

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДУ «ЦЕНТРАЛЬНИЙ МЕТОДИЧНИЙ КАБІНЕТ  
З ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ МОЗ УКРАЇНИ»**

## **МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

**АДРЕНОГЕНІТАЛЬНИЙ СИНДРОМ У ДІТЕЙ  
НЕОНАТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ,  
ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ**

**Харків -2013**

Установа-розробник:  
Харківський національний медичний університет МОЗ України;  
Український інститут клінічної генетики ХНМУ;

Укладачі:

**Гречаніна О.Я.** член-кор. НАМНУ, д. мед. н., професор, генеральний директор Харківського спеціалізованого медико-генетичного центру,

**Лісовий В.М.** член-кор. НАМНУ, ректор ХНМУ,

**Будрейко О.А.** д. мед. н., зав. відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»,

**Гречаніна Ю.Б.** д. мед. н., доцент кафедри медичної генетики ХНМУ, директор Харківського спеціалізованого медико-генетичного центру,

**Гнатейко О.З.** Академік ПАМН, д. мед. н, професор,

**Акопян Г.Р.** д. мед. н., професор, заступник директора ДУ «Інститут спадкової патології НАМНУ»,

**Бугайова О.В.** к. мед. н., доцент кафедри медичної генетики ХНМУ

Рецензенти:

**Здібська О.П.** к. мед. н., доцент кафедри медичної генетики ХНМУ

**Жадан І.А.** д. мед. н., професор, Декан факультету загальної практики і сімейної медицини ХМАПО

Голова проблемної профільної комісії МОЗ України:

**Арбузова С.Б.** чл.-кор., НАМНУ д. мед. наук, професор, голова Проблемної комісії МОЗ і НАМН України «Медична генетика»

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГС	– адрено-генітальний синдром
АКТГ	– адренокортикотропний гормон гіпофіза
АРП	– активність реніну плазми
АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
17 $\alpha$ -ОН-П	– 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерон
3 $\beta$ -ГСД	– 3 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогеназа
ГК	– глюкокортикоїди
ДЕА	– дегідроепіандростерон
ДЕАс	– дегідроепіандростерон-сульфат
11-ДОК	– 11-дезоксикортикостерон
ЗСО	– зовнішні статеві органи
ІФР-1	– інсуліноподібний фактор росту 1
17-КС	– 17-кетостероїди
КТ	– комп'ютерна томографія
КМО-1	– кортикостеронметилоксидаза типу 1
КМО-2	– кортикостеронметилоксидаза типу 2
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон (лютропін)
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
МК	– мінералокортикоїди
НЗ	– наднирникові залози
11-ОКС	– 11-оксикортикостероїди
17-ОКС	– 17-оксикортикостероїди
СПКЯ	– склерополікістоз яєчників
СТГ	– соматотропін
Т	– тестостерон
ТТГ	– тиротропін
УДКН	– уроджена дисфункція кори наднирникових залоз
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон (фолітропін)

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	5
ЕМБРІОГЕНЕЗ І ФЕТОПЛАЦЕНТАРНА СИСТЕМА, СИНТЕЗ ГОРМОНІВ КОРИ НАДНИРНИКОВИХ ЗАЛОЗ .....	8
ЕТИОПАТОГЕНЕЗ І МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ.....	9
БІОХІМІЧНІ ПОРУШЕННЯ .....	14
КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ І СИМПТОМИ .....	14
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА .....	21
НЕОНАТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ .....	29
ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА .....	32
ЛІКУВАННЯ .....	38
ВИСНОВКИ .....	42
РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА .....	43

## ВСТУП

Адрено-генітальний синдром (уроджена дисфункція кори надниркових залоз, уроджена гіперплазія кори надниркових залоз) – група захворювань з аутосомно-рецесивним типом успадкування, в основі яких лежить дефект одного з ферментів або транспортних білків, які беруть участь в біосинтезі кортизолу в корі надниркових залоз. Зниження біосинтезу кортизолу, відповідно до класичного принципу зворотного зв'язку, призводить до підвищення секреції АКТГ і, як наслідок, розвитку гіперплазії кори надниркових залоз (НЗ) і накопичення метаболітів, що передують дефектному етапу стероїдогенезу. Найпоширенішою формою АГС (90–95 %) є 21-гідроксилазна недостатність. Недостатня активність кожного із ферментів стероїдогенезу в корі НЗ призводить до унікального комплексу гормональних порушень, що обумовлює значну різноманітність клінічних проявів захворювання. За міжнародною класифікацією хвороб десятого перегляду (МКХ-10) уроджена дисфункція кори надниркових залоз (УДКНЗ) має код E.25.

УДКНЗ є найчастішою патологією кори НЗ в дитячому віці. Однак, в сьогоденні частіше діагностуються і пізні (некласичні) форми у підлітків і у дорослих. За даними неонатального скринінгу, УДКНЗ внаслідок дефекту 21-гідроксилази у світі становить 1 випадок на 14500 живонароджених немовлят. Частота клінічно виражених форм серед осіб європеїдної раси становить 1:11900 чоловік, а частота гетерозигот – 1:55. Пізні форми УДКНЗ (внаслідок дефекту 21-гідроксилази) зустрічаються частіше і в загальній популяції досягають приблизно 0,1–0,2 %. Частота виникнення інших форм УДКНЗ значно нижча (приблизно, в 10 разів) і зустрічається у 1 з 100000 новонароджених. В Україні статистичні дані відносно розповсюдженості УДКНЗ, включаючи пізні форми, відсутні, але за нашими спостереженнями частота клінічно виражених класичних форм може досягати 1:10000 населення, як і в інших Європейських країнах.

Зважаючи на клінічні особливості і тяжкі ускладнення хвороби, такі, як порушення фізичного і статевого розвитку, безпліддя та, особливо, гостру недостатність надниркових залоз, яка часто призводить до смерті хворого, переважно дітей і вагітних, зрозуміло, що тільки рання правильна діагностика і адекватне лікування глюко- і

мінералокортикоїдами дає можливість попередити розвиток ускладнень УДКНЗ, перш за все гострої недостатності кори НЗ, та покращити якість життя хворих і ліквідувати загрозу їх смерті. Пізня діагностика, несвоєчасна і некоректна терапія призводять до тяжких наслідків: загибелі дитини від сільютратних кризів, помилок у виборі статевої належності при вираженій вірилізації зовнішніх геніталій у дівчинки, порушень росту і статевого розвитку, безпліддя.

Уникнути діагностичних помилок дозволяє проведення неонатального скринінгу на виявлення дефіциту 21-гідроксилази. В основі скринінгу лежить визначення рівня 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону (17 $\alpha$ -ОН-П) в сухих плямах крові на фільтрувальному папері. Цей метод був запропонований Rang з співавт. в 1977 році. До 1991 року Програму неонатального скринінгу впровадили 29 країн світу. Проведення цієї програми дозволило виявити реальну частоту дефіциту 21-гідроксилази та його форм в різних популяціях. Доведено високу ефективність скринінгу, що дозволяє призначати глюко- і мінералокортикоїдну терапію дітям з сільютратною формою захворювання до розвитку сільютратного кризу. Скринінг є єдиною можливим методом доклінічної діагностики вірильної форми захворювання у хлопчиків. Накопичено великий досвід, що дозволяє вибрати оптимальні варіанти техніки проведення скринінгу. Визначено порогові діагностично значимі рівні 17 $\alpha$ -ОН-П у недоношених дітей, народжених на різних термінах гестації. У 2001 р. Робоча група Європейського товариства педіатрів-ендокринологів рекомендувала стандарти за процедурою проведення скринінгу і по трактуванні його результатів у доношених і недоношених дітей. У 2002 році на об'єднаному конгресі Європейського товариства педіатрів-ендокринологів і суспільства педіатрів-ендокринологів ім. Лоусона Вілкінса (США) був прийнятий стандарт діагностики та лікування 21-гідроксилазної недостатності.

Міністерство охорони здоров'я прийняло і схвалило проведення неонатального скринінгу на адреногенітальний синдром. Цей масштабний проект потребує великих зусиль і координації дій служб організації охорони здоров'я, фахівців неонатологів, генетиків, ендокринологів. Однак ці зусилля будуть компенсовані збереженням життя і здоров'я сотням дітей з адреногенітальним синдромом. Представлені методичні рекомендації ставлять перед собою мету ознайомити лікарів з сучасними даними про діагностику і лікування

адреногенітального синдрому. Процедура неонатального скринінгу і алгоритм оцінки його результатів представлені нами на основі аналізу даних скринінгових програм, які виконуються в Росії, США, Швеції, Швейцарії, Нідерландах, Аргентині, Італії відповідно до загальних рекомендацій Робочої групи Європейського товариства педіатрів-ендокринологів.

Методичні рекомендації складені на основі Наказу МОЗ України №254 від 27.04.2006р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям», а також за даними науково-практичної інформації по медичній генетиці. Методичні рекомендації розраховані на лікарів-генетиків, ендокринологів, дитячих ендокринологів, лікарів сімейної медицини, педіатрів, акушерів-гінекологів, а також для лікарів-інтернів та слухачів курсів післядипломної освіти відповідних фахів.

## **ЕМБРІОГЕНЕЗ І ФЕТОПЛАЦЕНТАРНА СИСТЕМА, СИНТЕЗ ГОРМОНІВ КОРИ НАДНИРНИКОВИХ ЗАЛОЗ**

АГС являє собою вроджену ферментопатію і патологічний процес починає формуватися ще внутрішньоутробно. Отже, розуміння патогенезу і клініки перебігу хвороби неможливе без необхідних знань про внутрішньоутробний розвиток і функціонування НЗ.

Надниркові залози – це парна ендокринна залоза, яка складається із кори та мозкового шару і має багатогранну гормональну функцію. В корі НЗ розрізняють три зони: клубочкову (15 %), пучкову (75 %) і сітчасту (10 %), в яких синтезується свій тип стероїдів. Так, у клубочковій зоні синтезуються мінералокортикоїди (МК), в пучковій – глюкокортикоїди (ГК), а в сітчастій – статеві стероїди, переважно, андрогени.

Закладка кори НЗ відбувається з 4-5 тижня внутрішньоутробного розвитку із мезодермальних клітин. На 8-му тижні НЗ за розміром у 2 рази більші за нирки. З цього ж періоду починають формуватися 2 зони кори: 1) дефінітивна або справжня – зовнішня (20%) та 2) фетальна або ембріональна – внутрішня (80%). У новонародженого таке співвідношення змінюється у бік істинної (справжньої) зони, яка уже становить 80%, а 20% припадає на фетальну кору. Остання загалом зникає до 6 (рідко – до 12) місяців після народження, але кінцевого диференціювання на зони (клубочкову, пучкову і сітчасту) не відбувається. Остаточо зони кори НЗ формуються на 3-му році життя дитини, а повний їх розподіл настає у 12-річному віці.

Також в НЗ плода немає ферменту 3 $\beta$ -гідроксистероїд-дегідрогенази, необхідного для синтезу прогестерону. Тому синтез гормонів кори НЗ протягом внутрішньоутробного періоду відбувається з плацентарного прегненолону. З 9–11 тижня внутрішньоутробного розвитку синтез гормонів в крові НЗ плода регулюється плідним АКТГ і плацентарним та фетальним кортиколіберинном. У фетальній корі НЗ виробляються переважно кортизол (гідрокортизон) і дегідроепіандростерон (ДЕА), які в печінці плода перетворюються на 18'-стероїди. Концентрація кортизолу у крові плода і амніотичній рідині значно зростає в останні тижні вагітності під дією АКТГ плода, що призводить до активації ферментних систем плаценти, які забезпечують секрецію некон'югованих естрогенів і,

таким чином, стимулюють вивільнення простагландинів (PGF2 $\alpha$ ). а отже, і пологи, Кортизол впливає також на внутрішньоутробний синтез катехоламінів. З дегідроепіандростерону-сульфату (ДЕАс) в плаценті синтезуються естрон та естріол (тому при гіпоплазії НЗ плода концентрація естріолу в сечі вагітної значно знижена).

В залежності від терміну внутрішньоутробного розвитку плода, в якому починаються ферментні порушення адреналового стероїдогенезу і синтезується велика кількість андрогенів, виникають різні відхилення у розвитку зовнішніх статевих органів (ЗСО) у плодів з жіночим генотипом. Так, за ферментних порушень до 8–12 тижня ЗСО формуються за чоловічим типом з повною інверсією статі; з 12 до 20 тижня – формується урогенітальний синус, а після 20–24 тижня – кліторомегалія.

Враховуючи особливості ембріогенезу і функціонування НЗ протягом внутрішньоутробного розвитку та в постнатальному періоді, можна прийти до висновку, що найтяжчий перебіг захворювань і додаткові складності їх діагностики, диференціювання та лікування відмічаються у немовлят і дітей раннього віку, адже у них ще не повністю сформована і функціонує кора НЗ і, отже, вона не може адекватно реагувати на зміни гомеостазу організму чи негативний вплив навколишнього середовища.

## **ЕТІОПАТОГЕНЕЗ І МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ ДЕФІЦИТУ 21-ГІДРОКСИЛАЗИ**

Етіологічним чинником усіх форм УДКНЗ є патологія генів, які кодують ферменти стероїдогенезу або транспортні білки гормонів кори НЗ. Це призводить до недостатнього синтезу кортизолу, який, в свою чергу, зумовлює підвищення секреції АКТГ (за принципом зворотного зв'язку) та, як наслідок, гіперплазію кори НЗ.

Згідно із систематизацією захворювань кори НЗ (первинна патологія) виділяють:

### *1. Порушення структури:*

- Гіперплазія (дифузна та мікро- і макронодулярна)
- Гіпоплазія / аплазія
- Неоплазія
- Деструкція / атрофія

## 2. *Порушення функції:*

- Гіперкортицизм
- Гіпокортицизм
- Дисфункція (уроджені ферментні аномалії)

У наш час розрізняють 5 основних ферментних дефектів, що спричиняють УДКНЗ:

1. 21-гідроксилази (*P450c21*)
2. 11 $\beta$ -гідроксилази (*P450c11*)
3. 17 $\alpha$ -гідроксилази (*P450c17*), що часто поєднується з недостатністю 17,20-ліази
4. 3 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази (*3 $\beta$ -HSD*)
5. StAR-протеїну (*P450scc*) / 20,22-десмолази

Іноді зустрічається дефект 18-гідроксилази (кортикостерон-метилоксидази типу 1, КМО-1) і 18-оксидази (кортикостерон-метилоксидази типу 2, КМО-2), що призводить до ізольованого гіпоальдостеронізму.

Залежно від ферментного дефекту і клінічних проявів, УДКНЗ класифікується на форми:

1. Проста вірільна форма
  - Уроджена, класична – *активність ферменту 21-гідроксилази менше 5 %*
  - Пізня, пубертатна (некласична, атенуйована) – *активність ферменту 21-гідроксилази менше 20–30 %*
2. Сільутратна (класична) форма – *активність ферменту 21-гідроксилази менше 1%*
3. Гіпертензивна форма:
  - Уроджена, класична
  - Пізня (некласична, атенуйована)

21-гідроксилаза (*P450c21*) – фермент з групи цитохромів p450, який експресується в ендоплазматичному ретикулумі і бере участь в процесі біосинтезу кортизолу і альдостерону, трансформуючи 17 $\alpha$ -гідроксіпрогестерон в 11-дезоксикортизол і прогестерон в дезоксикортикостерон. Дефіцит 21-гідроксилази призводить до недостатньої продукції кортизолу, що викликає підвищення секреції АКТГ і призводить до гіперплазії кори надниркових залоз.

Наднирники активно секретують стероїди, що передують ферментативному блоку – прогестерон і 17 $\alpha$ -гідроксіпрогестерон (17 $\alpha$ -ОН-П), а також андрогени, біосинтез яких не залежить від 21-гідроксилази. Мінералокортикоїдна недостатність різного ступеня вираженості виявляється у 65–75 % дітей з 21-гідроксилазним дефіцитом. Зниження рівня дезоксикортикостерону і альдостерону призводить до зниження реабсорбції натрію в нирках, концентрація натрію в сироватці крові падає, і ниркова реабсорбція калію зростає. Результатом цих порушень є гіпонатріємія, гіперкаліємія, ацидоз, втрата рідини. У відповідь на зниження вироблення мінералокортикоїдів зростає ренінова активність плазми, підвищується рівень ангіотензину II. Дефект 21-гідроксилази може бути обумовлений різними мутаціями гена CYP21, що кодує цей фермент. Ген складається з 10 екзонів і розташований на короткому плечі 6-ї хромосоми поруч з головним комплексом гістосумісності (HLA). У безпосередній близькості з геном CYP21 розташований псевдоген CYP21P. Обидві нуклеотидні послідовності локалізовані в межах генного кластера розміром близько 60 kb, в якому також знаходяться 2 гена четвертого компонента компліменту (C4A і C4B). CYP21 і CYP21P високогомологічні, однак, функціонально активним є тільки CYP21, тоді як CYP21P є псевдогеном, т.к. містить ряд мутацій, що порушують нормальний хід транскрипції і подальшої трансляції повноцінного білка. Тандемна організація високогомологічних генів створює передумови до частих рекомбінацій між ними у вигляді заміщення великого фрагмента гена CYP21 аналогічним фрагментом псевдогену або перенесення маленьких фрагментів псевдогену в активний ген (генна конверсія). Подібні мутації можуть призводити до повної або часткової втрати ферментативної активності 21-гідроксилази. В даний час описані десятки мутацій CYP21, що призводять до дефекту P450c21. Знайдено певні кореляції між видом мутації і клінічним варіантом перебігу захворювання. Делеція гена або великі конверсії (заміна гена на псевдоген) призводять до повної втрати ферментативної активності, що виявляється клінікою мінералокортикоїдної недостатності і вираженої вірилізацією. Найбільш частою точковою мутацією, що приводить до вираженої втрати активності ферменту, є мутація в 2-му інтроні (I2splice), що призводить до дефекту сплайсингу 2-го інтрону (сплайсинг – видалення інтронів в процесі транскрипції). Ця мутація виявляється

частіше при сільютратній формі захворювання. Часто зустрічається також точкова мутація І172N (заміна ізолейцину на аспарагін у позиції 172), яка призводить до втрати 90-95% активності P450c21 і клінічно проявляється вірільною формою захворювання. Точкові мутації V281L і P30L призводять до втрати 50% активності ферменту і можуть виявлятися у вигляді помірної та легкої вірилізації (некласичний варіант захворювання).

Клінічні форми АГС і пов'язані з ними дефекти ферментів стероїдогенезу наведено у табл. 1.

*Таблиця 1*

**Клінічні форми АГС, що розвиваються при дефектах ферментів синтезу стероїдів в НЗ**

Дефект ферменту	Клінічна форма
21-гідроксилази	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проста вірільна (класична, уроджена і некласична, пізня)</li> <li>• Сільютратна</li> </ul>
11β-гідроксилази	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гіпертензивна (класична, уроджена та некласична, пізня) (з вірилізацією осіб з жіночим генотипом)</li> </ul>
17α-гідроксилази / 17,20-ліази	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гіпертензивна (класична, уроджена та некласична, пізня) (з ознаками несправжнього чоловічого гермафродитизму в осіб з чоловічим генотипом і без вірилізації осіб з жіночим генотипом; затримкою росту і спонтанної пубертації)</li> </ul>
3β-гідроксистероїддегідрогенази	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сільютратна (з ознаками несправжнього чоловічого гермафродитизму в осіб з чоловічим генотипом і без вірилізації осіб з жіночим генотипом)</li> <li>• Пізня (некласична)</li> </ul>
StAR-протеїну / 20,22-десмолази	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сільютратна (ліпоїдна гіперплазія кори НЗ) (дуже тяжка, з гіперпігментацією; усі хворі мають жіночий фенотип)</li> </ul>
18-гідроксилази(КМО-1), 18-оксидази (КМО-2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сільютратна (легкий перебіг, без гіперплазії кори НЗ)</li> </ul>

Для кожної форми АГС характерний свій спектр клінічних проявів, які зумовлені, по-перше, дефіцитом стероїдів, синтез яких неможливий за наявності даного ферментативного блоку, і по-друге, надлишком тих стероїдів, синтез яких не порушений (табл. 2).

Таблиця 2

**Порушення синтезу кортикостероїдів при первинних захворюваннях кори НЗ**

Захворювання	Глюкокортикоїди	Мінералокортикоїди	Андрогени
Гіперкортицизм	+++	+	+++
Гіпокортицизм	---	--	-**
УДКНЗ:			
Дефект 21-гідроксилази	---	--*	++++
Дефект 11 $\beta$ -гідроксилази	--	++	++++
Дефект 17 $\alpha$ -гідроксилази / 17,20-ліази	--	++	--
Дефект 3 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази	---	---	--
Дефект StAR-протеїну / 20,22-десмолази	---	---	---
Дефект 18-гідроксилази, 18-оксидази (КМО-1 і КМО-2)		--	

*Примітки:* \* – залежно від % зниження ферментної активності;

\*\* – у жінок (у чоловіків таких проявів немає, так як андрогени у них в основному синтезуються в статевих залозах).

*Отже, для усіх форм УДКНЗ характерне:*

- Значне зниження синтезу глюкокортикоїдів (кортизолу, кортикостерону)
- Підвищення секреції АКТГ
- Гіперплазія коркового шару НЗ (при класичних формах)
- Інтактність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи,
- Часто – гіперпродукція андрогенів

## БІОХІМІЧНІ ПОРУШЕННЯ

21-гідроксилаза – мікосомальний Р450-залежний фермент, який бере участь у синтезі глюкокортикоїдів (кортизолу, кортикостерону) і мінералокортикоїдів (альдостерону, 11-дезоксикортикостерону) шляхом трансформації 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону (17 $\alpha$ -ОН-П) в 11-дезоксикортизол (попередник кортизолу), а також прогестерону – в 11-дезоксикортикостерон (ДОК). Останній є важливим проміжним продуктом у біосинтезі кортикостерону і альдостерону та проявляє виражений вплив на обмін електролітів. Дефіцит 21-гідроксилази призводить до недостатнього синтезу глюкокортикоїдів, насамперед, кортизолу, що викликає підвищення секреції АКТГ і, як наслідок, гіперплазію кори НЗ. При цьому з надлишком секретуються стероїди, що передують ферментативному блоку: 17 $\alpha$ -ОН-П і андрогени, синтез яких не залежить від 21-гідроксилази.

У 75 % дітей з дефіцитом 21-гідроксилази відмічаються різні прояви мінералокортикоїдної недостатності. Зниження концентрації альдостерону викликає зменшення реабсорбції натрію в нирках. Як наслідок, концентрація натрію у сироватці крові знижується і підвищується ниркова реабсорбція калію.

Таким чином, виникає:

- Гіпонатріємія
- Гіперкаліємія
- Ацидоз та втрата рідини.

У відповідь на зниження синтезу МК:

- підвищується активність реніну плазми (АРП)
- підвищується рівень ангіотензину-2.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ І СИМПТОМИ

### *Проста вірильна (класична) форма:*

Класичний варіант недостатності 21-гідроксилази призводить до вираженої гіперандрогенії, що формується ще внутрішньоутробно. Передбачається, що активна вірилізація плода починається з 20–25 тижня гестації, коли формується вплив АКТГ на ембріональний наднирник і починає синтезуватися кортизол. Внутрішньоутробна

гіперандрогенія призводить до активної вірилізації зовнішніх геніталій, що найбільш драматично виражено у дівчаток. До моменту народження зовнішні геніталії дівчинки мають бісексуальну будову: клітор гіпертрофований, відзначається різного ступеня вираженості зрощення скротолабіального шва. У деяких випадках внутрішньоутробна андрогенізація настільки виражена, що зовнішні геніталії практично відповідають чоловічим, і дівчинка помилково реєструється і виховується як хлопчик. Варіанти різного ступеня вірилізації зовнішніх геніталій ранжуються на 5 ступенів (Prader).

При **жіночому генотипі (46, XX)** – пренатальні та постнатальні ознаки вірилізації ЗСО (несправжній жіночий гермафродитизм) – 1-5-го ступеня за Прадером (табл. 3), які прогресують; невизначеність статі при народженні; прискорення темпів фізичного розвитку (за маскуліним типом) і біологічного віку.

*Таблиця 3*

**Ступені вірилізації зовнішніх статевих органів у дівчат за Прадером (Prader)**

Ступені вірилізації	Зміни ЗСО
1	Невелика гіпертрофія клітора без його вірилізації, нормальний розвиток великих і малих статевих губ, вхід у піхву сформований.
2	Клітор значно збільшений у розмірах, з голівкою і кавернозними тілами, великі статеві губи збільшені, малі – недорозвинені, входи в уретру і піхву розташовані близько.
3	Великий клітор з голівкою і крайньою плоттю, великі статеві губи нагадують мошонку, є уро-вагінальний синус, що відкривається біля основи клітора за типом мошонкової гіпоспадії.
4	Пенісоподібний клітор, з пенільною уретрою на нижній поверхні або під голівкою; великі статеві губи зрощені по середній лінії.
5	Пенісоподібний клітор; отвір уретри відкривається на голівці – повна інверсія статі.

При **чоловічому генотипі (46, XY)** – передчасне статеве дозрівання за ізосексуальним типом: макрогенітосомія, пігментація ЗСО, сосків, агресивність, статеве розгальмування; з 2–3 років – прискорення темпів фізичного розвитку (збільшення росту більш ніж

на 7 см за рік) і біологічного віку (зони росту закриваються до 9–10 років).

В осіб обох статей, перш за все, у дівчат, передчасно (з 2–3-річного віку) з'являється статеве оволосіння, *acne vulgaris*, гіпертрофія м'язів, зміна голосу. Ступінь пре- і постнатальної андрогенізації у пацієнтів з дефіцитом 21-гідроксилази може мати значні індивідуальні коливання навіть у хворих сибсів в одній сім'ї з однаковим генетичним дефектом. Це може бути пов'язане з індивідуальними особливостями метаболізму попередників і похідних синтезу андрогенів, різницею в активності рецепторів андрогенів у конкретного пацієнта.

#### ***Сільутратна (класична) форма:***

Симптоми хвороби проявляються з перших годин і днів після народження вираженим синдромом втрати солі: спочатку відмічаються і прогресують ознаки гіперкаліємії (тахікардія, іноді – брадикардія, порушення серцевого ритму), а через декілька днів розвиваються ознаки гіпонатріємії і гіпернатріурії, як наслідок дефіциту альдостерону: зригування, блювота, діарея, сильні болі у животі. В подальшому зневоднення прогресує до ознак тяжкого ексикозу і значної втрати маси тіла і наростають симптоми гострої недостатності кори НЗ: знижується артеріальний тиск, порушується мікроциркуляція («мармуровість» і ціаноз шкіри), виражена адинамія, серцево-судинний колапс, кардіогенний шок.

На тлі симптомів гострої недостатності ГК і МК звертає на себе увагу неправильна будова ЗСО у дівчаток – ознаки вірилізації (за Прадером 1–5-го ступеня), а у хлопчиків відмічається макрогенітосомія, пігментація ЗСО. Часто у таких хворих спостерігається гіперпігментація шкіри.

#### ***Пізня (пубертатна, некласична) форма:***

Клінічні ознаки патології з'являються переважно у періоді пубертації, але можуть також проявитись моносимптомами у постнатальному чи допубертатному періодах.

**При жіночому генотипі (46, XX)** – ознаки гіперандрогенії (гірсутизм, алопеція, *acne vulgaris*, підвищена сальність шкіри), вторинний склерополікістоз яєчників, порушення оваріально-менструального циклу, хронічне невиношування вагітності, безпліддя (репродуктивна функція може бути і не порушена).

**При чоловічому генотипі (46, XY) –** множинні акне, алопеція (або ріст волосся на голові М-зразка), зниження фертильності (аж до безпліддя).

Найчастішим проявом неklasичної форми АГС у дітей обох статей є раннє лобкове і аксілярне оволосяння (адренархе), а також незначне прискорення росту і кісткового віку. Однак остаточний зріст цих дітей відповідає генетично очікуваному росту.

В залежності від строків маніфестації хвороби розрізняють два варіанти проявів пізньої форми АГС:

1. При народженні зовнішні статеві органи у дівчаток та хлопчиків сформовані правильно, а надалі відбувається прискорений фізичний та передчасний статевий розвиток (відповідно, гетеро- та ізосексуальний):

- У пацієнтів обох статей надмірно розвивається мускулатура, збільшується м'язова сила, прискорюється ріст, з'являється гірсутизм.

- У хлопчиків відбувається надмірний розвиток статевих органів, що не відповідає паспортному віку.

- У дівчат – гіпертрофія клітора, будова тіла за чоловічим типом, знижується тембр голосу, з'являються вугрі, прогресує гірсутизм. Молочні залози, матка та яєчники не розвиваються.

2. У разі маніфестації хвороби з періоду пубертатії:

У *допубертатному періоді* хворі розвиваються нормально, зовнішні статеві органи сформовані відповідно до статі та віку. У дівчат менструації можуть починатись своєчасно, розвиваються молочні залози. В пубертатному періоді проявляються ознаки гіперандрогенії:

У *дівчат* порушується менструальний цикл (гіпоменструальний синдром або виникає вторинна аменорея), може з'явитися помірна гіпертрофія клітора, помірне звуження піхви, гіпоплазія матки, молочних залоз, але розміри яєчників залишаються нормальними, з ознаками вторинного склерополікістозу яєчників (СПКЯ). З'являються, або прогресують, гірсутизм, численні вугрі, шкіра стає сальною, тембр голосу при цьому не змінюється. У *молодих жінок* відмічаються: вторинний СПКЯ; хронічне невиношування вагітності, передчасні пологи; гостра серцево-судинна недостатність та недостатність НЗ при пологах.

У хлопців — численні вугрі; шкіра стає сальною, тембр голосу не змінюється. Алопеція (або ріст волосся на голові М-зразка). Часто пізня форма АГС у хлопців може проявлятися лише вираженою вугревою висипкою. У молодих чоловіків – зниження потенції та фертильності (аж до безпліддя).

### **Дефект 11 $\beta$ -гідроксилази (P450c11)**

Зустрічається в 10 разів рідше, ніж дефект 21-гідроксилази. Характеризується порушенням останнього етапу біосинтезу кортизолу, що призводить до надлишку синтезу МК і андрогенів на тлі недостатності кортизолу.

Фермент 11 $\beta$ -гідроксилаза (P450c11) регулює перетворення 11-дезоксикортизолу в кортизол і каталізує три кінцеві ланки біосинтезу альдостерону із 11-ДОК: 11 $\beta$ - та 18-гідроксилювання і 18-дегідрогенізацію. Останні дві реакції відбуваються лише у клубочковій зоні кори НЗ.

Ферменти, які забезпечують процеси 11- і 18-гідроксилювання, кодуються двома гомологічними генами: CYP11B1 та CYP11B2, котрі знаходяться на довгому плечі 8-ї хромосоми. CYP11B1 кодує фермент P45011 $\beta$ , відповідальний за 11- і 18-гідроксилювання у всіх трьох зонах кори НЗ. Отже, дефіцит 11 $\beta$ -гідроксилази є наслідком патології гена CYP11B1.

Дефект 11 $\beta$ -гідроксилювання призводить до недостатнього синтезу кортизолу, що, в свою чергу, викликає гіперпродукцію АКТГ, гіперстимуляцію НЗ, підвищення продукції попередників ферментативного блоку адреналових стероїдів (11-дезоксикортизолу, 11-ДОК) і андрогенів. 11-ДОК має помірні мінералокортикоїдні властивості, тому за його надлишку затримуються натрій і рідина в організмі, знижується АРП. Додатковим чинником гіпернатріємії може бути і 18-гідроксилюваний метаболіт 11-ДОК. Гіпернатріємія і гіперволемія призводять до артеріальної гіпертензії (АГ).

### **Клінічні прояви і симптоми**

**При жіночому генотипі (46, XX) –** пренатальні та постнатальні ознаки вірилізації ЗСО (несправжній жіночий гермафродитизм) – гіпертрофія клітора і формування уrogenітального синуса; часто –

невизначеність статі при народженні. Прояви вірилізації з віком прогресують.

**При чоловічому генотипі (46, XY)** – передчасне статеве дозрівання за ізосексуальним типом: макрогонітосомія, пігментація ЗСО, сосків, агресивність, статеве розгальмування; з 2–3 років – прискорення темпів фізичного розвитку і біологічного віку.

У дітей обох статей до 1,5–2 років з'являється статеве оволошіння, аспе vulgaris, зміна тембру голоса, гіпертрофія м'язів, прискорення темпів фізичного розвитку (за маскуліним типом) і біологічного віку.

Підвищення артеріального тиску (АТ) відмічається в ранньому віці, практично з першого року життя, але через труднощі вимірювання АТ у маленьких дітей АГ виявляється лише на 3–4 році життя, що може призводити до тяжких наслідків – геморагічних інсультів у дітей з їх інвалідизацією або навіть передчасною смертю.

За надлишку 11-дезоксикортикостерону розвивається гіпокаліємія з характерними ознаками (м'язова слабкість, парестезії, порушення серцевого ритму, поліурія, полідипсія і алкалоз), що свідчать про надмірний синтез МК, проте АРП підвищена.

В перші роки життя у цих хворих спостерігається прискорений лінійний ріст, однак зони росту закриваються до 9-10 років і остаточний зріст у них низький (в межах карликовості чи субнанізму).

### **Дефект 17 $\alpha$ -гідроксилази (P450c17)**

Фермент P450c17 відповідає за 17-гідроксилювання прегненолону і прогестерону. Дефіцит його призводить до порушення синтезу кортизолу і андрогенів без порушення синтезу альдостерону, що спричиняє АГ, чоловічий псевдогермафродитизм і первинний гіпогонадізм.

### **Клінічні ознаки і симптоми**

- АГ з 1–2 року життя.
- Симптоми гіпокаліємії: м'язова слабкість, парестезії, поліурія, полідипсія.

- Чоловічий псевдогермафродитизм: ЗСО можуть бути повністю фемінними або частково андрогенізованими, внутрішні чоловічі статеві органи не диференційовані, яєчка гіпоплазовані, двобічний крипторхізм; матка, маточні труби атрофовані.
- Затримка статевого розвитку у дівчат при нормально сформованих ЗСО і внутрішніх геніталіях.
- В пубертатному віці розвиваються клінічні і гормональні симптоми первинного гіпогонадізму (незалежно від генотипу).

### **Дефект 3 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази (3 $\beta$ -HSD)**

Дефіцит 3 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази (3 $\beta$ -ГСД) характеризується порушенням біосинтезу прогестерону, 17 $\alpha$ -ОН-П та андростендіону, що призводить до мінерало- і глюкокортикоїдної недостатності і гермафродитної будови ЗСО як у хлопчиків, так і у дівчаток, і характеризується:

- Синдромом втрати солі.
- Частковою андрогенізацією ЗСО у дівчаток (з відповідним генотипом 46, XX) – гіпертрофією клітора без формування урогенітального синуса.
- Неповною андрогенізацією у хлопців (з відповідним генотипом 46, XY) – недорозвинення кавернозних тіл статевого члена та гіпоспадією.

Ознаки аномалії розвитку ЗСО відмічаються у дітей з вираженою клінікою синдрому втрати солі з ексикозом, що швидко розвивається, колапсом і кардіогенним шоком.

### **Дефект StAR-протеїну (P450scc) / 20,22-десмолази**

Дефект StAR-протеїну (P450scc) / 20,22-десмолази, який називають «уродженою ліпоїдною гіперплазією НЗ», виявляється дуже рідко, так як є найтяжчою формою УДКНЗ. Вона характеризується порушенням біосинтезу усіх класів стероїдів як в НЗ, так і в гонадах, що призводить до вираженої мінерало- і глюкокортикоїдної недостатності у дітей обох статей, несправжнього чоловічого

гермафродитизму і первинного гіпогонадізму з неймовірно високою летальністю.

При жіночому і чоловічому генотипі у цих хворих спостерігається тільки жіночий фенотип. У новонароджених хлопчиків ЗСО сформовані за жіночим типом (несправжній чоловічий гермафродитизм). У всіх хворих виражена гіперпігментація шкіри.

## КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

**Діагностика 21-гідроксилазної недостатності заснована на:**

- Аналізі клінічних проявів
- Аналізі електролітних показників
- Гормональних дослідженнях
- Молекулярно-генетичному аналізі

Неонатальна діагностика 21-гідроксилазної недостатності проводиться у новонароджених, що мають бісексуальну будову зовнішніх геніталій (з клінікою або без клініки втрати солі) і у хлопчиків з клінічними проявами синдрому втрати солі.

Дитина, народжена з бісексуальною будовою зовнішніх геніталій, повинен бути негайно оглянутий генетиком, педіатром-ендокринологом і педіатром-урологом, які мають досвід діагностики та ведення хворих з УДКНЗ.

При первинному огляді основним завданням є визначити, пальпуються гонади в області розщепленої мошонки (великих статевих губ) або по ходу пахового каналу. Гонади, що пальпуються розцінюються як тестикули. Їх наявність дозволяє виключити дефіцит 21-гідроксилази. Диференціальний діагноз у цьому випадку проводиться між дисгенезією тестикул і різними формами помилкового чоловічого гермафродитизму. Проводиться ультразвукове дослідження органів малого таза. Наявність матки і пальпованих гонад свідчить про дисгенезію тестикул (рідко – про справжній гермафродитизм). Відсутність матки при пальпованих гонадах свідчить про хибний чоловічий гермафродитизм. Відсутність пальпованих гонад у дитини з бісексуальною будовою зовнішніх геніталій значно підвищує ймовірність 21-гідроксилазного дефіциту. У цьому випадку необхідно негайне гормональне обстеження.

Основним критерієм гормональної діагностики 21-гідроксилазної недостатності є підвищення рівня  $17\alpha$ -ОН-П в сироватці крові. Зміст  $17\alpha$ -ОН-П при класичних формах захворювання в десятки і сотні разів перевищує нормативні для віку дитини показники. При сольютратній формі захворювання середній рівень  $17\alpha$ -ОН-П в період новонародженості перевищує 300 нмоль/, у дітей з вірільною формою рівень  $17\alpha$ -ОН-П трохи нижче, але перевищує 100 нмоль/л. У недоношених дітей, дітей, які перенесли важку родову травму, народжених з низькою вагою при нормальних термінах гестації рівень  $17\alpha$ -ОН-П може бути підвищеним при відсутності дефіциту 21-гідроксилази. У цих випадках рекомендується кратне визначення рівня  $17\alpha$ -ОН-П (2-3-4 рази з інтервалом 5-7 днів). Зниження рівня  $17\alpha$ -ОН-П в динаміці дозволяє виключити 21-гідроксилазну недостатність. Визначення рівня  $17\alpha$ -ОН-П показано всім новонародженим дітям, які мають аномальну будову геніталій при відсутності пальпованих тестикулів. Паралельно проводиться каріотипування. Виявлення каріотипу 46, XX у дитини з бісексуальною будовою зовнішніх геніталій з 95 % ймовірністю свідчить про наявність 21-гідроксилазної недостатності. Високий рівень  $17\alpha$ -ОН-П остаточно підтверджує діагноз.

Розвиток сольютратного кризу при дефіциті 21-гідроксилази рідко спостерігається у новонароджених і дітей перших 7 днів життя. До отримання гормональних даних, що підтверджують або виключають 21-гідроксилазну недостатність, всім дітям, що мають аномальну будову геніталій при відсутності пальпованих тестикулів необхідно проводити моніторинг рівня електролітів у крові. Наростання рівня К і зниження рівня Na, супроводжуються клінічними проявами сольютратного синдрому у дитини з бісексуальною будовою геніталій, слід розглядати як прояв дефіциту 21-гідроксилази і негайно призначати терапію, не чекаючи результатів гормонального аналізу. Наявність 21-гідроксилазного дефіциту у новонароджених хлопчиків можливо запідозрити лише при наявності сільютратного синдрому. При появі таких симптомів, як погана прибавка ваги, зригування, рідкі випорожнення, наростаюча дегідратація, необхідно негайне визначення електролітів крові. При виявленні гіперкаліємії, гіпонатріємії і наростаючої дегідратації всім новонародженим хлопчикам необхідно проводити визначення  $17\alpha$ -ОН-П.

Проста вірильна форма захворювання у хлопчиків в перший рік життя практично не діагностується. Наявність захворювання може бути запідозрено на підставі симптомів передчасного статевого оволошіння, випередженні лінійного росту і темпів кісткового росту. Ці симптоми зазвичай виявляються до 3–5 років. До моменту постановки діагнозу у хлопчиків є вже значне випередження кісткового віку. Критерієм діагностики є підвищений рівень 17 $\alpha$ -ОН-П.

Всім дітям з діагностованим на підставі клінічних та гормональних даних дефіцитом 21-гідроксилази необхідне проведення молекулярно-генетичного аналізу гена CYP21. У 90 % пацієнтів зустрічається одна з 12 найбільш частих мутацій в гені CYP21, тому ефективним, швидким і економічним методом молекулярного аналізу є алель-специфічна полімеразна реакція. Дослідження мутацій в гені 21 дозволить провести диференціальний діагноз між дефіцитом 21-гідроксилази і 11 $\beta$ -гідроксилази – гіпертонічної формою вродженої дисфункції кори наднирників, що має подібну клінічну картину і супроводжується помірним підвищенням 17 $\alpha$ -ОН-П. Крім того, наявність мутацій у дитини і підтвердження гетерозиготного носійства мутантного гена в батьків дозволить проводити пренатальну діагностику захворювання при наступних вагітностях у матері.

Діагностика і диференціація різних клінічних форм УДКНЗ базується на анамнестичних, клінічних, параклінічних даних, обов'язкових і додаткових гормональних обстеженнях.

**Клінічні обов'язкові обстеження включають:**

- оцінку фізичного розвитку (зріст, маса тіла), будови тіла;
- оцінку стадії статевого розвитку;
- огляд зовнішніх статевих органів з визначенням ступеня вірилізації;
- визначення артеріального тиску.

**Параклінічні дослідження передбачають:**

- рентгенографію кистей рук (визначення «кісткового» віку);
- цитогенетичне дослідження;
- проведення УЗД органів малого таза (пошук матки і яєчників, оцінка їхнього стану в осіб з чоловічим фенотипом і каріотипом 46, XX);

- визначення концентрації електролітів у сироватці крові (калію, натрію, хлору) та глюкози в капілярній крові.

Зважаючи на загальні особливості гормональних змін при УДКНЗ, обов'язкові гормональні дослідження передбачають визначення:

- вмісту кортизолу (в 6.00-8.00) у сироватці крові,
- АКТГ у сироватці крові,
- АРП,
- добової екскреції з сечею 17-КС, 17-ОКС, 11-ОКС чи вільного кортизолу.

Стосовно визначення вмісту стероїдних гормонів у крові і сечі слід пам'ятати, що у зв'язку з періодичною пульсовою їх секрецією, одноразове дослідження концентрації гормону у крові не завжди є інформативним, оскільки може відображати максимум пульсу секреції чи мінімум його у проміжку перед наступним залпом секреції гормону. Для нівелювання цієї особливості рекомендується визначати гормон у крові, отриманій із суміші трьох зразків, взятих у хворого вранці натще з проміжком 40-50 хвилин у період з 6.00 до 8.00 год. В той же час визначення гормону у сечі, зібраній за добу, більш адекватно відображає насиченість організму гормоном.

Для проведення диференційної діагностики і уточнення остаточного діагнозу проводять додаткові гормональні дослідження в залежності від клінічної форми ферментного дефекту адреналового стероїдогенезу.

*При підозрі на дефект 21-гідроксилази обов'язково досліджують у сироватці крові 17 $\alpha$ -ОН-П\*, ДЕАс\*, загальний та вільний Т\*.*

*При підозрі на пізню (некласичну) форму і при інших формах УДКНЗ з патологією статевого розвитку або за наявності синдрому гіперандрогенії – додатково визначають у сироватці крові ЛГ\*, ФСГ\*, естрогени\*, прогестерон\*\*, пролактин\*, глобулін, який зв'язує статеві стероїди («сексстероїдзв'язуючий глобулін»), ТТГ, С-пептид (або ІРІ), СТГ, ІФР-І.*

За наявності неправильно сформованих ЗСО при каріотипі 46,XX або первинної аменореї (при «негативному» прогестероновому тесті) хворим проводиться генікографія.

Додаткові обстеження *при підозрі на гіпертензійну форму УДКНЗ* включають дослідження у сироватці крові альдостерону (А) і

АРП та їх співвідношення (А/АРП), і виконання відповідних функціональних тестів, а також МРТ головного мозку і консультації суміжних спеціалістів.

*Примітки.*

\* – у дівчаток-підлітків і молодих жінок, у яких є менструальний цикл (МЦ), дослідження гормону роблять на 5-7 день МЦ, а якщо відмічається первинна аменорея – гормональні обстеження проводяться у будь-який день;

\*\* – у дівчаток-підлітків і жінок, у яких є МЦ, дослідження гормону роблять на 22-24 день, а якщо є первинна аменорея, то гормональні обстеження виконуються у будь-який день МЦ.

## **Діагностичні критерії різних нозологічних форм УДКНЗ**

**Дефіцит 21-гідроксилази (P450c21)** характеризується типовою клінічною картиною (див. вище), а лабораторне та інструментальне обстеження виявляє:

***При вірильній формі класичній:***

- концентрація електролітів і глюкози у крові в нормі
- концентрація кортизолу – значно знижена
- концентрація АКТГ, ДЕАс, Т, АРП- підвищена
- 17 $\alpha$ -ОН-П – значно підвищена (більше ніж у 10 разів)
- добова екскреція 17-КС значно підвищена
- добова екскреція 17-ОКС – знижена
- дексаметазоновий тест – «позитивний»
- УЗД (або КТ) НЗ виявляє двобічну гіперплазію, а внутрішні геніталії розвинуті відповідно до генотипу.

***При сільутратній формі (класичній)*** діагностується:

- гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіпоглікемія, що посилюються
- концентрація у крові АКТГ, ДЕАс, Т – підвищена
- 17 $\alpha$ -ОН-П та АРП – значно підвищені (більше ніж у 10 разів)
- добова екскреція 17-КС значно підвищена
- добова екскреція 17-ОКС – знижена
- дексаметазоновий тест не проводиться, так як уточнення діагнозу не має утруднень, а стан таких хворих надто тяжкий і потребує невідкладної медичної допомоги

• УЗД (або КТ) НЗ виявляє двобічну гіперплазію, а внутрішні геніталії розвинуті відповідно до генотипу.

**При пізній (некласичній) формі** майже всі лабораторні показники в нормі, лише:

• помірно підвищені або знаходяться на верхній межі норми рівні  $17\alpha$ -ОН-П, ДЕАс і Т

• підвищена добова екскреція 17-КС

При додатковому гормональному обстеженні виявляється:

• зниження концентрації ЛГ і ФСГ у крові (при нормальному їх співвідношенні)

• підвищення рівня прогестерону в крові

• дексаметазоновий тест «позитивний», але проводиться лише при значному збільшенні добової екскреції 17-КС, рівнів ДЕАс і Т у крові.

**Неонатальний скринінг** проводиться у новонароджених, які мають бісексуальну будову ЗСО, і у хлопчиків з клінічними проявами синдрому втрати солі, з гіперкаліємією і гіпонатріємією, а також з макрогенітосомією. Неонатальний скринінг передбачає визначення рівня  $17\alpha$ -ОН-П у крові.

**Дефіцит  $11\beta$ -гідроксилази (P450c11)** характеризується типовою клінічною картиною (див. вище), а лабораторне та інструментальне обстеження виявляє:

**При класичній формі:**

• гіпокаліємія

• гіпернатріємія

• значне підвищення рівнів 11-дезоксикортизолу і 11-ДОК у сироватці крові і їх метаболітів у сечі

• вміст кортизолу у крові значно знижений

• АКТГ, ДЕАс, Т – підвищений

• АРП – знижена

• концентрація  $17\alpha$ -ОН-П у крові нормальна

• добова екскреція 17-КС значно підвищена

• добова екскреція 17-ОКС – знижена

• дексаметазоновий тест – «позитивний»

- УЗД (або КТ) НЗ виявляє двобічну гіперплазію, а внутрішні геніталії розвинуті відповідно до генотипу.

**При пізній (некласичній) формі** майже всі лабораторні показники в нормі, лише:

- помірно підвищені або знаходяться на верхній межі норми рівні 11-дезоксикортизолу, 11-ДОК, ДЕАс і Т у крові і їх метаболіти у сечі

- підвищена добова екскреція 17-КС.

При додатковому гормональному обстеженні виявляється:

- зниження рівнів ЛГ і ФСГ у крові (при нормальному їх співвідношенні)

- підвищення прогестерону у крові

- дексаметазоновий тест «позитивний», але проводиться лише при значному збільшенні добової екскреції 17-КС, вмісту ДЕАс і Т у крові.

**Неонатальний скринінг** здійснюється у новонароджених, які мають бісексуальну будову ЗСО і у хлопчиків з клінічними проявами синдрому втрати солі, з гіперкаліємією і гіпонатріємією, а також з макрогенітосомією. Неонатальний скринінг передбачає визначення рівнів 11-дезоксикортизолу і 11-ДОК, АРП і АКТГ у крові.

**Дефіцит 17 $\alpha$ -гідроксилази (P450c17)** характеризується типовою клінічною картиною (див. вище), а лабораторне та інструментальне обстеження виявляє:

**При класичній формі:**

- гіпокаліємію

- гіпернатріємію

- значне підвищення концентрації альдостерону у плазмі крові

- рівень кортизолу у крові значно знижений

- АРП – знижена (на відміну від інших нозологічних форм УДКНЗ);

- АКТГ – підвищений

- 17 $\alpha$ -ОН-П – в нормі

- концентрація ДЕАс і Т у крові, добова екскреція 17-КС і 17-ОКС значно знижені

- дексаметазоновий тест і проба з призначенням ГК – «позитивні».

- УЗД (або КТ) НЗ виявляє двобічну гіперплазію, а внутрішні геніталії розвинуті відповідно до генотипу.

**При пізній (некласичній) формі:** майже всі лабораторні показники в нормі, лише:

- помірно підвищений або знаходиться на верхній межі норми рівень альдостерону
- відмічається помірна гіпокаліємія, гіпонатріємія;
- високий вміст ЛГ і ФСГ у крові (при нормальному їх співвідношенні)
- зниження концентрації статевих стероїдів у крові
- дексаметазоновий тест, проба з АКТГ і хоріогоніном – «позитивні».

### **Дефіцит 3 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази (3 $\beta$ -HSD)**

характеризується типовою клінічною картиною (див. вище), а лабораторна та інструментальна діагностика виявляє:

**При класичній (сільутратній) формі** діагностується:

- гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіпоглікемія, які посилюються
- рівень АКТГ, ЛГ, ФСГ у крові і АРП, А5-стероїдів – значно підвищений (більше ніж у 10 разів)
- рівень кортизолу, альдостерону і Т – значно знижений.
- добова екскреція 17-КС і 17-ОКС – значно знижена
- дексаметазоновий тест не проводиться
- «Позитивні» проби з АКТГ і хоріогоніном, але ці проби виконуються лише після нормалізації стану хворих і ліквідації ознак синдрому втрати солі
- УЗД (або КТ) НЗ виявляє двобічну гіперплазію, а внутрішні геніталії розвинуті відповідно до генотипу, але гіпоплазовані.

**При пізній (некласичній) формі** майже всі лабораторні показники в нормі, лише:

- помірно підвищені або знаходяться на верхній межі норми АРП і концентрація ЛГ, ФСГ у крові
- зниження рівня статевих стероїдів у крові
- проба з АКТГ і хоріогоніном – «позитивна».

### **Дефіцит StAR-протеїну (P450 $_{sc}$ ) / 20,22-десмолази**

характеризується клінічними і лабораторними ознаками тяжкої недостатності глюко- і мінералокортикоїдів (з гіперпігментацією

шкіри, слизових оболонок і вкрай тяжким синдромом втрати солі) та статевих стероїдів при значному підвищенні рівня АРП і АКТГ у крові.

**Вірифікація діагнозу** і уточнення нозологічних форм УДКНЗ здійснюється за допомогою молекулярно-генетичного аналізу та методів ідентифікації гена:

- дефект 21-гідроксилази (*P450c21*) – CYP21,
- 11 $\beta$ -гідроксилази (*P450c11*) – CYP11B1,
- 17 $\alpha$ -гідроксилази (*P450c17*) – CYP17,
- 3 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази (*3 $\beta$ -HSD*) – 3 $\beta$ -ГСД2,
- дефект StAR-протеїну (*P450scc*) / 20,22-десмолази – StAR-ген.

## НЕОНАТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ НА УДКНЗ

Вперше неонатальний скринінг на УДКНЗ був впроваджений на Алясці в 1977 році. До 1991 році програму неонатального скринінгу впровадили 29 країн світу, у 2006 році скринінг на УДКНЗ був впроваджений також у Росії. Відповідно до рекомендацій ВООЗ при виборі патології для неонатального скринінгу враховують поширеність та важкість захворювання, доступність і ефективність лікування, наявність методики скринінгу. **УДКНЗ відповідає всім критеріям для включення в програму неонатального скринінгу:**

- Висока частота поширеності: очікувана в Україні 1:10000.
- Висока летальність хлопчиків з сільутратною формою захворювання – вище 35%.
- Висока частота помилок визначення статі у дівчаток з важкою формою вірилізації – вище 30%.
- Пізня діагностика вірильної форми – у хлопчиків у 5 років, у дівчаток – в 2,8 роки.
- Наявність високо специфічного і чутливого маркера гормональної діагностики 17 $\alpha$ -ОН-П.
- Висока ефективність замісної гормональної терапії.

**Багаторічний досвід проведення скринінгу довів високу медичну та економічну ефективність скринінгу, мета якого:**

- проводити доклінічну діагностику і адекватну терапію до розвитку загрозливих симптомів;

- збалансувати обмін речовин, уникнути сільутратних кризів;
- коректно ідентифікувати стать у дівчаток;
- забезпечити нормальний ріст та розвиток дітей, запобігти передчасному статевому дозріванню та скороченню кінцевого росту дітей.

В основі скринінгу лежить визначення рівня  $17\alpha$ -ОН-П у сухій плямі крові на фільтрувальному папері імуноферментним методом з використанням фотометричної або флюорометричної детекції за допомогою стандартного набору. Забір зразків крові проводять на 3-5-у добу після народження в пологовому будинку. Плями крові отримують одноразовим просоченням фільтрувального паперу краплею крові, яка утворилася на місці пункції п'яти дитини. Ця процедура виконується одночасно для скринінгу на вроджений гіпотиреоз і фенілкетонурію. Зразки крові відправляються в спеціалізовану лабораторію медико-генетичного центру.

Лабораторія виконує дослідження рівня  $17\alpha$ -ОН-П, проводить вибірку позитивних результатів і повторно тестує сумнівні результати. Для доношених і недоношених дітей, використовуються різні нормативні стандарти рівня  $17\alpha$ -ОН-П (див. табл. 4, 5). Більш висока концентрація  $17\alpha$ -ОН-П у недоношених дітей пояснюється функціональною незрілістю метаболічних процесів у печінці, екскреторної функції нирок, більш низькою активністю ферменту 11-гідроксилази в результаті надниркової незрілості і більш високим рівнем АКТГ як наслідок стресової реакції. До 9-10 дня життя дитини лабораторна обробка результатів повинна бути закінчена.

*Таблиця 4*

**Доношені діти (строк гестації > 37 тижнів, вага > 2000 г)**

Рівень $17\alpha$ -ОН-П (нмоль\л)	Інтерпретація
< 30	Дитина здорова
30–90	Результат сумнівний, необхідне повторне визначення $17\alpha$ -ОН-П в контрольному зразку плями. При повторному отриманні аналогічних даних – відправлення інформації за місцем проживання дитини.
> 90	Результат позитивний, відправлення інформації за місцем проживання

## Недоношені діти (строк гестації 33-36 тижні, вага &lt; 2000 г)

Рівень 17 $\alpha$ -ОН-П (нмоль/л)	Інтерпретація
< 60	Дитина здорова
60-100	Результат сумнівний, потрібне повторне визначення 17 $\alpha$ -ОН-П в контрольному зразку плями. При отриманні аналогічних даних – відправлення інформації за місцем знаходження дитини (стаціонар, поліклініка) та проведення повторного взяття і тестування зразка крові на фільтрувальному папері. При підвищенні рівня 17 $\alpha$ -ОН-П від вихідного – результат позитивний, ініціація обстеження ендокринологом. При зниженні рівня 17 $\alpha$ -ОН-П від вихідного – Діагноз не підтверджується
> 100	Результат позитивний, відправлення інформації за місцем проживання

У дітей з глибокою недоношеністю (термін гестації 23–32 тижні) результат слід вважати позитивним при рівні 17 $\alpha$ -ОН-П > 150 нмоль/л. У цьому випадку слід направити інформацію в стаціонар, де знаходиться дитина і провести повторне взяття і тестування зразка крові на фільтрувальному папері. При підвищенні рівня 17 $\alpha$ -ОН-П > 150 нмоль/л надається інформація в стаціонар про позитивний результат. При зниженні рівня 17 $\alpha$ -ОН-П – діагноз не підтверджений.

Крім недоношеності, хибно позитивні результати можуть визначатися у новонароджених дітей з тяжким загальним соматичним станом, у дітей на тлі внутрішньовенної трансфузії, у дітей з високою білірубінемією (білірубін > 30 мг/дл). Хибно негативні результати можуть визначатися у дітей, матері яких (та/або сама дитина) отримували терапію дексаметазоном з метою профілактики і лікування легеневої патології новонароджених (недостатність сульфактану).

Враховуючи значний відсоток хибнопозитивних результатів, особливо у недоношених дітей, при відсутності клінічних симптомів слід двічі з інтервалом 1-2 тижні проводити визначення 17 $\alpha$ -ОН-П в сироватці крові, перш ніж почати лікування.

Ці відомості повинні бути зазначені в супровідній картці дитини. Питання про проведення повторного тесту вирішується індивідуально.

У разі отримання позитивного результату, дитина негайно викликається для обстеження ендокринологом і забору венозної крові для дослідження К, Na, 17 $\alpha$ -ОН-П в сироватці крові дитини.

При наявності клінічних симптомів захворювання – лікування призначається негайно, не чекаючи результатів взятих аналізів, із використанням глюкокортикоїдів (Кортеф). У тому випадку, якщо одночасно виявляється підвищення рівня К (зниження рівня Na), додатково призначають мінералокортикоїди (Кортінеф).

За відсутності клінічних симптомів лікування не починають до отримання результатів аналізу. При отриманні підвищених результатів 17 $\alpha$ -ОН-П діагноз підтверджується і призначається відповідне лікування. У тому випадку, якщо отриманий рівень 17 $\alpha$ -ОН-П та електролітів у сироватці крові буде в межах норми, діагноз може бути знятий.

## ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА

Диференціація проводиться з патологіями, які мають симптоми, що схожі з симптомами різних форм УДКНЗ.

- **Проста вірільна і пізня (некласична) форма:**

1) різні гіперандрогенні стани (синдром гіперандрогенії: *не пухлинні форми* – первинний СПКЯ (синдром Штейна-Левенталя), хвороба Іценка-Кушинга, гіпоталамічний синдром пубертатного періоду; *пухлинні форми* – андрогенпродукуючі пухлини кори НЗ або яєчників; *транспортні форми*, які обумовлені зниженням продукції сексстероїдзв'язуючого глобуліну печінкою, та *рецепторні форми*, що включають спадково-конституційну і зміну активності 5 $\alpha$ -редуктази екзогенними чинниками;

2) різні нозології гермафродитизму;

3) інші форми УДКНЗ,

4) гіпертрихоз.

- **Сільватратна форма** – пілороспазм, пілоростеноз, харчова токсикоінфекція, інвагінація кишківника, вроджені ферментопатії, різні нозології гермафродитизму.

• **Гіпертензійна форма** – хвороба Іценка-Кушинга, первинний гіперальдостеронізм, есенціальна АГ, гіпертензивна атипична форма гіпотирозу, синдром Бартгера, вторинний гіперальдостеронізм, різні форми гермафродитизму.

На основі аналізу клінічних і гормональних змін у хворих на різні клінічні форми УДКНЗ, яких ми обстежували, та літературних даних, нами наведені диференційно-діагностичні критерії патології, а також диференціація різних форм дефекту 21-гідроксилази та його диференціація з первинним СПКЯ та андростеромою, а дефіцит 11 $\beta$ -гідроксилази і 17 $\alpha$ -гідроксилази – з хворобою Іценка-Кушинга та первинним гіперальдостеронізмом (наведені у табл. 6–8).

Таблиця 6

**Діагностичні критерії різних форм дефекту 21-гідроксилази**

Критерії діагностики	Сільутратна форма	Проста вірільна форма	Некласична вірільна форма
1	2	3	4
Ознаки вірилізації	+	+	+
Виникнення симптомів хвороби	1-30-й день життя	Вірилізація з народження	3 пубертатного періоду
Фізичний розвиток	Прискорений в перші роки життя, потім затримка росту	Прискорений в перші роки життя, потім затримка росту	Прискорений
Кістковий вік	Відповідає віку або випереджає на 1-2 роки	Прискорений на 2 і більше років	Прискорений на 1-2 роки
Загроза життю	+	–	–
Метаболічний ацидоз	Як правило +	–	–
Рівень АТ	↓	N	N
ЕКГ	Ознаки гіперкалійгестії	N	N
УЗД надниркових залоз	двобічна гіперплазія	двобічна гіперплазія	N, іноді – незначна двобічна гіперплазія

1	2	3	4
Калій крові	↑	N	N
Натрій крові	↓	N	N
Хлор крові	↓	N	N
Глюкоза крові	Часто ↓	N / ↓	N
Кортизол крові о 6.00-8.00	↓	↓	N
АКТГ крові	↑	↑	↑
17α-ОН-П крові	↑	↑	N або помірно ↑
АРП	↑	Помірно ↑	N
Тестостерон крові	↑	↑	↑
ДЕАс крові	↑	↑	↑
17-КС у добовій сечі	Значно ↑	Значно ↑	Помірно ↑
17-ОКС, 11-ОКС у добовій сечі	↓	↓	N
Проба з дексаметазоном («малий тижневий дексаметазоновий тест»)	Не інформативна	Позитивна	Позитивна

Таблиця 7

**Диференційна діагностика гіперандрогенії при дефекті 21-гідроксилази і первинному СПКЯ (синдром Штейна-Левенталя)**

Критерії діагностики	Проста вірильна форма	Некласична форма	Первинний СПКЯ
Ознаки гіперандрогенії у дівчат	+	+	+
Виникнення симптомів хвороби	Вірилізація з народження	з пубертатного періоду	з пубертатного періоду
Фізичний розвиток	Прискорений в перші роки життя, потім затримка росту	Прискорений	Нормальний
Кістковий вік	Випереджає на 2 і більше років	Випереджає на 1-2 роки або співпадає з паспортним віком	Співпадає з паспортним віком

Закінчення табл. 6

1	2	3	4
Калій крові	N	N	N
Натрій крові	N	N	N
Глюкоза крові	N або схильність до гіпоглікемії	N	Порушення толерантності до вуглеводів
Кортизол крові о 6.00- 8.00	↓	N	N
17а-ОН-прогестерон крові	Значно ↑	Помірно ↑ / верхня межа норми	N
Рівень АКТГ у крові	↑	Норма (часто- верхня межа норми)	N
Тестостерон крові	↑ (загальний)	↑ (загальний)	↑ (вільний)
АРП	N	N	N
ЛГ,ФСГ крові	Низькі	Низькі	Підвищені: (ЛГ>ФСГ)
Прогестерон крові	↑	↑	↓
ДЕАс	↑	↑	N або помірно ↑
Екскреція 17-КС з сечею	Значно ↑	↑ або верхня межа норми	Помірно ↑
Проба з дексаметазоном	Позитивна	Позитивна	Позитивна
УЗД надниркових залоз	двобічна гіперплазія	Може бути помірна двобічна гіперплазія	N
Загроза життю	При стресових ситуаціях	Немає	Немає
Етіологічний чинник	Дефіцит 21-гідроксилази		Порушення гіпота-ламо- гіпофізарної регуляції

**Диференційна діагностика первинного гіперальдостеронізму, хвороби Іценка-Кушинга і гіпертензійної форми (дефіцит 11 $\beta$ -гідроксилази, 17 $\alpha$ -гідроксилази) УДКНЗ**

Критерії діагностики	Хвороба Іценка-Кушинга	Первинний гіперальдостеронізм	Дефект 11 $\beta$ -гідроксилази	Дефект 17 $\alpha$ -гідроксилази
Виникнення симптомів хвороби	Переважно після пубертату	Переважно після пубертату	З народження або з пубертату	З народження або з пубертату
Ознаки гіперандрогенії	Помірні	Немає	Виражені	Немає, недостатня маскулінізація
Фізичний розвиток	Затримка росту	Нормальний	Прискорений	Нормальний або затриманий
Статевий розвиток	Затриманий	Нормальний	Передчасний	Затриманий; ознаки первинного гіпогонадізму
Кістковий вік	Відстає	Співпадає з паспортним	Випереджає	Відстає
УЗД надниркових залоз	Двобічна гіперплазія	Пухлина або однібічна гіперплазія (іноді двобічна гіперплазія)	Двобічна гіперплазія	Двобічна гіперплазія
Калій крові	Знижений	Знижений	Знижений	Знижений
Натрій крові	Підвищений	Підвищений	Підвищений	Підвищений
Глюкоза крові	Діабетоїдна крива або порушення толерантності до вуглеводів	Норма	Часто: гіпоглікемія	Часто: гіпоглікемія
Кортизол крові о 6.00-8.00	Підвищений	Норма	Знижений	Знижений
17 $\alpha$ -ОН-П крові	Норма	Норма	Знижений	Знижений

1	2	3	4	5
АКТГ крові	Підвищений	Норма (або нижня межа норми)	Підвищений	Підвищений
Тестостерон крові	Підвищений	Норма	Підвищений (загальний)	Знижений
ДЕАс	Підвищений	Норма	Підвищений	Знижений
АРП	Знижена	Знижена	Підвищена	Знижена
Альдостерон крові	Підвищений	Значно підвищений	Знижений	Підвищений
ЛГ, ФСГ крові	Низькі	Норма	Низькі	Підвищені
СТГ, ТТГ крові	Низькі	Норма	Норма	Норма
Добова екскреція 17-ОКС з сечею	Підвищена	Норма	Знижена	Знижена
Добова екскреція 11-ОКС з сечею	Помірно підвищена	Норма	Підвищена	Знижена
Добова екскреція 17-КС з сечею	Підвищена	Норма	Значно підвищена	Знижена (іноді – на нижній межі норми)
Дексаметазо- новий тест	«малий» – негативний, «великий»- позитивний	Негативний* (+ додаткові діагностичні тести)	«малий» – позитивний	«малий» – позитивний
Етіологічний чинник	Гіпоталамо- гіпофізарна пухлина (чи гіперплазія) або дисфункція	Пухлина(чи гіперплазія) клубочкового шару кори НЗ	Дефіциті 11 $\beta$ - гідроксилази	Дефіцит 17 $\alpha$ - гідроксилази

## ЛІКУВАННЯ

Метою лікування усіх нозологічних форм уроджених порушень адреналового стероїдогенезу є:

- ліквідація дефіциту стероїдів, секреція яких знижена у результаті ферментного дефекту;
- зниження рівня стероїдів, секреція яких підвищена у результаті ферментного дефекту;
- пригнічення надлишкової секреції АКТГ з використанням мінімально ефективних доз ГК;
- оптимізація фізичного розвитку і росту хворих;
- попередження розвитку і прогресування вірилізації геніталій;
- забезпечення нормального статевого дозрівання і фертильності;
- уникнення ускладнень при перебігу вагітності;
- попередження розвитку гострої недостатності НЗ (адреналового кризу).

Основним засобом лікування різних форм АГС є **пожиттєва замісна гормонотерапія ГК**, а за наявності сільутратної форми – ще й **МК – довічно**, переважно амбулаторно. Препаратом вибору такої терапії є гідрокортизон, призначення якого дозволяє поповнити недостатність продукції ендogenousного кортизону та пригнітити синтез адреналових андрогенів. Таким чином пригнічується і надлишкова продукція АКТГ і знижується рівень стероїдів, секреція яких підвищена в результаті дефіциту відповідного ферменту. Хворі на деякі форми АГС, в залежності від блоку синтезу ферментів стероїдогенезу в НЗ, потребують замісної терапії препаратами статевих гормонів або антиандрогенів, особливо, нестероїдних.

У дітей (і до закриття зон росту) препаратом вибору ГК є **гідрокортизон**, оскільки препарати пролонгованої дії, особливо дексаметазон, мають більш виражені побічні ефекти і негативні прояви дії ГК. Крім того, дексаметазон майже не має МК-активності і негативно впливає на підростаючий організм дитини, передусім на кістково-хрящову систему, а також у вагітних, так як переходить через плацентарний бар'єр і може проявляти ембріо- і фетотоксичну дію. До того ж, він блокує синтез кислих мукополісахаридів і лужної фосфатази, тим самим порушуючи формування кісток і хрящів,

посилює остеопороз і остеоартроз, а також викликає аномалії розвитку щелеп і розщиплення губи та піднебіння у плода та блокує синтез андрогенів у плода з чоловічим генотипом. Взагалі, ГК сприяють внутрішньоутробній гіпоплазії плода, атрофії кори НЗ і можуть викликати гостру недостатність НЗ у новонародженого.

За відсутності гідрокортизону можна застосовувати й інші ГК в еквівалентних дозах (див. табл. 9)

Таблиця 9

**Порівняльна характеристика біологічної активності препаратів кортикостероїдів**

Препарат	Час біологічної активності	Порівняльна активність			
		Глюкокортикоїдна	Минералокортикоїдна	АКТГ-пригнічуюча	Зріст-пригнічуюча
Гідрокортизон	8	1	1	+	1
Кортизон	8	0,8	0,8	+	0,8
Преднізолон	18	4	0,5	++	5
Дексаметазон	36	30	0,05	+++	80
Флудрокортизон	18	15	150		

Для дітей з відкритими зонами росту, особливо молодшого віку, найбільш оптимальними препаратами слід вважати таблетовані аналоги гідрокортизону (**Кортеф**, Pharmacia). Первинна добова доза гідрокортизону, необхідна для пригнічення АКТГ у дітей першого року життя, може досягати 20-25 мг/м<sup>2</sup>. Однак слід уникати тривалого застосування цих доз у дитини. В середньому у дітей старше 1 року добова доза гідрокортизону повинна становити 10-15 мг/м<sup>2</sup>. Препарат дається три рази на день в рівних дозах. Більш високі дози гідрокортизону призводять до стійкої затримки росту і іншим проявам кушингоїдного синдрому. У дітей з зонами росту, близькими до закриття, слід застосовувати пролонговані глюкокортикоїдні препарати, що мають більш виразний АКТГ-пригнічуючий ефект. Добова доза цих препаратів повинна відповідати еквівалентній дозі гідрокортизону 10–15 мг/м<sup>2</sup> на день (преднізолон – 2–4 мг/м<sup>2</sup>, дексаметазон – 0,25–0,35 мг/м<sup>2</sup>). Для максимального пригнічення секреції АКТГ 1/3 добової дози преднізолону призначається в ранкові години і 2/3 дози – перед сном. Дексаметазон призначається

одноразово у вечірні години. Кортизона ацетат може надавати глюкокортикоїдний ефект лише за умови додаткової метаболізації в організмі, що вимагає активності ферменту 11β-гідроксистероїддегідрогенази 1 типу, який здійснює перетворення кортизону в кортизол. Через те, що цей механізм може бути порушений або мати більшу індивідуальну варіабельність, застосування кортизону ацетату небажане.

Терапія МК при супутніх захворюваннях змінюється. Так, якщо хворий страждає на гіпотироз, цироз печінки, неспецифічний виразковий коліт чи інші виразкові ураження шлунково-кишкового тракту, або має ниркову недостатність, гіпотромбінемію чи остеопороз, доза флудрокортизону зменшується на 30-40%. а за наявності системного кандидозу або АГ – МК взагалі протипоказані. На час підбору дози МК додатково вводять поварену сіль до 0,3 г/кг/добу. При підібраній дозі МК додаткове її вживання не показане.

У дівчаток з вірилізацією за Прадером 3-5-го ступеня на тлі замісної терапії ГК (і МК) проводиться хірургічне лікування неправильно сформованих ЗСО у 2 етапи:

- 1 етап: кліторектомія і формування малих статевих губ – в 3 роки;
- 2 етап: інтройтопластика (формування входу в піхву) – з 10–12 років.

Терапія АГС передбачає також призначення аскорбінової кислоти (вітаміну С) у віковій дозі – для додаткової стимуляції синтезу ГК.

#### ***Показання до госпіталізації хворих на АГС:***

- Декомпенсація хвороби
- Гостра недостатність НЗ (адреналовий криз)
- Інтеркурентні захворювання
- Проведення пластичного і будь-якого іншого хірургічного лікування

#### ***Профілактичні заходи розвитку ускладнень АГС:***

- Адекватна замісна гормонотерапія ГК і МГ;
- Запобігання супутніх захворювань і стресових ситуацій;
- Пренатальна діагностика та адекватне лікування вагітних.

***Пренатальна діагностика АГС*** дозволяє уникнути або знизити до мінімуму ризик народження хворої дитини, а також попередити розвиток тяжких ускладнень хвороби, і передбачає:

- Біопсію хоріону на 5-6 тижні гестації для визначення статі плода і типування генів гістосумісності HLA:

- а) при мутації гена 21-гідроксилази за наявності простої класичної вірильної форми (A3B14, B35, DR1, DR7);

- б) при мутації гена 21-гідроксилази за наявності сільутратної форми (A3B47, Bw47);

- в) при мутації генів 21-гідроксилази та інших ферментів стероїдогенезу в корі НЗ (CYP21B, CYP11B1, CYP17, C4A, C4B).

- Визначення концентрації  $17\alpha$ -ОН-П, хоріогоніну, естрадіолу і прогестерону в сироватці крові вагітної та в амніотичній рідині.

Пренатальна терапія ускладнень АГС здійснюється дексаметазоном або преднізолоном, але обов'язково треба мати на увазі негативну і побічну дію дексаметазону на плід та доцільність і раціональність його призначення вагітним. Так, дексаметазон має властивість перетинати плацентарний бар'єр та гальмувати синтез кислих мукополісахаридів і лужної фосфатази, що, таким чином порушують синтез хрящів та посилює остеопороз і остеоартроз у плода та визиває аномалії розвитку щелеп і розщеплення верхнього піднебіння і/чи губи. Через те, що дексаметазон блокує синтез андрогенів, для плода з чоловічим генотипом це є негативним. Крім того, сприяє внутрішньоутробній гіпоплазії плода та гіпоплазії чи атрофії кори НЗ та може спровокувати розвиток гострої недостатності НЗ у новонародженого. При досягненні 12 тижнів гестації ГК в якості пренатального лікування класичної вірильної форми АГС відмінюються. А дексаметазон застосовується *виключно* для лікування *класичної форми дефекту 21-гідроксилази у плода*. В такому випадку використання дексаметазону має за мету попередження розвитку гіперплазії кори НЗ і вірилізацію ЗСО у плода з жіночим генотипом. В інших випадках така терапія недоцільна. Але для лікування вагітних, які хворі на будь-яку клінічну форму АГС, проводиться гідрокортизоном, або кортизоном, або преднізолоном (в залежності від наявності препаратів в аптеках) у відповідних дозах протягом усієї вагітності.

## ВИСНОВКИ

УДКНЗ є найчастішою патологією кори НЗ в дитячому віці. Однак, в сьогоденні частіше діагностуються і пізні (некласичні) форми у підлітків і у дорослих. В Україні статистичні дані відносно розповсюдженості УДКНЗ, включаючи пізні форми, відсутні, але за нашими спостереженнями частота клінічно виражених класичних форм може досягати 1:10000 населення, як і в інших Європейських країнах.

Зважаючи на клінічні особливості і тяжкі ускладнення хвороби, такі, як порушення фізичного і статевого розвитку, безпліддя та, особливо, гостру недостатність надниркових залоз, яка часто призводить до смерті хворого, переважно дітей і вагітних, зрозуміло, що тільки рання правильна діагностика і адекватне лікування глюко- і мінералокортикоїдами дає можливість попередити розвиток ускладнень УДКНЗ, перш за все гострої недостатності кори НЗ, та покращити якість життя хворих і ліквідувати загрозу їх смерті. Пізня діагностика, несвоєчасна і некоректна терапія призводять до тяжких наслідків: загибелі дитини від сільютратних кризів, помилок у виборі статевої належності при вираженій вірилізації зовнішніх геніталій у дівчинки, порушень росту і статевого розвитку, безпліддя.

Уникнути діагностичних помилок дозволяє проведення неонатального скринінгу на виявлення дефіциту 21-гідроксилази. В основі скринінгу лежить визначення рівня  $17\alpha$ -ОН-П в сухих плямах крові на фільтрувальному папері. Цей метод був запропонований Rang з співавт. в 1977 році. До 1991 року Програму неонатального скринінгу впровадили 29 країн світу. Проведення цієї програми дозволило виявити реальну частоту дефіциту 21-гідроксилази та його форм в різних популяціях. Доведено високу ефективність скринінгу, що дозволяє призначати глюко- і мінералокортикоїдної терапії дітям з сільютратною формою захворювання до розвитку сільютратного кризу. Скринінг є єдино можливим методом доклінічної діагностики вірільної форми захворювання у хлопчиків.

Міністерство охорони здоров'я прийняло і схвалило проведення неонатального скринінгу на адреногенітальний синдром. Цей масштабний проект потребує великих зусиль і координації дій служб організації охорони здоров'я, фахівців неонатологів, генетиків, ендокринологів. Однак ці зусилля будуть компенсовані збереженням життя і здоров'я сотням дітей з адреногенітальним синдромом.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство / Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. – М.: Медицина, 2007. – 768 с.
2. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: Учебн. пособие. 2-е изд., испр. и доп. / Под ред. Н.П. Шабалова. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. 528 с.
3. Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям». – К., 2006. – 96 с.
4. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Руководство для практикующих врачей / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко (ред.). – М.: Литтерра, 2006. – 1080 с. – С. 49–55.
5. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В.М. Сидельникова. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 352 с.
6. Чагай Н.Б. Сложности дифференциальной диагностики и терапии неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников у пациенток репродуктивного возраста / Чагай Н.Б., Фадеев В.В. // Проблемы репродукции. – 2009. – № 3. – С. 93–98.
7. Эндокринология в таблицах и схемах / С.Б. Шустов, Ю.Ш. Халимов, В.Л. Баранов, В.В. Потин. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 656 с.

Навчальне видання

# **МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

## **АДРЕНОГЕНІТАЛЬНИЙ СИНДРОМ У ДІТЕЙ НЕОНАТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ, ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ**

Укладачі: Гречаніна О.Я.  
Лісовий В.М.  
Будрейко О.А.  
Гречаніна Ю.Б.  
Гнатейко О.З.  
Акопян Г.Р.  
Бугайова О.В.

Відповідальний за випуск

В авторській редакції

Комп'ютерна верстка