ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ У ДІТЕЙ

Методичні вказівки
для здобувачів вищої освіти 5–6-х курсів
за спеціальностями "Медицина" та "Педіатрія",
лікарів-інтернів, лікарів-педіатрів, лікарів-ендокринологів,
лікарів загальної практики – сімейної медицини

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ У ДІТЕЙ

Методичні вказівки
для здобувачів вищої освіти 5–6-х курсів
за спеціальностями "Медицина" та "Педіатрія",
лікарів-інтернів, лікарів-педіатрів, лікарів-ендокринологів,
лікарів загальної практики – сімейної медицини

Затверджено
Вченою радою ХНМУ.
Протокол № 13 від 29.08.2025.

Харків
ХНМУ
2025

Диференційна діагностика захворювань надниркових залоз у дітей : метод. вказ. для здобувачів вищої освіти 5–6-х курсів за спеціальностями "Медицина" та "Педіатрія" лікарів-інтернів, лікарів-педіатрів, лікарів загальної практики – сімейної медицини / упоряд. М. О. Гончарь, О. С. Рибка, О. В. Омельченко, Л. М. Черненко. Харків : ХНМУ, 2025. 20 с.

Упорядники М. О. Гончарь
О. С. Рибка
О. В. Омельченко
Л. М. Черненко

АКТУАЛЬНІСТЬ

Вроджена дисфункція кори надниркових залоз (далі – ВДКН) є медико-соціальною проблемою, не дивлячись на досягнення сучасної медицини.

Вивчення ВДКН в Україні є актуальною через поширеність, яка становить приблизно 1:1 000 населення. Рання діагностика і початок лікування таких пацієнтів сприяють поліпшенню показників виживаності та якості їх життя. Індивідуалізований підхід до лікування, який базується на призначенні залежно від варіанту захворювання і наявності факторів ризику, корекція лікування на проміжних етапах дозволяє досягти тривалої ремісії. Оскільки інформація про цю патологію може бути недостатньою серед медичних працівників, важливість її вивчення зростає. По-перше, це захворювання має аутосомно-рецесивний характер і може призводити до серйозних порушень, включаючи проблеми з репродуктивною функцією та ростом. Дослідження особливостей пубертату у пацієнтів із ВДКН також підкреслює значущість даної патології. Розуміння ролі надниркових стероїдів у патогенезі різних порушень, включаючи гіпоталамо-гіпофізарні дисфункції та фертильність, робить цю тему важливою для подальших медичних досліджень [14].

Ефективна взаємодія між учасниками міждисциплінарної команди вважається найкращою практикою лікування, а також невід'ємною складовою скоординованої допомоги. Заходи з раннього (своєчасного) виявлення цього захворювання дозволяють суттєво поліпшити життя пацієнта.

ВИЗНАЧЕННЯ

Вроджена дисфункція кори надниркових залоз (вроджена гіперплазія кори наднирників, адреногенітальний синдром) – це група аутосомно-рецесивних хвороб, в основі яких лежать ферментативні дефекти адреналового стероїдогенезу. Недостатня активність кожного з ферментів стероїдогенезу призводить до унікального комплексу гормональних відхилень, що спричиняє помітні клінічні прояви різних ферментаційних дефектів [12].

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

ВДКН – це одна з найчастіших патологій надниркових залоз серед дитячого населення. Найбільш поширеною причиною вродженої гіперплазії наднирників у всьому світі, що складає > 95 відсотків випадків, є дефіцит 21-гідроксилази. Згідно з дослідженнями неонатального скринінгу, 21OHD є одним із найбільш поширених спадкових захворювань. Дані приблизно 6,5 млн новонароджених, обстежених по всьому світу, показують загальну поширеність приблизно 1 на 15 000 живонароджених. Проте показники поширеності відрізняються залежно від етнічної приналежності та географічного району. Всі інші варіанти ВДКН зустрічаються значно рідше. Дана патологія спостерігається з однаковою частотою як у хлопчиків, так і в дівчаток.

ЕТІОЛОГІЯ

Вроджена гіперплазія кори надниркових залоз (ВДКН) – це група адреналових ферментних порушень, які спричиняють зниження виробництва кортизолу. У відповідь на це підвищується рівень адренокортикотропного гормону (АКТГ), що призводить до гіперплазії кори надниркових залоз. За даними літератури, частота ВДКН коливається від 1 випадку на 5 000–10 000 новонароджених. У сім'ях, де вже є такі випадки, ймовірність повторення захворювання становить 20–25 %.

ВГКНЗ може бути спричинена генетично запрограмованим зниженням активності різних ферментів наднирникового стероїдогенезу. Наразі, залежно від рівня ферментативного ураження, виокремлюють наступні форми:

1. Ліпоїдна гіперплазія наднирників (дефект StAR-протеїну).
2. Дефіцит P450scc (20,22-десмолаза).
3. Дефіцит 3-β-ГСД (3-β-гідроксистероїддегідрогеназа).
4. Дефіцит CYP17 (17-α-гідроксилаза/17,20-ліаза).
5. Дефіцит CYP21 (21-гідроксилаза) – 95 % усіх випадків.
6. Дефіцит CYP11 (11-β-гідроксилаза).
7. Дефіцит POR (P450 оксидоредуктаза) [12].

Найпоширенішою формою вродженої гіперплазії кори надниркових залоз є дефіцит 21-гідроксилази – це понад 90 % усіх випадків із ВДКН. Некласична форма зустрічається частіше – 0,1–0,2 %, а в деяких ізольованих етнічних групах, що характеризуються високим відсотком споріднених шлюбів (наприклад, у євреїв Ашкеназі), поширеність може досягати 1–2 %. Другою за частотою є дефіцит 11-β-гідроксилази, яка, згідно з даними літератури, зустрічається приблизно у 1 на 100 000 новонароджених. Інші форми описані лише у вигляді окремих клінічних спостережень. Тому з огляду на домінуюче переважання дефіциту 21-гідроксилази основна частина клінічних рекомендацій стосується діагностики та лікування саме цієї форми ВДКНЗ [6, 13].

КЛАСИФІКАЦІЯ

У Міжнародній класифікації хвороб, травм та причин смерті 10-го перегляду (МКХ-10) адреногенітальні порушення відносяться до IV Класу – Хвороб ендокринної системи, розладу харчування та порушення обміну речовин.

(E25.0) Вроджені адреногенітальні порушення, пов'язані з ферментною недостатністю.

(E25.8) Інші адреногенітальні порушення.

(E25.9) Адреногенітальне порушення, неуточнене.

Класифікація дефіциту 21-гідроксилази базується на клінічних проявах хвороби і має три форми, залежно від виразності симптомів. Класична вроджена форма (сільутратна, вірильна), а також некласична форма, яка може проявлятися в різних вікових періодах.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенетично причиною ВДКН є пригнічення вироблення одних кортикостероїдів при одночасному збільшенні продукції інших внаслідок дефіциту того чи іншого ферменту, що забезпечує один з етапів стероїдогенезу. В результаті дефіциту Р450с21 порушується процес переходу 17-гідроксипрогестерону в 11-дезоксикортизол і прогестерону в дезоксикортикостерон (*див. схему.*).

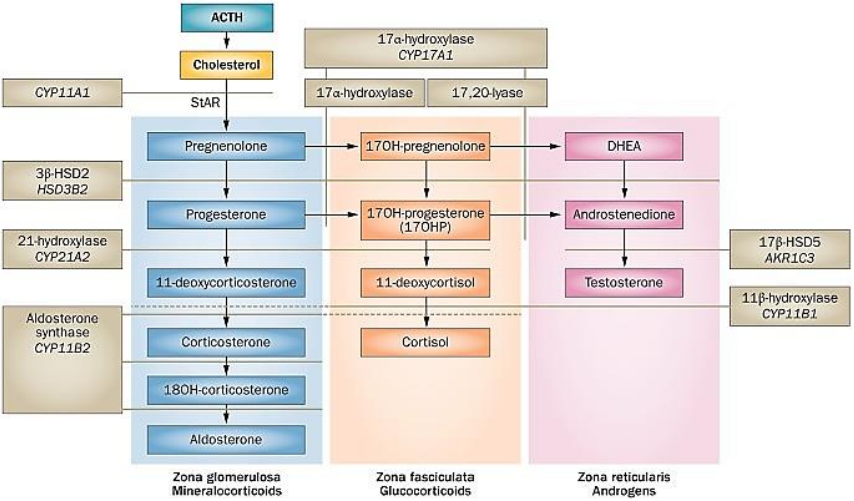

Схема синтезу адреналових стероїдних гормонів

Таким чином, залежно від виразності дефіциту ферменту розвивається дефіцит кортизолу і альдостерону. Дефіцит кортизолу за механізмом негативного зворотного зв'язку стимулює продукцію АКТГ, вплив якого на кору наднирників приводить до гіперплазії та стимуляції синтезу кортикостероїдів, тобто стероїдогенез зміщується в бік синтезу надлишку андрогенів. Клінічний фенотип визначається ступенем активності мутаційного гена CYP21-B. При його повній втраті розвивається сільутратна форма синдрому, при якому порушується синтез як глюкокортикоїдів, так і мінералокортикоїдів. При збереженні помірної активності ферментів мінералокортикоїдна залежність не розвивається у зв'язку з тим, що фізіологічна потреба в альдостероні приблизно в 200 разів менша, ніж у кортизолі [4].

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ВДКН

Діагностичні заходи для швидкого встановлення діагнозу вродженої дисфункції кори надниркових залоз є важливими для своєчасного лікування. Визначення гормонального статусу є невід'ємною частиною діагностики та лікування ВДКН.

Біохімічним маркером 21-гідроксилазної недостатності є визначення рівня 17-ОНР у крові. При сільутратній та простій формах ВДКНЗ рівні цього стероїду в крові перевищують нормальні показники в десятки й сотні разів. Рівень 17-ОНР необхідно досліджувати у всіх випадках інтерсексуальної будови зовнішніх геніталій у новонароджених. Високе діагностичне значення при підозрі на явну недостатність 21-гідроксилази має визначення активності реніну в плазмі крові (АРП). Значне підвищення 17-ОНР, АРП в поєднанні з клінічною симптоматикою ексикозу, гіперкаліємією, електрокардіографічними ознаками гіперкалійгістії, вірилізацією геніталій у дівчаток підтверджують діагноз сільутратної форми ВДКН. У пацієнтів із простою формою захворювання виявляється високий вміст 17-ОНР, тоді як АРП незначно підвищена або знаходиться в межах норми.

Якщо обстеження проводиться до початку терапії, певне діагностичне значення має визначення рівнів кортизолу та 17-кетостероїдів у добовій сечі. Характерним є виражене зниження рівня кортизолу та підвищення рівня екскретованих із сечею 17-кетостероїдів. Однак технічно збір сечі у новонародженого виконати досить складно, тому дослідження рівнів 17-ОНР та АРП має вирішальне значення для діагностики 21-гідроксилазної недостатності.

Враховуючи високу поширеність та потенційну небезпеку для життя, 21-гідроксилазна недостатність включена до програми неонатального скринінгу новонароджених в Україні. Відповідно до Порядку проведення розширеного неонатального скринінгу, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 01 жовтня 2021 р. № 2142 "Про забезпечення розширеного неонатального скринінгу в Україні", зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2021 р. за № 1403/37025. Скринінг здійснюється шляхом дослідження рівня 17-ОНР методом радіоімунного аналізу (РІА) у плямі капілярної крові на фільтрувальному папері.

Серйозною проблемою є трактування незначно підвищених рівнів 17-ОНР. Діти з вродженими аномаліями, недоношені немовлята часто мають підвищені рівні 17-ОНР у результаті незрілості надниркового стероїдогенезу, схильності до стресових факторів під час пологів. Вважається доцільним дублювати сумнівні результати з використанням методу високоефективної рідинної хроматографії.

Молекулярно-генетична діагностика 21-гідроксилазної недостатності не є обов'язковою, але може виявитися корисною для підтвердження діагнозу. Виявлення характерних мутацій у більшості випадків не дозволяє прогнозувати тяжкість перебігу захворювання з огляду на виражений генетичний поліморфізм, однак згодом може бути корисним при генетичному консультуванні після вступу пацієнта в шлюб і при бажанні мати дітей. У нашій країні метод молекулярно-генетичної діагностики є досить коштовним і не впроваджений широко в діагностичну практику.

Обов'язковим є визначення втрати солі та ознак дегідратації, ретельне обстеження загального стану та, зокрема, симптоми надниркової недостатності. Оцінка ступеня вірилізації зовнішніх статевих органів за шкалою Прадера.

При діагностиці стертої форми дефекту 21-гідроксилази необхідно дотримуватися певних умов при дослідженні рівня 17-ОНР у крові. Наприклад, хибнопозитивні результати можна отримати при дослідженні рівня 17-ОНР у лютеїнову фазу менструального циклу. Забір крові для дослідження пізніше 8:00 ранку може спричинити отримання свідомо низьких рівнів 17-ОНР, що зумовлено циркадними ритмами секреції надниркових стероїдів. Усе це зобов'язує суворо дотримуватися правил обстеження пацієнтів із підозрою на стерту форму ВДКН: забір крові для дослідження 17-ОНР повинен проводитися на 3–7-й день менструального циклу, до 8 год ранку.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВДКН

ВДКН є генетично обумовленим захворюванням. Активність кожного ферменту наднирникового стероїдогенезу кодується окремим геном, всі гени розташовані на аутосомах. Мутації відповідного гена визначають ту чи іншу ступінь зниження активності ферменту (*див. таблицю*).

Усі ферменти (окрім 3-β-ГСД) належать до сімейства цитохрому Р450. На сьогодні найбільше вивчені мутації гена, що кодує 21-гідроксилазу, для цієї ферментопатії розроблена молекулярно-генетична діагностика [1, 2].

Таблиця

Гени, що кодують ферменти наднирникового стероїдогенезу

Фермент	Ген і хромосома	Відомості про мутації
20,22-десмолаза	CYP11A1 на 15q23–q24	Велика делеція (знайдена у одного хворого); одиничні чи множинні точкові мутації
3β-гідроксистероїддегідрогеназа	HSD2 на 1p13,1	Точкові мутації
17α-гідроксилаза	CYP17 на 10q24,3	Точкова мутація
21-гідроксилаза	CYP21 на 6p21,3	Делеція (25 %), конверсії (25 %), точкові мутації (75 %)
11β-гідроксилаза	CYP11B2 на 8q 24,3	Точкові мутації

На сьогодні в літературі описано понад 70 різних мутацій гена CYP21, а також специфічні мутації, які обумовлюють явні та стерті форми 21-гідроксилазної недостатності в різних популяціях. Однак до цього часу не існує єдиної думки, щодо конкордантності генотипу та клінічних проявів.

Існує кілька пояснень неможливості повної кореляції генотипу та фенотипу. По-перше, тяжкість захворювання з віком змінюється, тому у деяких пацієнтів форма захворювання може бути розподілена по-різному в різні вікові періоди життя. По-друге, більшість пацієнтів є гетерозиготами з різними комбінаціями мутацій, і активність 21-гідроксилази є проміжною порівняно з гомозиготами за даними мутаціями. По-третє, у 7,4–24 %

випадків хворих із різними клінічними формами ВДКН виявляються невідомі раніше мутації, які можуть модифікувати активність 21-гідроксилази.

У 15–25 % пацієнтів з явною 21-гідроксилазною недостатністю взагалі не виявляються типові мутації гена CYP21. По-четверте, передбачається існування генетичних та інших факторів, що впливають на активність 21-гідроксили і перебіг ВДКН, природа яких залишається незрозумілою.

І саме тому оцінка клінічної картини захворювання, гормональне дослідження та проведення функціональних проб все ще посідають провідне місце в діагностиці ВДКН, особливо при стертій формі захворювання.

КЛІНІЧНА КАРТИНА ВДКН

У більшості випадків ВДКН розвивається в пренатальному житті, і дитина народжується з клінічними проявами хвороби. В деяких випадках ВДКН може проявлятися в постнатальному житті, зазвичай у період статевого дозрівання.

Виділяють п'ять типів ВДКН залежно від рівня ензимного дефекту та два типи, при яких дефектні ензими беруть участь у кінцевому етапі синтезу альдостерону та естрадіолу, без порушення синтезу кортизолу.

I. Недостатність ензиму 20,22-десмолази

На першому етапі стероїдогенезу в корі наднирників і в статевих залозах бере участь 20,22-десмолаза. Ензим 20,22-десмолаза перетворює холестерин у прегненолон. При дефекті цього ензиму блокується синтез усіх стероїдних гормонів кори наднирників та статевих гормонів у статевих залозах. Цей тип ВДКН вперше був описаний Прадером у 1955 р. Недостатність 20,22-десмолази – рідкісна форма ВДКН, при якій наднирники істотно збільшуються через накопичення великої кількості холестерину.

Новонароджені з дефектом 20,22-десмолази мають жіночий фенотип (жіночі зовнішні статеві органи), незалежно від генетичної статі (у хлопчиків – чоловічий псевдогермафродитизм та первинний гіпогонадизм). Це свідчить про те, що в пренатальному періоді статеві залози у хлопчиків не здатні синтезувати достатню кількість андрогенів. Цей варіант зустрічається в Японії та складає 1:250 тис новонароджених. Один чоловік із 300 є гетерозиготним носієм.

Клінічні прояви. У новонароджених клінічно – це прояви недостатності кори наднирників, аж до гострої наднирникової недостатності (недостатність кортизолу та мінералокортикоїдів). У новонароджених незалежно від каріотипу зовнішні геніталії за жіночим типом. Симптоми наднирникової недостатності з'являються в перші тижні життя. Наростають ознаки сільутратного синдрому, що в свою чергу призводить до токсикозу з ексикозом. При даній формі хвороби реєструється найвища смертність у період новонародженості.

Лабораторні дані. У сироватці крові виявляють високий рівень АКТГ, низький рівень кортизолу, статевих гормонів, 11-деоксикортикостерону, альдостерону, підвищений рівень реніну. Гіперкаліємія.

Лікування необхідно розпочати негайно глюкокортикоїдами в дозі 10 мг/м^2/добу (гідрокортизон) та мінералокортикоїдами (флудрокортизон 0,1–0,3 мг/добу). У період статевого дозрівання: для дівчаток лікування поєднується з естрогенами та прогестинами. Підліткам із чоловічим псевдогермафродитизмом та XY каріотипом необхідний вибір статі з подальшим лікуванням або тестостероном, або естрогенами.

II. Недостатність ензиму 3-β-гідроксистероїддегідрогенази

3-β-дегідрогеназа перетворює прегненолон у прогестерон. При цьому дефекті зменшується або припиняється синтез прогестерону, який посідає центральне місце в подальшому синтезі мінералокортикоїдів (альдостерону, 11-деоксикортизолу), кортизолу та тестостерону.

Синтез 17-гідроксипрегненолону і дегідроепіандростерону (ДГЕАС-сульфат) не страждає, оскільки він не пов'язаний із 3-дегідрогеназою.

Клінічні прояви. У новонароджених клінічні прояви недостатності кортизолу та альдостерону. При генетичному чоловічому типі (каріотип XY) зовнішні геніталії мають змішаний характер, аж до формування чоловічого псевдогермафродитизму. У дівчаток, через надлишок ДГЕАС-сульфату, який має слабку андрогенну активність, спостерігається часткова маскулінізація зовнішніх геніталій (збільшення клітора).

Лабораторні дані. У сироватці крові висока концентрація АКТГ, 17α-гідроксипрегненолону та ДГЕАС-сульфату, низькі концентрації кортизолу, прогестерону, деоксикортикостерону (ДОС), альдостерону та тестостерону. Спостерігаються гіперкаліємія та гіперренінемія. За допомогою медико-генетичного дослідження виявляється мутація гена HSD3B2 на короткому плечі 1 хромосоми, що дозволяє диференціювати з іншими формами ВДКН.

Лікування. Замісна терапія кортизолом та мінералокортикоїдами. Спочатку вводиться кортизон ацетат 25 мг внутрішньом'язово та 0,05 мг флудрокортизону (перорально) через кожні 48 год під контролем артеріального тиску, рівнів калію та натрію в сироватці крові протягом місяця, після чого переходять на приймання кортизону ацетат перорально. У період статевого дозрівання вирішується питання вибору статі та проводиться лікування або естрогенами та прогестинами, або андрогенами.

III. Недостатність ензиму 17-α-гідроксилази

Цей варіант є досить рідкою патологією. Вперше описаний у 1966 р. вченим Beglieri. 17-α-гідроксилаза перетворює прогестерон у 17-гідроксипрогестерон та прегненолон – у 17-гідроксипрегненолон. При недостатності 17-α-гідроксилази в наднирниках страждає синтез 17-гідроксипрогестерону, кортизолу та статевих гормонів (тестостерону та естрадіолу) і синтез останніх у статевих залозах. Через надмірну стимуляцію АКТГ збільшу-

ється синтез прогестерону та деоксикортикостерону, який має потужну мінералкортикоїдну активність.

Клінічні прояви обумовлені надлишком ДОС і недостатністю кортизолу та статевих гормонів (тестостерону). Дитина народжується з жіночим фенотипом, у хлопчиків спостерігається чоловічий псевдогермафродитизм. Надлишок ДОС проявляється артеріальною гіпертензією і гіпокаліємією.

Лабораторні дані. У сироватці крові низький рівень 17-гідроксипрогестерону, кортизолу, тестостерону, реніну. Підвищені рівні АКТГ, прогестерону та деоксикортикостерону. Гіпокаліємія.

Лікування. Глюкокортикоїди, зокрема преднізолон, у середній дозі 7,5 мг. Преднізолон компенсує дефіцит кортизолу та пригнічує гіперсекрецію АКТГ. При використанні адекватних доз преднізолону (або інших глюкокортикоїдів) нормалізується артеріальний тиск і електроліти в сироватці крові, нормалізується синтез ДОС. Із початком статевого - дозрівання дівчатам додають до терапії естрогени та прогестини, хлопчикам, залежно від вираженості псевдогермафродитизму, або тестостерон, або жіночі статеві гормони [3].

IV. Недостатність 21-гідроксилази

Цей дефект є найбільш поширеною причиною вродженої гіперплазії надниркових залоз і складає 90 % усіх випадків ВДКН. 21-гідроксилаза перетворює прогестерон у деоксикортикостерон і 17-гідроксипрогестерон – у деоксикортизол. При недостатності 21-гідроксилази страждає синтез деоксикортизолу, кортизолу, 11-деоксикортикостерону та альдостерону. В свою чергу, збільшується утворення прогестерону, 17-гідроксипрогестерону та статевих гормонів у наднирниках. У статевих залозах синтез статевих гормонів не порушується, оскільки в них немає ензиму 21-гідроксилази.

Цей дефект зумовлений численними мутаціями гена CYP21.

Клінічні прояви залежать від ступеня вираженості дефекту ензиму 21-гідроксилази. Виокремлюють тяжку – сільутратну форму, та легшу форми цього синдрому – проявляється вірильною чи некласичною формою.

Сільутратна форма ВДКН внаслідок дефекту 21-гідроксилази розвивається при глибокому ураженні ферменту, коли його активність майже відсутня. Глибокий дефіцит життєво важливих гормонів кори наднирників – кортизолу та альдостерону – призводить до розвитку гострої наднирникової недостатності з синдромом втрати солі в перші дні та тижні життя новонародженого. Це проявляється появою або посиленням гіперпігментації шкірного покриву, наростаючими симптомами ексикозу (втрата рідини, зригування, блювання та прогресивне зниження маси тіла). Відзначається мармуровість шкірного покриву, ціаноз, артеріальна гіпотензія, тахікардія, зниження м'язового тонусу та рухової активності. При лабораторному обстеженні відзначається виражена гіперкаліємія, гіпонатріємія, на ЕКГ – ознаки гіперкалійгестії. Без лікування у таких дітей розвивається тяжке обезводнення і летальні наслідки.

У дівчаток має місце вірилізація зовнішніх статевих органів, що в поєднанні з картиною наднирникової недостатності дозволяє своєчасно встановити діагноз вродженої гіперплазії. У хлопчиків діагностика ускладняється.

Своєчасна терапія та спостереження пацієнтів із раннього віку призводить до усунення гормональних порушень, нормальному зростанню та статевим дозріванням. У випадках затримки зросту, прогресуванні симптомів надлишку андрогенів свідчить про невідповідність замісної терапії [11, 13].

Проста вірильна форма 21-гідроксилазної недостатності розвивається, коли активність ферменту частково збережена. Показано, що збереження 2–5 % активності 21-гідроксилази запобігає розвитку гострої недостатності наднирників у перші роки життя дитини. На першому плані при цій формі є симптоми надмірного вироблення андрогенів. Дебют клінічної картини захворювання, як правило, припадає на вік 2–5 років і проявляється симптомами передчасного статевого дозрівання, прояви якого були описані раніше.

Можна виявити прояви хронічної наднирникової недостатності, такі як гіперпігментація шкіри та слизових оболонок, м'язова слабкість, артеріальна гіпотензія, погана переносимість виражених фізичних навантажень, гіпоглікемія. Однак м'язова слабкість може маскуватись анаболічною дією андрогенів і не проявлятися у дітей.

Криз гострої наднирникової недостатності з синдромом втрати солі при простій вірильній формі розвивається внаслідок порушення механізмів компенсації дефіциту кортизолу та альдостерону. Як правило, криз наднирникової недостатності розвивається під час тяжкого стресу, супутніх захворювань (ГРВІ з високою температурою тіла, травми, оперативні втручання, інтенсивні фізичні навантаження, психоемоційні стреси).

Слід зазначити, що проста вірильна форма часто діагностується несвоєчасно, особливо у хлопчиків, про це свідчать різні автори. Це пов'язано з тим, що у дівчаток при народженні є виражені зовнішні ознаки вірилізації, що вимагає подальшої діагностики та своєчасної терапії. Однак при повній маскулінізації осіб із генетично жіночою статтю їх часто оцінюють як хлопчиків, і лише передчасне статеве дозрівання чи дебют кризи наднирникової недостатності сприяє подальшій діагностиці ВДКН.

Несвоєчасна діагностика та лікування хворих із простою вірильною формою ВДКН має деякі негативні наслідки: на момент діагностики відбувається прискорення закриття епіфізарних зон росту, пацієнти залишаються низькорослими, виникають проблеми з ідентифікацією статі дитини. В літературі описано чимало клінічних випадків, коли діагностика простої вірильної форми здійснюється вже у дорослої людини через безпліддя, виявлення новоутворень у наднирниках, що є ускладненням тривало існуючих гормональних порушень.

Усі хворі з класичними формами 21-гідроксилазної недостатності потребують призначення замісної терапії глюкокортикоїдами та мінералокортикоїдами, причому це лікування має бути розпочато якомога раніше.

Для новонароджених гідрокортизон призначають у дозі 10–20 мг/м² на добу, поділеній на три приймання. В подальшому – 10–15 мг/м^2/добу.

У лікуванні новонароджених і дітей раннього віку часто додають флудрокортизон і натрію хлорид.

Розподіл добової дози протягом дня має враховувати, з одного боку, періоди активності пацієнта, з іншого боку, максимально пригнічувати пік секреції надниркових гормонів, зокрема андрогенів, у ранні ранкові години. Вечірня доза повинна бути найбільшою і прийматися в максимально пізній час, тоді як денна доза повинна бути мінімальною. У новонароджених добова доза розподіляється на 3–4 рівні частини. У дітей більш старшого віку та у дорослих хворих орієнтовний розподіл добової дози гідрокортизону має бути таким: о 6–8 год – 25–40 %, о 14–15 год – 20–25 %, о 21–23 год – 40–50 %.

В умовах стресу (захворювання з фебрильною температурою, хірургічні втручання, психологічні стреси) при класичній ВДКН продукція кортизолу не може здійснюватися в адекватних кількостях, що вимагає збільшення дози глюкокортикоїдів. Доза гідрокортизону, що приймається перорально, повинна бути збільшена.

Пацієнти повинні ретельно спостерігатися на предмет розвитку симптомів ятрогенного гіперкортицизму (набір ваги, підвищення артеріального тиску, поява стрій, остеопенія), у разі виявлення цих симптомів доза повинна коригуватися.

Адекватність дози глюкокортикоїдів оцінюється за рівнем 17-ОНР в крові. Про достатність мінералокортикоїдної складової терапії свідчать нормальний рівень АРП, знижений рівень альдостерону, нормальний рівень К і Na в крові. Додатково (бажано) дослідження АКТГ в динаміці.

Стерта (некласична) форма недостатності 21-гідроксилази характеризується пізнім початком клінічних проявів, що визначається частковим (30–50 %) зниженням активності ферменту. Дебют захворювання відбувається, як правило, в період статевого дозрівання (до або після менархе) і проявляється у дівчат симптомами надмірного вироблення андрогенів.

Іноді виявляється анамнестичний взаємозв'язок початку клінічних проявів надмірності андрогенів із вираженим стресовим впливом (травма, операція, психологічний стрес), що спричиняє максимальне напруження роботи кори наднирників. До статевого дозрівання організм дівчинки розвивається нормально.

Прояви надмірної продукції андрогенів можуть бути різноманітними: порушення менструального циклу у вигляді олігоменореї та (або) аменореї, гірсутизм, вульгарні вугри, себорейний дерматит, андрогенна алопеція, широкі плечі при відносно вузькому тазовому поясі, полікістоз яєчників, недорозвинення молочних залоз, гіпоплазія матки, аменорея. Менархе зазвичай

починається вчасно, менструальний цикл, як правило, нерегулярний, із тенденцією до затримок, прогресуючі симптоми андрогенної дерматопатії. При стертій формі ВДКН можливі спонтанні вагітності, але характерно самовільне припинення на ранніх термінах розвитку до формування плаценти, що є результатом неповноцінності жовтого тіла в умовах гіперандрогенії. Симптоми наднирникової недостатності не характерні.

Симптоми гіперандрогенії у різних пацієнток можуть проявлятися в різних комбінаціях. За даними різних авторів, у 21–50 % дівчаток зі стертою формою ВДКН клінічна картина нагадує хворобу полікістозних яєчників і виражається в комбінації гірсутизму та порушення менструального циклу з ановуляцією. Деякі автори вважають, що характерним дебютом стероїдної форми ВДКН є передчасне адренархе і наступні прояви симптомів вірилізації. Не характерним для них є затримка росту, середній зріст жіночої статі зі стертою формою ВДКН становить 165 см і не відрізняється від відповідних показників здорових жінок [15].

Лабораторні дані. Підвищений рівень АКТГ, 17-гідроксипрогестерону, тестостерону в сироватці крові та низький рівень кортизолу, деоксикортикостерону, альдостерону.

Лікування подібне до лікування хвороби Аддісона. Преднізолон – як замісна терапія для компенсації дефіциту кортизолу та для пригнічення гіперсекреції АКТГ. Це призводить до зменшення утворення 17-гідроксипрогестерону та тестостерону в наднирниках. У результаті у дівчаток відбувається нормальна фемінізація.

При постійному лікуванні глюкокортикоїдами жінки з цим порушенням навіть можуть мати дітей. При легкій формі дефіциту 21-гідроксилази лікування мінералокортикоїдами зазвичай не потрібне.

V. Недостатність 11-β-гідроксилази

Ця форма зустрічається разів у 10 рідше, чим недостатність 21-гідроксилази. 11-β-гідроксилаза перетворює деоксикортизол у кортизол та 11-деоксикортикостерон – у кортикостерон. При недостатності 11-β-гідроксилази зменшується синтез кортизолу, а під впливом надлишку АКТГ збільшується синтез деоксикортикостерону, 17-гідроксипрогестерону, деоксикортизолу, ДГЕАС-сульфату та тестостерону. У статевих залозах порушення синтезу гормонів не відбувається, оскільки в них немає 11-β-гідроксилази (як і 21-гідроксилази), які потрібні лише для синтезу мінералокортикоїдів та глюкокортикоїдів.

Клінічні прояви характеризуються наявністю артеріальної гіпертензії. Дівчатка через надлишок тестостерону народжуються з різним ступенем виразності вірилізації, аж до жіночого псевдогермафродитизму. У хлопчиків відзначається раннє статеве дозрівання: спочатку швидке зростання, потім зростання припиняється через раннє закриття зон росту.

Лабораторні дані. У сироватці крові низький рівень кортизолу, підвищені рівні АКТГ, прогестерону, деоксикортикостерону, 17-гідроксипрогестерону, тестостерону. Гіпокаліємія, знижена концентрація реніну в сироватці.

Лікування – преднізолон. У достатній дозі преднізолон компенсує дефіцит кортизолу, пригнічує секрецію АКТГ і протягом короткого періоду (5–7 днів) коригує АД та гальмує вірилізацію у дівчаток.

Цей вид ВДКН у дівчаток може мати пізній розвиток, у період статевого дозрівання ("пубертатна форма"). До статевого дозрівання ніяких відхилень від нормального розвитку у дівчаток немає. В період статевого дозрівання – первинна аменорея, не розвиваються молочні залози. Характерний розвиток артеріальної гіпертензії, гірсутизму, а у виражених випадках – вірилізація: збільшується м'язова маса, формується чоловічий тип фігури, низький голос, виражений гірсутизм, значне збільшення клітора.

У деяких випадках, при пізньому прояві недостатності 11-β-гідроксилази, цей дефект може бути помилково прийнятий за синдром Кушинга. Проти синдрому Кушинга свідчить відсутність тулубного ожиріння, синьо-багрових стрій, зменшення м'язової маси, порушення толерантності до глюкози або цукрового діабету, негативний тест із 1 мг дексаметазону. Із лабораторних даних: низький рівень кортизолу та підвищена концентрація 17α-гідроксипрогестерону в сироватці крові.

VI. Недостатність альдостеронсинтетази

Дефект альдостеронсинтетази проявляється лише недостатністю альдостерону, оскільки синтез кортизолу не порушений. Тому надлишок АКТГ, гіперплазія кори наднирників і синтез усіх гормонів кори наднирників відсутні, окрім альдостерону.

Клінічні прояви залежать від виразності дефекту і ступеня недостатності альдостерону. При вираженому дефекті спостерігаються гіпотонія і гіперкаліємія.

Лабораторні дані. Підвищені рівні калію і реніну в сироватці крові, знижений вміст альдостерону, нормальна концентрація АКТГ і кортизолу.

Лікування: мінералокортикоїди – флюдрокортизон у дозі 0,05–0,1 мг один раз на день.

VII. Недостатність ензиму P450 ароматази

На сьогодні виділена нова форма жіночого псевдогермафродитизму. В основі лежить дефект в ензимі ароматази, який забезпечує перетворення тестостерону в естрадіол. При цьому дефекті синтез кортизолу не порушений, тому надлишок АКТГ і гіперплазія кори наднирників відсутні.

У нормальних умовах у корі наднирників естрадіолу утворюється дуже мало, і дефект ароматази проявляється в жіночих статевих залозах. У пренатальному періоді через недостатність ароматази в яєчниках зменшується синтез естрадіолу та збільшується синтез тестостерону. Дівчатка народжуються з різним ступенем вираженості вірилізації.

У період статевого дозрівання спостерігаються прояви гіпергонадотропного гіпогонадизму. Під впливом надлишку лютеїнізуючого гормона і тестостерону можуть розвинутися полікістозні яєчники, первинна аменорея, вірилізм, остеопороз. Зростання підвищене.

Лабораторні дані. У період статевого дозрівання в сироватці крові висока концентрація гонадотропінів і низька концентрація естрадіолу.

Лікування: циклічно естрадіол і прогестини.

МОНІТОРИНГ ТЕРАПІЇ ВДКН

Спостереження за пацієнтами починається з моменту встановлення діагнозу та триває протягом всього життя, передбачає проведення регулярних медичних оглядів, лабораторних та інструментальних обстежень і при необхідності – консультацій суміжних спеціалістів для виявлення ризиків чи ознак прогресування захворювання та надання медичної, психологічної допомоги.

Метою спостереження є своєчасне виявлення загострень чи ускладнення хвороби. Це дозволить підтримувати ремісію та якість життя пацієнта з ВДКН.

Хворим на ВДКН рекомендовано вести здоровий спосіб життя для підтримки нормальної маси тіла в межах середніх значень для даної статі та віку. Після досягнення 2 років життя рекомендовано визначати кістковий вік один раз на рік. Хлопчикам із класичною формою ВДКН рекомендовано періодичне проведення УЗД яєчок. Дівчаткам забезпечити регулярне обстеження у гінеколога.

Батькам дітей із вродженою гіперплазією наднирників рекомендовано отримати знання щодо профілактики наднирникової недостатності. При настанні сексуальної активності оговорити питання контрацепції, фертильності та планування родини.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. В який час доби в нормі є найвищі показники кортизолу в крові при дослідженні?

A. О 6–7 год ранку. *D. О 20–22 год.*
B. О 10–12 год. *E. О 14–16 год.*
C. О 16–18 год.

2. Замісною терапією вродженої гіперплазії надниркових залоз препаратів вибору у дітей є:

A. Преднізолон. *C. Гідрокортизон.* *E. Вітамін А.*
B. Інсулін. *D. Дексаметазон.*

3. Із яким геном пов'язана мутація при недостатності 21-гідроксилази?

A. CYP17-альфа. *C. CYP11A1.* *E. CYP21.*
B. CYP11B2. *D. HSD2.*

4. При недостатності кори надниркових залоз у пацієнтів найчастіше рівень цукру:

A. Знаходиться в межах фізіологічної норми.
B. Схильність до гіпоглікемії.
C. Визначається порушення толерантності до глюкози.
D. Порушення глікемії натще.
E. Гіперглікемія.

5. На етапі підбору дози мінералокортикоїдів у дітей при сільутратній формі ВДКН слід:

A. Обмежити вживання солі в харчовому раціоні.
B. Обмежити вживання цукру.
C. Збільшити вживання цукру.
D. Збільшити калієвмісні продукти.
E. Збільшити вживання солі в харчовому раціоні.

6. Для встановлення діагнозу ВДКН найчастіше використовують визначення:

A. Прогестерону.
B. 17α-гідроксипрогестерону.
C. Інсуліну.
D. ТТГ.
E. ЛГ.

7. Лабораторні ознаки недостатності 21-гідроксилази:

A. Підвищений рівень11-дезоксикортикостерону.
B. Підвищений рівень17-гідроксипрогестерону.
C. Низький рівень дегідроепіандростерону-сульфату.
D. Низький рівень11-дезоксикортикостерону.
E. Низький рівень 17-гідроксипрогестерону.

8. Клінічними ознаками 21-гідроксилазної недостатності у дітей є:

A. Затримка статевого розвитку.
B. Низькорослість.
C. Передчасний статевий розвиток.
D. Справжній гермафродитизм.
E. Відставання кісткового віку.

9. Лабораторними проявами 11-бета-гідроксилазної недостатності є:

A. Знижений рівень 11-дезоксикортизолу крові.
B. Знижений рівень АКТГ.
C. Підвищення активності реніну плазми.
D. Підвищений рівень 11-дезоксикортизолу крові.
E. Низький рівень 17-гідроксипрогестерону.

10. О котрій годині краще призначати вечірнє приймання глюкокортикоїдів із дефіцитом 21-гідроксилази у дітей?

A. До 18 год вечора.
B. До 20 год вечора.
C. О 21–22 год.
D. До 19 год вечора.
E. Після 23 год вечора.

Відповіді до тестових завдань

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	C	E	B	E	B	B	C	D	C

СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. На третю добу після народження у малюка з'явились блювання, пронос, ознаки дегідратації, гіподинамія, порушення серцевого ритму і дихання. При огляді стан дитини важкий, шкіра суха, зморщена, виражений мармуровий малюнок, акроціаноз. Рефлекси значно послаблені. Втрата маси тіла 12 %. Посилюються ознаки ексикозу. Цукор крові – 1,5 ммоль/л, K^+ – 5,91 ммоль/л, Na^+ – 118,0 ммоль/л. Кортизол крові (експрес-метод – 11 мкг/100 мл. На ЕКГ – ознаки гіперкалійгестії. Встановіть попередній діагноз :

Відповідь: гостра недостатність кори надниркових залоз.

2. У дівчинки 5 років зріст – 129 см. Скарги матері на передчасний статевий розвиток у вигляді "adrenarche". Об'єктивно: гіпертрофія клітора, урогенітальний синус. Рентген-вік – 9 років. Лабораторні дослідження крові: ЛГ – 0,08 МОд/мл, ФСГ – 0,81 МОд/мл, естрадіол – 9 пг/мл, пролактин – 10 нг/мл, ТТГ – 1,7 мкОД/мл, 17-ОНР – 95 нг/мл. Статевий хроматин – 23 %. Каріотип – 46XX. Про яку патологію можна сказати у даному випадку?

Відповідь: ВДКН, вірильна форма, 21-гідроксилазна недостатність.

3. Дівчинці 1,5 міс. Скарги на часте блювання незалежно від прийому їжі, втрата маси тіла, слабкість. Хворіє понад 2 тиж. Народилася з вагою 3 400 г. Теперішня вага – 2 900 г. Шкіра бліда, підшкірна клітковина відсутня. Пенісоподібний клітор. Тони серця послаблені, тахікардія. Калій крові – 9,6 ммоль/л, натрій – 87 ммоль/л. Який найбільш вірогідний діагноз? Які дослідження варто провести для встановлення діагнозу?

Відповідь: 1. Вроджена гіперплазія кори надниркових залоз.

2. Визначення рівня 17 ОНР прогестерону, кортизолу крові, каріотип.

4. До стаціонару надійшов хлопчик 2 міс. Скарги: відмова від їжі, блювання, млявість. Напередодні лікувався в інфекційному відділенні з приводу кишкової інфекції, яка перебігала без підвищення температури. Відомо, що дитина від третьої вагітності, треті пологи. Перші два хлопчики померли від кишкової інфекції у віці 1 міс.

При огляді виражені ознаки дегідратації, гіперпігментація шкірних покривів, значна гіпотонія м'язів. Зовнішні статеві органи сформовано за чоловічим типом, яєчники в калитці не визначаються. Який імовірно діагноз? Яка тактика лікаря?

Відповідь: 1. Вроджена гіперплазія кори наднирників.

2. Госпіталізація до відділення інтенсивної терапії та реанімації, визначення електролітів крові, активність реніну, 17 ОНР прогестерону.

5. Хлопчик 11 років перебуває на обліку в ендокринолога та педіатра з діагнозом "вроджена дисфункція кори наднирників, сільутратна форма". Отримує замісну терапію глюкокортикоїдами та мінералокортикоїдами. Звернувся до педіатра зі скаргами на нежить, кашель, підвищення температури тіла до 38,7 °С. Хворіє першу добу. Які дії лікаря педіатра?

Відповідь: 1. Призначити симптоматичне лікування ГРВІ.

2. Для профілактики наднирникової недостатності необхідно збільшити дозу глюкокортикоїдів та мінералокортикоїдів у 2 рази на момент хвороби з подальшим поступовим зниженням дози 1 раз на 3 дні.

ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА

1. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision) Clin Pediatr Endocrinol. 2022;31(3):116-143. DOI: 10.1297/cpe.2022-0009. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35928387; PMCID: PMC9297175

2. From knowing nothing to knowing what, how and now : parents' experiences of caring for their children with congenital adrenal hyperplasia / T. Lundberg, A. Lindström, K. Roen, P. Hegarty. J Pediatr Psychol. 2017;42(5):520–529.

3. Neonatal 17-hydroxyprogesterone levels adjusted according to age at sample collection and birthweight improve the efficacy of congenital adrenal hyperplasia newborn screening / G.Y. Hayashi, D. F. Carvalho, M. C. deMiranda et al. Clin Endocrinol (Oxf). 2017;86(4):480–487.

4. Quantitative brain MRI in congenital adrenal hyperplasia : in vivo assessment of the cognitive and structural impact of steroid hormones / E. A. Webb, L. Elliott, D. Carlin et al. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103(4):1330–1341.

5. Клінічна педіатрія : підручник / [В. М. Дудник, І. І. Андрікевич, Г. І. Мантак та ін.] ; за ред. В. М. Дудника. Вінниця : Нова Книга, 2021. 648 с. ISBN: 978-966-382-889-3.

6. Congenital Adrenal Hyperplasia in Children : A Pilot Study of Steroid Hormones Expressed as Sex- and Age-Related Standard Deviation Scores / C. S. Clausena, M. L. Ljubicica, K. M .Maina et al. Horm Res Paediatr 2020; 93 (4):226–238. www.karger.com/hrp doi: 10.1159/0005090.

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

8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 липня 2014 р. № 527 "Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності", зареєстрований у Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 р. за № 959/25736.

9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 01 жовтня 2021 р. № 2142 "Про забезпечення розширеного неонатального скринінгу в Україні", зареєстрований у Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2021 р. за № 1403/37025.

10. Педіатрія : у 3-х т. Том 3 : підручник для студ. вищих мед. навч. закладів IV рівня акред. / [Є. Я. Артеменко, О. М. Бабаджанян, О. Ю. Белоусова та ін. ; за ред. О. В. Катілова, А. В. Варзаря, А. Валіуліса, Д. В. Дмитрієва]. Вінниця : Нова книга, 2023. 544 с.

11. Педіатрія (неонатологія, гематологія, ендокринологія) : навч.-метод. посіб. / за ред. О. П. Волосовця. Київ : Медпринт, 2023. 432 с.

12. Довідник з клінічної ендокринології / за ред. М. Д. Тронька, О. В. Большової. Київ : Видавничий дім Медкнига, 2020. 368 с.

13. Основи педіатрії за Нельсоном : у 2 т. / Карен Дж. Маркданте, Роберт М. Клігман; переклад 8-го англ. вид. ; наук. редактори перекладу В. С. Березенко, Т. В. Починок. Київ : ВСВ "Медицина", 2019. Т. 2. 426 с. ISBN 978-617-750-780-3.

14. Хвороби ендокринної системи в Україні та надання спеціалізованої допомоги педіатричним пацієнтам у 2021 році / Зелінська Н. Б. та ін. Український журнал дитячої ендокринології 2022. № 1–2. С. 6–16.

15. Nelson Textbook of Pediatrics, 2-volume set, 21th edition. By Robert M. Kliegman, Bonita F. Stanton, Joseph St. Geme and Nina F. Schor. Philadelphia, PA: Elsevier Inc., 2020. 4264 p. (P. 2876–2889, 2922–2929, 2997–3001, 3049–3052).

Навчальне видання

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ У ДІТЕЙ

Методичні вказівки
для здобувачів вищої освіти 5–6-х курсів
за спеціальностями "Медицина" та "Педіатрія",
лікарів-інтернів, лікарів-педіатрів, лікарів-ендокринологів,
лікарів загальної практики – сімейної медицини

Упорядники Гончарь Маргарита Олександрівна
Рибка Олена Сергіївна
Омельченко Олена Володимирівна
Черненко Лариса Миколаївна

Відповідальна за випуск О. С. Рибка

Редактор, коректор Н. І. Дубська
Комп'ютерна верстка О.Ю. Лавриненко

Формат А5. Ум. друк. арк. 1,3. Зам. № 25-80.

Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com, vid.redact@knmu.edu.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.