

МРНТИ 76.29.37

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИНЫ С ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

А.Н. Рыбина, К.Д. Каробаева, Р.К. Валиев, Ш.К. Каробаева
Международный клинический центр репродуктологии PERSONA
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) является достаточно редким врожденным заболеванием в азиатской популяции. Женщины, страдающие ВГКН, имеют более низкие шансы на беременность, чем в популяции. Вместе с тем, успешное вынашивание беременности у пациенток в ВГКН требует совместного ведения акушера-гинеколога и эндокринолога, так как частота невынашивания беременности достигает 20%.

Ключевые слова: врожденная гиперплазия коры надпочечников, стимуляция овуляции, беременность.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников – одно из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных заболеваний, связанных с дефектом генов, кодирующих ферменты стероидогенеза в надпочечниках: недостаточность 21-гидроксилазы (классическая и неклассическая формы), недостаточность 11 β -гидроксилазы (классическая и неклассическая формы), недостаточность 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы, недостаточность 17 α -гидроксилазы с недостаточностью 17,20-лиаза или без нее, недостаточность 20,22- десмолазы (липоидная гиперплазия коры надпочечников) [1].

Частота заболевания значительно колеблется в различных этнических группах. Более чем в 30 странах мира внедрен неонатальный скрининг дефицита 21-ОН. В России он внедрен с 2006 г, однако не повсеместно [1]. Скрининг 2 миллионов новорожденных в штате Нью-Йорк США выявил 105 подтвержденных случаев классической ВГКН; частота составила примерно 1: 15500 для азиатов и белых детей, 1: 17450 для латиноамериканцев и 1: 24 840 для чернокожих [2]. В литературе имеются сообщения о частоте ВГКН 1:28000 на Тайване [3]. Общепопуляционная частота колеблется от 0,3 до 1% [4]. В Казахстане врожденная дисфункция коры надпочечников относится к орфанным заболеваниям [5], в связи с чем скрининг новорожденных не проводится.

Женщины с классической ВГКН могут иметь трудности с зачатием в результате повышенной секреции андрогенов или нарушения производства половых стероидов. При вирилизующих формах ВГКН, таких как дефицит 21-гидроксилазы и 11 β -гидроксилазы, низкая частота беременности в основном является вторичной по отношению к снижению желанья иметь ребенка. Оптимальная терапия глюкокортикоидами и/или минералокортикоидами, достаточная для нормализации уровня андрогенов и прогестерона в фолликулярной фазе, в большинстве случаев может обеспечить естественное зачатие. Остальные формы ВГКН, такие как дефициты StAR, P450scc, P450-оксидоредуктаза и 17 α -гидроксилаза / 17-20 лиаза,

связаны с нарушением продукции половых стероидов, приводящим к остановке фолликулогенеза, гипоплазии матки и недостаточной толщине эндометрия, что снижает частоту наступления беременности и родов. Есть несколько сообщений об успешной доношенной беременности, достигнутой с помощью контролируемой гиперстимуляции яичников и ЭКО. Развитие медицины в области реконструктивной хирургии женских половых органов, гормональной терапии, психосексуальной помощи и вспомогательных репродуктивных технологий позволило повысить шансы на беременность и роды у женщин с ВГКН. Успешное ведение беременности у пациенток с ВГКН требует тесной координации работы между эндокринологами и акушерами [6], так как частота невынашивания колеблется от 10 до 20% среди таких пациенток [7].

Клинический случай успешной внутриматочной инсеминации пациентки а.д., 26 лет.

Из анамнеза: в возрасте 5 лет в 1996 г. диагностирована врожденная гиперплазия коры надпочечников, вирильный синдром, начато лечение глюкокортикостероидами. В возрасте 11 лет начались менструации, которые прекратили антиандрогенами, затем получала трипторелин в дозе 3,75 в течение 2 лет. С 15 лет менструации нерегулярные, с задержками на 2-3 мес., получала дексаметазон 0,5 мг.

В 2008 г. проведена хирургическая коррекция урогенитального синуса, клиторэктомия. Проведено кариотипирование – кариотип женский 46 XX.

Соматические заболевания: гипотиреоз, получает Левотироксин натрия 50 мкг. Хронический цистит с 2015 г.

Семейный анамнез: Семейный анамнез по ВГКН не отягощен. Однако у сестры врожденная косолапость, у брата – врожденный порок – заращение наружного слухового прохода.

В 2015 г. пациентка вышла замуж. К репродуктологу впервые обратилась в 2016 г. Проведено обследование: по данным метросальпингографии маточные трубы про-

ходимы, спермограмма в пределах нормы. Пациентка не планировала беременность, в связи с чем с целью регуляции менструального цикла были назначены комбинированные оральные контрацептивы.

В 2017 г. пара обратилась повторно в связи с планированием беременности. Решено было провести стимуляцию овуляции с индукцией овуляции и внутриматочной инсеминацией спермой мужа. Проведено полное клинико-лабораторное обследование. Общие клинические анализы в пределах нормы. Осмотрена терапевтом, эндокринологом – противопоказаний для беременности не выявлено. Получает Дексаметазон 0,5 мг, Левотироксин 50 мкг.

Гормоны: АМГ 4,55 нг/мл; ТТГ 2,64 мМЕ/л; ЛГ 3,24 мМЕ/л; ФСГ 2,1 пг/мл; тестостерон 1,66 нмоль/л; кортизол утренний 300 нмоль/л.

Со 2 дня цикла начата стимуляция овуляции Кломифеном в дозе 100 мг в течение 4 дней. На 7 день менструального цикла проведен мониторинг: справа 3 фолликула по 10 мм, слева 2 фолликула по 10 мм, ТФС 5 мм. Назначено: Эстрадиола валеорат по 2 мг 2 раза в день, α-Фоллитропин 37,5 МЕ 2 дня. На 9 день менструального цикла на мониторинге: справа 3 фолликула по 14 мм, слева 16,5 мм фолликул и 13 мм; ТФС 5,3 мм. Продолжает принимать эстрогены и гонадотропины в той же дозе. На 11 день цикла – доминантный фолликул слева 19 мм, ТФС 8 мм, трехслойный. Назначен триггер овуляции – Хорионический гонадотропин 5000 МЕ, ВМИ проведена на 12 день цикла. Мониторинг овуляции проведен на 14 день цикла – овуляция произошла, назначена поддержка лютеиновой фазы препаратом Прогестерона вагинально 100 мг 2 раза в день 2 недели. Через 2 недели исследован уровень β-ХГЧ в крови – 200 мМЕ/мл, продолжена поддержка ранних сроков беременности. Через 3 недели после ВМИ проведено ультразвуковое исследование – вы-

явлено 1 плодное яйцо в полости матки.

Беременность велась совместно с эндокринологом, проводился мониторинг уровня ТТГ, АКТГ, калия и натрия.

В первом триместре получала 0,5 мг Дексаметазона и 50 мкг Левотироксина натрия. Во втором триместре доза Дексаметазона увеличена до 1,5 мг, Левотироксина до 75 мкг.

В 37-38 недель беременности в связи с увеличением АКТГ до 10 пг/мл, доза Дексаметазона увеличена до 2,5 мг.

В 39-40 недель в плановом порядке проведено оперативное родоразрешение без осложнений, родился мальчик массой 3300 г, 54 см, с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов. При осмотре выявлена гипоспадия. Ребенок осмотрен детским эндокринологом, данных за ВГКН не выявлено.

В послеродовом периоде доза Дексаметазона постепенно снижена до исходной 0,5 мг.

Таким образом, в результате адекватной терапии глюкокортикостероидами, коррекции половых гормонов, стимуляции овуляции и совместной координированной работы акушера-гинеколога и эндокринолога успешное завершение беременности у пациенток с ВГКН реально.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентки с редкими заболеваниями могут встречаться в практике репродуктолога. Нормализация уровня андрогенов и эстрогенов, стимуляция овуляции у пациенток с ВГКН эффективна для достижения беременности. Однако такие пациентки требуют совместной координированной работы эндокринолога и акушера-гинеколога для успешного вынашивания беременности и родов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Эдуард Карпович, Соболева Елена Леонидовна, Потин Владимир Всеволодович, Осинковская Наталья Сергеевна Диагностика и лечение неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников // Ж. акуш. и жен. болезн.. 2011. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-neklassicheskoy-formy-vrozhdennoy-giperplazii-kory-nadpochechnikov> (дата обращения: 28.01.2019). КиберЛенинка: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-neklassicheskoy-formy-vrozhdennoy-giperplazii-kory-nadpochechnikov>
2. Pearce M, DeMartino L, McMahon R, Hamel R, Maloney B, Stansfield DM, McGrath EC, Occhionero A, Gearhart A, Caggana M, Tavakoli NP. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York State. *Mol Genet Metab Rep*. 2016 Jun; 7:1-7.
3. Bo Zhang, Lin Lu, and Zhaolin Lu. Molecular diagnosis of Chinese patients with 21-hydroxylase deficiency and analysis of genotype-phenotype correlations. *Journal of International Medical Research*. 2017 Apr; 45(2): 481-492.
4. Амирасланова М. М., Мамедова Н. Ф., Соснова Е. А. Роль дефицита 21-гидроксилазы в генезе врожденной дисфункции коры надпочечников // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2011. №10 (105). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-defitsita-21-gidroksilazy-v-geneze-vrozhdennoy-disfunktsii-kory-nadpochechnikov> (дата обращения: 28.01.2019). КиберЛенинка: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-defitsita-21-gidroksilazy-v-geneze-vrozhdennoy-disfunktsii-kory-nadpochechnikov>.
5. Приказ о внесении изменений и дополнений в приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 22 мая 2015 года № 370 «Об утверждении Перечня орфанных (редких) заболеваний».
6. Gomes LG, Bacheга TASS, Mendonca BB. Classic congenital adrenal hyperplasia and its impact on reproduction. *Fertil Steril*. 2019 Jan; 111(1):7-12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.037.
7. Helmuth G. Dörr, Johannes Hess, Theresa Penger, Michaela Marx, Patricia Oppelt. Miscarriages in families with an offspring that have classic congenital adrenal hyperplasia and 21-hydroxylase deficiency. *MBC Pregnancy and Childbirth* (2018) 18:456.

REFERENCES

1. Aylamazyan Eduard Karpovich, Soboleva Elena Leonidovna, Potin Vladimir Vsevolodovich, Osinovskaya Natalya Sergeevna Diagnostika i lechenie neklassicheskoy formy vrozhdennoy giperplazii kory nadpochechnikov // Zh. akush. i zhen. bolezni. 2011. #1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-neklassicheskoy-formy-vrozhdennoy-giperplazii-kory-nadpochechnikov> (data obrascheniya: 28.01.2019). KiberLeninka: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-neklassicheskoy-formy-vrozhdennoy-giperplazii-kory-nadpochechnikov>
2. Pearce M, DeMartino L, McMahon R, Hamel R, Maloney B, Stansfield DM, McGrath EC, Occhionero A, Gearhart A, Caggana M, Tavakoli NP. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York State. Mol Genet Metab Rep. 2016 Jun; 7:1-7.
3. Bo Zhang, Lin Lu, and Zhaolin Lu. Molecular diagnosis of Chinese patients with 21-hydroxylase deficiency and analysis of genotype–phenotype correlations. Journal of International Medical Research. 2017 Apr; 45(2): 481–492.
4. Amiraslanova M. M., Mamedova N. F., Sosnova E. A. Rol defitsita 21-gidroksilazyi v geneze vrozhdennoy disfunktsii kory nadpochechnikov // Nauchnyie vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2011. #10 (105). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-defitsita-21-gidroksilazyi-v-geneze-vrozhdennoy-disfunktsii-kory-nadpochechnikov> (data obrascheniya: 28.01.2019). KiberLeninka: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-defitsita-21-gidroksilazyi-v-geneze-vrozhdennoy-disfunktsii-kory-nadpochechnikov>.
5. Prikaz o vnesenii izmeneniy i dopolneniy v prikaz Ministra zdavoohraneniya i sotsialnogo razvitiya Respubliki Kazahstan ot 22 maya 2015 goda # 370 «Ob utverzhenii Perechnya orfannyih (redkih) zabolevaniy».
8. Gomes LG, Bachega TASS, Mendonca BB. Classic congenital adrenal hyperplasia and its impact on reproduction. Fertil Steril. 2019 Jan;111(1):7-12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.037.
9. Helmuth G. Dörr, Johannes Hess, Theresa Penger, Michaela Marx, Patricia Oppelt. Miscarriages in families with an offspring that have classic congenital adrenal hyperplasia and 21-hydroxylase deficiency. MBC Pregnancy and Childbirth (2018) 18:456.

SUMMARY

CLINICAL CASE OF PREGNANCY AND DELIVERY IN A WOMAN WITH CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

A.N. Rybina, K.D. Karibaeva, R.K. Valiev, Sh.K. Karibayeva

International Clinical Center for Reproductology PERSONA
Almaty, Kazakhstan

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a rare congenital disease in the Asian population. Women suffering from CAH have lower chances of pregnancy. At the same time, successful gestational management in CAH patients requires the close coordination of care between endocrinologists and obstetricians, because of the incidence of miscarriage reaches 20%.

Key words: congenital adrenal hyperplasia, ovulation stimulation, pregnancy.

ТҮЙІНДЕМЕ

КОНГЕНИТАЛДЫҚ ГИПЕРЛАЗИЯҒА АРНАЛҒАН ӘЙЕЛДЕРДІҢ НЕГІЗГІ ЖӘНЕ ЖАЛПЫ КЛИНИКАЛЫҚ КІРІСІ

А.Н. Рыбин, К.Д. Карibaева, Р.К. Валиев, Ш.К. Карibaева

Атындағы халықаралық репродуктология клиникалық орталығы PERSONA
Қазақстан, Алматы

Туа біткен адреналді гиперплазия (КАХ) - азиялық тұрғындарда туа біткен сирек кездесетін ауру. КАЖ-нен зардап шегетін әйелдер, халыққа қарағанда, жүктіліктің төмен болу мүмкіндігіне ие. Сонымен қатар, мемлекеттік медициналық комиссияның әйел пациенттерінің сәтті жүктілігі акушер-гинеколог және эндокринолог дәрігерлердің бірлескен басқаруын талап етеді, себебі жүктілік деңгейі 20% -ға жетеді.

Түйін сөздер: туа біткен адреналді гиперплазия, овуляцияны ынталандыру, жүктілік.