировки выражается в гипертрофии клитора и паталогическом изменении урогенитального синуса, вплоть до псевдогермафродитизма, так как матка, трубы и яичники у таких девочек определяются. Яичники представляют собой функционально активные образования, по морфологическому строению приближающиеся к нормально функционирующим яичникам. Увеличенный клитор напоминает половой член с гиспоспадией, большие половые губы из-за пигментации и складчатости – мошонку. Скротолабиальные складки срастаются, и иногда влагалище открывается, как уретра, в урогенитальный синус, а синус, в свою очередь, открывается у основания клитора. В некоторых случаях влагалище впадает в уретру. Решить социальные вопросы о поле, психологической адаптации в обществе и семье в таких случаях довольно трудно.

После рождения девочки гиперпродукция андрогенов не прекращается. В случае несвоевременной диагностики заболевания и отсутствии соответствующего лечения уже к 3-4 годам начинается оволосение лобка и подмышечных впадин, к 8-10 годам волосы появляются и на лице а к 12-14 развивается гирсутизм. Молочные железы не развиваются, наблюдается первичная аменорея. Анаболический эффект андрогенов проявляется быстрым ростом и развитием мышц. Костный возраст опережает паспортный—обычно в возрасте 10 лет эпифизарные щели закрываются, вследствие прекращения роста длинных трубчатых костей отмечается умеренно выраженная диспластика—относительно короткие руки и ноги, длинное туловище. Хорошо развивается мышечная ткань, что еще больше подчеркивает атлетическое телосложение, дети выглядят как “маленькие геркулесы”. Взрослые больные обычно низкого роста (150-155), физически хорошо развиты, имеют вирильные черты телосложения (узкий таз, широкие плечи).

Сознание своего физического дефекта приводит к изменению личности: нередко девочки замкнуты, агрессивны, у них могут проявляться эротические влечения.

Выделены так называемые “мягкие” формы АГС, которые характеризуются менее выраженными признаками вирилизма.

АГС пубертатного периода и АГС взрослых. В англоязычной литературе эти формы АГС называются поздними. Среди женщин, обратившихся с жалобами на гипоменструальный синдром, бесплодие, невынашивание, гипертрихоз, такие больные составляют 30%.

**Пубертатная форма АГС.**

В развитии пубертатной формы АГС ведущую роль играет также дефицит 21 – гидроксилазы, но, в отличие от простой врождённой формы, дефект ферментативной системы неполный и проявляется только в период полового созревания. Последний сопровождается значительным напряжением всех регуляторных механизмов, и, естественно, выявляются наиболее “узкие места”, скрытая неполноценность различных систем, в том числе генетическая ферментативная недостаточность стероидогенеза. В пубертатный период возникает повышенная потребность в гормональных факторах регуляции метаболических процессов, поэтому отчётливо выявляется недостаточность функциональных резервов.

До полового созревания организм развивается нормально, поэтому внешне больные в достаточной степени женственны. Весьма характерным для девочек является быстрый рост, превышающий обычный скачок роста, в связи с чем девушки с этой формой АГС выше своих сверстниц. Однако при антропометрических исследованиях выявляется некоторое увеличение ширины плеч, уменьшение размеров таза, что свидетельствует о маскулинизации скелета в период ещё незавершённого созревания костей. Избыток андрогенов, обладающих анаболическим действием, хорошее развитие мускулатуры позволяет детям добиваться успехов в тех видах спорта, которые требуют силы и выносливости.

С началом полового созревания проявляются основные признаки заболевания, обусловленные гиперпродукцией андрогенов. Как известно, андрогены подавляют рост фолликулов, образование жёлтых тел в яичниках, пролиферацию эндометрия, вызывают уменьшение в размерах матки, иногда наблюдается умеренная гипертрофия клитора. Первая менструация может запаздывать или быть своевременной, но имеет нерегулярный характер и тенденцию к задержке. По мере угнетения функции собственных гонад прекращается дальнейшее развитие молочных желез. Помимо явлений дефеминизации, развиваются и явления маскулинизации: появляется оволосение на лице, бёдрах, вокруг сосков, по белой линии живота. В отличие от больных с простой вирильной формой заболевания, гирсутизм у этой группы больных выражен умеренно и тембр голоса остаётся нормальным. Постоянными клиническими синдромами являются угри на лице, спине, груди, сальности кожи.

**Адреногенитальный синдром взрослых.**

АГС у взрослых также связывают с врождённым дефектом энзимных систем, однако недостаточность неполная и выражена в меньшей степени. Нарушение процесса биосинтеза стероидов длительное время может не проявляться и компенсироваться за счёт гиперплазии надпочечников. Клинические явления гипокортицизма в таких случаях не проявляются до тех пор, пока какой-либо стрессорный фактор не спровоцирует переход скрытой формы гипокортицизма в явную. К причинам столь поздней реализации ферментативной недостаточности относятся: первичное поражение гипоталамо-гипофизарной системы, травмы головы, инфекции, выраженная интоксикация, беременность, роды, т.е. состояния, вызывающие максимальное напряжение коркового вещества надпочечников.

Таким образом, первые проявления гиперпродукции андрогенов при АГС у взрослых возникают после завершения формирования первичных и вторичных половых признаков, а также развития скелета. Симптомы вирилизации у женщин проявляются уже после установления нормального менструального цикла, беременности и даже после установления нормального менструального цикла, беременности и даже нормальных родов. Больные АГС взрослых имеют хорошо выраженный женский фенотип; за исключением гирсутизма, других внешних признаков вирилизации обычно не наблюдается. Отмечается избыточный рост волос на лице, вокруг сосков, на конечностях. Строение половых органов, развитие молочных желез нормальное. Однако бывший ранее нормальным менструальный цикл нарушается, становится ановуляторным, развиваются гипоолигоменорея, вторичное бесплодие. Часто при АГС взрослых беременность прерывается на ранних стадиях развития до образования плаценты и, хотя наступает овуляция, происходит оплодотворение яйцеклетки и её овуляция. Однако в условиях гиперандрогении жёлтое тело неполноценно и происходит прерывание беременности. Частота невынашивания беременности при АГС достигает 26% (15). Типичной особенностью АГС у взрослых является скрытая кортикальная недостаточность, проявляющаяся общей слабостью, головной и мышечной болью, снижением работоспособности: на фоне выраженных явлений вегето-сосудистой дистонии преобладает наклонность к артериальной гипотензии.

За последние годы описаны случаи латентного АГС (без клинических проявлений вирилизации). Так, Motta и соавторы проводили скрининг для выявления неклассической формы недостаточности 21 – гидроксилазы в популяции, положительной по HLA-B-14, но без клинических проявлений АГС. У 15% обследованных обнаружена реакция на пробу с АКТГ, характерная для типичной формы недостаточности 21 – гидроксилазы (18).

В течение 20-ти лет в клинике Украинского НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний обследовано 225 больных с адреногенитальным синдромом.

Простая вирильная форма АГС с ложным женским гермафродитизмом обнаружена у 16 больных, пубертатная – у 115, АГС взрослых – у 94. Наиболее важные клинические и дифференциально-диагностические признаки заболевания по формам АГС представлены в таблице.

**Диагностика.**

Диагностика типичных случаев АГС не представляет особых затруднений. Однако, несмотря на раннее проявление заболевания при ВДКН, данная патология в клинической практике диагностируется довольно поздно. По данным литературы, поздняя диагностика вирильной формы АГС наблюдается у 43,3 % больных. Основную группу (40%) составляют дети старше 4-5 лет, у которых появился характерный для ВДКН признак – раннее половое созревание. Особую тревогу вызывает поздняя диагностика заболевания у девочек детского и юношеского возраста, частота которого составляет 16,6 %.

В ряде случаев трудности диагностики могут объясняться клиническим полиморфизмом данного заболевания, обусловленным целым рядом причин. Это связанно с возможностью сочетания недостаточности 21 – гидроксилазы с другими генетическими дефектами: такими, как нарушение кариотипа, снижение активности фермента 5 – редуктазы в органах-мишенях, наличие сочетанной недостаточности 21- гидроксилазы и других ферментов, участвующих в биосинтезе стероидов (2).

Большую помощь в диагностике ВДНК оказывает семейный анамнез, поскольку могут быть сведения о наличии в семье детей, погибших в грудном возрасте при явлениях эксикоза, имевшие неправильное строение наружных половых органов. При аномалии развития половых органов у новорождённых необходимо установить возможный приём матерью во время беременности андрогенов или прогестерона. При ятрогенных формах вирилизма после рождения признаки андрогенизации не прогрессируют.

При рождении ребёнка с интерсексуальным строением наружных половых гениталий необходимо проводить определение полового хроматина и хромосомного набора – как правило у больных с АГС он женский 46ХХ. С диагностической целью проводится ультразвуковое исследование или компьютерная томография. У больных с вирильной формой АГС определяются матка и яичники, надпочечники увеличены, причём сохраняют свою треугольную форму, что свидетельствует о гиперпластическом, а не опухолевом процессе. Иногда картина ложного женского гермафродитизма у новорождённых девочек может быть без гиперплазии надпочечников. Учитывая значительное ускорение созревания скелета и постепенное увеличение разницы между паспортным и скелетным возрастом, диагностическую ценность у больных представляет рентгенологическое исследование кистей рук. Важное диагностическое значение имеет уточнение функции коркового вещества надпочечников по уровню экскреции метаболитов андрогенов 17 – кетостероидов (17-КС) и промежуточных продуктов синтеза глюкокортикоидов – прогестерона и 17 – оксипрогестерона. При врождённом АГС экскреция нейтральных 17 – КС возрастает в 5-10 раз в сравнении с возрастной нормой. Аналогичным образом изменяется и уровень прегнандиола в моче. В крови значительно повышается концентрация тестостерона, 17 – гидроксипрогестерона и ДГЭА.

Дифференциально- диагностическое значение приобретает большой и малый тест подавления функции коркового вещества надпочечников глюкокортикоидами. Чаще при проведении пробы используют дексаметазон, оказывающий наиболее выраженное тормозящее влияние на выделение АКТГ. В результате приёма препарата быстро и значительно снижается экскреция не только суммарных 17-КС, но и андростерона, ДГЭА и прегнандиола (3).

Гонадотропная функция гипофиза активизируется в более раннем возрасте, чем при физиологически протекающем половом созревании. Уровень фоллитропина (ФГС) и лютропина (ЛГ) в первое десятилетие жизни при вирильной форме АГС выше, чем у здоровых девочек (2).

В последнее время появилось много работ, посвящённых изучению генетических аспектов АГС. New отмечает, что ген, продуцирующий синтез 21 – гидроксилазы, сцеплен с системой генов HLA, которые локализованы на коротком плече 6-ой хромосомы (цитохром Р450) (19). Поэтому определённое значение для выявления дефицита 21 – гидроксилазы при небольших дефектах (преждевременное пубархе) имеет исследование системы HLA.

Сложности в диагностике возникают в тех случаях, когда у женщин с АГС развивается склерокистоз яичников. Дифференцировать данную форму патологии, возникающую как симптом АГС взрослых и так называемую надпочечниковую форму СКЯ, также сопровождающуюся гиперандрогенией, чрезвычайно трудно, так как невозможно установить первичное звено патологического процесса. Можно только констатировать одновременное нарушение функции надпочечников и яичников, способных к биосинтезу андрогенов по одной и той же схеме и имеющих общие пути эмбриогенеза.

В последние годы сложные и трудоёмкие гормональные исследования с целью уточнения источника гиперандрогении дополняются ультразвуковым исследованием яичников. Эхография позволяет определить размеры и структуру яичников. Применение лапароскопии позволяет произвести осмотр, измерение и биопсию яичников.

Дифференциальную диагностику следует проводить и с вирилизирующими опухолями надпочечников. Основным отличием вирилизирующей опухоли является внезапное начало и быстро прогрессирующая вирилизация. Наличие опухоли надпочечников подтверждают данные гормональных исследований: значительно повышено содержание тестостерона крови, уровень 17 – КС и ДГЭА в суточной моче повышен и не снижается после приёма дексаметазона, что свидетельствует об автономной секреции андрогенов опухолевой тканью. Подтверждают наличие опухоли надпочечников данные пневмосупраренографии, ультразвукового исследования и компьютерной томографии.

Наличие вирилизирующих опухолей яичников исключают с помощью гинекологического осмотра, рентгенологического и ультразвукового исследований, анализа показателей комбинированных проб (дексаметазон и хориогонин, проба с АКТГ). Наибольшая степень вирилизации отмечается при арренобластомах, которые обычно развиваются после завершения периода полового созревания.

ВДКН следует также дифференцировать с чрезвычайно редким заболеванием – идиопатической врождённой вирилизацией наружных гениталий (ИВВНГ). По мнению И.В. Голубевой (1), это заболевание является обособленной клинической формой гермафродитизма. Его этиология и патогенез окончательно не выяснены. Предполагают, что в его основе лежит своеобразная форма врождённой дисфункции фетальной коры надпочечников с последующей нормализацией её функции. Клиническая картина сходна с ВДКН, однако при ИВВНГ менархе наступает в срок или несколько раньше, менструации регулярные, молочные железы развиты достаточно, экскреция 17 – КС в пределах возрастной нормы, костный возраст не опережает паспортный. Больные с ИВВКГ не нуждаются в медикаментозном лечении, им требуется лишь феминизирующая хирургическая коррекция наружных гениталий.

**Лечение.**

Раскрытие патогенеза АГС позволило разработать патогенетическую терапию. После устранения дефицита кортизола в результате применения глюкокортикоидов снижается продукция АКТГ и уменьшается секреция андрогенов надпочечниками. В связи с этим наблюдается регрессия признаков ложного гермафродитизма, развиваются вторичные женские половые признаки: появляются менструации, увеличиваются грудные железы, внешний облик резко меняется в сторону феминизации. При лечении, начатом до закрытия зон роста, у большинства больных нормализуется темп роста, при своевременном начатом и правильно проводимом лечении больные могут достигнуть нормального среднего роста взрослых. Рекомендуемые лечебные суточные дозы преднизолона: в возрасте 1-3 лет – 0,005 г; 4-6 лет –0,005-0,007 г; 7-10 лет – 0,007-0,01 г; 11-14 лет – 0,0075-0,01 г; 15-18 лет –0,01-0,015 г. Преднизолон при врождённых формах АГС следует принимать пожизненно, так как отмена препарата даже в течение короткого времени приводит к возврату всех симптомов заболевания. В настоящее время чаще применяют дексаметазон. При определении суточных дозировок дексаметазона учитывают, что 0,5 мг препарата эквивалентны по клиническому эффекту 3,5 мг преднизолона. В начале лечения, как правило, вводят высокие дозы препарата, вызывающие быстрое подавление секреции АКТГ. После пробы индивидуально подбирают лечебную дозу глюкокортикоидов с учётом уровня экскреции кортикостероидов, уровень 17- КС в суточной моче должен оставаться в пределах нормы. Лечение проводится под контролем увеличения массы тела, артериального давления, костного возраста. При правильно подобранной дозе препарата её не увеличивают длительное время. В случае присоединения интеркуррентного заболевания дозу глюкокортикоидов необходимо увеличивать под контролем экскреции 17 – КС, содержания в крови тестостерона и 17 – оксипрогестерона.

Половое развитие у девочек в процессе лечения зависит от возраста, половое развитие проходит нормально, телосложение пиобретает черты, присущие женскому организму. У девочек, начавших лечение в пубертатном возрасте, сохраняются признаки вирилизации в морфотипе, отмечается низкорослость, через 6-12 месяцев приёма глюкокортикоидов начинают развиваться молочные железы, но остаются гипопластичными. Гипертрихоз при этой терапии сохраняется. Менструации обычно появляются в течение первого года лечения, в последующем достаточно быстро устанавливается их циклический характер. Отсутствие эффекта от терапии глюкокортикоидами указывает на присоединение вторичного склерокистоза в яичниках, нередко развивающегося на фоне хронической ановуляции при АГС.

Одним из этапов лечения врождённой формы АГС является пластика наружных половых органов, которая заключается в резекции клитора, вскрытии урогенитального синуса и формировании малых половых губ. Пластика наружных половых органов имеет определённое психотерапевтическое значение, ибо в какой-то мере снижает у больной сознание своей физической неполноценности. Подготовка к феминизирующим хирургическим операциям наружных половых органов, послеоперационное ведение больных при врождённой дисфункции надпочечников имеют некоторые особенности. Рекомендуется производить хирургическую коррекцию не раньше чем через год после начала лечения глюкокортикоидами. При проведении хирургического вмешательства дозу преднизолона следует увеличить. Под влиянием патогенетической терапии значительно расширяется вход во влагалище, уменьшается напряжение клитора, что технически облегчает операцию. При проведении реконструктивных операций наружных половых органов у девочек и женщин с ВДКН необходимо придерживаться принципа максимально близкого приближения к нормальной конфигурации женских наружных половых органов, обеспечивающих соответсвующий косметический эффект и возможность половой жизни. Даже при резкой вирилизации наружных гениталий при компенсирующей терапии глюкокортикоидами, как правило, не приходится ставить вопрос об образовании искуственного влагалища, оно развивается в процессе лечения до обычных размеров.

По мнению Кузнецовой М.Н. (9), оперативное вмешательство целесообразно проводить в два этапа: первый – удаление пенисообразного клитора осуществляется обычно сразу после установления диагноза, независимо от возраста пациентки, поскольку подобная операция оказывает благоприятное воздействие на психику родственников и больной, второй этап – формирование входа во влагалище, которое целесообразно производить не ранее, чем в 10-11 лет, после длительного лечения глюкокортикоидами.

С учётом патогенеза мягких форм АГС (пубертатного периода и АГС взрослых) глюкокортикоиды можно применять только в период действия стессорного фактора, вызывающего перенапряжением глюкокортикоидной функции надпочечников, под контролем полной нормализации экскреции стероидных гормонов.

Выбор лечебного препарата у этих больных определяется целью терапии: нормализация менструации, стимуляция овуляции, уменьшение гирсутизма (6). При отсутствии овуляции, полноценной второй фазы менструального цикла, кроме глюкокортикоидов назначают кломифен по общепринятой схеме ( по 50 мг. с 5-го по 9-й день цикла). На фоне сочетанного лечения у женщин часто наступает беременность. После наступления беременности терапию глюкокортикоидными препаратами прерывать не следует во избежание самопроизвольного выкидыша. Вопрос о длительности гормональной терапии во время беременности и целесообразности её сочетания с другими препаратами решается индивидуально. В последний месяц беременности или при угрожающем выкидыше больную следует поместить в родильный дом и повысить дозу преднизолона (дексаметазона), а также вводить дополнительно эстрогены и гестагены. Раннее окостенение скелета у больных формирует узкий таз, вследствие чего часто возникает необходимость родоразрешения путём кесарева сечения. Имеется предположение, что физиологическая доза преднизолона, назначенная беременным женщинам, не оказывает вредного влияния на плод. При правильном лечении новорождённые имеют нормальную массу тела и рост.

Обследование детей до 6,5 лет выявило нормальное физическое и психическое развитие (17). Тем не менее состояние физического и полового развития потомства требует в некоторых случаях более углублённого исследования для решения вопроса о целесообразности продолжения беременности.

Глюкокортикоидная терапия для лечения гирсутизма не эффективна. С целью уменьшения патологического роста волос у больных с АГС используется ципротеронацетат. Применение ципротеронацетата у женщин, страдающих гирсутизмом, показало, что он снижает содержание тестостерона в крови и в моче и не подавляет адренокортикотропную и гонадотропную функции гипофиза. Ещё более эффективен в лечении гирсутизма комбинированный препарат “Диане”, который, кроме того, препятствует атрофическим процессам в молочных железах и матке, а также регулирует менструальный цикл. В течение 6-и месяцев регулярного приёма подавляется рост волос на лице и туловище, уменьшается себорея, угревая сыпь.

Антиандрогенным свойством обладает также верошпирон. Механизм его действия заключается в подавлении образования дигидротестостерона из тестостерона в коже – в волосяных фолликулах и сальных железах. Снижение уровня кортикортропного и гонадотропных гормонов не выявлено.

С целью антиандрогенного действия целесообразно в первую фазу менструального цикла применять эстрогены. Синтетические прогестины женщинам с АГС следует применять очень осторожно, т.к. эти препараты обладают антигонадотропным эффектом, а у таких больных функция яичников и так угнетена.

При возникновении вторичного склерокистоза яичников на фоне АГС в подростковом периоде мы предпочитаем консервативное лечение, включающее комплекс витаминов, эстрогены, синтетические прогестины, глюкокортикоиды до периода полового созревания. После замужества, в случае ановуляции, назначаем стимуляцию овуляции, а при отсутствии эффекта проводится операция – субтотальная клиновидная резекция яичников с последующим лечением глюкокортикоидами. Результаты лечения больных с гипертонической формой ВДКН зависят от своевременного начала терапии и выраженности гипертензии. При незначительном повышении артериального давления лечение преднизолоном приводит к его нормализации, при выраженной гипертензии применяются также гипотензивные средства.

При гипертонической форме АГС прогноз зависит от степени вовлечения в патологический процесс сердечно-сосудистой системы.

Больные с сольтеряющей формой ВДКН без лечения погибают в раннем возрасте. Дозы глюкокортикоидных препаратов подбирают так же, как при вирильной форме заболевания. Лечение следует начинать с парентерального (из-за частых рвот и диареи) введения глюкокортикоидных препаратов. Одновременно назначают минералокортикоидные препараты (дезоксикортикостерон) и к пище добавляют поваренную соль. С возрастом проявления сольтеряющего синдрома можно компенсировать только преднизолоном и диетой с избытком натрия. При развитии надпочечникового криза доза препарата и солевых растворов должна быть увеличена.

Важное социальное значение имеет вопрос об установлении биологического пола ребёнка. При врождённой форме АГС половые органы могут находиться в интерсексуальном состоянии, что затрудняет определение пола. Кроме того, следует учитывать, что на экспертизу половой принадлежности направляются больные разного возраста, у некоторых из них вирилизация (увеличение клитора, маскулинизация) наступает позже. При врождённом АГС для правильного развития всех функций организма перемена пола соответственно биологическому должна проводиться в любом возрасте, так как гормональная терапия приводит к выраженной феминизации. Вопрос об изменении пола может быть положительно решён даже и в старшем возрасте, ибо другие методы лечения (кастрация, применение андрогенов, прекращение приёма преднизолона) являются антифизиологичными. Сохранение субъекту с врождённой дисфункцией коркового вещества надпочечников с генетическим и гонадным женским полом мужского гражданского пола следует считать медицинской ошибкой, если оно не вызвано чрезвычайными обстоятельствами социально-бытового или психического порядка.

К сожалению, в некоторых случаях из-за несвоевременного установления диагноза производить биологически оправданную операцию коррекции женского пола слишком поздно. Перемена пола связана с огромной ответственностью врача перед родителями и самим ребёнком. Окончательное решение о необходимости перемены пола должно быть принято специальной комиссией с участием эндокринологов, гинекологов, психиатров.

Список использованной литературы:

Клиническая эндокринология: Руководство/ Под ред. Н. Г. Старковой – М: Медицина,

1991.

Кузнецова М.Н. Патология репродуктивной функции системы в период её становления.//

В кн: Руководство по энокринной гинекологии/ Под ред. Е.М. Вихляевой. –

М: Медицинское информационное агенство, - 1997.

Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. –

М.: Медицинское информационное агенство, 1997.

Ультразвуковая диагностика заболеваний эндокринных желез/ Е.В. Энштейн и др. –

К.: Здоровье, 1992.