

Погляди. Концепції. Дискусії.

СОЛЕВТРАТНА ФОРМА ПРИРОДЖЕНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ХЛОПЧИКІВ: СКЛАДНОСТІ ДІАГНОСТИКИ

Н.К. Богуцька

Буковинська державна медична академія, м. Чернівці, Україна

Реферат

На прикладі 2 клінічних новонароджених обговорюємо особливості маніфестації та пов'язані з ними складності діагностики солевтратної форми природженої гіперплазії надниркових залоз у новонароджених хлопчиків.

Ключові слова: *природжена гіперплазія надниркових залоз, новонароджені діти, діагностика*

Abstract

SALT-LOSING FORM OF CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA IN NEWBORN BOYS: DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS

N.K. BOHUTSKA

Bukovinian State Medical Academy, Chernivtsy

The peculiarities of clinical manifestation and related difficulties in diagnostics of congenital adrenal hyperplasia in newborn boys were discussed using 2 clinical cases.

Keywords: *congenital adrenal hyperplasia, newborns, diagnostics*

Природжена гіперплазія надниркових залоз (НЗ), поширене захворювання з автосомно-рецесивним типом успадкування, трапляється з частотою 1 випадок на 5-10 тисяч пологів та виникає внаслідок дефіциту одного з ензимів біосинтезу кортизолу. У 95% хворих дефектною є 21-гідроксилаза (21-ОН) пучкової зони кори НЗ, внаслідок чого 17-гідроксипрогестерон не метаболізується до 11-дезоксикортизолу [3]. Через дефект синтезу кортизолу підвищується рівень АКТГ, якого супроводжує гіперплазія кори НЗ із відповідною гіперпродукцією та акумуляцією "попередників" кортизолу, а саме 17-гідрокси-прогестерону, проксимальнішого до блоку, та надлишковим утворенням андрогенів із відповідною появою у неонатальному періоді у дівчаток вірильного синдрому (при маскулінізованих зовнішніх статевих органах внутрішні не пошкоджуються – жіночий псевдогермафродитизм) [1], що відображено в іншій назві захворювання – адреногенітальний синдром.

Досить малосимптомна ця форма природженої гіперплазії - НЗ при дефіциті 21-ОН у неонатальному періоді у хлопчиків, на відміну від

дівчаток, у яких при народженні звичайно наявний вірильний синдром. Внаслідок тривалої пренатальної гіперандрогенемії у хлопчиків можна спостерігати незначне збільшення розмірів пеніса, й у зв'язку з підвищеним рівнем АКТГ – симптом гіперпігментації, однак цінними для діагностики ці вияви є казуїстично рідкісні. Результати досліджень свідчать про те, що випадки вказаної форми природженої гіперплазії НЗ у хлопчиків часто не діагностують у неонатальному періоді [4]. Нелікованою, вона може завершитися пізнім шоком внаслідок нездатності нирок утримувати натрій (солевтратна криза).

Випадок 1. Дитина Т., хлопчик, від III вагітності, III пологів у 38 тижнів. Перші пологи завершилися перинатальною смертю хлопчика з множинними природженими вадами розвитку. Через 2 роки у неонатальному періоді помер хлопчик, розтин не проводився. У тітки по лінії матері відзначено 2 випадки неонатальної смерті. Дитина народилася із масою тіла 3 кг, з оцінкою за шкалою Апгар 6/7 пунктів, стан новонародженого розцінено як важкий у зв'язку з виявами синдрому неврологічного пригнічення та респіраційного дистресу II ступеня. На 3 день появилися ознаки жовтяниці (білірубін плазми крові на 4 день: загальний - 150 мкМ/л, непрямий – 125 мкМ/л). Відразу після народження дитина почала поступово, але прогресивно втрачати масу тіла, незважаючи на відсутність патологічних втрат (частих зригувань, блювання, діареї), що на 7 день відповідало 11% дефіцитові від початкової маси тіла (2670 г). Проведено інфузійну терапію глюкозо-сольовими розчинами, застосовували фенобарбітал, фототерапію, у зв'язку зі загрозою внутрішньоутробного інфікування – цефотаксим. За відсутності провідного синдрому з ознаками "токсикозу" неясного генезу у зв'язку з наростаючим погіршенням стану, дитину переведено у спеціалізоване неонатальне відділення на 7 день після народження з масою 2600 (13% дефіциту). Виражені ознаки дегідратації у дитини з провідними прикметами гемодинамічних по-

рушень було розцінено як токсико-ексикоз неясної етіології III ст., гіповолемічний декомпенсований шок, усі заходи інтенсивної терапії були неефективними та на 8 добу життя дитина померла. Під час розтину знайдено двобічну значну гіперплазію кори НЗ (переважно пучкової зони) розмірами 4,5x5x1,5 см та масою по 8,5 г, з вираженими дистрофічними змінами клітин та потоншеною гломерулярною зоною.

Випадок 2. Дитина Ф. від I доношеної вагітності, народилася із масою тіла 3500 г, з оцінкою за шкалою Апгар 8/8 пунктів, на грудному кормленні. У віці 29 днів госпіталізована у зв'язку з відсутністю збільшення ваги тіла та наступною поступовою її втратою (маса тіла на 22 день – 3300 г, на 28 день життя – 3050 г) при відсутності гіпогалакції у матері та за відсутності патологічних втрат. При госпіталізації у спеціалізоване відділення вияви захворювання у дитини розцінено як сепсис-синдром, ексикоз III ступеня з істотною нестачею маси тіла (дефіцит 23% ваги при народженні), мармуровістю та акроціанозом, гіпотермією, іншими гемодинамічними порушеннями. Показники біохімічного дослідження крові та іонограми у день надходження: Na – 122 мМ/л, К – 5,6 мМ/л, Сl – 98 мМ/л, Са – 2,2 мМ/л, сечовина – 10 мМ/л, креатинін – 133 мкМ/л, загальний білірубін – 13,6 мкМ/л. Незважаючи на проведені адекватні протишоківі заходи на 4 день терапії дитина померла у зв'язку з наростаючою поліорганною недостатністю. Під час розтину, крім поширених ускладнень соледефіцитного гіповолемічного шоку – виявів ДВЗ синдрому, знайдено двобічну гіперплазію кори НЗ із мікроскопічними ознаками дистрофічних змін у її клітинах.

У приблизно половини усіх новонароджених із природженою гіперплазією НЗ із дефіцитом 21-ОН виявлено додатковий дефект синтезу альдостерону (перетворення прогестерону у 11-дезоксикортикостерон внаслідок “повного” дефіциту 21-ОН) у клубочковій зоні. Деякі автори припускають наявність двох різних 21-гідроксилюючих систем: однієї специфічної для прогестерону (необхідного у подальшому для синтезу альдостерону) та іншої специфічної для 17- α -оксипрогестерону, що є попередником кортизолу, в інших дослідженнях вказується, що, ймовірно, існує одна система з двома активними центрами, одним – лише для прогестерону та ін-

шим - активним для будь-якого субстрату, причому на їх думку, при солевтратній формі пошкоджуються обидва центри [1]. При “повному” дефікті 21-ОН до натрій-дефіциту призводить не лише нестача альдостерону, а й вплив, накопиченого у великій кількості, проксимальнішого до ферментного блоку 17-гідроксипрогестерону та його метаболітів, які посилюють втрату натрію, прямо діючи на дистальні каналці та, ймовірно, “конкуруючи” там з мінералокортикоїдами [2]. Таким чином вияви гіпоальдостеронізму посилюються, спричинюючи додаткову втрату натрію нирками. Крім зниженої реабсорбції натрію, що призводить до гіпернатріурії, гіповолемії, зниження перфузії тканин та ранніх виявів шоку, у дистальних каналцях нирок порушується секреція калію та H^+ - виникає гіперкаліємія та метаболічний ацидоз із відповідними клінічними ознаками. При морфологічному дослідженні солевтратної форми хвороби гіперплазована кора НЗ макроскопічно нагадує кору головного мозку, характерно розширені сітчаста та пучкова зони переважанням пучкової, а клубочкова представлена лише окремими дрібними фрагментами, натомість при простій вірільній формі - збільшена у 2-4 рази. Гіпокортизолемія призводить до нездатності підтримувати адекватні запаси глікогену у печінці та відповідної гіпоглікемії, жирова тканина стає джерелом енергії – зменшується її частка. При солевтратній формі природженої гіперплазії НЗ внаслідок дефіциту 21-ОН продукція андрогенів більше посилена у порівнянні з іншими формами захворювання, тому дівчатка мають досить виражені ознаки маскулінізації і можуть помилково вважатися хлопчиками.

У 50% новонароджених з “повним” дефіцитом 21-ОН солевтратна криза проявляється на 6-14 день життя, у $\frac{3}{4}$ дітей - до кінця першого міс. Щонайменше тижневий “світлий проміжок” пояснюється тим, що фізіологічно в усіх новонароджених, значно знижена секреція альдостерону впродовж декількох перших днів, однак вона суттєво посилюється від 8 до 12 дня життя. Всю концентрацію альдостерону у плазмі крові дітей на 1 тижні достатньо висока у зв'язку зі зниженим його метаболічним кліренсом, тому що печінка ще незріла. Із дозріванням печінки секретується щораз більша кількість альдостерону для підтримки його адекватних рівнів у плазмі, однак

при наявності дефіциту 21-ОН, вже починаючи з першого тижня, не забезпечує потреби у поступовому зростанні його утворення.

Атиповою особливістю клініки описаних новонароджених природженої гіперплазії НЗ, що значно ускладнило діагностику, була відсутність у хворих дітей таких характерних для солевтратної форми ознак, як регургітація, блювання, діарея, що й спричинило диференціювання симптомів наявної у них патології, насамперед, із досить неспецифічним за виявами у неонатальному періоді сепсис-синдромом; провідні клінічні ознаки в обох новонароджених були досить зауважливими впродовж перших днів або тижнів

життя та катастрофічно розгорталися гострою солевтратною кризою наприкінці.

Література

1. Cutler GB, Jr, Laue L. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *New Eng J Med* 1990; 323: 1806-1813.
2. Holcombe JH, Keenan BS, Clayton GW. Plasma 17 α -hydroxyprogesterone and aldosterone concentrations in infants and children with congenital adrenal hyperplasia – the role of salt-losing hormones in salt wasting. *J Pediatr* 1981; 98: 573.
3. Miller WL. Congenital adrenal hyperplasia. *New Eng J Med* 1987; 317: 1413-1414.
4. Murtaza L, Sibert JR, Hughes I. Congenital adrenal hyperplasia – a clinical and genetic survey: are we detecting male salt-losers? *Arch Dis Child* 1980; 55: 622-625.