

О.В. Большова, д.м.н., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Сільвтрачаючий синдром при вродженій дисфункції кори надниркових залоз

Вроджена дисфункція кори надниркових залоз (ВДКН) (аденогенітальний синдром, вроджена гіперплазія кори надниркових залоз) – це група гетерогенних спадкових захворювань, в основі яких лежить первинне порушення стероїдогенезу в кірковій речовині надниркових залоз, що призводить до різноманітних метаболічних розладів і найчастіше виявляється клінічними проявами зміни темпів і характеру статевого дозрівання та порушенням росту. ВДКН – найчастіша патологія надниркових залоз у дитячому віці. Майже 90% випадків припадає на класичну недостатність 21-гідроксилази, що, за даними неонатальних скринінгів, зустрічається в одного на 10-15 тис. живонароджених, у той час як частота гетерозиготних носіїв мутантного алеля гена 21-гідроксилази становить 1:55 (A. Wedell, 2011). Інші форми ВДКН трапляються значно рідше. Патологія спостерігається однаково часто у хлопчиків і дівчаток (A.H. Тюльпаков, 2000).

Етіологія

ВДКН – генетично зумовлена патологія з аутосомно-рецесивним типом спадковості. Хворіють тільки гомозиготні індивідууми. В основі ферментативних порушень лежать дефекти генів, які кодують той чи інший фермент біосинтезу стероїдів (M.I. New, 2011).

Патогенез

Головна ланка патогенезу всіх форм ВДКН – порушення синтезу кортизолу. Постійний дефіцит кортизолу за принципом зворотного зв'язку стимулює секрецію аденокортикотропного гормону (АКТГ), що призводить до посилення стероїдогенезу і служить причиною гіперплазії кори надниркових залоз. При цьому зростає рівень не тільки тих стероїдів, які утворюються на етапах, що передують заблокованому, а й тих, шлях синтезу яких минає заблокований ферментативний рівень.

Секреція кортикотропіну і кортикостероїдів у плода починається на третьому місяці внутрішньоутробного життя, у ці самі терміни починають формуватися зовнішні статеві органи, тому захворювання починає розвиватися ще в антенатальному періоді, тобто є вродженим. При багатьох формах ВДКН посилюється секреція надниркових андрогенів, що призводить до вірилізації хворих.

Виділяють п'ять форм уродженої дисфункції кори надниркових залоз:

- ліпоїдна гіперплазія кори надниркових залоз (дефект StAR-протеїну P450scc, рідше – дефіцит 20,22-десмолази, StAR-ген);
- ВДНК, зумовлена дефіцитом 3β-гідроксистероїддегідрогенази (3β-HSD) (дефект 3β-HSD2);
- ВДНК, зумовлена дефіцитом 17α-гідроксилази/17,20-ліази P450c17 (CYP17);
- ВДНК, зумовлена дефіцитом 21-гідроксилази P450c21 (CYP21);
- ВДНК, зумовлена дефіцитом 11-β-гідроксилази P450c11 (CYP11B1).

Сільвтрачаючий синдром зустрічається при трьох формах ВДКН: дефіциті 21-гідроксилази, ліпоїдній гіперплазії надниркових залоз (синдром Прадера) і дефіциті 3β-гідроксистероїддегідрогенази.

Недостатність 21-гідроксилази

Недостатність 21-гідроксилази – одна з найчастіших форм порушення стероїдогенезу. Частота захворювання залежить від популяційних особливостей і становить від 1:10000 до 1:18000 новонароджених.

Дефект 21-гідроксилази зумовлений численними мутаціями гена CYP21. Останнім часом знайдено певну кореляцію між видом мутації та клінічним варіантом і перебігом захворювання. Дефект гена або великі його конверсії призводять до тяжких форм захворювання із сільвтрачаючим компонентом.

Крапкові мутації гена, як правило, призводять до втрати приблизно 50% активності ферменту і проявляються простою вірильною формою або неklasичним варіантом захворювання. Однак з'явилися дослідження, які вказують на відсутність чітких кореляцій між каріотипом і генотипом (V. Anastasovska, M. Kosova, 2010).

Класична форма: сільвтрачаюча форма (у більшості хворих), пре- та постнатальна вірилізація.

Неklasична форма: передчасне аденоархе, дисменорея, гірсутизм, акне, безпліддя.

Клінічна картина класичної форми

Класичний варіант недостатності 21-гідроксилази призводить до розвитку захворювання у внутрішньоутробному періоді, яке проявляється гіперплазією надниркових залоз і за рахунок великої кількості андрогенів порушенням статевого розвитку хворих. Тому вже при народженні дитини захворювання проявляється гіперандрогенізацією у хлопчиків і хибним жіночим гермафродитизмом у дівчаток (від помірної гіпертрофії клітора з утворенням урогенітального синуса до повної інверсії статі). З приводу цього часто таких дітей жіночої статі помилково реєструють і виховують як хлопчиків.

Після народження симптоми гіперандрогенізації прогресують. Статевий розвиток пришвидшується: у хлопчиків – за ізосексуальним типом, у дівчаток – за гетеросексуальним, але при цьому матка інфантильна, молочні залози не розвиваються, у подальшому менструації самостійно не починаються.

Іноді за умов незначної недостатності 21-гідроксилази симптоми гіперандрогенізації у перші роки можуть не проявлятися. Вторинні статеві ознаки починають з'являтися у віці від 2 до 5 років і проявляються статевим оволодінням, у дівчаток додатково гірсутизмом і гіпертрихозом. Під впливом підвищеної кількості андрогенів у дітей грубішає голос, стає лисніючою шкіра через підвищення функції сальних і потових залоз, з'являються множинні комедони й акне.

За рахунок анаболічного ефекту андрогенів виявляється пришвидшення росту дітей, яке починається з першого року життя, але інтенсивніше проявляється у віці 2-3,5 року. За умов пришвидшення лінійного росту ступінь кісткового диференціювання випереджає зріст і паспортний вік хворого, тому епіфізарні зони таких пацієнтів закриваються у 9-11 років і ріст хворого припиняється.

Діти з класичною формою ВДКН при народженні мають більшу довжину тіла, ніж здорові діти, що пояснюють неklасичною гіперандрогенією in utero. Призначення гідрокортизону в адекватній дозі (9-15 мг/м²) уповільнює пришвидшений ріст, і у віці 9 місяців діти мають таку швидкість росту, як у здорових

дітей, а у трирічному віці їх кістковий вік відповідає хронологічному (W. Bonfig та співавт., 2011).

Сільвтрачаючий синдром – глибокий блок 21-гідроксилази, унаслідок чого порушується утворення не тільки кортизолу, а й альдостерону.

Більш ніж у 1/3 хворих з перших днів життя виникає дегідратація з різким посиленням виведення натрію з сечею. Приєднуються відмова від їжі, блювання (часто фонтаном), часті рідкі випороження. Дитина втрачає у масі тіла, стає млявою, байдужою, шкіра набуває сіривато-ціанотичного відтінку, западає тім'ячко, очі. На тлі ексикозу з токсикозом виникає гостра надниркова недостатність: ціаноз шкіри, порушення серцевого ритму, судоми, колапс. При ненаданні відповідної допомоги настає смерть у результаті зневоднення організму, гіперкаліємії та шоку.

Захворювання супроводжується високою летальністю, незважаючи на терапію глюкокортикоїдами. Головною причиною смерті новонароджених є важка надниркова недостатність.

Приблизно 75-80% пацієнтів з ВДКН не продукують достатньої кількості альдостерону для підтримання балансу електролітів (R. Padidela, C.P. Hindmarsh, 2010). Рання діагностика й замісна терапія флудрокортизоном і додавання солі запобігає розвитку сільвтрачаючого кризу. Пацієнти потребують постійного моніторингу артеріального тиску, рівня електролітів плазми і реніну з метою запобігання ускладнень або передозування.

Диференціюють сільвтрачаючу форму з пілороспазмом, пілоростенозом, харчовою токсикоінфекцією, перитонітом, інвагінацією кишечника, вродженими ферментопатіями, деякими видами інтерсексуалізму.

Клінічна картина неklasичної форми

За умов неklasичних форм недостатності 21-гідроксилази зниження рівня цього ферменту коливається в досить широких межах (від 20 до 60%), тому прояви гіперандрогенізації можуть бути варіабельними (S.F. Witchel, R. Azziz, 2010). У дітей з неklasичною формою відсутні симптоми анте- і постнатальної вірилізації. У новонароджених дівчаток зовнішні статеві органи розвинуті правильно, іноді трапляється незначна гіпертрофія клітора, на яку, як правило, не звертають уваги. Перші прояви неklasичної форми захворювання як у хлопчиків, так і в дівчаток можуть проявлятися раннім статевим дозріванням з пришвидшенням фізичного розвитку, але кінцевий зріст цих пацієнтів знижений несуттєво порівняно з очікуваним генетичним зростом.

У дівчаток пубертатного віку і дорослих жінок легка недостатність 21-гідроксилази проявляється гіпертрихозом, інколи – гірсутним синдромом, дисменореєю, склерополікістозом яєчників.



О.В. Большова

Вперше, як правило, діагноз неklasичної форми ставлять пацієнткам, коли вони звертаються до лікаря з приводу первинної аменореї або безпліддя. Однак у 50% жінок з неklasичною формою недостатності 21-гідроксилази репродуктивна функція не порушена.

Діагностика

Головним критерієм діагностики недостатності 21-гідроксилази є значне підвищення рівня 17-оксигідропрогестерону (17-ОНП) у крові, який може перевищувати норму в 10-100 разів. Усім новонародженим дітям, які мають аномальну будову зовнішніх статевих органів з відсутністю яєчок під час пальпації, необхідно визначати рівень 17-ОНП у крові. Слід відмітити, що у недоношених дітей і тих, які перенесли важку пологову травму, рівень 17-ОНП може бути підвищеним за умов відсутності недостатності 21-гідроксилази. У такому випадку потрібне дослідження 17-ОНП у динаміці 2-4 рази з інтервалом 5-7 днів.

За рахунок утворення великої кількості надниркових андрогенів у пацієнтів з недостатністю 21-гідроксилази виявляється високий рівень дегідроепіандростерону (ДГЕА) крові. Вроджена дисфункція кори надниркових залоз проявляється наднирковою недостатністю, тому при гормональному обстеженні відмічається нормальний або знижений рівень кортизолу крові та гіперпродукція АКТГ.

Сільвтрачаючий компонент підтверджується гіперкаліємією, гіпонатріємією і високим рівнем активного реніну у плазмі.

Для проведення диференційної діагностики різних форм інтерсексуалізму специфічною є хоріогонінова проба. Введення хоріогоніну блокує синтез АКТГ з подальшим зниженням продукції глюкокортикоїдів і андрогенів. У відповідь на внутрішньом'язову ін'єкцію хоріогоніну екскреція 17-кетостероїдів знижується у 2 рази, а рівень АКТГ у крові – вдвічі та більше. У здорових і хворих з іншими формами інтерсексуалізму виділення 17-кетостероїдів не змінюється або зростає в 1,5-2 рази. Останнім часом визначення добової екскреції 17-кетостероїдів у сечі, яка за цієї патології підвищена у 5 разів і більше, відійшло на другий план як метод з великим відсотком похибки.

Актуальним залишається проведення дексаметазонової проби з метою диференційної діагностики різних форм ВДКН і пухлин надниркових залоз. У пацієнтів з недостатністю 21-гідроксилази вона є позитивною: добова екскреція 17-кетостероїдів знижується більш ніж у 2 рази.

За умов передчасного статевого розвитку, викликаного гіперандрогенізацією, необхідно провести рентгенографію кистей рук, яка виявляє значне пришвидшення процесів окостеніння і диференціювання скелета.

