

М.С. Бирюкова, О.О. Хижняк, Л.П. Любимова, В.О. Бондаренко, Н.О. Кравчун, І.І. Андрєєв*

РОДИННИЙ ВРОДЖЕНИЙ АДРЕНОГЕНІТАЛЬНИЙ СИНДРОМ

ДУ "Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського АМН України"

*Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної допомоги імені А.І. Мещанінова

Вроджену дисфункцію кори надниркових залоз, або вроджений аденогенітальний синдром (АГС), вперше описав 1886 року Філіпс. Потім, 1905 року, він ще раз повідомив про таких хворих, пов'язавши це захворювання зі змінами функції надниркових залоз (НЗ). 1924 року О.О. Верещинський вперше у вітчизняній літературі описав 12 спостережень цього синдрому. Наразі, за даними різних авторів, розповсюдженість АГС варіює від 1 на 3500-5000 до 1 на 1000-15000 новонароджених [1].

Етіологію АГС визначають генетично обумовлені дефекти у структурі ферментів, що продукуються кірковим шаром НЗ. У більшості випадків (90%) це моногенна мутація, вроджений дефект ферментної системи 21-гідроксилази (перетворення 17-ОН-прогестерону на кортизол), що обумовлює зниження продукції кортизолу. Низький рівень кортизолу у крові за принципом зворотного зв'язку стимулює гіпоталамо-гіпофізарну систему та підвищення секреції АКТГ. У свою чергу, високий рівень АКТГ сприяє гіперплазії кори НЗ — саме тієї зони, де не порушено синтез гормонів, переважно андрогенів. Дефіцит 21-гідроксилази, попри вроджений характер, може проявлятися у різні періоди онтогенезу, а надлишок андрогенів надниркового генезу, справляючи на плід вірилізуючу та анаболічну дію, складає головний патогенетичний механізм, що визначає розвиток усіх клінічних симптомів АГС [2-4].

Виділяють три варіанти дефіциту 21-гідроксилази: дефіцит 21-гідроксилази зі сільвтратним синдромом; проста вірильна форма (неповний дефіцит 21-гідроксилази); неklasична форма (постпубертатна).

Вірильна форма — найчастіша. Гіперпродукція андрогенів, що починається внутрішньо-черевно, призводить до андрогенізації вторинних статевих ознак плода. Натомість попри досить великий клінічний досвід, а також широкі діагностичні можливості у сучасних умовах, у встановленні діагнозу АГС іноді виникають певні

труднощі, надто коли це пов'язано з проявами поєднаної вродженої патології [5].

У даному повідомленні наведено історію хвороби двох пацієнтів з однієї родини (сестри та брата за паспортними даними) з простою формою АГС, які спостерігаються у клініці Інституту проблем ендокринної патології продовж 12 років.

Хвора Р., 23 років, медична сестра, потрапила до клініки вперше у травні 1995 року зі скаргами на первинну аменорею та гірсутизм із діагнозом "вроджений аденогенітальний синдром".

Anamnesis morbi. Даний діагноз було встановлено після народження на підставі наявності гіпертрофованого пенісopodobного клітора. Жіночу стать дитини встановлено у перші місяці життя на підставі даних каріотипування: 46XX, статевий хроматин 12%.

У віці 3 років (1975 р.) в Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України (Київ) проведено кліторектомію, а також вперше розпочато лікування преднізолоном у вікових дозуваннях, що тривало 7 років. На тлі терапії преднізолоном хвора розвивалась у відповідності до віку, проте по досягненні нею 10 років батьки самостійно припинили лікування. На тлі відміни преднізолону впродовж 2-3 років відбувався прискорений лінійний ріст, з'явилося лобкове оволосіння, розвинулась андроїдна будова тіла. За слів хворої, лінійний ріст припинився у віці 13 років. До 23 років пацієнтка до лікарів не зверталась і не лікувалась.

Anamnesis vitae. Хвора народилася від першої нормального перебігу вагітності та пологів у терміні 39-40 тижнів, із масою тіла 3200 г. Вік матері на момент пологів — 22 роки, батька — 30 років. У матері відзначається вроджений гірсутизм, андроїдна будова тіла. Необхідно відзначити, що батько має здорового сина від першого шлюбу. У хворої є молодший брат 19 років, який також народився з гіпертрофова-

ним пенісоподібним клітором, але його стать після народження було визначено як чоловічу (див. далі).

Перенесені раніше захворювання: епід-паротит, вітряна віспа, кір, часті ГРЗ, гайморит.

Об'єктивний огляд. Під час госпіталізації стан хворої задовільний. Пацієнтка низького зросту (148 см), непропорційної будови тіла. Морфотип андрогенний — вкорочені кінцівки відносно тулуба, широкий плечовий пояс, вузький таз. Шкірні покриви смагляві, виражений гірсутизм на нижніх і верхніх кінцівках, животі, по середній лінії груді, по білій лінії живота, гіпоплазія молочних залоз (рис. 1). АТ — 120/70 мм рт. ст., ЧСС — 64-68 ударів за хвилину. Легені, серце — без патології. Живіт під час пальпації не болючий, печінку не збільшено. Хвора контактна, спокійна, інтелект не порушено.

Гінекологічний статус. Зовнішні статеві органи сформовано за жіночим типом, є післяопераційний рубець на місці видаленого клітора. Вхід у піхву вузький, ледь пропускає мізиниця. Довжина піхви за зондом — 9 см, зовнішній отвір уретри відкривається у піхву на відстані 5 см від входу (урогенітальний синус).

Дані додаткового дослідження. Клінічні аналізи крові та сечі без патології. Не виявлено ознак порушення вуглеводного обміну. Дослідження ліпідного спектру крові виявило дисліпопротеїнемію з помірним підвищенням рівня загального холестерину та тригліцеридів у сироватці крові.

Під час гормональних досліджень відзначено нормальні рівні пролактину у сироватці крові (96,8 МОД/л), кортизолу (248,8 нмоль/л), тиреоїдних гормонів (Т₃ — 1,8 нмоль/л; Т₄ — 68 нмоль/л), ТТГ (2,3 мкМО/мл), прогестерону (81,4 нмоль/л) і значно підвищений вміст тестостерону (12 нмоль/л). Біохімічним дослідженням рівня 17-КС у добовій сечі виявлено значне підвищення як сумарних 17-КС (169 мкмоль/добу), так і їх фракцій: 11-ОН-17-КС — 17,94 мкмоль/добу; етіохоланолон — 37,02 мкмоль/добу; андростерон — 32,44 мкмоль/добу; дегідроепіандростерон — 20,43 мкмоль/добу; андростендіон — 2,67 мкмоль/добу. Рівень екскреції 17-ОКС був у межах норми (6,06 мкмоль/добу).

УЗД надниркових залоз: права — 20x11 мм, ліва — 19x10 мм, ехоструктуру не змінено. УЗД внутрішніх органів: печінка, підшлункова залоза, нирки — без патологічних змін.

Пневмопельвіографія: матка звичайної форми, 65x35 мм. Яєчники овоїдної форми: правий — 30x22 мм, лівий — 26x16 мм, нормальної структури. Висновок невропатолога: астено-депресивний синдром.

На підставі даних анамнезу, об'єктивного огляду та результатів додаткових методів обстеження виставлено *діагноз*: вроджений адреногенітальний синдром, проста вірильна форма (несправжній гермафродитизм).

Лікування. Призначено терапію преднізолоном у дозі 10 мг на добу, токоферол. Проведено пластичну операцію зовнішніх статевих органів — розтин промежини по задній спайці довжиною 15 мм із наступним бужуванням піхви розширювачами Гагара до №16, а потім дзеркалами Куско №1 і №2.

Спостереження. Впродовж першого року спостереження хвору тричі обстежено у клініці з метою контролю гормонального статусу та добору оптимальної дози преднізолону. На тлі приймання преднізолону по 5-10 мг на добу екскреція 17-КС нормалізувалася до 50-70 мкмоль/добу.

Через 12 міс. лікування призначено мікрофолін 0,1 мг/добу впродовж 20 днів. Після проведення другого курсу терапії мікрофоліном з'явилася менструальноподібна реакція тривалістю 3-4 дні. Через 8 місяців естрогенотерапії у хворої нормалізувався менструальний цикл, збільшилися молочні залози, стабілізувався та згодом зменшився гірсутизм. Через 2 роки за бажанням хворої проведено стимуляцію овуляції, проте позитивного ефекту не отримано.

Хвора продовжує спостерігатись у поліклініці ІПЕП ім. В.Я. Данилевського. Впродовж останніх років розвинулися супутні захворювання — дисгормональна кардіоміопатія, енцефалопатія мішаного генезу з лікворною гіпертензією, вестибуло-атактичний, астено-невротичний синдроми, з приводу яких вона отримує відповідну терапію.

Хворий Р., бухгалтер, 19 років, вперше госпіталізований до клініки Інституту у серпні 1995 року з діагнозом "вроджений адреногенітальний синдром, гіперплазія надниркових залоз (несправжній гермафродитизм)".

На момент госпіталізації скарги на головний біль, біль у ділянці серця, періодичну тахікардію, підвищення АТ до 150/100 мм рт. ст., біль у ногах, попереку, надто після фізичних навантажень.

Anamnesis morbi. Даний діагноз було встановлено після народження на підставі наявності гіпертрофованого пенісоподібного клітора. Дослідження каріотипу не проводилося. На вигому батьків дитині було встановлено чоловічу стать. Відзначалося порушення статевого розвитку з перших місяців життя: статевий член є гіпертрофованим пенісоподібним клітором із наявністю урогенітального синуса. Сексуальна орієнтація чоловіча, хворий відзначає часті ерекції клітора.

Хворий до 19 років ендокринологом не спостерігався і терапії встановленого АГС не отримав.

Anamnesis vitae. Хворий народився від другої вагітності та пологів у терміні 39-40 тижнів, із масою 3350 г і зростом 53 см. Вагітність і пологи перебігали без особливостей. Вік батьків на момент пологів: матері — 27 років, батькові — 35. Має старшу сестру з вродженим адреногенітальним синдромом (див. вище).

Перенесені раніше захворювання: епідпаротит, часті ГРЗ. У 12 років — травма лицьової частини черепа з переломом кісток носа, у 19 років — забиття попереку.

Об'єктивний огляд. На момент госпіталізації до клініки стан хворого задовільний. Пацієнт низького зросту (153 см), із надмірною вагою (61 кг), непропорційною будовою тіла. Морфотип андрогенний — вкорочення кінцівок відносно тулуба, широкий плечовий пояс, вузький таз. Шкірні покриви смагляві, гіпертрихоз тіла, лиця, кінцівок. Двобічна гінекомастія (рис. 2). АТ — 120/70 мм рт. ст., ЧСС — 64-68 ударів за хвилину. Легені, серце — без патології. Живіт під час пальпації не болючий, печінку не збільшено.



Рис. 1. Хвора Р.



Рис. 2. Хворий Р.

Хворий контактний, спокійний, інтелект не порушено.

Генітальний статус. Ріст волосся на лобку за чоловічим типом. Зовнішні статеві органи сформовано за чоловічим типом: клітор у вигляді статевого члена середніх розмірів із гіпоспадією (у спокійному стані — 4 см). Зовнішній отвір уретри розташовано на 2 см нижче клітора (урогенітальний синус). Скروتподібні великі статеві губи. Яєчка не пальпуються.

Дані додаткового дослідження. Клінічний аналіз крові без патології. Ознаки запального процесу у нирках (за даними клінічних аналізів сечі та аналізу за Нечипоренком). Порушень вуглеводного та ліпідного обмінів не виявлено.

За результатами гормонального дослідження відзначено нормальні рівні пролактину у сироватці крові (11,7 нг/мл), тиреоїдних гормонів (Т₃ — 1,5 нмоль/л; Т₄ — 97 нмоль/л), ТТГ (3,1 мкМО/мл), знижений — кортизолу (48,0 нмоль/л) і значно підвищений вміст прогестерону (28,5 нмоль/л). Рівень тестостерону відповідав нормальним значенням для чоловіків — 16 нмоль/л.

Біохімічне дослідження рівня 17-КС у добовій сечі виявило виражене підвищення як сумарних 17-КС (281,5 мкмоль/добу), так і їх фракцій. Рівень екскреції 17-ОКС був у межах норми (4,82 мкмоль/добу). Проведено малу дексаметазонову пробу, результати якої виявилися позитивними (табл. 1).

УЗД надниркових залоз: права — 20x20 мм, ліва — 17x16 мм, ехоструктуру не змінено. УЗД внутрішніх органів: печінка, підшлункова залоза без патологічних змін. Паренхіма нирок однорідна, у чашково-мисочкових системах є великі кристалічні включення.

УЗД органів малого таза: матка — 68x13x25 мм, яєчники не визначаються.

Пневмопельвіографія: матка — 45x23 мм (гіпоплазія другого ступеня). Яєчники овоїдної форми: правий — 17x23 мм, лівий — 30x20 мм.

Пневмосупраренографія: права надниркова залоза — 25x53 мм, ліва — 40x48 мм. Розміри НЗ відповідають верхній межі вікової норми.

Каріотип: 46XY -80%, 46XX - 20%, 1% хромосомних аберацій.

Консультація генетика проф. О.Я. Гречаниної: з огляду на психосоціальну орієнтацію та юридичну чоловічу стать хворому рекомендова-

Таблиця 1

Рівень екскреції сумарних 17-КС та їх фракцій у хворого Р. до та після проведення малої дексаметазонової проби

Досліджуваний показник (мкмоль/добу)	Перед пробою	Після проби	Норма
Сумарні 17-КС	281,5	46,8	40-82
11-ОН-17-КС	20,82	6,10	3,46-10,92
Етіохоланолон	28,67	9,99	4,85-13,31
Андростерон	48,86	13,88	4,51-13,31
Дегідроепіандростерон	65,52	3,19	2,84-8,32
Адростендіон	2,78	0,59	0,4-4,16

но провести коректуючу операцію з метою маскулізації фенотипу.

Внутрішньовенна контрастна урографія: гіпотонія чашково-мисочкового комплексу та сечоводу праворуч.

Консультація уролога: аномалія розвитку сечостатевої системи, баштоподібний сечовий міхур, обумовлений нефровезикальною обструкцією, двобічний гідроуретер із двобічним гідронефрозом I ступеня, гіпоспадія II ступеня.

Висновок невропатолога: залишкові явища перенесеної черепно-мозкової травми, лікворогіпертензійний синдром.

На підставі даних анамнезу, об'єктивного огляду та результатів додаткових методів обстеження виставлено *діагноз*: вроджений адреногенітальний синдром, проста вірильна форма, дисгенезія гонад.

Лікування. Призначено преднізолон у дозі 10 мг на добу. На тлі терапії стан хворого значно поліпшився, рівень екскреції 17-КС із сечею стабілізувався на показниках 70-80 мкмоль/добу. Натомість з'явилися мізерні кров'янисті виділення з урогенітального синуса (менструальноподібна реакція ендометрія), збільшувалися молочні залози.

З огляду на психосоціальну орієнтацію та юридичну чоловічу стать пацієнта, його каріотип (46XY 80%, 46XX 20%, 1% хромосомних аберацій), появу кров'янистих виділень з урогенітального синуса на тлі приймання преднізолону, а також наявність аномалії розвитку

сечостатевої системи за згодою хворого було прийнято рішення про проведення надпівхової ампутації матки з придатками. Під час операції виявлено гіпопластичну матку 3-го ступеня, рудиментарні маткові труби, гонади. Шийку матки подовжено у вигляді товстого тяжа, що досягає уретри.

Після операції запропоновано лікування преднізолоном у дозі 10 мг на добу та розпочато замісну терапію андрогенами: омнадрен 1,0 внутрішньом'язово 1 раз на місяць курсами по 3 місяці щопівроку.

Спостереження. На тлі терапії преднізолоном та андрогенами хворий відзначив задовільну сексуальну активність. Через 5 місяців по операції проведено пластику зовнішнього отвору уретри та ліквідовано гіпоспадію 2-го ступеня пенісоподібного клітора.

Через 1 рік по операції хворий одружився з жінкою з маленькою дитиною і наразі виховує прийомного сина. Компенсація гормонального, соматичного та неврологічного статусів дозволила хворому вести повноцінне соціальне життя.

Зараз пацієнтові 32 роки, спостерігається амбулаторно у клініці — 1 раз на рік проводиться планове обстеження з метою корекції доз препаратів і лікування супутньої патології.

Наведені клінічні випадки вродженого адреногенітального синдрому у двох дітей з однієї родини, в одного з яких виявлено поєднану генетичну патологію — АГС із дисгенезією гонад,

ще раз підтверджують необхідність вчасного медико-генетичного консультування таких родин і призначення адекватної гормональної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Серов, В.Н. Гинекологическая эндокринология [Текст] / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. — М.: МЕД пресс-информ, 2006. — 528 с.
2. Комиссаренко, И.В. Нарушение функции надпочечников при эндокринных заболеваниях [Текст] / И.В. Комиссаренко, Т.П. Безверхая, Е.А. Беникова [и др.]; под ред. И.В. Комиссаренко. — К.: Здоров'я, 1984. — 240 с.
3. Эндокринология [Текст] / Под ред. Н.Лавина. Пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 1128 с.
4. Йен, С.С.К. Репродуктивная эндокринология. В 2 томах [Текст] / С.С.К. Йен, Р.Б. Джаффе; под ред. С.С.К. Йена. — М.: Медицина. — 1998. — 704 с.
5. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей [Текст] / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 558 с.

РЕЗЮМЕ

**Семейный врожденный
аденогенитальный синдром**
**М.С. Бирюкова, О.О. Хижняк,
Л.П. Любимова, В.А. Бондаренко,
Н.А. Кравчун, И.И. Андреев**

Представлен случай из клинической практики семейного врожденного аденогенитального синдрома. Двоим детям из одной семьи (сестра и брат по паспортным данным) при рождении поставлен диагноз — аденогенитальный синдром, а в 19 лет у одного из них выявлено сочетание аденогенитального синдрома с дисгенезией гонад. Пациенты проходят обследование и лечение в клинике Института проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского АМН Украины на протяжении 13 лет.

Ключевые слова: аденогенитальный синдром, дисгенезия гонад.

SUMMARY

Familial congenital adrenogenital syndrome
**M. Biriukova, O. Khyzhnyak, L. Liubimova,
V. Bondarenko, N. Kravchun, I. Andreev**

A case from clinical practice of congenital adrenogenital syndrome is presented. To two children from one family (sister and brother from passports data) after birth was diagnosed adrenogenital syndrome, and in 19 years at one of them was diagnosed combination of adrenogenital syndrome with gonadal dysgenesis. The patients are inspected and treated in the clinic of Institute of problems of endocrine pathology during 13 years.

Key words: adrenogenital syndrome, gonadal dysgenesis.

Дата надходження до редакції 15.10.2008 р.