

Адреногенитальный синдром

**(врожденная дисфункция
надпочечников)**



АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ (врожденная дисфункция коры надпочечников, врожденная гиперплазия коры надпочечников) - группа наследственных болезней, в основе которых лежит недостаточность ферментов на различных уровнях синтеза стероидных гормонов коры надпочечников - кортизола и альдостерона.

Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Частота 1:5000-1 :6500, частота гетерозиготного носительства 1:20-50 человек.

Распространенность адреногенитального синдрома значительно варьирует среди разных национальностей. Среди представителей европейской расы распространенность классических вариантов (сольтеряющий и простой вирильный) дефицита 21-гидроксилазы составляет примерно 1 на 14000 новорожденных. Значительно выше этот показатель у евреев (неклассическая форма дефицита 21-гидроксилазы - до 19 % евреев Ашкенази). Среди эскимосов Аляски распространенность классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет 1 на 282 новорожденных.

Патогенез:

В зависимости от конкретного биохимического дефекта выделяют 5 основных форм патологии:

1) дефицит 20-22-десмолазы; 2) дефицит 3-бета-ол-дегидрогеназы; 3) дефицит 11-бета-гидроксилазы; 4) дефицит или недостаточность 21-гидроксилазы; 5) дефицит 18- и 17-альфа-гидроксилаз.

Наиболее часто встречается дефицит 21-гидроксилазы.

Наследственный дефект в ферментативных системах приводит к снижению содержания в крови кортизола и альдостерона.

Синтез половых гормонов при этом в коре надпочечников не нарушается. Низкий уровень кортизола в крови по принципу обратной связи стимулирует гипоталамо-гипофизарную систему и повышение секреции АКТГ.

В свою очередь высокий уровень АКТГ способствует гиперплазии коры надпочечников именно той зоны, в которой не нарушен синтез гормонов - преимущественно андрогенов. Одновременно с андрогенами образуются промежуточные продукты синтеза кортизола.





В зависимости от характера ферментативного дефекта выделяют следующие формы АГС:

вирильная (простая, компенсированная), сольтеряющая и гипертензивная.

Также выделяют:

Несмотря на врожденный характер дефицита С21-гидроксилазы, он может проявляться в различные периоды онтогенеза, в зависимости от этого выделяют **врожденную, пубертатную, постпубертатную** формы адреногенитального синдрома.

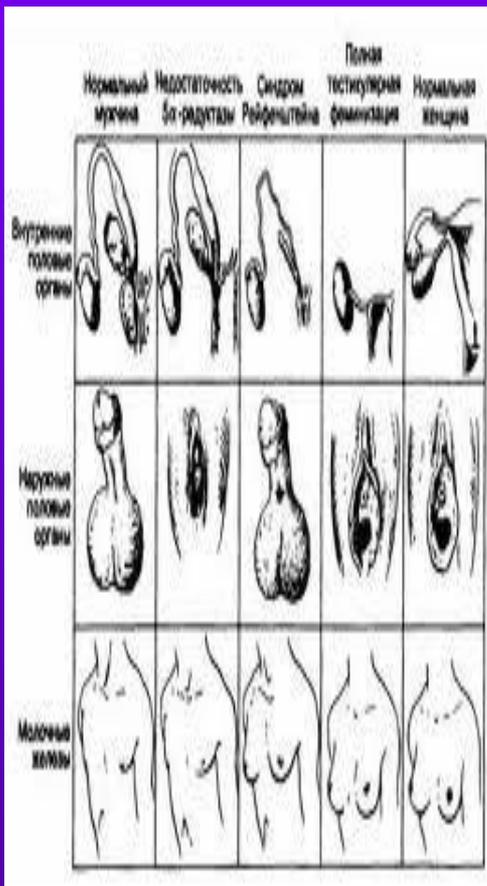
Поздняя форма (проявляется в подростковом возрасте. У девочек наблюдается умеренное увеличение клитора, раннее развитие молочных желез, нарушения менструального цикла, избыточное оволосение кожных покровов. У мальчиков симптомы избытка мужских половых гормонов могут проявляться лишь преждевременным физическим и половым развитием).

Клиника:

Больные с адреногенитальным синдромом при рождении обычно отличаются большой массой и длиной тела, однако уже в 11 — 12 лет костные зоны роста у таких детей закрываются, и больные остаются низкорослыми с утрированно мужским типом фигуры: плечи значительно шире таза, туловище крупное, конечности короткие.

Рано, иногда уже в период с 3 до 7 лет, у девочек обнаруживаются признаки вирилизации: понижается голос, на лице и теле появляются волосы, растущие по мужскому типу; у мальчиков с адреногенитальным синдромом в этом возрасте отмечают так называемое ложное раннее половое созревание.

Иногда у больных бывают периоды резкого повышения температуры тела, что объясняют выбросом в кровь избыточного количества одного из надпочечниковых андрогенов — этиохоланола.





В 8-10 лет у девочек появляются стержневые волосы на лице. Анаболическое действие андрогенов стимулирует развитие мышечной и костной ткани, телосложение приобретает мужской тип.

К 10-12 годам длина тела достигает 150-155 см, происходит окостенение зон роста костей. Костный возраст в это время соответствует 20 годам. "Маленькие Геркулесы".

В 16 лет полностью исчезает поперечная исчерченность в области слияния эпифизов лучевой и локтевой костей, что свидетельствует о зрелости костной ткани и соответствует возрасту старше 23 лет. Телосложение диспластическое: широкие плечи, узкий таз, короткие конечности, трубчатые кости значительно массивнее, чем у взрослых женщин.

С 5-6 лет на коже лица и спины появляются acne vulgaris. Преждевременное половое созревание начинается рано (3-5 лет). Рано появляется оволосение на лобке - с 2-5 лет. Ближе к пубертату появляется гирсутизм (усы, борода, бакенбарды), увеличивается клитор, понижается тембр голоса (гипертрофия голосовых связок), увеличивается перстневидный хрящ. молочные железы отсутствуют.

Вирильная форма связана с частичной недостаточностью 21-гидроксилазы (превращение 17-ОН-прогестерона в кортизол) .



Рисунок 2. Вольная 14 лет. Вирильный синдром:
а – гиперандрогения; б – гиперандрогения

Как правило, при этом наблюдается компенсация функции коры надпочечников в результате повышенной секреции АКТГ, то есть уровень кортизола определяется на нижней границе нормы. Компенсаторное выделение АКТГ приводит к образованию значительного количества андрогенов, прогестерона, 17-гидроксипрогестерона, которые угнетают сользадерживающую активность на уровне канальцев почек, что ведет к значительному увеличению продукции альдостерона.

У девочек с вирильной формой с рождения имеются признаки ложного гермафродитизма. Клитор гипертрофирован, напоминает по строению половой член, имеющий единое мочепооловое отверстие — уrogenитальный синус, открывающийся у корня клитора, мошонкообразные большие половые губы.

У мальчиков с рождения отмечается увеличение полового члена, кожа мошонки морщинистая, выражена пигментация шва полового члена, кожи мошонки, передней линии живота, ареолы сосков.

В постнатальном периоде продолжается избыточная секреция андрогенов, усиливаются явления вирилизации. Дети быстрее растут, имеют развитую мускулатуру. Вначале больные обгоняют в росте сверстников, в дальнейшем же, после 9-10 лет, в связи с закрытием зон роста остаются низкорослыми. В возрасте 2–4 лет появляется преждевременное оволосение на лобке, подмышках, туловище, лице. У некоторых мальчиков значительно увеличивается половой член и появляются эрекции. Телосложение девочек мускулированного типа. В пубертатный период менструации не наступают, молочные железы не развиваются, так как повышенная секреция андрогенов надпочечниками по принципу обратной связи тормозит образование и выделение гонадотропинов. У мальчиков по этой причине угнетается развитие яичек — они остаются маленькими.





При **сольтеряющей форме** дефицит 21-гидроксилазы более глубокий, дефицит 3-бета-ол-дегидрогеназы (превращение прегненолона в прогестерон) поэтому наряду с дефицитом образования кортизола происходит резкое снижение биосинтеза альдостерона.

Если при **вирильной форме** потеря натрия, обусловленная избыточной продукцией прогестерона, 17-гидроксипрогестерона, компенсируется избыточной секрецией альдостерона, то при **сольтеряющей форме** снижено образование альдостерона. Результатом такого комбинированного действия является развитие клинической картины по типу острой надпочечниковой недостаточности.

У новорожденных при этом синдроме резко выражены симптомы вирилизации, особенно у детей женского пола — полное заращение половой щели и появление мошоночноподобного образования.



На 5–10-й день наступает быстрое ухудшение состояния, за счет срыгивания, упорной рвоты, потери веса, признаков эксикоза; характерно развитие коллаптоидных кризов с цианозом и бледностью, потливость, потеря сознания, иногда судороги. Характерна внезапность возникновения кризов, длительность которых может варьировать от нескольких минут до получаса. Необходимо отметить, что данные кризы, протекающие с недостаточностью кровообращения, могут приводить к гибели больного. В крови отмечается гиперкалиемия (может быть гипогликемия), метаболический ацидоз, снижается содержание натрия и хлора.

Гипертоническая форма дисфункции коры надпочечников, связанная с дефицитом 11 β -гидроксилазы (превращение дезоксикортикостерона в кортикостерон), встречается реже. В клинической картине, помимо признаков андрогенизации в раннем возрасте, характерно повышение артериального давления. При этой патологии отсутствует гиперплазия юкстагломерулярного аппарата почки и уровень ренина в плазме не повышен.

Психические расстройства при адреногенитальном синдроме



В большой мере зависят от возраста больного: для детей и подростков характерна инфантильность с отсутствием непосредственности и живости эмоций при нормальном интеллектуальном развитии.

Преждевременное половое развитие у мальчиков в большинстве случаев не сопровождается поведенческими сдвигами, хотя возможно повышенное сексуальное влечение (обычно при некоторой задержке интеллектуального развития).

У девушек и взрослых женщин в картине адреногенитального синдрома на первый план выступают эмоциональные расстройства в виде депрессий, невротоподобные состояния. Важной особенностью психических нарушений при адреногенитальном синдроме являются психогенные реакции (реакции на изменение внешности в связи с гирсутизмом, вирилизмом). Это выражается депрессией, аутичностью, аффективной напряженностью, суицидальными мыслями и т. п.



Так как все формы адреногенитального синдрома могут развиваться и у ребенка с мужским генетическим полом, диагноз в этом случае очень сложен.

Клинически заболевание характеризуется симптомами ложного преждевременного полового созревания: половой член увеличивается в размерах, рано появляется оволосение на лобке и в подмышечных впадинах, но яички остаются маленькими.

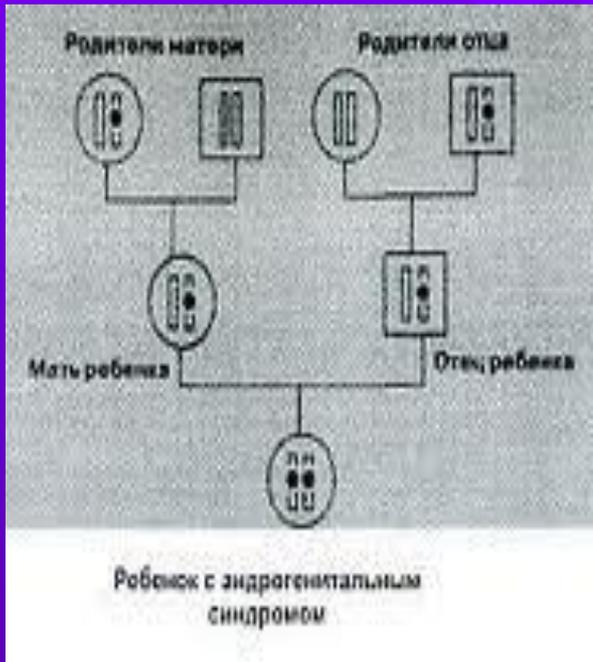
У взрослых больных наблюдается олигоспермия (пониженный объем эякулята) и бесплодие.

Диагностика:



1. УЗИ, компьютерная томография. Надпочечники увеличены, сохраняют треугольную форму, что свидетельствует о гиперпластическом, а не опухолевом процессе. Размеры матки отстают от нормы.
2. Повышенное содержание 17-КС в моче или тестостерона, ДЭА в крови, нормализующееся после дексаметазоновой пробы. Уровень ФСГ и ЛГ в первое десятилетие жизни при вирильной форме выше, чем у здоровых. Гонадотропная функция гипофиза активизируется раньше. Патогномоничный признак - повышение 17-оксипрогестерона в крови. При пробе с АКТГ (синактеном) - снижение кортизола и повышение 17-оксипрогестерона.
3. Результаты рентгенографии кистей рук (ускорение костного возраста) .

4. Современные генетические технологии и анализ ДНК плода в материале из ворсинок хориона позволяют поставить диагноз ВГН уже в I триместре беременности. Ранняя диагностика позволяет проводить пренатальное лечение плода женского пола с дефицитом 21-гидроксилазы- введением относительно высоких доз дексаметазона матери, начиная с раннего периода беременности, что может уменьшить маскулинизацию гениталий. Напротив, у плодов мужского пола с дефицитом 21-гидроксилазы, гермафродитизм не развивается, и не требует проведения стероидной терапии до рождения ребенка.



Лечение:



Вирильная форма:

Глюкокортикоиды пожизненно. Дозу подбирают индивидуально под контролем содержания 17-КС в суточной моче.

Наиболее эффективно лечение, начатое до 7 лет. Глюкокортикоиды тормозят темп роста и процессы окостенения. При начале лечения после 10 лет молочные железы остаются гипопластичны. Гипертрихоз при этой терапии не исчезает.



После
операции

Психотерапия.

При необходимости проводят оперативную коррекцию наружных половых органов в соответствии с биологическим полом, например, пластику влагалища, клиторэктомия. В ряде случаев решается вопрос о перемене пола.



Сольтеряющая форма:

Кроме терапии глюкокортикоидами, необходимо введение внутрь поваренной соли и минералокортикоидов (11-дезоксикортикостерона-ДОКА либо таблетированный препарат кортинеф (0,1 мг), который в 5–10 раз активнее).

Обязательный контроль за весом, артериальным давлением, калием, натрием, ЭКГ.

Гипертоническая форма:

При присоединении интеркуррентных заболеваний дозу глюкокортикоидов увеличивают в 1,5–2 раза.

В случае развития острого криза недостаточности коры надпочечников показано внутривенное капельное введение жидкости (физиологический раствор и 5%-ный раствор глюкозы 100-200 мл/кг массы тела в сутки) в 4 приема, ДОКА 2–3 мг/кг массы тела в сутки. В последующие дни доза глюкокортикоидов быстро снижается и больной переводится на пероральный прием преднизолона.



