

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК АДРЕНОГЕНІТАЛЬНОГО СИНДРОМУ

Ерохович В.М., Бобрик М.І

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м.Київ, Україна

У статті описано клінічний випадок адреногенітального синдрому (АГС) в дитини, дослідження гормонального та соматичного стану якої сприяло правильному лікуванню та вирішенню юридичних аспектів щодо подальшого життя шляхом законної зміни статі. При народженні дитина зареєстрована в чоловічій статі. У віці 17 днів госпіталізована у зв'язку з кризою наднирничкової недостатності, обстежена: проявлялися ознаки гіперкортицизму місяцеподібним обличчям, наявна неправильна будова зовнішніх статевих органів, ступінь вірилізації по Прадеру – ЙЙЙ. Поставлений діагноз: Вроджена дисфункція кори наднирників, сільвтрачаюча форма. Каріотип 46, XX. Основний показник скринінгового обстеження на АГС: 17-оксипрогестерон (17-ОПГ) 25,50 нг/мл (30.09.2016) при референтному значенні 0.23-0.75 нг/мл. Патогенетична терапія розпочата в стаціонарі препаратами груп глюкокортикоїдів – кортеф в дозі 7,5 мг на добу та мінералокортикоїдів – кортинеф 0,01мг на добу. Рівень 17-ОПГ знизився до 5,15 нг/мл (14.10.2016). Лабораторні показники функціонального стану наднирничкових залоз також змінилися. Водно-електролітний баланс відновлено. За результатами ультразвукового дослідження області малого таза візуалізувалися внутрішні статеві органи за жіночим типом.

За висновком консилиуму лікарів, подальший план лікування полягає у замісній гормональній терапії, корекції водно-електролітного балансу та коригуючій пластиці зовнішніх статевих органів у плановому порядку. Рекомендована зміна громадянської статі на жіночу (за письмовою згодою батьків).

Ключові слова: вроджена дисфункція кори наднирничкових залоз, 17-оксипрогестерон, кортизол, мінералокортикоїди.

Вступ. Серед ендокринних захворювань у дорослих людей, дітей, а особливо раннього віку, клінічне значення має адреногенітальний синдром. Рання діагностика, правильна і вчасна терапевтична тактика сприяють наступному повноцінному фізичному і нервово-психічному розвитку цих хворих. Актуальність доповнюється потребою вирішення юридичних аспектів у лікуванні АГС та подальшій реабілітації пацієнтів.

Адреногенітальний синдром (вроджена дисфункція кори наднирників) (ВДКН) – група спадкових захворювань, що виникають внаслідок дефекту ферментів, які приймають участь в утворенні гормонів надниркових залоз.

В патогенезі АГС основну роль відіграє порушення біосинтезу стероїдних гормонів. Основні ферменти, дефекти яких спричинюють ВДКН: 21-гідроксилаза, 11 β -гідроксилаза, 17 α -гідроксилаза, 3 β -гідроксистероїддегідрогеназа, StAR – протеїн (20,22-десмолаза). Всі варіанти цих порушень наслідуються за аутосомно-рецесивним типом. Порушення біосинтезу кортизолу призводить до підвищення адренокортикотропного гормону, вторинно – до збільшення продукції андрогенів, в кінцевому результаті призводить до вірилізації.

Залежно від збереженої активності певного ферменту й клінічних проявів, розрізняють 3 форми: проста вірильна (вроджена (класична) і пізня (пубертатна, некласична), сільвтрачаюча та гіпертензивна (вроджена (класична) і пізня (некласична)).

Основний метод ранньої діагностики АГС – це скринінг у пологовому будинку, який ґрунтується на визначенні рівня 17-оксипрогестерону (17-ОПГ) у сухих плямах крові флюорометричним методом за допомогою стандартного тест-набору.

Взяття зразків крові у новонароджених для скринінгу здійснюється у пологовому будинку або у відділеннях патології новонароджених на 3–5 добу після народження, у хворих та передчасно народжених дітей проводиться на 7–8 добу життя. Двократне взяття зразка крові проводиться: у недоношених дітей – повторне дослідження при досягненні 36 тижнів гестаційного віку; у хворих дітей, які тривало перебувають на стаціонарному лікуванні, – у віці 1 місяць.

Результат у доношених новонароджених вважається позитивним, якщо при двократному тестуванні зразка рівень 17-ОПГ ≥ 20 нг/мл, у недоношених дітей – позитивний при рівні 17-ОПГ: у терміні 23–32 тижні гестації ≥ 65 нг/мл; у терміні 33–36 тижнів гестації ≥ 40 нг/мл.

Зміст. У даному клінічному випадку описується дитина, яка має важкі прояви адреногенітального синдрому. При народженні зареєстрована в чоловічій статі. Завдяки скринінгу в пологовому будинку виявили рівень проміжного продукту синтезу кортизолу – 17-ОПГ, який дорівнював 25,50 нг/мл (30.09.2016), провели подальше обстеження в ендокринологічному відділенні: маса – 6,1 кг; зріст – 58 см; ІМТ – 14,3 мг/м² проявлялися ознаки гіперкортицизму місяцеподібним обличчям, наявний візуаль-

ний дизморфний дефект зовнішніх статевих органів, ступінь вірилізації по Прадеру – ЙІЙ. У віці 17 днів дитина госпіталізована у зв'язку з кризою наднирничкової недостатності, обстежена; був поставлений діагноз: Вроджена дисфункція кори наднирників, сільвтрачаюча форма. Каріотип 46, XX.

Зазвичай ознаки при сільвтрачаючій формі захворювання проявляються з перших годин і днів після народження: спочатку відмічаються й прогресують ознаки гіперкаліємії (тахікардія, іноді брадикардія, порушення серцевого ритму), а через декілька днів розвиваються ознаки гіпонатріємії й гіпернатріурії внаслідок дефіциту альдостерону: зригування, блювання, діарея, сильний біль у животі. Надалі розвивається ознаки зневоднення, тяжкого ексікозу й значної втрати маси тіла та наростають симптоми гострої недостатності кори надниркових залоз: знижується артеріальний тиск, порушується мікроциркуляція (мармуровість і ціаноз шкіри), виражена адинамія, серцево-судинний колапс, кардіогенний шок. При огляді звертає на себе увагу неправильна будова зовнішніх статевих органів у дівчаток – ознаки вірилізації (за Прадером 1–5-го ступеня), а в хлопчиків – макроренітосомія, пігментація зовнішніх статевих органів. Часто у таких хворих трапляється гіперпігментація шкіри.

Результати розширеного гормонального дослідження даного клінічного випадку наведено в діаграмах.

Аналіз результатів. Основний скринінговий показник (17-оксипрогестерон) перебільшує верхню межу вікової норми у 35 разів (рис. 1), дегідроепіандростерон-сульфат (DHEA-S) – маркер продукції андрогенів наднирниками, – входить у межі референтних значень (рис. 2); чоловічі статеві гормони – тестостерон загальний (рис. 4) та у вільному стані (рис. 3) перевищують у 5,9 та 17,2 рази відповідно найбільші допустимі значення. Зростання тестостерону відбувається внаслідок надмірної секреції адренокортикотропного гормону (перевищує у 2,43 рази) (рис. 5).

Особливу увагу звертає парадоксально підвищений рівень кортизолу в 3 рази (рис. 7). Адаже при АГС цей природний глюкокортикоїд, – зазвичай знижений. В даному випадку відбувся піковий викид дефіцитного пулу гормону частиною клітин кори надниркових залоз. Цьому посприяв викид адреналіну у відповідь на виснаження організму внаслідок вибіркового гормонального дефіциту. Оскільки кортизол, як і адреналін, є «стресовим» гормоном, тому, щоб «захистити» організм, клітини кори наднирників синтезували максимальну залишкову кількість кортизолу.

Патогенетична терапія розпочата в стаціонарі препаратами груп глюкокортикоїдів – кортеф в дозі 7,5 мг на добу (25,8 мг/м²) та мінералокортикоїдів – кортинеф 0,01 мг на добу.

Отже, після 2-х тижнів гормональної замісної терапії результати аналізів набули іншого напрямку. Рівень DHEA-S залишився в межах норми. Для диференційної діагностики та оцінки більш розширеного гормонального стану організму дослідили показники гормонів щитовидної залози, які не мали межових відхилень. Рівень 17-ОНП порівняно з вихідними значеннями знизився до 5,15 нг/мл. Простежуємо зменшення кількості тестостерону, проте – зростання естрадіолу, який відповідає за розвиток жіночих вторинних статевих ознак, що призвело до значної вірилізації (рис. 6). Кортизолу в крові – дефіцит, що є типовим для АГС внаслідок порушення синтезу стероїдних гормонів.

В біохімічному аналізі крові залишалися прояви водно-електролітного дисбалансу: гіперкаліємія (6,0 ммоль/л) та гіпонатріємія (134 ммоль/л). Проводилася корекція кристалідами розчинами.

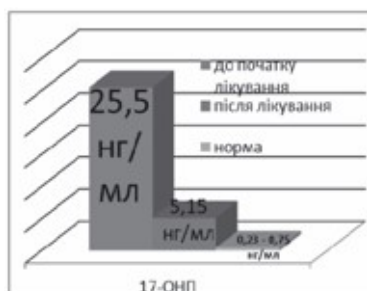


Рис. 1.

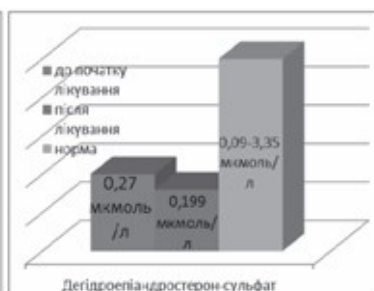


Рис. 2.

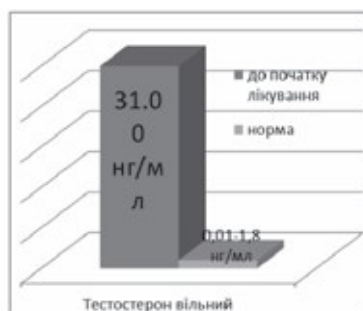


Рис. 3.

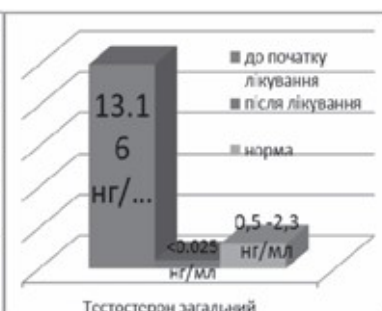


Рис. 4.

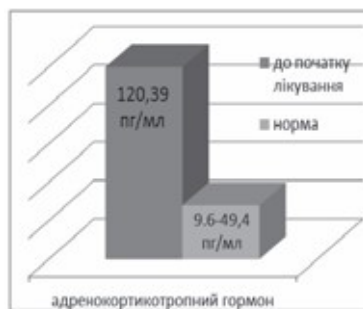


Рис. 5.

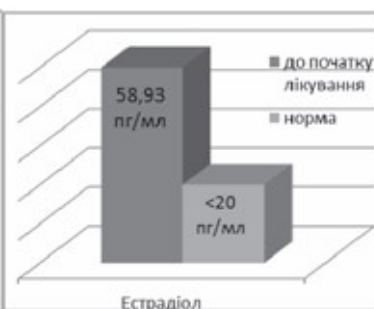


Рис. 6.

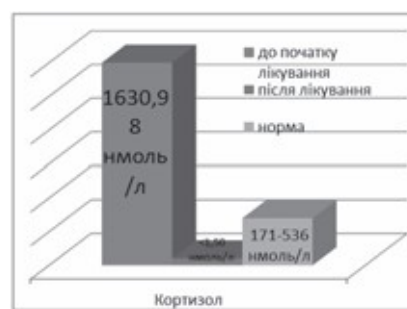


Рис. 7.

Досягнувши субкомпенсації стану хлопчика, обстежили область малого таза шляхом ультразвукового дослідження, за результатами якого візуалізувалися жіночі внутрішні статеві органи звичайної структури, розмірів, без видимих ехоструктурних змін.

При УЗД наднирників патології не виявлено: розташовані типово, звичайної ехоструктури, розміри: правий 10×8,5 мм, лівий – 11×7 мм.

Були проведені консультації суміжних спеціалістів (генетика та гінеколога) діагноз був підтверджений та доповнений: Порушення статевого диференціювання, 46 XX. Вроджена дисфункція кори наднирників, сільвтрачаюча форма. Медикаментозно компенсована. Ступінь вірилізації по Прадеру III.

За рішенням консилиуму, який був скликаний у складі головного лікаря, головного дитячого ендокринолога МОЗ України, завідуючого відділенням ендокринології (лікуючого лікаря), завідуючого відділенням гінекології, та генетика-ендокринолога, ухвалено та винесено такі рекомендації: лікування згідно до протоколу, зміна громадянської статі з чоловічої на жіночу (за письмовою згодою батьків), коригуюча пластика внутрішніх статевих органів у плановому порядку.

Після досягнення компенсації загального стану організму дитина була виписана додому з наступними рекомендаціями.

- Замісна гормональна терапія: 1) кортеф (гідрокортизон) у дозі 5 мг/д (17,2 мг/м²): 2,5 мг в 6-7:00 (після ранішнього годування) та 2,5 мг в 22-23:00 (після вечірнього годування). Корттеф являється препаратом вибору при дефіциті гормонів кори наднирників; 2) кортинеф 0,05 мг/д ×2 рази (вранці і ввечері після їжі відповідно). Кортинеф – синтетичний аналог гормону кортизолу, похідний гідрокортизону, володіє високою мінералокортикоїдною активністю. Посилює зворотну реабсорбцію Натрію і води в ниркових каналах, а також збільшує виділення Калію та іонів водню. Збільшення об'єму позаклітинної рідини і затримка Натрію в організмі призводять до підвищення артеріального тиску.
- Поїти фізіологічним розчином між годуваннями, щоб компенсувати водно-електролітний баланс;
- контроль 17-оксипрогестерону, Калію, Натрію через 1 місяць для корекції дози глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів;
- планові щеплення після 1 року в стані декомпенсації: за 2 дні до щеплення – антигістамінні (кларитин), в день щеплення – в/м супрастин, після – 3-4 дні – повторний прийом кларитину. В день щеплення дозу кортефа збільшити у 2 рази;
- при підвищенні температури тіла >38 С, появі рвоти – перевод до 5-10 мг/кг/д в 2-3 ін'єкції гормонів (солу-кортеф);
- планова госпіталізація через 1 рік для вирішення про терміни фемінізуючої пластики. Хірургічне оперативне втручання проходить в 2 етапи: 1 етап:

клітеректомія і формування малих статевих губ (до 2-х років); 2 етап: інтройтопластика (з 10-12 років) – формування входу в піхву.

Висновки. Особливістю розглянутого клінічного випадку є початковий парадоксально високий рівень кортизолу, який був синтезований клітинами кори наднирників у відповідь на декомпенсацію організму внаслідок глибокого гормонального дефіциту та впливу адреналіну на подібний «стресовий» стан організму. Діагноз верифікований збільшенням понад референтні величини 17-оксипрогестерону, концентрації статевих гормонів та гормонів кори наднирників. Скільки ВДКН є хворобою розповсюдженою, потенційно летальною та має високо специфічний і чутливий маркер функціональної діагностики – 17-оксипрогестерон, вона відповідає умовам включення до програми неонатального скринінгу. Саме неонатальний скринінг у пологовому будинку сприяв вчасному та оптимальному лікуванню з компенсацією стану організму на ранніх етапах захворювання. Сенса скринінгу полягає у ранньому (доклінічному) виявленні патологічних станів, коли їх ознаки ще не виявляються.

Сільвтрачаюча форма є важким проявом вродженої дисфункції кори наднирників, що потребує довічної терапії.

Також до особливостей даного випадку належить потреба пацієнта у зміні громадянської статі, вирішення юридичних аспектів щодо законності цих питань, а також з приводу зміни персональної паспортної документації, що потребує додатково консультації юриста.

Рання діагностика, оптимальне лікування, підтримка гормонального та електролітного балансу, а також корекція соматичного стану з допомогою пластичної хірургії зовнішніх статевих органів дозволить компенсувати важкий стан даного пацієнта.

Конфлікт інтересів. Немає конфлікту інтересів, який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження.

REFERENCES

1. Bodnar P.M., Bekh P.O., Mykhalchyshyn G.P. // *Endocrinology*. – 2016. – Part 6.4. Congenital dysfunction of adrenal cortex. – P.262-278
2. *Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, Suppl. 9. – P. 4133-4160
3. Зелінська, Н. Б., Погадаєва, Н. Л., Глоба, С. В., Ніфонтова, Л. В., & Орлова, Т. О. (2013). Проблеми неонатального скринінгу на вроджену гіперплазію кори надниркових залоз. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*, (2 (43)), 71-77.
4. Pishak, V. P., & Ryznychuk, M. O. (2017). Adrenogenital syndrome: molecular mechanisms of development. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY*, 13(2), 195-202.
5. *Уроджена дисфункція кори надниркових залоз: Метод. рекомендації / НДІ ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренко АМН України.* – К., 2010. – 31 с.
6. Finkelstein Gabriela P., Chen Wuyan, Mehta Sneha P. *Comprehensive Genetic Analysis of 182 Unrelated Families with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency* // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96, №1. – P.161-172.
7. <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z0604-12>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АДРЕНОГЕНИТАЛЬНОГО СИНДРОМА

Ерохович В.М., Бобрик М.И.

*Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев, Украина*

У статье описано клинический случай адреногенитального синдрома (АГС) у ребенка, исследования гормонального и соматического состояния которого способствовало правильному лечению и решению юридических аспектов у дальнейшей жизни путем законной смены пола. С рождения ребенок зарегистрирован в мужском поле. В возрасте 17 дней госпитализирован в связи с кризом надпочечниковой недостаточности, обследован: проявлялись признаки гиперкортицизма лунообразным лицом, имеется неправильное строение наружных половых органов, – степень вирилизации по Прадеру – III. Поставлен диагноз: Врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма. Кариотип 46, XX. Основной показатель скринингового обследования на АГС: 17-оксипрогестерон (17-ОНП) 25,50 нг / мл (30.09.2016) при референтных значениях 0.23-0.75 нг / мл. Патогенетическая терапия начата в стационаре препаратами групп глюкокортикоидов – кортеф в дозе 7,5 мг в сутки и минералокортикоидов – кортинефф 0,01 мг в сутки. Уровень 17-ОНП снизился к 5,15 нг / мл (14.10.2016). Лабораторные показатели функционального состояния надпочечников также изменились. Водно-электролитный баланс восстановлен. По результатам ультразвукового исследования области малого таза визуализировались женские внутренние половые органы.

По заключению консилиума врачей, дальнейший план лечения заключался в заместительной гормональной терапии, коррекции водно-электролитного баланса и корректирующей пластике наружных половых органов в плановом порядке. Рекомендовано изменение гражданского пола на женский (с письменного согласия родителей).

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, 17-оксипрогестерон, кортизол, глюкокортикоиды.

CLINICAL CASE ADRENOGENITAL SYNDROME

V.M. Yerokhovych, M.I. Bobryk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article describes clinical case Adrenogenital syndrome in child study hormonal and physical state which facilitated the correct treatment and solving legal issues for further life through legal sex change. At birth, the child is registered in the male sex. At the age of 17 days hospitalized due to the crisis adrenal insufficiency examined, manifested signs hypercorticism moon face, available malformation of the external genitalia – the degree of virilization in Prader – III. Diagnosed with congenital adrenal dysfunction, salt-losing form. Karyotype 46, XX. The main indicator of Adrenogenital syndrome screening on 17-oxiprogesterona 25.50 ng / ml (30.09.2016) at the reference sense 0.23-0.75 ng / mL. Pathogenetic therapy initiated in hospital preparations of glucocorticoids – kortef 7.5 mg per day and mineralocorticoid – kortyneff 0.01 mg per day. The level of 17-OHP decreased to 5.15 ng / ml (10/14/2016). Laboratory findings functional state of adrenal glands also changed. Fluid and electrolyte balance restored. The results of ultrasound pelvic area: displays internal female sex organs.

According to the medical consultation, further treatment plan consisted of hormone replacement therapy, correction fluid and electrolyte balance and corrective plastic external genitalia routinely. The recommended change to female sex civil (with written consent of parents).

Key words: congenital adrenal dysfunction, 17-oxiprogesterona, cortisol, glucocorticoids.