

ПРИРОДЖЕНА ДИСФУНКЦІЯ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЯК ПРИЧИНА ПОРУШЕНЬ РЕПРОДУКТИВНОЇ ЗДАТНОСТІ ЖІНОК

О.М. Приступюк, Л.О. Наумова
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме

В оглядовій статті узагальнено результати дослідження природженої дисфункції кори надниркових залоз, а також власних спостережень 126 пацієнок із акне. Описані клініка, діагностика й лікування цього генетично обумовленого захворювання.

Ключові слова

Природжена дисфункція кори надниркових залоз, клініка, діагностика, лікування.

Природжена дисфункція кори надниркових залоз (ПДКНЗ) – генетично обумовлене захворювання, що виникає внаслідок порушень гідроксилування стероїдів у циклі продукції гормонів надниркових залоз: кортизолу, альдостерону з утворенням надлишку андрогенів. На сьогодні зареєстровано понад 180 мутацій у гені CYP21A2, які можуть спричинювати виникнення синдрому. Класичний синдром природженої дисфункції кори надниркових залоз, який зазвичай маніфестує від народження симптомами втрати солі та порушеннями статевого диференціювання (псевдогермафродитизмом у дівчаток або передчасним статевим розвитком у хлопчиків), виникає за делеції гена або повної втрати ферментативної активності 3- β -гідроксистероїддегідрогенази, 21-гід-

роксилази. До 95% ПДКНЗ обумовлені порушеннями 21-гідроксилази. При втраті її ферментативної активності на 50-80% виникає пізня (некласична) форма синдрому природженої дисфункції кори надниркових залоз. У жінок клінічні прояви атипової форми природженої дисфункції кори надниркових залоз виявляються у час пубертату або ж у репродуктивному віці [4].

Клініка

Унаслідок надлишку андрогенів наднирків спотворюється природний хід пубертатних змін у дівчинки. Першим проявом пубертату є поява адренархе замість телархе. Завдяки анаболічному впливу андрогенів прискорюється ріст дівчинки, але він швидко й припиняється через скостеніння метафізарних зон

© О.М. Приступюк, Л.О. Наумова



росту. Зовнішність дівчинки втрачає жіночі риси. Ноги стають короткими, таз — вузьким, плечі — широкими. У жінок репродуктивного віку захворювання проявляється дисменореєю, неплідністю, гірсутизмом, вугровим висипом.

Неплідність жінок у більшості випадків обумовлюється ановуляцією внаслідок гіперандрогенії. Причиною ановуляції може бути також підвищення вмісту прогестерону в крові. З одного боку — це спричинює порушення менструального циклу та сприяє згущенню цервікального слизу — з іншого. Унаслідок цього утруднюється penetрація слизу сперматозоїдами. Високий рівень 17-оксипрогестерону у фолікулярну фазу циклу пригнічує здатність ендометрію до імплантації заплідненої яйцеклітини. Навіть у разі настання вагітності, половина з них закінчується самовільними викиднями. Сонографія органів малого тазу в 50% жінок із пізньою формою природженої дисфункції кори надниркових залоз виявляє зміни, які властиві синдрому полікістозних яєчників. Серед причин маніфестації захворювання виділяють різноманітні стресові ситуації: втрати рідних, зміни місця проживання, екзаменаційні сесії, матеріальні негаразди. Вік пацієнток, у середньому, — від 22 до 28 років. Вони лікуються переважно у дерматокосметологів, акушерів-гінекологів. Місцеве лікування акне, використання системних ретиноїдів, використання пероральних комбінованих контрацептивів не чинять стійкого позитивного терапевтичного впливу.

У частини жінок із неklasичною формою природженої дисфункції кори надниркових залоз у клініці переважають метаболічні порушення із розвитком ожиріння, артеріальної гіпертензії, зниженням толерантності до вуглеводів на тлі гірсутизму, дисменореї та неплідності [1].

Діагностика

Діагноз пізньої (неklasичної) форми синдрому природженої дисфункції кори надниркових залоз ґрунтується на вивченні анамнезу пацієнтки, її огляді, виконанні УЗД надниркових залоз та яєчників, низці гормональних досліджень. Гормональні дослідження включають визначення продуктів і гормонів, які передують синтезу кортизолу та альдостерону, визначення концентрації кортизолу,

андрогенів, надлишок яких утворюється при порушеннях нормального перебігу стероїдогенезу в наднирках.

У клінічній практиці використовують визначення 17-ОН-прогестерону (17-ОН-П), концентрація якого зростає внаслідок блоку перетворень 17-ОН-П на кортизол. Визначення 17-ОН-П рекомендовано здійснювати у зразках венозної крові, взятої в проміжку від 7-30 до 8-00 години ранку. Виконання дослідження саме таким чином сприяє збільшенню його діагностичної цінності.

Для диференціальної діагностики синдрому гіперандрогенії потрібно досліджувати гормони, якими вона може бути обумовлена. Порушення менструального циклу, сексуальні розлади та неплідність властиві синдрому гіперпролактинемії. Збільшення пролактину на 60% від норми викликає дисменорею, більше 140% — аменорею. Виникає недостатність лютеїнової фази менструального циклу, ановуляція. Менструальний цикл порушується, спочатку затримка місячних, із часом — повна їх відсутність.

Дисменорея та неплідність властиві гіпотиреозу. Діагноз гіпотиреозу підтверджується збільшенням понад норми концентрації тиреотропного гормону в крові.

Синдром полікістозних яєчників уточнюється проведенням сонографії яєчників, зростанням відношення ЛГ/ФСГ, визначенням концентрації антимюллерового гормону. Його концентрація відображає збільшення кількості антральних фолікулів у яєчнику.

У жінок із дисменореєю та неплідністю на тлі метаболічних змін із клінічними ознаками інсулінорезистентності (надмірна маса тіла, артеріальна гіпертензія, андройдні риси статури) необхідно виконати такі дослідження: визначення концентрації глюкози у плазмі венозної крові, гліколізованого гемоглобіну, інсуліну з обрахуванням індексу інсулінорезистентності. Необхідно також дослідити вміст пролактину, тиреотропіну, вільного тестостерону, кортизолу, кортикотропного гормону, 17-ОН-П, ДЕГА-с, антимюллерового гормону, обрахувати відношення ЛГ/ФСГ, дослідити ліпідограму, здійснити сонографію яєчників, надниркових залоз. МРТ органів заочеревинного простору, органів малого тазу, гіпоталамо-гіпофізарної ділянки головного мозку здійснюється за показаннями [5].

Лікування

Лікування ПДКНЗ здійснюється призначенням синтетичних глюкокортикоїдів (дексаметазон у дозах 0,25-0,75мг). Тривалість лікування визначається регресом клінічної симптоматики, зменшенням концентрації 17-ОН-П до верхньої межі норми. Якщо на тлі лікування настала вагітність, більшість дослідників радить призначати природні глюкокортикоїди (гідрокортизон) в еквівалентних дозах [2, 3].

Під нашим спостереженням перебувало 126 пацієнок із акне. У 60 з них (47,6%) було виявлено гіперандрогенію надниркового генезу. Вік пацієнок був від 18 до 36 років, середній вік – $25,6 \pm 0,07$, медіана віку – 27 років. Жінок турбували наявність резистентних до всіх видів лікування вугрів та аменорея. Початок захворювання 72,6% жінок пов'язують зі стресовими ситуаціями: заміжжя, екзаменаційні сесії, втрата роботи, зміна місця проживання, використання особливих дієтичних режимів із метою схуднення тощо. У 5,3% жінок вугровий висип, гірсутизм і дисменорея

виникли від початку використання декоративної косметики. Під час огляду переважало висипання комедонального характеру, 38,7% від усіх елементів висипання склали закриті комедони. Особливістю локалізації вугрового висипання було те, що запальні й незапальні комедональні елементи у 30% жінок охоплювали лише обличчя, у 70% – до висипань на обличчі поєднувались висипання на спині. За характером клінічного перебігу дерматозу він характеризувався як помірний у 88% випадків та важкий – у 12%. Після встановлення діагнозу неklasичної (пізньої) форми природженої дисфункції надниркових залоз пацієнткам призначали дексаметазон у добовій дозі 0,5 мг щоденно на ніч. Кожні 2, 4 та 6 місяців лікування здійснювали клінічне обстеження пацієнок і визначали вміст вільного тестостерону, 17-ОН-П, ДЕГА-с. Початковий рівень 17-ОН-П складав $2,01 \pm 0,06$ нг/мл, через 6 місяців лікування – $0,61 \pm 0,01$ ($P < 0,001$), ДЕГА-с – $652,9 \pm 0,75$ і $238,2 \pm 0,14$ мкг/дл ($P < 0,001$) відповідно, а вільного тестостерону – $7,72 \pm 0,02$ і $1,38 \pm 0,01$ пг/мл ($P < 0,001$).

Надійшла до редакції 17.04.2015 р.

Список використаної літератури

1. Башмакова Н.В., Дерябина Е.Г. Неклассическая врожденная дисфункция коры надпочечников в практике акушера-гинеколога. [Електронний ресурс]. Режим доступу <http://www.mediasphera.ru/journals/akuvest/detail/88/850/>
2. Попова С.С. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников // Здоров'я України. – 2011, квітень. – С. 62-64.
3. Christine M. Trapp and Sharon E. Oberfield. Recommendations for Treatment of Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia (NCCAH): an Update // Steroids. – 2012. – V.77. – № 4. – P. 342-346. [Електронний ресурс]. Режим доступу <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3638754/>.
4. Selma Feldman Witchel, Ricardo Azziz. Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia // Int J Pediatr Endocrinol. 2010 [Електронний ресурс]. Режим доступу <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2910408/>.
5. Williams textbook of endocrinology. – 12th ed. / Melmed S. et al. Elsevier. Saunders. – 2011. – 1897 p.