

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Харківський національний медичний університет**

**ВРОДЖЕНА ГІПЕРПЛАЗІЯ**  
**КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ**

*Методичні вказівки для студентів*

Затверджено  
вченою радою ХНМУ.  
Протокол № 4 від 17.03.2016.

**Харків**  
**ХНМУ**  
**2016**

Вроджена гіперплазія кори надниркових залоз : метод. вказ. для студентів / упоряд. Ю. С. Парашук, М. О. Гончарь, Г. С. Сенаторова та ін. – Харків : ХНМУ, 2016. – 20 с.

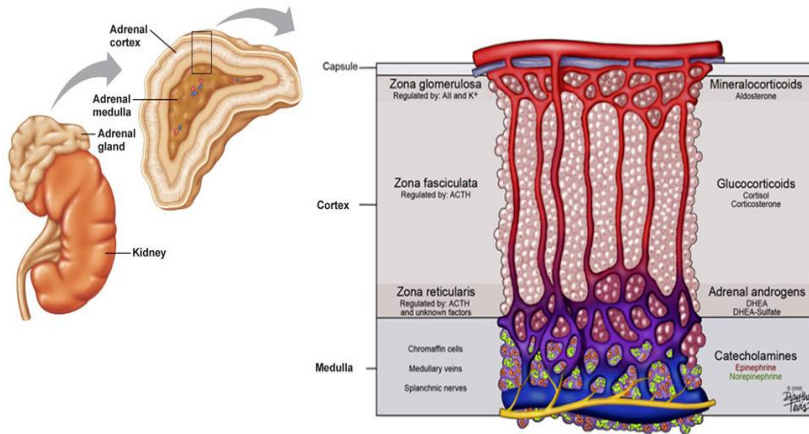
Упорядники    Ю. С. Парашук  
                      М. О. Гончарь  
                      Г. С. Сенаторова  
                      С. І. Гайворонська  
                      Т. В. Чайченко

**Вроджена гіперплазія кори надниркових залоз (ВГКН)** – група адреналових ензиматичних розладів, що призводять до зниження секреції кортизолу з відповідним підвищенням продукції АКТГ та до формування гіперплазії кори надниркових залоз.

Найчастіше зустрічається (95 % всіх випадків ВГКН) дефіцит 21-гідроксилази (21-OHD), що реєструється з частотою 1 на 15 000 новонароджених. Генетичний дефект у гені CYP21, розташованому на хромосомі 6p21. Успадкування аутосомно-рецесивне. Більшість уражених є гетерозиготами. Має місце значна генотипічно-фенотипічна кореляція, у зв'язку з чим молекулярна діагностика потрібна лише в сумнівних випадках і пренатально.

**Класифікація** дефіциту 21-гидроксилази заснована на клінічній картині захворювання і включає три форми залежно від вираженості симптомів: *класичну вроджену (сільтратну, вірільну) і некласичну*, яка проявляється в різні вікові періоди. ВГКН, пов'язану з іншими вродженими дефектами ензимів відносять до рідкісних форм (*гіпертензивна, помірна вірільна та сільтратна, гіпертензивна в поєднанні із гіпокаліємією*).

Надниркові залози – парний орган, морфологічно складається з кіркової і мозкової речовини (рис. 1).



**Рис. 1.** Структура надниркових залоз

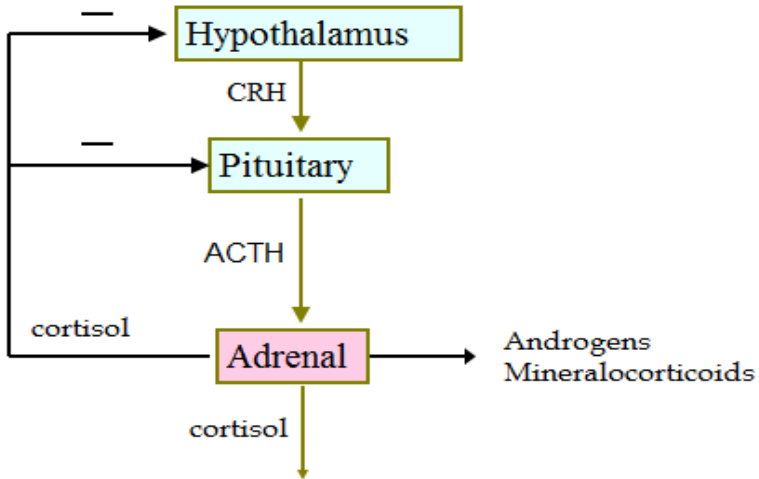
Мозкова речовина продукує катехоламіни (адреналін, норадреналін) під дією нейрогуморальних факторів.

Кіркова речовина анатомічно і функціонально розділена на три зони:

- *Zona glomerulosa* – продукує мінералокортикоїди (альдостерон) під впливом ангіотензину II і рівня калію крові.

- Zona fasciculata – продукує глюкокортикоїди (кортизол) під гіпоталамо-гіпофізарним регулюванням.
- Zona reticularis – продукує андрогени (DHEA, DHEA-s) під регуляцією АКТГ та інших чинників.

Функціонально наднирники є частиною гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової вісі, що функціонує за класичним принципом зворотного зв'язку (рис. 2).

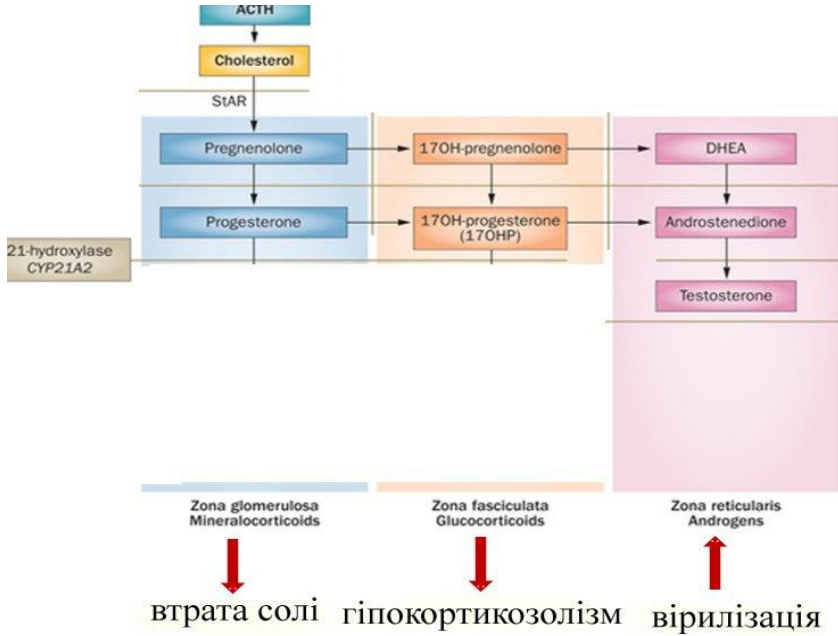


**Рис. 2.** Зворотний зв'язок між компонентами гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової вісі

Гормони кіркової речовини надниркових залоз є продуктами холестеролу, що піддається конверсії під впливом численних ферментів (рис. 3). Саме enzymатичні дефекти найбільш часто лежать в основі тих чи інших варіантів адrenalової дисфункції. Розуміння взаємовідносин між мінералокортикоїдами, глюкокортикоїдами та андрогенами в умовах нормального і патологічного функціонування дозволяє правильно діагностувати, проводити лікування і контролювати їх результати.

АКТГ – один з похідних ПОМК. Він має високу спорідненість з меланокортиновим рецептором, зокрема до MCR1 (рецептора меланоцитстимулюючого гормону). Велика кількість АКТГ, конкуруючи з меланоцитстимулюючим гормоном, зв'язується з його рецептором і викликає підвищення синтезу меланіну в шкірі, що призводить до гіперпігментації. Надлишок наднирковозалозних андрогенів в ембріональний період призводить до вірилізації зовнішніх геніталій у плодів з каріотипом 46XX.





**Рис. 4.** Схема синтезу адреналових стероїдних гормонів при дефіциті 21-гідроксилази



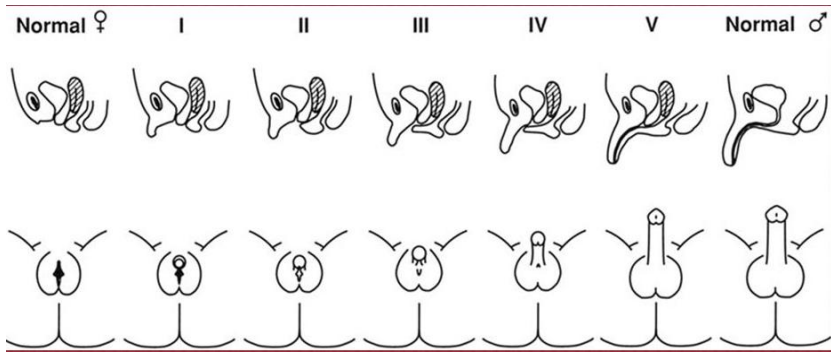
**Рис. 5.** Фенотип дитини чоловічої статі при дефіциті 21-гідроксилази

Новонароджені дівчатка мають вірилізацію зовнішніх статевих органів різного ступеня вираженості від кліторомегалії до повної маскулінізації (рис. 6).



**Рис. 6.** Фенотип дитини жіночої статі при дефіциті 21-гідроксилази

Стадії вірилізації зовнішніх статевих органів прийнято визначати за класичною таблицею Прадера (рис. 7). Саме у зв'язку з формуванням маскулінізації осіб жіночої статі (несправжній гермафродитизм) через адреналові розлади вроджену гіперплазію кори надниркових залоз називають **адреногенітальним синдромом**.



**Рис. 7.** Стадії вірилізації зовнішніх статевих органів

**Сільутратна форма ВГКН.** Близько 75 % класичних форм ВГКН супроводжуються дефіцитом мінералокортикоїдів, формуванням синдрому втрати солі, потенційно фатального через розвиток гіповолемії і шоку. Мінералокортикоїдна недостатність розвивається тільки при нульовій активності ферменту. Оскільки в нормі секреція альдостерону в 1 000 разів менше секреції кортизолу, вже 1 % активності ферменту виявляється достатнім для підтримки водно-сольового балансу.

У дітей обох статей звертає на себе увагу погане смоктання, зригування і блювання, затримка збільшення маси тіла і росту. Пацієнти надходять

в стаціонар на 2–3-му тижні життя в стані гострої недостатності кори надниркових залоз: з гіпонатріємією, гіперкаліємією, дегідратацією, гіпотензією, гіпоглікемією, порушеннями свідомості різного ступеня вираженості.

**Проста вірильная форма.** При цій формі ВГКН наявний неповний дефіцит  $C_{21}$ -гідроксилази та гіперплазовані надниркові залози ще в змозі виробляти достатню кількість кортизолу та альдостерону.

Розвиток цієї форми ВГКН починається інтранатально та проявляється по різному в постнатальному періоді. З моменту народження у дівчаток виявляються порушення статевого диференціювання зовнішніх статевих органів.

Впливу, що вірилізує, ембріон людини починає піддаватися з 6 тиж гестації. При надлишковому впливі кількості адреналових андрогенів статевий горбок, з якого утворюється клітор, перетворюється на орган, що нагадує статевий член, нижня третина піхви і уретра не досягають максимального розвитку, і залишається збереженим уrogenітальний синус.

При невеликому дефіциті ферменту плід піддається впливу андрогенних гормонів у кінці 2-го триместру або в кінці періоду внутрішньоутробного розвитку. При цьому клінічно ВГКН проявляється в гіпертрофії клітора, в деякому дефекті розвитку статевих губ, високою промежиною, відсутністю уrogenітального синуса, що часто не діагностується в дитячому віці. Таким чином, вірилізація різного ступеня є невід'ємним компонентом дефіциту 21-гідроксилази.

Після народження дівчинка продовжує підпадати під вплив андрогенів, які поряд з анаболічною дією виявляють вірилізуючий вплив на розвиток. Виникає зміна кісткового кістяка, м'язової системи, розвиток за чоловічим типом й прогресуюче оволосіння. Плечі стають широкими, ріст високий, відбувається процес передчасного дозрівання й розвитку за гетеросексуальним типом до 6–10-літнього віку. Після 10 років ріст раптово зупиняється, відбувається окостеніння епіфіза довгих трубчастих кісток. Рентгенологічно кістковий вік випереджає на 10 і більш років. З'являються чоловічі вторинні статеві ознаки, молочні залози плоскі, менструації відсутні. Можливе ожиріння за кушингоїдним типом, шкіра себорейна з вуграми на чолі, на передпліччях, унизу живота, по білій лінії живота й на стегнах.

**Некласична форма ВГКН** є наслідком часткового дефіциту 21-гідроксилази. Зустрічається набагато частіше, ніж класична форма – від 1 : 27 до 1 : 1000 новонароджених. Є найбільш поширеною в загальній популяції білих європейців (порядку 0,1–0,2 %) зі збільшенням кількості випадків серед євреїв Ашкеназі. Некласична форма захворювання виявляється у віці 4–5 років клінічною картиною передчасного адренархе (передчасної появи статевого оволосіння). Клінічних проявів наднирковозалозної недостатності при цій формі не буває.

Ступінь вірилізації зовнішніх геніталій у дівчаток коливається від 2-го до 5-го ступеня за шкалою Прадера.

Надлишок наднирковозалозних андрогенів в ембріональний період призводить до вірилізації зовнішніх геніталій у плодів з каріотипом 46XX.

Дефект біосинтезу адреналових гормонів аналогічний тим, що охарактеризовані вище, проте менш важкий за ступенем. Внаслідок згаданої генотипічно-фенотипічної кореляції клінічні прояви залежать від ступеня ензиматичного дефіциту:

- помірний дефіцит – в ранньому дитинстві незначне лобкове овоłosіння, поява специфічного «дорослого» запаху тіла, жирність шкіри, *asnae vulgares*;

- значний дефіцит – клітормегалії у дівчаток і макропеніс у хлопчиків, виражене пубархе, прискорення росту і кісткового віку, поведінкові розлади; в підлітковому віці у дівчат, крім зазначених симптомів, відзначаються гірсутизм і олігоменорея.

У дівчинки формується передчасне статеве дозрівання за гетеросексуальним типом. Відзначаються прискорене зростання в ранньому віці з раптовою зупинкою росту у підлітків, вузькі стегна, широкі плечі. Має місце тенденція до надмірного жировідкладання, інсулінорезистентності, дисглікемії.

Частою скаргою, безпосередньою причиною звернення до лікаря, є проблеми з боку шкіри: жирна себорея з висипом вугрів, що погано піддається лікуванню, надмірне овоłosіння за чоловічим типом.

Генітальний статус: малі статеві губи у вигляді ніжних інтенсивно пігментованих складок, великі статеві губи розвинені надмірно, набряклі, шкіра на них складчаста, нагадує шкіру мошонки. Клітор часто гіпертрофований, довжиною 6 см і більше, з великою голівкою, здатний до ерекції. Матка недорозвинена, маленька, склепіння конусоподібні, з двох сторін – атрофічні яєчники.

Менструації починаються рано, але нерегулярно, частіше мізерні, рідкісні, ановуляторного характеру. Надалі розвивається аменорея. Безпліддя первинне.

У дівчаток з'являються елементи психічної маскулінізації. З раннього віку з'являються ознаки "підліткової нетерпимості", агресивність, тривожні стани з вираженою вегето-невротичною симптоматикою. Змінюється статева функція – проявляється гомосексуальний інтерес, фригідність, німфоманія. У деяких хворих виявляється психоз (депресивні форми).

Крім того, проблема АГС в стергій (некласичної) формі посідає істотне місце серед причин порушення репродуктивного здоров'я (безпліддя, невиношування вагітності).

### **Уроджена гіперплазія кори надниркової залози в дорослої жінки.**

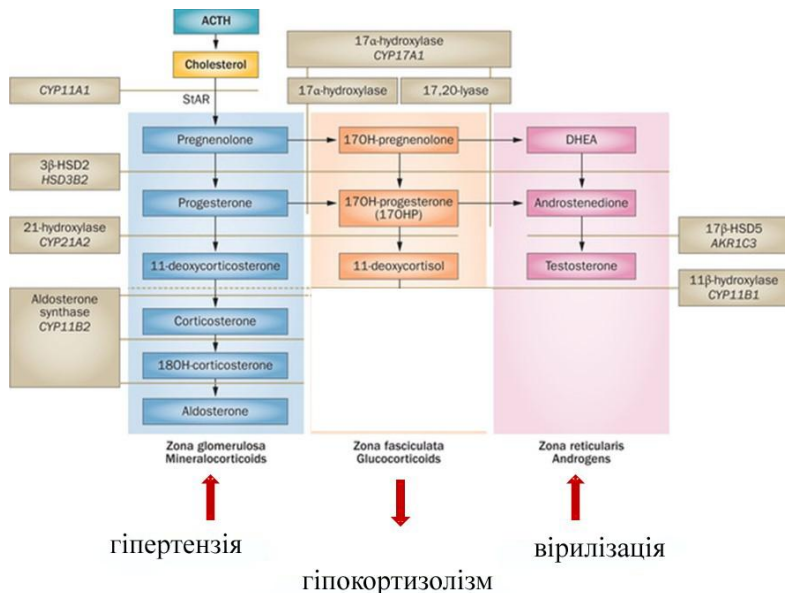
Проявляється дефімінізацією і вірилізацією. Порухення менструації за типом олігоменореї. Надалі розвивається аменорея. Первинне безпліддя. На тлі цих змін проявляються обмінні порушення внаслідок глюкокортикоїдної гіпофункції. Клінічно проявляється ожирінням з атрофічними бо-рознами, гіперглікемією із глюкозурією, а іноді й клінікою цукрового діабету (діабет бородатих жінок – синдром Ашара–Тьєра).

Крім того, цим хворим притаманні дерматити, фурункульоз. Вони стають агресивними, з'являються тривожні стани з вираженою вегето-невротичною симптоматикою. Змінюється статева функція – проявляється гомосексуальний інтерес, фригідність або німфоманія.

У деяких хворих виявляються психози (депресивні форми).

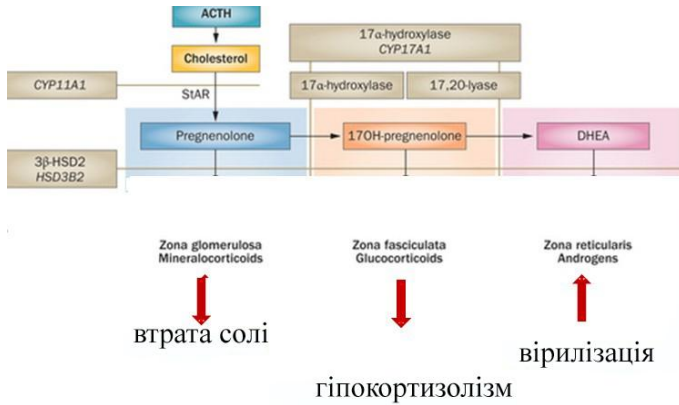
**Інші форми ВГКН.** Крім дефіциту 21-гідроксилази зустрічаються інші адреналові ензиматичні дефекти, що належать до рідкісних і розглядаються в розділі орфанних захворювань.

**Дефіцит 11  $\beta$ -гідроксилази (гіпертензивна форма ВГКН)** – проявляється вірилізацією, гіпертензією (рис. 8). Частота народження 1 на 100 000 новонароджених.



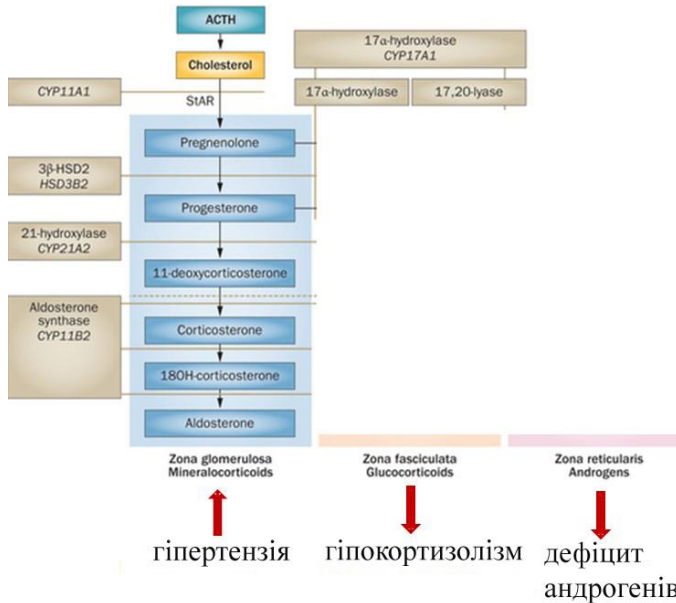
**Рис. 8.** Схема синтезу адреналових стероїдних гормонів при дефіциті 11 $\beta$ -гідроксилази

**Дефіцит 3  $\beta$ -гідроксилази** є рідкісним і проявляється помірною вірилізацією, синдромом втрати солі (рис. 9).



**Рис. 9.** Схема синтезу адреналових стероїдних гормонів при дефіциті 3β-гідроксилази

**Дефіцит 17α-гідроксилази** проявляється затримкою пубертату в дівчаток, псевдогермафродитизмом у хлопчиків, гіпертензією, гіпокаліємією внаслідок надлишку мінералокортикоїдів (рис. 10)



**Рис. 10.** Схема синтезу адреналових стероїдних гормонів при дефіциті 17α-гідроксилази

Таким чином, клінічні прояви ВГКН є різними і залежать від ензиматичного дефекту. Основними симптомами ВГКН в будь-якому віці є поява у жінок вторинних чоловічих статевих ознак залежно від ступеня надлишку андрогенів, що надають метаболічний та маскулінізуючий ефект.

### **Діагностика**

ВДКН – захворювання, що є потенційно фатальним у разі несвоечасної діагностики, у зв'язку з чим у більшості країн прийнята програма неонатального скринінгу всіх новонароджених. Впровадження неонатального скринінгу в клінічну практику істотно знизило відсоток неонатальної смертності пацієнтів з ВДКН.

Діагностика дефіциту 21-гідроксилази базується на клінічних проявах і лабораторному підтвердженні діагнозу. При класичному варіанті відзначається збільшення рівня 17-гідроксипрогестерону (17-ОН-прогестерону) після третього дня життя. Сільютратна форма підтверджується низькою концентрацією натрію крові при його підвищеній екскреції з сечею, а також високим рівнем калію крові, низькими цифрами артеріального тиску.

#### **План обстеження:**

1. Оцінка фізичного розвитку (прискорене).
2. Будова тіла (андроїдний тип).
3. Огляд зовнішніх статевих органів, визначення ступеня вірилізації за таблицею Прадера.
4. Оцінка стадії статевого розвитку (у хлопчиків прискорене).
5. Рентгенографія китиць рук, "кістковий" вік (прискорений при надлишку андрогенів).
6. Дослідження артеріального тиску (низький при сільютратній формі, високий при гіпертензивній формі).
7. Електроліти крові – калій, натрій (при сільютратній формі – низька концентрація натрію крові при його підвищеній екскреції з сечею в поєднанні з високим рівнем калію крові, при гіпертензивній формі – навпаки, при вірильній – без особливостей)
8. Рівень глюкози крові (гіпоглікемія внаслідок гіпокортизолізму).
9. Генетичне дослідження (каріотип) для визначення генетичної статі дитини.
10. УЗД надниркових залоз (для виявлення гіперплазії, виключення пухлини).
11. УЗД органів малого тазу (пошук матки і яєчників і оцінка їх стану в осіб з чоловічим фенотипом і каріотипом 46XX).
12. Консультація акушера-гінеколога для дівчаток.
13. Гормональні дослідження:
  - Кортизол крові в ранкові години (6–8 год) або (більш оптимально) добова екскреція кортизолу з сечею (знижений через гіпокортизолізм).

- АКТГ крові (підвищений за принципом зворотного зв'язку);
- 17-гідроксипрогестерон крові (підвищений при класичній формі після третього дня життя);
- ДГЕА/ДГЕА-s (адреналові андрогени; підвищені);
- добова екскреція з сечею 17-кортикостерону (17-КС) – продукти метаболізму тестостерону (підвищені);
- добова екскреція з сечею 17-оксикортикостерону (17-ОКС) – продукти метаболізму кортизолу (знижені);
- активність реніну плазми (підвищена при гіпоальдостеронізмі).

#### **Функціональні тести:**

1. Стимулююча проба з синтетичним аналогом АКТГ (синакеном) – у ранковій годині після проведення забору крові на базову концентрацію кортизолу, 17-ОН-прогестерону, альдостерону внутрішньовенно вводять 250 мкг/1,73 м<sup>2</sup> препарату. Наступні забори крові здійснюють через 30 і 60 хв.

У нормі пік кортизолу перевищує 500–550 нмоль/л і в 2–3 рази перевищує початкове значення. При більш низьких значеннях діагностується наднирковозалозна недостатність.

У пацієнтів з ВДКН зростає концентрація 17-ОН-прогестерону. Рівень підвищення залежить від ступеня ензиматичного дефекту.

2. Супресивний тест з дексаметазоном (нічний короткий тест в дозі 1 мг) – заснований на пригніченні екзогенними глюкокортикоїдами секреції АКТГ і його стимулюючого впливу на кору надниркових залоз. Відповідно знижується продукція кортизолу/17-ОН-прогестерону і адреналових андрогенів (ДГЕА), виміряних у ранковій пробі крові. Також проводять тест з оцінкою екскреції 17-КС (продуктів адреналових андрогенів) з сечею. Проба вважається позитивною, якщо рівень 17-КС знижується на 50 %.

**Диференційний діагноз з іншими захворюваннями.** У випадках народження дитини жіночої статі з ознаками значної вірилізації необхідно виключити варіанти порушень статевого диференціювання:

#### **1. 46 XY:**

- синдроми повної і часткової андрогенної резистентності (тестикулярної фемінізації);
- андрогенний дефіцит внаслідок дисгенезії гонад (дефіцит АМГ) або дефекту біосинтезу андрогенів (дефіцит андрогенів);
- гіпоспадія, мікропеніс.

#### **2. 46 XX:**

- чиста форма дисгенезії гонад;
- андрогенсекретуючі пухлини у матері;
- вірилізація в результаті медикаментозного впливу (Даназол тощо);
- 46 XX чоловіки (de la Chapelle syndrome).

### 3. Овотестикулярна форма порушень статевого диференціювання.

При народженні дитини необхідний наступний набір тестів, який проводиться сіто:

- каріотип;
- УЗД органів малого тазу і генітограма (з метою детекції внутрішніх статевих органів);
- 17-ОН-прогестерон (для виключення/підтвердження дефіциту 21-гідроксилази).

Таблиця 1

#### Диференційна діагностика різних форм ВГКН

Критерії діагностики	Сильутратна форма	Проста вірільна форма	Гіпертонічна форма	Некласична форма
Ознаки вірилізації	+	+	+	+
Поява симптомів	7–30-й день життя	Вірилізація з народження	Вірилізація з народження, гіпертензія після 1 року	В пубертатному періоді
Фізичний розвиток	Затримка	Випередження	Випередження	Випередження
Кістковий вік	Відповідає або випереджає на 1–2 роки	Випереджає на 2 роки і більше	Випереджає на 2 роки і більше	Випереджає на 2 роки і більше
Калій крові	Підвищений	N	Знижений	N
Натрій крові	Знижений	N	Підвищений	N
Глюкоза крові	Часто знижена	N	N	N
17-КС добової сечі	Підвищений	Підвищений	Підвищений	Підвищений
Тестостерон/ ДГЕА в крові	Підвищений	Підвищений	N	Підвищений
17-ОН-прогестерон в крові	Підвищений	Підвищений	Підвищений	N або помірно підвищений
Кортизол в крові 6.00–8.00	Знижений	Знижений	Знижений	N
АКТГ крові	Підвищений	Підвищений	Підвищений	Підвищений
Активність реніну плазми	Підвищена	Помірно підвищена	Знижена	N
Рівень АТ	Знижений	N	Підвищений	N
ЕКГ	Ознаки гіперкаліїгії	N	Ознаки гіпокаліїгії	N
УЗД надниркових залоз	Гіперплазія	Гіперплазія	Гіперплазія	Може бути гіперплазія
Загроза життю	Є	Немає	Є	Немає
Проба з декса-метазоном	Не інформативна	Позитивна	Позитивна	Позитивна

Надалі проводиться диференційний діагноз зі станами, що супроводжуються гіперандрогенією в осіб жіночої статі:

- центральне передчасне статеве дозрівання;
- пухлини, що секретують андрогени;
- синдром полікістозних яєчників.

## Лікування

Згідно з рекомендаціями ендокринологічної асоціації вагітним жінкам, які вже мають дітей з ВГКН, що вже діагностована, доцільно починати лікування одразу після встановлення факту вагітності у зв'язку з ранньою вірилізацією плодів жіночої статі (з 6–7-го тижня гестації), тоді як генетичний аналіз не може бути проведений до 10–12 тиж через неможливість біопсії хоріона. Для лікування використовують дексаметазон, що не інактивується плацентарною 11 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогеназою типу 2 (11 $\beta$ -HSD2).

Вибір способу лікування ВГКН залежить від клінічної форми.

**Сільутратна форма.** При декомпенсації захворювання з причини абсолютного/відносного дефіциту глюкокортикоїдів в організмі (дебют захворювання, інтеркурентні захворювання, відсутність своєчасної корекції дози) зазвичай потрібна госпіталізація в стаціонар для проведення заходів інтенсивної терапії гострої наднирковозалозної недостатності. Протокол невідкладної допомоги передбачає такі основні напрямки:

### **1. Гормонозамісна терапія:**

- гідрокортизон 10–20 мг/кг (або преднізолон 2–4 мг/кг), потім гідрокортизон – 2–4 мг/кг до стабілізації стану, кожні 4 год;
- після стабілізації стану доза глюкокортикоїдів знижується поступово (на 1/3 на добу) протягом 5–7 днів до такої, що підтримує;
- після припинення блювання вводять всередину препарати мінералокортикоїдів – флудрокортизон (кортинефф) по 0,1–0,2 мг/доб.

### **2. Регідратація:**

- 5 % розчин глюкози, 0,9 % розчин NaCl (1:1) – 50 мл/кг протягом 1–2 год, 25 мл/кг – протягом 3–4 год, надалі – з розрахунку по дефіциту рідини;
- при вираженій гіпоглікемії використовують 10% розчин глюкози (2 мл/кг);
- при безперервному блювання, що супроводжується стійкою гіпонатріємією, використовують 3 % розчин NaCl (1–2 мл/кг/год).

### **3. Терапія шоку** (при значному зниженні артеріального тиску):

- допамін на 200 мл 0,9 % NaCl зі швидкістю 8–10 мкг/кг/хв або
- 0,2 % розчин норадреналіну 40–50 кр./хв;
- контроль АТ кожні 5–10 хв.

Пацієнти з сільутратною формою ВГКН потребують довічної гормонозамісної терапії:

*Глюкокортикоїди:* гідрокортизон 15–25 мг/м<sup>2</sup> (до 30–40 мг/м<sup>2</sup> у підлітків) або преднізолон 3–5 мг/м<sup>2</sup> (6 мг/м<sup>2</sup> у підлітків) в 3 прийоми. Слід зазначити, що перевага надається гідрокортизону у зв'язку з тим, що препарати з більшою тривалістю дії частіше викликають передозування.

- 1 мг преднізолону відповідає 5 мг гідрокортизону.
- 1 мг дексаметазону відповідає 10 мг преднізолону.
- 1 мг дексаметазону відповідає 50 мг гідрокортизону.

**Таблиця 2**

**Розподіл дози**

Діти		Підлітки	
6.00–8.00	50 % дози	6.00–8.00	30 % дози
12.00–14.00	25 % дози	12.00–14.00	25 % дози
17.00	25 % дози	17.00	15 % дози
		3.00–4.00	30 % дози

З метою профілактики формування гострої наднирковозалозної недостатності в стресових ситуаціях проводять підвищення дози в 2–5 разів залежно від тяжкості з пероральним або парентеральним введенням при важких захворюваннях, травмах, хірургічних втручаннях.

Перед фізичними навантаженнями і психологічними стресовими ситуаціями збільшувати дозу глюкокортикоїдів не рекомендується.

***Критерії ефективності лікування:***

- Відсутність симптомів наднирковозалозної недостатності.
- Відсутність прогресування вірилізації.
- Нормалізація темпів зростання і "кісткового віку".
- Нормальний рівень АКТГ, 17-ОН-прогестерону, ДГЕА.
- Нормальна екскреція 17-КС з сечею.

*Мінералокортикоїди* (флудрокортизон – кортинефф) призначають залежно від віку і площі поверхні тіла дитини:

- до 1 року – 0,18-0,3 мг/м<sup>2</sup>;
- 1–3 роки – 0,07-0,1 мг/м<sup>2</sup>;
- 3–14 років – 0,025–0,05 мг/м<sup>2</sup>;
- у підлітковому віці й старше доза може досягати 0,1–0,2 мг/доб (в цьому випадку дозу розділяють на 2 прийоми і другу частину приймають не пізніше 17 години).

На час підбору дози мінералокортикоїдів призначають кухонну сіль до 0,3 г/кг/доб.

***Критерії ефективності лікування:***

- Відсутність симптомів втрати солі.
- Нормалізація показників артеріального тиску.
- Нормальний рівень калію, натрію, активності реніну плазми.

**Проста вірильна форма.** Лікування проводиться довічно амбулаторно і включає в себе:

1. Глюокортикоїди з наведеного вище розрахунку з розподілом дози на 3 (50/25/25 %) або 2 прийоми (75/25 %).

2. Хірургічне лікування при вірилізації від 3–5-го ступеня за Прадером, що проводиться в 2 етапи:

- кліторектомія і формування малих статевих губ (до 2 років);
- інтроїтопластика – формування входу в піхву (з 10–12 років).

**Некласична форма.** Лікування рекомендується призначати у разі наявності клінічних симптомів: раннього швидкопрогресуючого пубархе, вираженої вірилізації, значного прискорення кісткового віку.

Призначення дексаметазону в дозі 0,25 мг/доб є ефективним щодо редукції акне і менструальних порушень протягом 3 міс і гірсутизму протягом 30 міс.

Додатково використовуються антиандрогени (спіронолактон, ципротерону ацетат), які часто призводять до гіперменореї, що коригується комбінацією з оральними контрацептивами 2–3-го покоління.

**Гіпертензивна форма.** Лікування за аналогічною схемою з використанням глюкокортикоїдів з індивідуальним підбором дози за вказаною вище схемою. Підбір комбінації антигіпертензивних препаратів проводиться згідно з відповідним протоколом індивідуально.

Найбільш частими побічними ефектами лікування пацієнтів з ВГКН є симптоми, зумовлені передозуванням глюко- і мінералокортикоїдів.

Контроль адекватності терапії дефіциту 21-гідроксилази заснований на показниках фізичного розвитку та даних гормонального обстеження. Одним з основних параметрів ефективності та адекватності глюкокортикоїдної терапії є зростання пацієнтів. Недостатня доза глюкокортикоїдів не пригнічує АКТГ і обумовлює високий рівень андрогенів, що проявляється високими темпами зростання, швидким прогресуванням темпів скелетного дозрівання і прогресуванням ознак вірильного синдрому. Кісткове дозрівання випереджає прискорення темпів зростання, що призводить до низькорослості. Передозування глюкокортикоїдів також негативно впливає на зріст дитини: зниження швидкості росту вказує на тривале передозування. Про надмірність дози можуть свідчити швидка надбавка маси тіла, підвищення апетиту. Адекватна терапія глюкокортикоїдними препаратами забезпечує нормальні темпи зростання і кісткового дозрівання.

Слід зазначити, що проведення терапії гідрокортизоном в рекомендованому дозуванні не призводить до зниження мінеральної щільності кісток і формування синдрому Кушинга.

***Психологічна допомога є обов'язковою на наступних етапах:***

1) при встановленні діагнозу – пояснення суті проблеми і психосоціального прогнозування членам сім'ї дитини з ВГКН;

2) при визначенні статі дитини у випадках значної вірилізації у момент народження, пояснення необхідності проведення генетичного визначення статі дитини;

3) при прийнятті рішення про реконструктивну генікопластику на різних етапах;

4) консультації щодо психологічної статі пацієнта протягом життя у зв'язку з можливими змінами статевої самосвідомості пацієнта.

Таким чином, лікування та спостереження пацієнта з вродженою гіперплазією кори надниркових залоз повинно проводитися довічно мультидисциплінарною командою, що включає в себе ендокринолога, акушера-гінеколога, генетика, хірурга, психолога.

### **СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АКТГ	–	адренокортикотропний гормон
АМГ	–	антимюллерів гормон
ВГКН	–	вроджена гіперплазія кори надниркових залоз
ПОМК	–	проопіємеланокортин
ДНЕА (ДГЕА)	–	дегідроепіандростерон
ДНЕА-s (ДГЕА-s)	–	дегідроепіандростерона сульфат
MCR	–	меланокортиновий рецептор
17-КС	–	17-кортикостероїди
17-ОКС	–	17-оксикортикостероїди
17-ОН	–	прогестерон
21-OHD	–	21-гідроксилаза

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, September. – 2010. – Vol. 95 (9). – P. 4133–4160.

2. Consensus statement on management of intersex disorders / I. A. Hughes, C. Houk, S. F. Ahmed, P. A. Lee and LWPES / ESPE Consensus Group // Arch. Dis. Child. – 2006. – Vol. 91. – P. 554–563/

3. Practical endocrinology and diabetes / J. E. Raine, M. D. C. Donaldson, J. W. Gregory, M. O. Savage, R. L. Hintz. – 2<sup>nd</sup> ed. – Blackwell Publishing, 2002. – 219 p.

4. Paediatric endocrinology and diabetes / G. Butler and J. Kirk. – Oxford University Press, 2011. – 407 p.

5. Diagnostics of endocrine function in children and adolescents / Editors M. B. Ranke and P.-E. Mullis. – 4<sup>th</sup> ed. – Karger, 2011. – 535 p.

6. NNSIS 2009 national newborn screening information system. available at <http://www2.uthscsa.edu/nnsis>.

7. White PC +2006 Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls // J. Clin. invest. – Vol. 116. – P. 872–874.

8. Наказ МОЗ України №254 від 27.04.2006 "Про погодження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю Дитяча ендокринологія".

9. Наказ МОЗ України № 609 від 01.10.2007 "Про удосконалення ендокринологічної допомоги населенню України".

10. Наказ МОЗ України № 55 від 03.02.2009 "Про погодження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями".

11. Інтернет ресурси:

<http://www.medscape.com/>, <http://www.orpha.net/>

*Навчальне видання*

# **ВРОДЖЕНА ГІПЕРПЛАЗІЯ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ**

***Методичні вказівки для студентів***

Упорядники    Парашук Юрій Степанович  
                      Гончарь Маргарита Олексіївна  
                      Сенаторова Ганна Сергіївна  
                      Гайворонська Світлана Іванівна  
                      Чайченко Тетяна Валеріївна

Відповідальний за випуск    Ю. С. Парашук



Редактор М. В. Тарасенко  
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат 60×84/16. Ум. друк. арк. 1,3. Зам. № 16-33142.

---

**Редакційно-видавничий відділ  
ХНМУ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022**  
[izdatknmu@mail.ua](mailto:izdatknmu@mail.ua)

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.

# ВРОДЖЕНА ГІПЕРПЛАЗІЯ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

*Методичні вказівки для студентів*