Джабраилова Машаллах Бухариновна. Состояние репродуктивной системы девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.01 / Джабраилова Машаллах Бухариновна;[Место защиты: Московский государственный медико-стоматологический университет].- Москва, 2014.- 133 с.

Государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего профессионального образования «Московский государственный

медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Джабраилова Машаллах Бухариновна**

**СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ДЕВОЧЕК С ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ**

14.01.01 – акушерство и гинекология (медицинские науки)

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

Научный руководитель: доктор медицинских наук,

академик РАН, профессор Адамян Л.В.

Москва 2014

2

**Оглавление**

Введение 3

Глава 1. Обзор литературы 10

Глава 2. Материалы и методы исследования 37

1. Клиническая характеристика обследуемых 37
2. Методы исследования 40
3. Статистическая обработка результатов исследования 54

Глава 3. Результаты собственных исследований 55

1. Оценка соматического статуса девочек в исследуемых группах 56
2. Акушерский анамнез матерей пациенток, перинатальный и социально-бытовой анамнез 58
3. Появление вторичных половых признаков у девочек с ВГКН 60
4. Становление менструальной функции у девочек с ВГКН 62
5. Гормональный профиль, степень компенсации ВГКН 68
6. Результаты инструментального обследования девочек с ВГКН
7. Цитологическое исследование содержимого влагалища 75
8. Результаты иммуногистохимического послеоперационного исследования материала у девочек с ВГКН после феминизирующей и интроитопластики 81

Глава 4. Обсуждение результатов 90

Выводы 110

Практические рекомендации по оптимизации диспансерного наблюдения  
больных с врожденной гиперплазией коры надпочечников 112

Список сокращений 114

Список литературы 115

**з**

**Введение**

**Актуальность проблемы**

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования. В основе ВГКН лежит целый ряд нарушений ферментативных систем надпочечников, характеризующийся триадой обязательных признаков: снижение продукции кортизола, высокое содержание АКТГ в крови, двусторонняя гиперплазия коры надпочечников [216].

Нарушение полового развития (НПР) – процесс атипичного развития  
хромосомного, гонадного и анатомического пола [96]. В 2006 году Lawson  
Wilkins Pediatric Endocrine Society (LPEWS) и European Society for Paediatric  
Endocrinology (ESPE) опубликовали итоговые положения ведения больных с  
интерсексуальными расстройствами, применив в качестве ключевого  
определения термин «НПР», который должен был прийти на смену таким  
терминам как псевдогермафродитизм, гермафродитизм и «больной с  
измененным полом», которые часто применяются к больным девочкам с  
вирильными формами ВГКН. Такие устаревшие термины часто

воспринимаются болезненно самими пациентами и их родителями, что создает  
неблагоприятный фон для установления доверительного контакта между  
медицинским работником, пациентом и родителями. По новой классификации  
включены также такие заболевания, как синдром Тернера, синдром  
Клайнфельтера, которые не вызывают псевдогермафродитизма при рождении.  
Поскольку кариотипирование теперь выходит на первое место,

овотестикулярные нарушения полового развития подразделены по новой классификации на три категории: 46 ХХ, 46 XY, XX/XY.

Новая классификация LPEWS 2006 определила место ВГКН в структуре врожденных НПР [67]. С этой целью было обследовано 95 пациентов с

4

предполагаемыми врожденными нарушениями развития пола. Было выяснено, что лидирующие позиции в структуре НПР по группам XX/XY, 46 ХХ, 46 XY занимают: Синдром Тернера с его вариантами (21 из 95 больных), ВГКН (16 из 95) и различные варианты полной и частичной нечувствительности организма к андрогенам (17 из 95). Для сравнения, в группе 46 ХХ помимо ВГКН (16/95) также находятся яичниковые дисгенезии (4/95), врожденные структурные аномалии (3/95), внутриутробное идиопатическое действие избыточного уровня андрогенов матери (1/95). Таким образом, врожденная гиперплазия коры надпочечников является ведущим врожденным нарушением полового развития среди девочек.

По данным крупного мультицентрового исследования, в котором приняло  
участие порядка 6,5 миллионов человек из тринадцати стран мира, было  
обнаружено порядка 15000 новорожденных с ВГКН [201]. Частота носительства  
классической формы составляет 1:60. Процент сольтеряющей и

вирилизирующей формы составляет 67 и 37% соответственно [201]. Частота встречаемости варьирует в этнических группах и географических зонах. Наиболее высокая частота наблюдается в географически изолированных популяциях. Так, у эскимосов Аляски она составляет порядка 1:280 [160], у популяции французского острова Реюньон – 1:2100 [161], на Филиппинах – 1:7000 [201]. 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 земли [73; 188]. 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 ВГКН стоит в ряду самых распространенных генетических нарушений, передающихся по аутосомно-рецессивному механизму.

5

В зависимости от выраженности симптомов минералокортикоидной недостаточности, а также от сроков появления андрогенизации различают три формы заболевания [13]:

1. сольтеряющая форма;
2. неосложнённая (вирильная, несольтеряющая) форма;
3. неклассическая форма.

К моменту рождения девочки степень маскулинизации наружных половых органов значительно варьирует и обусловлена как характером мутации гена СУР 21, так и индивидуальной чувствительностью наружных гениталий к андрогенам [11; 13; 16]. Избыток надпочечниковых андрогенов в пренатальном периоде у плодов с кариотипом 46 ХХ негативно сказывается на регулярности менструального цикла, а также приводит к психо-эмоциональным и сексуальным расстройствам, что в итоге неблагоприятно отразиться на репродуктивном здоровье.

Развитие репродуктивной системы по женскому типу у нелеченых  
девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников, как правило,  
наступает поздно. Регулярный менструальный цикл и развитие молочных желез  
возможны лишь в условиях адекватно проводимой терапии

глюкокортикоидами. Причиной нарушений менструальной функции прежде всего следует считать гиперпродукцию надпочечниковых андрогенов, которые, подавляя циклическую секрецию гонадотропинов и непосредственное развитие фолликула, вызывают его преждевременную атрезию [216].

Несмотря на достигнутые в управлении этим заболеванием успехи, по-прежнему высока частота диагностических ошибок в выявлении и лечении данного заболевания. Многочисленные мировые исследования по оценке качества медицинской реабилитации пациентов с ВГКН определяют следующую группу приоритетных проблем: ошибки в определении половой

6

принадлежности, низкий конечный рост, истинное и ложное преждевременное половое развитие, различные варианты нарушений менструального цикла, бесплодие и осложнения интроитопластики.

Клинические работы по этой теме немногочисленны, результаты их зачастую противоречивы. Исходя из вышеизложенного, очевидно, что изучение секреторной, менструальной, репродуктивной, половой функции девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников является актуальным и во многом будет способствовать совершенствованию системы гинекологического консультирования пациенток с данным заболеванием.

**Цель исследования:** разработка алгоритма ведения девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников в зависимости от состояния их репродуктивного системы.

Для достижения поставленной цели необходимо решить **задачи исследования:**

1. Выявить особенности физиологии пубертатного периода девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников.
2. Определить частоту и структуру нарушений менструальной функции у девочек пубертатного возраста с врожденной гиперплазией коры надпочечников.
3. Изучить состояние рецепторного аппарата влагалища и чувствительность тканей наружных половых органов к эстрогенам и андрогенам у девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников.
4. Разработать алгоритм диспансерного наблюдения девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников в препубертатном и пубертатном периоде.

7

**Научная новизна**

В диссертации изложены особенности этиологии, патогенеза,

диагностики, клинического течения, хирургического лечения и восстановления репродуктивной функции у пациенток с вирилизацией наружных половых органов на основании наблюдения и лечения 80 пациенток с врожденной гиперплазией коры надпочечников.

Сформулированы особенности течения пубертатного периода в условиях надпочечниковой гиперандрогении, как в компенсированном, так и в декомпенсированном состоянии.

Впервые проведена оценка взаимосвязи цитологических показателей влагалища со степенью компенсации ВГКН.

Впервые в мире изучена экспрессия рецепторов эстрогенов и андрогенов в послеоперационных тканях при феминизирующей пластике и интроитопластике у девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников.

На современном методическом уровне изучены особенности

гормонального статуса и состояния менструального цикла у девочек с ВГКН.

Усовершенствован лечебно-диагностический алгоритм ведения

гинекологами девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников.

**Практическая значимость**

Разработаны и внедрены в клиническую практику научно обоснованные стандарты для медицинских учреждений, оказывающих лечебную и профилактическую помощь девочкам в период полового созревания, позволяющие оптимизировать сроки обследования изучаемого контингента больных, а также повысить эффективность терапевтических и хирургических мероприятий.

8

Оптимизированы принципы до и послеоперационного ведения девочек с ВГКН и определены пути профилактики ближайших и отдаленных послеоперационных осложнений.

По итогам выполненного исследования предложены рекомендации по врачебному мониторингу репродуктивного здоровья девочек с ВГКН, с учетом степени компенсации и возраста постановки диагноза.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. На менструальную функцию пациенток с ВГКН влияет возраст верификации диагноза, форма заболевания ВГКН, степень компенсации заболевания и ее длительность.
2. Степень эстрогенизации половых органов у девочек в период полового созревания, зависит от степени компенсации и от формы ВГКН.
3. Локальное использование эстрогенов до и послеоперационном периоде способствует повышению чувствительности рецепторного аппарата влагалища у девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников и снижает риск возникновения послеоперационного стеноза влагалища.

**Внедрение результатов исследования**

Практические рекомендации, сформулированные на основе данных, полученных в результате проведенной работы, применяются при ведении пациенток с врожденной гиперплазией коры надпочечников в отделении детской гинекологии Измайловской детской городской клинической больницы, а также внедрены в клиническую практику и учебный процесс на курсах повышения квалификации врачей, тематического усовершенствования и семинарах, проводимых кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический

9

университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Апробация работы**

Материалы диссертации были представлены на ХII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», лауреат конкурса молодых ученых на лучшую научную работу по тематике «Современные технологии диагностики и лечения заболеваний у детей» (Москва, 22–24 октября 2013 г.); на I Научно-практической конференции с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья девочек» (Москва, 4–7 июня 2013 г.); на ХХХVI итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова (III место), тематическое направление «Акушерство и педиатрия» (Москва, 10 апреля 2014 г.).

Апробация диссертационной работы состоялась 19 июня 2014 г. на совместном заседании кафедр репродуктивной медицины и хирургии ФПДО, акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова (протокол № 7).

**Публикации**

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 20 публикациях, в том числе в 3 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

**Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа написана по традиционному плану на 133 страницах компьютерного текста и состоит из введения и четырех глав. Содержит 24 таблицы и 23 рисунка. Завершается работа списком использованной литературы, содержащим 222 источника.

**Выводы**

1. Физиологическое становление пубертата отмечено у каждой третьей девочки с ВГКН (34,3%). Средний возраст телархе составил (11,2±1,5 лет), пубархе (11,6±1,6 лет), статистически значимо не отличался от такового в общей популяции (10,9±1,0 и 11,2±1,6 лет соответственно). Инверсия появления вторичных половых признаков была выявлена (65,7%) из них (47,1%) сопровождалось преждевременным гетеросексуальным половым развитием.
2. Для девочек с ВГКН характерна, регистрируемая эхографически, гипоплазия внутренних гениталий, в первую очередь размеров матки и развитие вторичного поликистоза яичников, начало которого относится к постпубертатному возрасту.
3. Частота и структура менструальной дисфункции у девочек с ВГКН представлена следующим образом: ациклические кровянистые выделения (18%), аменорея I и II (56%). Степень тяжести нарушений менструальной функции соответствовала степени декомпенсации основного заболевания и соответственно качеству проводимой терапии.
4. Эстрогенизации половых органов у девочек с ВГКН в пубертатный период, зависит от степени компенсации и формы ВГКН. Раняя постановка диагноза, адекватная и регулярная заместительная терапия способствует достаточной эстрогенизации слизистой влагалища. Локальное использование эстрогенов а пред- и послеоперационный период дополнительноповышает чувствительность рецепторного аппарата слизистой влагалища, и снижает риск возникновения послеоперационного стеноза входа во влагалище.
5. Для реализации квалифицированной медицинской помощи пациенткам с ВГКН необходим персонализированный подход с постановкой диагноза, установлением формы заболевания в раннем неонатальном периоде. Хирургическую коррекцию наружных половых органов у девочек с ВГКН

111

рекомендуется проводить в раннем детском возрасте. Решение вопроса о необходимости проведения II этапа интроитопластики зависит от степени компенсации заболевания, вирилизации и эстрогенизации половых органов.

112

**Практические рекомендации по оптимизации диспансерного наблюдения больных с врожденной гиперплазией коры надпочечников**

С целью полной адаптации больных с ВГКН, в том числе формирования репродуктивного здоровья, необходимо соблюдение следующих принципов медицинской реабилитации:

1. У ребенка с интерсексуальным строением наружных гениталий диагноз должен быть верифицирован с рождения с целью предупреждения опасных для жизни состояний и адекватного выбора паспортного пола. Критериями постановки диагноза «ВГКН, дефицит 21-гидроксилазы» у девочки могут служить: кариотип 46 ХХ, отсутствие гонад и наличие матки с придатками при ультразвуковом исследовании в сочетании с высокими показателями 17-ОНП (>40 нмоль/л).
2. Заместительная гормональная терапия девочкам с ВКГН, как с сольтеряющей, так и с вирильной формой, должна быть начата в максимально ранние сроки.
3. С целью дополнительной оценки адекватности и эффективности заместительной гормональной терапии показано проведение УЗИ малого таза с определением длины матки, с вычислением отношения длины тела к длине шейки матки.
4. Контроль адекватности проводимой терапии у больных с ВГКН должен осуществляться каждые 3 месяца у детей 1 года жизни и каждые 6 месяцев на протяжении всей последующей жизни, с помощью исследования уровней 17-ОНП, АРП (в случае сольтеряющей формы). Учитывая распространенность ВГКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы возможность исследовать 17-ОНП должна быть в каждом областном центре.

113

1. Оперативное вмешательство – тотальная резекция гипертрофированных кавернозных тел с сохранением головки клитора на сосудисто-нервном пучке и рассечение урогенитального синуса (1 этап феминизирующей пластики) должно быть выполнено в течение первых двух лет жизни ребенка, через 3-6 месяцев от начала ГК терапии. Второй этап формирование преддверия входа во влагалище (интроитопластика) следует планировать в пубертатном периоде. Интроитопластика – не является обязательной этапом, и проводиться на основании заключения гинеколога.
2. Адекватная заместительная гормональная терапия, которая позволяет компенсировать детей по основному заболеванию, должна предшествовать оперативному лечению. В обязательном порядке ребёнок должен наблюдаться эндокринологом, гинекологом, педиатром.

114

**Список сокращений**

17-ОНП – 17-гидроксипрогестерон

ERα – эстрогеновые рецепторы α

ERβ – эстрогеновые рецепторы β

АИ – атрофический индекс

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АМФ – антимюллеровый фактор

АР – андрогеновые рецепторы

АРП – активность ренина плазмы

ВГКН – врожденная гиперплазия коры надпочечников

ВПП – вторичные половые признаки

ГК – глюкокортикоиды

ДГТ – дигидротестостерон

ДГЭА-С – дигидроэпиандростерона сульфат

ИМТ – индекс массы тела

ИС – индекс созревания

КВ – костный возраст

КПИ – кариопикнотический индекс

ЛФ – лютеиновая фаза

МЦ – менструальный цикл

НПР – нарушение полового развития

ППР – преждевременное половое развитие

св. Тs – свободный тестостерон

УГС – урогенитальный синус

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФФ – фолликулиновая фаза

115

**Список литературы**

1. Богданова Е.А. Практическая гинекология молодых. – М. : Медицинская книга, 2011. – С. 29.
2. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. – М. : Медицинское информационное агентство, 2000. – С. 39-43.
3. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. – СПб. : Фолиант, 2000. – С. 572.
4. Гуркин Ю.А., Суслопаров Л.А., Островская Е.А. Особенности женского организма в пубертатном периоде // Основы ювенильного акушерства. –

СПб. : Фолиант, 2001. – С. 9-40.

1. Дедов И.И., Калинченко Н. Ю., Семичева Т.В., Тюльпаков А.Н. и др. Молекулярный анализ гена CYP21 у пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы // Проблемы эндокринологии. – 2004. – № 4. – С. 3-7.
2. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. – М. : КолорИтСтудио, 2002. – С. 213.
3. Дзенис И.Г., Бахарев В.А., Фанченко Н.Д. и др. Стероидогенез в надпочечниках при синдроме поликистозных яичников // Проблемы репродукции. – 1997. – № 3. – С. 18-22.
4. Зубкова Н.А. Медицинская реабилитация и психосексуальная адаптация больных с врожденной гиперплазией коры надпочечников : дис. … канд. мед. наук. – Российская медицинская академия последипломного образования, 2005.
5. Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. Национальное руководство по гинекологии. – М., 2009.
6. Мартыш Н.С., Кузнецова М.Н., Кулаков В.И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии детского и подросткового возраста. – М. : Медицина, 1994. – С. 87.
7. Окулов А.Б., Негмаджанов Б.Б. Хирургические болезни репродуктивной системы и секстрансформационные операции. – М. : Медицина, 2000. – С. 72-95.
8. Овсянникова Т.В. Синдром поликистозных яичников как причина нарушения репродуктивнй функции // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 7. – С.1-5.

116

1. Петеркова В.А., Семичева Т.В., Кузнецова Э.С., Карева М.А. и др. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). – М., 2003. – С.45.
2. Протасов А.А. Хирургическая коррекция маскулинизированных наружных гениталий у девочек с ВДКН : дис. … канд. мед. наук. – Российский государственный медицинский университет, 2001.
3. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. – М. : Мед. информ. агентство, 1997. – С. 53-150.
4. Татарчук Т.Ф., Сокольский Я.П. Эндокринная гинекология (клинические очерки). – Заповгг, 2003. – С. 42-46.