

УДК: 616.45-053.1-053.31

Г. А. Павлишин*, В. Б. Фурдела*, А. П. Філюк, Ю. А. Гарбуз**, Л. А. Качор**, З. В. Король**** ВРОДЖЕНА ДИСФУНКЦІЯ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ У ПРАКТИЦІ НЕОНАТОЛОГА

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*
КУТОР «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня»**
(Україна, м. Тернопіль)

Ключові слова: новонароджений, дисфункція кори наднирників.

Резюме. У статті представлені дані огляду літератури та клінічний випадок новонародженого з дисфункцією кори наднирників. Дані рекомендації щодо підходів до ранньої діагностики та тактики ведення хворих.

Одним із метаболічних захворювань, яке може бути причиною критичної ситуації в неонатальному періоді, є вроджена дисфункція кори наднирників (ВДКН) (адрено-генітальний синдром, вроджена гіперплазія кори надниркових залоз). Ця проблема є потенційно небезпечною для новонароджених через відсутність тотального скринінгу на ВДКН і настороженості щодо цього захворювання у лікарів.

Вроджена гіперплазія кори надниркових залоз об'єднує групу моногенних захворювань з аутосомно-рецесивним типом успадкування, в основі яких лежать дефекти ферментів або транспортних білків, які беруть участь в процесах надниркового стероїдогенезу [1-3].

Стероїдогенез – каскад біохімічних реакцій в надниркових залозах, який бере початок з холестерину і завершується утворенням мінералокортикоїдів (альдостерон), глюкокортикоїдів (гідрокортизон, кортикостерон, 11-дегідро- і 11-дезоксикортикостерон) та статевих гормонів (андростендіол, естроген, прогестерон).

Найчастіша форма ВДКН – дефіцит ферменту 21-гідроксилази, яка становить 90-95% усіх варіантів адреногенітального синдрому [2]. За даними неонатального скринінгу, який проводяться в різних країнах, популяційна частота захворюваності на класичні форми цієї патології варіює від 1:10 000 до 1:18 000 дітей. Особливо висока частота цього захворювання виявлена у двох популяціях: в ескімосів західної Аляски (1:280) та серед жителів острова Ла Руньон в Індійському океані (1:2100) [3].

Надниркові залози починають активно функціонувати ще внутрішньоутробно, дитина народжується вже із клінічними проявами захворювання, а саме: дефіцитом одних гормонів і надлишком інших, залежно від рівня блокування стероїдоге-

незу. Недостатня активність кожного з ферментів веде до унікального комплексу гормональних порушень в організмі, зумовлюючи значну різноманітність клінічних проявів захворювання. На сьогодні описано 5 основних ферментних дефектів, які спричинюють ВДКН:

- 21-гідроксилази
- 11 β – гідроксилази
- 17 α – гідроксилази
- 3 β – гідроксистероїддегідрогенази
- StAR – протеїну (20,22-десмолази)

При цьому, більше 90% усіх випадків ВДКН зумовлені дефіцитом 21-гідроксилази. Вважається, що 1-2% населення Землі є гетерозиготними носіями дефектних генів 21-гідроксилази.

Залежно від проявів захворювання ВДКН розрізняють 3 клінічні форми:

1. Проста вірильна форма

- вроджена (класична) – активність – 21-гідроксилази менше 5%;
- пізня (пубертатна, некласична) – активність 21-гідроксилази менше 20-30%.

2. Сільутратна форма – активність 21-гідроксилази менше 1%.

3. Гіпертензійна форма (дефект 11 β – гідроксилази чи 17 α – гідроксилази):

- вроджена (класична);
- пізня (некласична).

Для всіх форм ВДКН характерно:

- значне зниження синтезу глюкокортикоїдів (кортизолу, кортикостерону);
- компенсаторне підвищення секреції АКТГ;
- гіперплазія коркового шару наднирників;
- гіперпродукція андрогенів, які зумовлюють вірилізацію зовнішніх статевих органів у осіб з каріотипом 46 XX.

У 75% дітей з дефіцитом 21-гідроксилази спостерігаються різні прояви мінералокортикоїдної

недостатності. Дефіцит альдостерону зумовлює зменшення реабсорбції натрію та підвищення реабсорбції калію нирками, що маніфестує прогресуючими порушеннями обміну речовин – гіпонатріємією, гіперкаліємією, ацидозом і ексікозом.

Вірільна та сільутратна форми виникають з однаковою частотою у хлопчиків та дівчаток, проте ймовірність ранньої діагностики у дівчаток є значно вищою, оскільки вплив андрогенів у них сприяє формуванню несправжнього гермафродитизму. За наявності клініки синдрому втрати солі та змін зі сторони геніталій у дівчаток діагноз не викликає труднощів. Проте, наявність високого ступеня вірилізації (IV чи V) у таких дітей може бути серйозною проблемою для діагностики, бо вони часто вважаються хлопчиками. У таких «хлопчиків» супутнім діагнозом є «двобічний крипторхізм», що насправді є анорхією, оскільки ці діти мають каріотип 46XX. Внутрішні статеві органи у таких дівчаток сформовані адекватно. У хлопчиків надлишок андрогенів не призводить до явних аномалій з боку зовнішніх статевих органів лише до відносної макрогенітосомії. Спільним для дітей обох статей є компенсаторна гіперпродукція АКТГ гіпофізом з клінічними ознаками прогресуючої гіперпігментації шкіри або окремих її ділянок (сосків, калитки) [1-4].

Сільутратна форма ВДКН проявляється впродовж перших днів і тижнів після народження дитини, як наслідок дефіциту альдостерону, вираженим синдромом втрати солі: спочатку прогресують ознаки гіперкаліємії (брадикардія і порушення серцевого ритму аж до зупинки серця), що можна виявити у біохімічному аналізі крові та за даними ЕКГ. Поступово наростають ознаки гіпонатріємії та гіпернатрійурії: зригування, блювання, рідкі випорожнення, болі в животі [1-2].

Ознаки зневоднення прогресують, дитина швидко втрачає в масі, наростає клініка гострої наднирничкової недостатності – зниження артеріального тиску, мляве смоктання, адинамія, гіпорефлексія, порушення мікроциркуляції («мармуровість», ціаноз шкіри), серцево-судинний колапс і кардіогенний шок. Дефіцит глюкокортикоїдів – потужних контрінсулярних гормонів проявляється гіпоглікемією. У таких випадках від своєчасності діагностики й адекватності лікування залежить життя дитини. Варто пам'ятати, що діагноз ВДКН – клінічний і лікування слід розпочинати до отримання результатів лабораторного підтвердження [2, 3].

Для прикладу наводимо клінічний випадок з практики.

Хворий С. (№ історії хвороби 12946) поступив у Тернопільську обласну дитячу клінічну лікарню

на другу добу життя у відділення інтенсивної терапії новонароджених з діагнозом: важка форма ураження ЦНС, гіпоксично-геморагічного генезу, набряк головного мозку, судомний синдром, синдром пригнічення, гострий період. Синдром дихальних розладів, ДН II ст. Мала маса щодо гестаційного віку.

З анамнезу відомо, що дитина від I вагітності у 18-річної матері, яка протікала на фоні хронічного пієлонефриту, дифузного зобу I ст., профузних носових кровотеч, прееклампсії середнього ступеня. Неодноразово лікувалась стаціонарно у відділенні патології вагітних. Пологи перші, у терміні 39-40 тижнів гестації шляхом кесарського розтину. Маса при народженні 2200 г, довжина 48 см, оцінка за шкалою Апгар 7/7 балів. На другу добу життя у дитини з'явилися тоніко-клонічні судоми, приступи апное, в зв'язку з чим виїзною транспортною бригадою її було госпіталізовано у відділення інтенсивної терапії обласної дитячої клінічної лікарні. На момент госпіталізації стан дитини розцінено як тяжкий за рахунок неврологічної симптоматики, дихальних та метаболічних порушень. На фоні гіпотонії, гіпорефлексії спостерігались генералізовані тоніко-клонічні судоми, приступи апное, що потребувало проведення ШВЛ, яка тривала 6 днів. Діяльність серця ритмічна, тони ослаблені, в III-IV міжребір'ї зліва – грубий систолічний шум, ЧСС в межах 154-175/за хвилину. Рефлекси новонародженого різко пригнічені, годування через зонд.

На 12 день життя дитину переведено у відділення патології новонароджених. Утримувалась неврологічна симптоматика у вигляді синдрому пригнічення – знижена рухова активність, гіпорефлексія (відсутній рефлекс смоктання), м'язова гіпотонія; на огляд реагувала мінімальною гримасою, тихим болісним плачем. Привертала увагу відсутність прибавки маси тіла (на 12 добу життя не відновлена вага при народженні), підшкірно-жирова клітковина різко витончена, шкірні покриви – іктеричні, із сіро-землистим відтінком, вираженим периоральним і акроціанозом, Неврологом запідозрено енцефаліт (спастичний тетрапарез, бульбарний синдром), однак при лабораторно-інструментальному дослідженні (діагностична люмбальна пункція, КТ головного мозку) – не підтверджено. У динаміці почастишали зригування, блювання «фонтаном», відсутня позитивна динаміка в масі при поступовому збільшенні об'єму харчування. Зі сторони геніталій встановлено наявність обох яєчок у калитці, гіперпігментація шкіри калитки, відносне подовження статевого члена (рис. 1).



Рис. 1. Загальний вигляд дитини (вік 32 дні)



Рис. 2. Зміни статевих органів (гіперпигментація калитки, макрогенітосомія)

У дитини спостерігалися ознаки порушення терморегуляції – легка гіпотермія, не зважаючи на додаткове зігрівання, ЧСС 150/хв. У біохімічному аналізі крові вперше на 12 добу життя зафіксовано гіперкаліємію (7,29 ммоль/л). За даними УЗД органів черевної порожнини розміри надниркових залоз на 18 добу життя становили: правий 17,4×5,2 мм, лівий 13,2×9 мм (збільшені щодо вікової норми).

Зважаючи на особливості клінічного перебігу та отримані результати – гіперкаліємія, гіпонатріємія (112 ммоль/л), підвищення рівня 17-альфа гідроксипрогестерону до 17,68 нг/мл (при нормі 8 нг/мл) у дитини запідозрений адреногеніталь-

ний синдром, сільутратну форму. Розпочато замісну гормонотерапію: глюкокортикоїди – парентерально, мінералокортикоїди – ентерально поряд з корекцією електролітів. На третій день призначеної терапії стан дитини значно покращився: відновилося самостійне смоктання, не повторювались блювання, зригування, з'явилась позитивна динаміка маси.

Для уточнення діагнозу та адекватної корекції лікування, дитину скеровано в Українську дитячу спеціалізовану лікарю ОХМАТДИТ, де підтверджено діагноз: Вроджена гіперплазія кори наднирників, сільутратна форма. Було відкориговано гормонозамісну терапію, рекомендовано розглянути питання щодо соціальної допомоги.

Таким чином, аналіз даного клінічного випадку свідчить про складність своєчасної діагностики вродженої гіперплазії кори надниркових залоз у неонатальному періоді, оскільки класичні клініко-лабораторні ознаки (зригування, блювання, відсутність прибавки в масі, електролітні порушення) виявлено на третьому тижні життя дитини. Водночас, спостерігалися деякі особливості, які ускладнювали діагностичний пошук, зокрема, у дитини жодного разу не зафіксовано брадикардії, не зважаючи на лабораторні показники гіперкаліємії; рівень 17-гідроксипрогестерону на тлі яскравої клінічної симптоматики ще до призначення гормонотерапії становив 17,68 (при нормі 0-8,0 нг/мл), тобто був підвищений лише вдвічі, що не зовсім відповідає літературним даним [2, 5]. Також не було виявлено підвищеного рівня дигідроепіандростерону-сульфат, який би свідчив про надлишок андрогенів надниркового генезу, що типово для ВДКН [2]. Нами було помічено пряму залежність відновлення смоктального і ковтального рефлексу після призначення адекватної дози мінерало- та глюкокортикоїдів, що розцінено як результат вираженої тотальної м'язової гіпотонії на фоні гіпокаліємії та зневоднення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» додаток № 10. Протокол надання медичної допомоги дітям із вродженою гіперплазією кори надниркових залоз (адрено-генітальний синдром).
2. Пилипенко В. М. Уроджена дисфункція кори наднирників / В. М. Пилипенко // Ендокринологія. – 2010, Т. 15, № 1. – С. 140-159.
3. Дедов И. И. Руководство по детской эндокринологии / И. И. Дедов, Петеркова В. А. – М.: Универсум Паблишинг, 2006. – 600 с. – Глава 3. Заболевания надпочечников. – С. 233-252.
4. Орлова Е. М. Хроническая надпочечниковая недостаточность у детей: ранняя диагностика и лечение в группах риска / Е. М. Орлова // Международный эндокринологический журнал. 2010. – № 6 (30). – С. 15-24.
5. Солнцева А. В., Сукало А. В. Диагностика врожденной гиперплазии коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы / А. В. Солнцева, А. В. Сукало // Медицинские новости. – 2009. – № 2. – С. 6-9.

**ВРОЖДЁННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ
НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ ЖЕЛЁЗ В ПРАКТИКЕ
НЕОНАТОЛОГА**

*Г. А. Павлишин**, *В. Б. Фурдела**, *А. П. Филюк***,
*Ю. А. Гарбуз***, *Л. А. Качор***, *З. В. Король***

**Тернопольский государственный медицинский
университет имени И. Я. Горбачевского*
КУТОР «Тернопольская областная детская
клиническая больница» **
(Украина, г. Тернополь)**

Резюме. В статье представлены данные обзора литературы и клинический случай новорождённого с дисфункцией коры надпочечников. Даны рекомендации относительно подходов к ранней диагностики и тактики ведения больных.

Ключевые слова: новорождённый, дисфункция коры надпочечников.

**CONGENITAL CORTEX ADRENAL
GLANDS DYSFUNCTION IN THE PRACTICE
OF NEONATOLOGISTS**

*G. A. Pavlyshyn**, *V. B. Furdela**, *A. P. Filiuk***,
*Y. A. Garbuz***, *L. A. Kachor***, *Z. V. Korol***

**Ternopil State Medical University
named by I. J. Gorbachevskij *
Ternopil Region Children's Hospital» **
(Ukraine, Ternopil)**

Summary. The article presents a literature review and clinical case of a newborn with a dysfunction of the adrenal cortex. Given the recommendations on approaches to early diagnosis and tactics management of patients.

Key words: newborn, dysfunction of the adrenal cortex.

Рецензент: *Професор кафедри пропедевтики дитячих хвороб
Буковинського державного медичного університету
д.мед.н., професор Годованець Ю. Д.*