

**Горовцова Мар'яна Вікторівна**

*студентка*

*Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця*

**Семенович Ольга Богданівна**

*студентка*

*Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця*

**Горовцова Марьяна Викторовна**

*студентка*

*Национальный медицинский университет им. О. О. Богомольца*

**Семенович Ольга Богдановна**

*студентка*

*Национальный медицинский университет им. О. О. Богомольца*

**Gorovtsova M.**

*student*

*Bogomolets National Medical University*

**Semenovych O.**

*student*

*Bogomolets National Medical University*

**ПІЗНІ ФОРМИ АДРЕНОГЕНІТАЛЬНОГО СИНДРОМУ.  
СУЧАСНИЙ ОГЛЯД ПРОБЛЕМИ  
ПОЗДНИЕ ФОРМЫ АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ.  
СОВРЕМЕННЫЙ ОБЗОР ПРОБЛЕМЫ  
LATE FORM ADRENOGENITAL SYNDROME.  
CURRENT REVIEW OF THE PROBLEM**

**Анотація.** У даній статті продемонстровано сучасні дані літератури з вивчення патогенезу, клінічної картини, діагностики та лікування пізніх форм адреногенітального синдрому.

**Ключові слова:** адреногенітальний синдром, кортикостероїди, наднирники, гіперплазія, спадковість.

**Аннотация.** В данной статье продемонстрированы современные данные литературы по изучению патогенеза, клинической картины, диагностики и лечения поздних форм адреногенитального синдрома.

**Ключевые слова:** адреногенитальный синдром, кортикостероиды, надпочечники, гиперплазия, наследственность.

**Summary.** In the article data demonstrated modern literature data with you, teaching pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of advanced forms Adrenogenital syndrome.

**Keywords:** adrenogenital syndrome, corticosteroids, adrenal gland, hyperplasia, heredity.

Адреногенітальний синдром (вроджена вірилізуюча гіперплазія кори надниркових залоз) — спадкове порушення біосинтезу стероїдних гормонів. Процес утворення стероїдів багатоступінчастий, кожна ступінь каталізується відповідним ферментом. Відомо щонайменше 5 різновидів спадкових дефіцитів ферментів, що забезпечують синтез стероїдів

(21-гідроксилаза, холестеролдесмолаза, 3-β-гідроксистероїддегідрогенази, 11-β-гідроксилаза, 17-α-гідроксилаза). Всі варіанти цих спадкових порушень успадковуються за аутосомно-рецесивним типом. Ген CYP21, що кодує фермент 21-гідроксилази, локалізована на короткому плечі 6-ї хромосоми. Описано понад п'ятдесят мутацій цього гена, що призводять

до синтезу ферменту зі ступенем активності від 0 до 60% [7].

Пізня форма (некласичний вірилізуючий варіант) — постпубертатна форма дефіциту С21-гідроксилази (фермент, що бере участь у синтезі андрогенів в корі надниркових залоз), що проявляється в підлітковому віці. Пренатальна вірилізація зовнішніх геніталій і ознаки надниркової недостатності відсутні.

За даними світового неонатального скринінгу, дефект 21-гідроксилази трапляється 1 випадок на 14500 живонароджених немовлят. Пізні форми зустрічаються частіше і досягають приблизно 0,1–0,2%. В Україні у 2012 році було проведено неонатальний скринінг на виявлення вродженої дисфункції кори надниркових залоз (ВДКНЗ), зареєстровано 332 дитини з ВДКНЗ внаслідок дефіциту 21-гідроксилази, з них 161 хлопчик та 171 дівчинка. За цими даними встановлено, що летальність вища у хлопчиків з сільвтрачаючою формою (вище 35%) та висока частота помилок при встановленні статті у дівчаток з важкою формою вірилізації (вище 30%). [1, 2]

**Патогенез.** Утворення С21-гідроксилази забезпечує ген, локалізований на короткому плечі 6-ї хромосоми (однієї з пари аутосом). Спадкування цієї патології має аутосомно-рецесивний характер, тобто маніфестує за умови наявності дефектних генів в обох аутосомах 6-ї пари.

Подібні мутації можуть призводити до повної або часткової втрати ферментативної активності 21-гідроксилази. При умовах порушення активності 21-гідроксилази у дітей виникає мінералокортикоїдна недостатність різного ступеня вираженості, що виявляється у 65–75% дітей.

Дефіцит 21-гідроксилази призводить до недостатнього синтезу глюкокортикоїдів, насамперед, кортизолу, що викликає підвищення секреції адренотропного гормону і, як наслідок, гіперплазію кори надниркових залоз. При цьому з надлишком секретуються стероїди, що передують ферментативному блоку: 17 $\alpha$ -ОН-прогестерон і андрогени, синтез яких не залежить від 21-гідроксилази.

Клінічні прояви маніфестують в кінці другого десятиліття життя, часто після самовільного викидня на ранньому терміні вагітності, після медичного аборту. Клінічна картина значно варіює:

– у дівчаток або жінок репродуктивного віку спостерігаються помірне збільшення клітора, ранній розвиток молочних залоз (статура за жіночим типом), прискорення кісткового віку, порушення менструального циклу (за типом подовження міжменструального проміжку, з тенденцією до затримок і зменшення об'єму місячних), гірсутизм. Найчастіше діагностується при цілеспрямованому обстеженні

з приводу олігоменореї (50% пацієток), безпліддя, гірсутизму (82%), акне (25%). Оскільки гіперандрогенія розвивається пізно і має «м'який» характер, гірсутизм виражений незначно: незначне оволосіння білої лінії живота, навколососкових полів, над верхньою губою, гомілках. У ряді випадків будь-які клінічні прояви і зниження фертильності практично відсутні;

– у хлопчиків — лише прискорений кістковий вік і передчасне лобкове оволосіння.

У всіх публікаціях, присвячених аналізу росту пацієнтів з адреногенітальним синдромом (АГС), кінцевий зріст їх був нижчим популяційного або цільового [5–10].

Діагностика постпубертатної форми адреногенітального синдрому:

1. Анамнестичні та фенотипічні дані (статура, оволосіння, стан шкіри, розвиток молочних залоз).

2. Дослідження гормонів. Головним гормональним маркером діагностики дефіциту 21-гідроксилази є підвищений рівень 17ОН-прогестерон в крові [3]. В крові також проводиться дослідження інших попередників тестостерону — ДЕА і ДЕА-С.

3. В сечі проводиться визначення 17-КС (метаболітів андрогенів).

Визначення 17-ОН-прогестерон, ДЕА, ДЕА-С в крові і 17-КС в сечі проводиться до і після проби з глюкокортикоїдами (ГКК) (дексаметазоном). Зниження рівня зазначених стероїдів в крові та сечі на 70–75% вказує на надниркової походження андрогенів.

1. Ультразвукове дослідження (УЗД) яєчників: наявність фолікулів різного ступеня зрілості, що не досягають преовуляторних розмірів (як наслідок — ановуляція), так звані мультифолікулярні яєчники. Розміри яєчників дещо перевищують норму.

2. Вимірювання базальної температури, для якої характерні розтягнута перша фаза циклу і укорочена друга фаза циклу (недостатність жовтого тіла).

Неонатальний скринінг здійснюється у новонароджених, які мають бісексуальну будову зовнішніх статевих органів і у хлопчиків з клінічними проявами синдрому втрати солі, з гіперкаліємією і гіпонатріємією, а також з макрогонітосомією. Неонатальний скринінг передбачає визначення рівнів 11-дезоксикортизолу і 11-ДОК, адренотропного гормону гіпофіза та активність реніну плазми у крові.

### **Диференційна діагностика**

1. З синдромом полікістозних яєчників. У пацієток з адреногенітальним синдромом не виявляються метаболічні порушення: у таких пацієток відсутнє підвищення рівня 17-ОНП і ДЕА-С в крові, а при

УЗД в яєчниках обсяг об'єму стромы не збільшений, відсутнє типове «намистоподібне» розташування під капсулою яєчника дрібних фолікулів.

2. З хворобою Іценка-Кушинга. У пацієнтів з даною патологією, на відмінну від адреногенітального синдрому, симптоми виникають одразу після пубертату, помірно виражені ознаки гіперандрогенемії, порушення толерантності до глюкози, кортизол крові о 6.00–8.00 підвищений, 17а-ОН-прогестерон крові в межах норми, добова екскреція 17-ОКС з сечею підвищена.

3. З первинним гіперальдостеронізмом. Пацієнти з адреногенітальним синдромом заперечують появу симптомів після пубертату, вказують на те, що статевий розвиток нормальний, кістковий вік співпадає з паспортним, при УЗД надниркових залоз виявляють переважно односторонню гіперплазію (або пухлину), глюкоза крові в межах норми, кортизол крові о 6.00–8.00, 17а-ОН-П, лютеїнізуючий гормон, фолікулостимулюючий гормон та тестостерон крові в межах норми.

**В лікуванні даної патології на сьогоднішній день застосовують такі лікарські засоби:**

1. ГМК: з метою корекції гормональної функції (їх застосування мало впливає на зменшення гірсутизму). Дексаметазон (0,5–0,25 мг/день) під контролем андрогенів у крові та їх метаболітів у сечі. Про ефективність терапії свідчать: нормалізація менструального циклу, поява овуляторних циклів (за даними вимірювань базальної температури, ехоскопії ендометрія і яєчників в середині циклу. При настанні вагітності терапія ГМК продовжується з метою профілактики переривання вагітності до 13-го тижня (термін формування плаценти). Терапія глюкокортикоїдами проводиться протягом 3–5 місяців (преднізолон по 10–15 мг на добу), а потім продовжується в підтримуючому режимі (преднізолон по 2,5–5 мг). Можливе переривчасте призначення препаратів: глюкокортикоїди протягом 10–15 перших днів циклу, прогестерон по 5–10 мг 6–8 днів протягом 3–5 місяців і підтримуюча терапія. За показаннями на тлі глюкокортикоїдів може бути проведена циклічна гормональна терапія стероїдними гормонами (естрогени — гестагени), а також застосування кломіфену і парлодела. Адекватна терапія глюкокортикоїдними препаратами забезпечує нормальні темпи росту і кісткового дозрівання [3].

2. Препарати статевих гормонів.

– Кломіфен (гомолог естрогену). Стимуляція овуляції за схемою: з 5-го по 9-й або з 3-го по 7-й день циклу по 50–100 мг.

3. Якщо основною скаргою є надмірне оволосіння, гнійничкові висипання на шкірі або нерегулярні менструації, рекомендується терапія препаратами, що містять естрогени і антиандрогени:

– Діане-35,

– значний терапевтичний ефект визначається при використанні в перші 10–12 днів ципротерону ацетату в дозі 25–50 мг (препарат андрокур). Застосування даного препарату протягом 3–6 місяців дає виражений ефект, але після закінчення прийому препаратів симптоми гіперандрогенії з'являються знову, оскільки дана терапія не впливає на основну причину.

– оральні контрацептиви, до складу яких входять прогестини останнього покоління (дезогестрел, гестоден, норгестімат) володіють антиандрогенною дією.

– Верошпірон — 100 мг на день протягом 6 місяців: зменшує гірсутизм.

1. Протягом перших тижнів вагітності необхідне ретельне спостереження: до 9 тижнів — вимірювання базальної температури, раз на два тижні — УЗД для виявлення підвищеного тону м'якотри і ехоскопічних ознак відшарування плодового яйця. Якщо в анамнезі були мимовільні викидні, призначають естрогенні препарати для поліпшення кровопостачання ембріона, що розвивається: мікрофоллін (етинілестрадіол) по 0,25–0,5 мг на день або прогінона по 1–2 мг в день під контролем стану жінки і наявності у неї скарг на болі внизу живота, кров'янисті виділення зі статевих шляхів.

2. В лікуванні невиношування в I–II триместрі вагітності ефективно використання аналога природного прогестерону — дюфастона (похідне дигидрогестерону) по 20–40–60 мг на день. Препарат не володіє андрогенним ефектом, на відміну від прогестагенів норстероїдного ряду, що проявляється ознаками вірилізації у матері і маскулінізації у плода жіночої статі. Застосування дюфастона ефективно в лікуванні функціональної устіко-цервікальної недостатності, що часто супроводжує адреногенітальний синдром.

Зазвичай при пізній постпубертатній формі адреногенітального синдрому, нерізно виражених шкірних проявах гіперандрогенії та нестійкому менструальному циклі без тривалих затримок, пацієнтки, якщо вони не зацікавлені у вагітності, гормональної терапії не потребують.

При застосуванні гормональних контрацептивів перевага надається низькодозованим монофазним (мерсілон) і трифазним з гестагеновим компонентом останнього покоління (дезогестрел, гестоден, норгестімат), які не володіють андрогенним ефектом. Тривале застосування однофазних гормональних контрацептивів, що містять 30 мкг етинілестрадіолу (Марвелон або Фемоден) більше року без перерви може викликати гіпергальмування функції яєчників і аменорею, зумовлену гіпогонадотропними порушеннями, а не гіперандрогенією.

### Література

1. Гречанина О.Я, Лісовий В.М, Будрейко О.А, Гречанина Ю.Б, та ін. (2013) Аденогенітальний синдром у дітей, неонатальний скринінг, діагностика і лікування. Харків, 44 с.
2. Зелінська Н.Б, Погадаєва Н.Л, Глоба Є. В., Шевченко І. Ю.(2015) Економічна ефективність неонатального скринінгу на вроджену дисфункцію кори надниркових залоз в Україні. Міжнародний ендокринологічний журнал 2 (66): 147–152.
3. Bachelot A, Chakhtoura Z, Rouxel A, et al. Hormonal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007; 68(4): 274–80.
4. Brunelli VL, Russo G, Bertelloni S, et al. Final height in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: the Italian experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16(2): 277–83.
5. Eyal O, Tenenbaum-Rakover Y, Shalitin S, Israel S, Weintrob N. Adult Height of Subjects with Non-Classical 21-Hydroxylase Deficiency. *Acta Paediatr.* 2013 [In Press].
6. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB. Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: A systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 4161–72.
7. Ruifang Wang, Yongguo Yu, Jun Ye, Lianshu Han, Wenjuan Qiu, Huiwen Zhang, Lili Liang, Zhuwen Gong, Lili Wang, Xuefan Gu, 21-Hydroxylase deficiency-induced congenital adrenal hyperplasia in 230 Chinese patients: Genotype–phenotype correlation and identification of nine novel mutations, *Steroids*, 2016, 108, 47.
8. Sharaf S., M. Hafez, D. ElAbd, A. Ismail, G. Thabet, M. Elsharkawy, High frequency of splice site mutation in 21-hydroxylase deficiency children, *Journal of Endocrinological Investigation*, 2015, 38, 5, 505.
9. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 4133–60.
10. White PC, Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Endocrine Rev* 2011; 21(3): 245–91.