

ПРАКТИКУЮЧОМУ ЕНДОКРИНОЛОГУ

**РІДКІСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК
ВРОДЖЕНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ***

Кравчун Н. О.^{1,2}, Пчельнікова О. Ю.², Романова І. П.²,

Дорош О. Г.², Мірошніченко О. С.², Буряковська О. О.^{2,3}, Щербатих М. М.²

¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна;

² ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

³ ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України»,
м. Харків, Україна

vladimirovana59@gmail.com

Вроджена гіперплазія кори надниркових залоз (ВГКНЗ) — це група аутосомно-рецесивних захворювань, що охоплюють дефіцит ферментів шляху стероїдогенезу. Хворіють тільки гомозиготні індивідууми [1].

Секреція кортикотропіну і кортикостероїдів у плода починається на третьому місяці внутрішньоутробного життя, у цей період формуються зовнішні статеві органи. Таким чином, захворювання починає розвиватися ще в антенатальному періоді, тобто є вродженим. При багатьох формах кора надниркових залоз стимулюється адренкортикотропним гормоном (АКТГ), гіпертрофується і надмірно продукує попередники кортизолу, які накопичуються та використовуються у синтезі андрогенів. Найбільш частою причиною цього є дефіцит P450c21 (21-гідроксилази), що становить понад 90% випадків вродженої

гіперплазії надниркових залоз. Частота зустрічаємості — 1 : 14000 новонароджених.

Фенотип таких хворих зазвичай корелює з генотипом. Клінічні прояви залежать від ступеню зниження активності P450c21 і варіюються від симптомів втрати солей, атипових статевих органів у новонароджених дівчинок, передчасного статевого дозрівання та пришвидшення фізичного розвитку до гірсутизму та нерегулярних менструацій у дорослих [1-4].

Варто відмітити, що згідно статистичних даних, більш ніж у 40% осіб із класичною формою розвиваються пухлини наднирників.

Когортні дослідження демонструють, що пацієнти з ВГКНЗ мають високу поширеність пухлин надниркових залоз, зокрема мієлоліпом, а пацієнти з мієлоліпомами мають високу частоту пізно діагностованої або погано контрольованої ВГКНЗ [5–8].

* Роботу виконано за власної ініціативи авторів в межах пошукової тематики.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 07.03.2024.

Мієлоліпоми надниркових залоз є рідкісними доброякісними утвореннями, що складаються в основному з жирової тканини. Їх виникнення та ріст пов'язані з високим рівнем АКТГ, який виступає в якості стимулятора. Зазвичай мієлоліпоми виявляють випадково при рентгенологічних дослідженнях. Такі утворення потребують

динамічного спостереження та оперативно-го втручання у разі здавлення та порушення функції сусідніх органів, або при больовому синдромі [5, 7–9]. Наочним прикладом несвоечасного і нерегулярного лікування є наступний клінічний випадок ВГКНЗ у пацієнта з класичним варіантом недостатності 21-гідроксилази.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Хворий 1971 р. н. (52 роки), поступив у клініку ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» зі скаргами на загальну слабкість, запаморочення, зниження працездатності, тремтіння та судоми у верхніх та нижніх кінцівках, тривожність, роздратованість, задишку, болі в суглобах, зниження зору, часті гіпоглікемії, зниження апетиту.

Народився від другої вагітності (матері було 35 років). Перебіг пологів був важкий: народився в асфіксії, було накладання щипців, знаходився в барокамері. При народженні стать помилково визначено як чоловічу. У тримісячному віці діагностовано адреногенітальний синдром та призначено преднізолон. Проведене генетичне обстеження встановило каріотип 46XX. Від рекомендованої зміни статі (з чоловічої на жіночу) батьки категорично відмовились. Призначену терапію преднізолоном не приймав до семи років. У більш старшому віці відмовився через те, що на фоні лікування з'явилися ознаки фемінізації: збільшення та нагрубання молочних залоз, підвищення маси тіла, поява кров'янистих виділень із «статевого члена», тобто менструацій.

З 18 років з'явилися короткочасні напади, що супроводжувалися м'язовою слабкістю, судомами в кінцівках, зниженням артеріального тиску (АТ). Неврологом встановлено діагноз: наслідки перенесеної нейроінфекції з лікворною гіпертензією, підвищеною пароксизмальною активністю по типу Джексонівської епілепсії. Згодом, при відновленні замісної гормональної терапії, епілептичні симптоми зникли, що дало підґрунтя вважати напади декомпенсацією основного захворювання внаслідок відсутності замісної терапії.

У 31 рік проведено екстирпацію матки з придатками. Гістологічний діагноз: міометрій з великою кількістю судин, ендометрій — з явищами гіпоплазії. Прості та фолікулярні кісти, безліч рудиментарних фолікулів яєчників. Маткові труби — звичайної будови.

Операція та післяопераційний період проходили без ускладнень. Амбулаторно рекомендовано прийом преднізолону по 5 мг 2 рази на добу; омнадрен 1,0 мл внутрішньом'язово 1 раз на місяць.

Протягом 19 років на фоні лікування стан пацієнта залишався задовільним. У 36 років одружився, вів відносно регулярне статеве життя.

Останні два роки, у зв'язку з військовим конфліктом, зменшенням доступності препаратів та фінансовими труднощами зменшив дозу преднізолону з 10 до 5 мг/добу та зовсім не отримував препарати тестостерону. На цьому фоні наступила декомпенсація та з'явилися вище указані скарги. Крім того, при УЗД дослідженні, виявлено об'ємне утворення лівого наднирника, що також може бути пов'язано з тривалою відсутністю повноцінної замісної терапії глюкокортикоїдами.

Народився від другої вагітності, з нормальним перебігом, але важкими пологами, що описано вище. При народженні зареєстрований у чоловічій статі, яка не була змінена і в подальшому. У віці двох місяців переніс інфекційний менінгіт, в сім років — черепно-мозкову травму з втратою свідомості. Періодично з'являлись судоми. У розумовому розвитку від однолітків не відставав, закінчив середню школу. В молодших класах відмічався прискорений фізичний розвиток, а також передчасне статеве дозрівання. Ріст зупинився приблизно у 18-річному віці.

Дані огляду**та фізикального обстеження:**

Зріст — 148 см, вага — 52 кг (ІМТ — 23,74 кг/м²).

Загальний стан відносно задовільний. Шкіра та видимі слизові оболонки — чисті, звичайного кольору та вологості. Язик чистий, вологий.

Пульс — 72 уд./хв, артеріальний тиск — 115/60 мм рт. ст.

Фенотип — чоловічий. Пропорції та вторинні статеві ознаки за чоловічим типом. Зовнішні статеві органи: різко виражена гіпертрофія клітора з уретрою, що відкривається на його верхівці (на верхівці «статевого члена»), зрощені статеві губи.

Щитоподібна залоза пальпується збільшена, рухлива, безболісна.

Зі сторони внутрішніх органів патологічних змін не виявлено.

Психосексуальна орієнтація чоловіча. Інтелект не порушений. Ознак гендерної дисфорії немає.

При лабораторному обстеженні отримано такі результати:

Клінічний аналіз крові: гемоглобін — 171 г/л (N = 130–160), еритроцити — $5,17 \times 10^{12}$ /л (N = $4,0\text{--}5,0 \times 10^{12}$ /л), кольоровий показник — 0,99 (N = 0,85–1,05); тромбоцити — 210×10^9 /л (N = 150–500 г/л), лейкоцити — $11,3 \times 10^9$ /л (N = $4,0\text{--}9,0 \times 10^9$ /л), ШОЕ — 16 мм/год. (N = 1–10), нейтрофіли: паличкоядерні — 3% (N = 1–6%), сегментоядерні — 64% (N = 47–72%), еозинофіли — 1% (N = 0,5–5%), лімфоцити — 28% (N = 19–37%), моноцити — 4% (N = 3–11%), Нt — 49,2%.

ТТГ — 1,182 мкМО/мл (N = 0,4–3,6);

Тестостерон загальний — 1,44 нг/мл (N = 0,162–0,408);

Кортизол (слина) — 5,6 нмоль/л (N до 21,6);

Кортизол (добова сеча) — 49,44 мг/добу (N = 165–630); об'єм сечі за 24 год — 1,2 л.

Цукор крові: 4,01–3,45–3,38 ммоль/л; 3,58 ммоль/л (N = 3,8–6,2 ммоль/л у плазмі);

Плазмотест (РМП) з кардіоліпіновим антигеном — негативний.

Глікозильований гемоглобін — 5,5% (N = 4,8–5,9).

Коагулограма: АЧТЧ — 36 сек (N = 26–36), тромботест — норма (N = норма), протром-

біновий час — 15,5 сек (N = 12–18), протромбіновий індекс — 99% (N = 90–105%), тромбіновий час — 10,7 сек (N = 8–14), фібриноген — 3,99 г/л (N = 2–4),

АсАТ — 5,3 Од/л (N до 38); АЛАТ — 11,5 Од/л (N до 40);

Білірубін загальний — 24,5 мкмоль/л (N = 5–21); прямий — 5,0 мкмоль/л (N до 8,5); непрямий — 19,5 (N = 75% від загального);

Загальний білок — 69,4 г/л (N = 66–83);

Креатинін — 61,9 (N = 61,8–123,7) мкмоль/л, СКД-ЕРІ — 125,8 мл/хв/1,73 м², сечовина — 5,3 (N = 2,5–8,3) ммоль/л.

Загальний холестерин — 5,65 ммоль/л (N < 5,2); холестерин ЛПВЩ — 1,05 ммоль/л (N > 1,0); коэф. атерогенності — 4,36 (N < 3,0); тригліцериди — 2,14 ммоль/л (N < 1,8); холестерин ЛПНЩ — 3,61 ммоль/л (N < 2,5); холестерин ЛПДНЩ — 0,96 ммоль/л (N < 0,76),

Кальцій загальний — 2,3 ммоль/л (N = 2,1–2,6); коефіцієнт співвідношення сечовини до креатиніну — 21,81 мг/мл, кальцій скоригований — 2,23 ммоль/л (N = 2,2–2,6);

Клінічний аналіз сечі: питома вага — 1025, реакція — 5,5; білок — 0,042 г/л; цукор — н/в; кетони — н/в, лейкоцити — 1–3 в п/з; еритроцити незмінні — 2–5–7 в п/з, змінені — 1–2 в п/з, епітелій перехідний — місцями в п/з; слиз — збільшено.

Результати інструментальних досліджень:

ЕКГ: ритм синусовий, ч.с.с. 76 уд/хв, нормальне положення е.в.с., поодинокі шлуночкові екстрасистоли (1) на вдиху, ГМЛШ.

УЗД щитоподібної залози: V правої частки — 25 см³, V лівої частки — 19 см³. Перешийок — 6 мм. Акустичний доступ: без особливостей. Розташування: розташована в типовому місці. Контури: рівні, чіткі. Капсула: не змінена. Залоза: рухлива. Васкуляризація: помірно посилена при КДК. Регіонарні лімфатичні вузли: не змінені. Паращитоподібні залози: не локуються. Ехогенність: середня. Структура: середньокмірчаста. Ділянки лімфоїдної інфільтрації: не визначаються. Гіперехогенна тяжистість: немає. Ліва частка — структура однорідна. Права частка — структура неоднорідна,

в нижньому полюсі частки овальне ехогенне утворення 18×12×22 мм з посиленням перинодулярним кровотоком при КДК. Висновок: Вузол правої частки (TR 3).

УЗД органів черевної порожнини та рентгенографія органів грудної клітини — без патологічних змін.

УЗД наднирників — в проекції лівого наднирника виявляється ехогенне утворення 78×80 мм. Заключення: об'ємне утворення лівого наднирника.

В стаціонарних умовах проведено лікування: преднізолон 5 мг/добу, гідрокор-

тизон — 50 мг/добу, розпочато введення тестостерону пропіонату за схемою: тестостерону пропіонат 5% — 1 мл в/м кожні три дні (п'ять ін'єкцій впродовж 2 тижнів), потім 1 мл кожні 5 днів довготривало.

Через декілька тижнів від початку лікування пацієнт відмітив покращення загального стану, значне зменшення симптомів слабкості, запаморочення, гіпоглікемії, лабільності емоційного фону, що підтверджує обумовленість симптомів та скарг при госпіталізації.

ВИСНОВКИ

Рання діагностика та виявлення у новонароджених вродженої гіперплазії кори надниркових залоз має велике значення для вчасного початку терапії, попередження незворотних віддалених змін та ускладнень, в тому числі новоутворень надниркових залоз. Діти з тривалою некомпенсованою хворобою мають низький кінцевий зріст внаслідок раннього закриття зон росту, що в подальшому може впливати на повноцінну адаптацію в соціумі. Такі пацієнти мають все життя знаходитись під диспансерним наглядом та отримувати індивідуально підібрану замісну терапію.

У хворих з каріотипом 46XX, вихованих в чоловічій статі, за умов повноцінного хірургічного та своєчасного медикаментозного лікування, можливо досягнути відсутності гендерної дисфорії. Однак, частота гендерної дисфорії серед 46XX пацієнтів з вродженою гіперплазією надниркових залоз невідома. Ці дані необхідні, щоб поставити в перспективу дебати про терміни

реконструктивної хірургії та можливе виховання як чоловіків дітей з каріотипом 46XX та вираженою вірилізацією. Скринінг є єдиним можливим методом доклінічної діагностики вірильної форми захворювання.

Варто звернути увагу, в першу чергу, неврологів, лікарів невідкладної допомоги, а також інших спеціалістів, на хворих з епілептичними та судомними симптомами, і розглянути необхідність консультації ендокринолога для сумісного вибору тактики лікування у таких клінічних випадках.

Крім того, своєчасна та адекватна терапія глюкокортикоїдами у хворих на вроджену гіперплазію кори надниркових залоз, зменшує трофічний вплив АКТГ на кору наднирників, чим попереджує виникнення об'ємних утворень, в тому числі мієлоліпом. А самі утворення потребують динамічного спостереження та біохімічної оцінки для раннього виявлення і втручання, щоб уникнути катастрофічних наслідків.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Allis K. Neonatal network 2021;40(5): 286-294. <https://doi.org/10.1891/11-T-694>.
2. White PC, Bachega TA. Seminars Reprod Med 2012; 30(5): 400-409. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1324724>.
3. Chowdhury TK, Laila K, Hutson JM, Banu T. J Pediatr Surg 2015;50(12): 2060-2062. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.08.023>.
4. Fleming L, Knafl K, Van Riper M. J Family Nursing 2017;23(4): 516-533. <https://doi.org/10.1177/1074840717735499>.
5. Almutairi WM, Alshamrani N, Alibrahim AR. Cureus 2023;15(10): e47266. <https://doi.org/10.7759/cureus.47266>.
6. Apóstolos RAC, Canguçu-Campinho AK, Lago R, et al. Arch Sexual Behav 2018;47(8): 2491-2496. <https://doi.org/10.1007/s10508-018-1299-z>.
7. Calissendorff J, Juhlin CC, Sundin A, et al. Lancet. Diabetes Endocrinol 2021;9(11): 767-775. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00178-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00178-9).
8. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. J Clin Endocrinol Metab 1992;74(3): 685-689. <https://doi.org/10.1210/jcem.74.3.1311000>.
9. Seneviratne SN, Jayarajah U, Gunawardana S, et al. BMC Pediatr 2021;21(1): 262. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02742-9>.

**РІДКІСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК
ВРОДЖЕНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ**

**Кравчун Н. О.^{1,2}, Пчельнікова О. Ю.², Романова І. П.², Дорош О. Г.²,
Мірошніченко О. С.², Буряковська О. О.^{2,3}, Щербатих М. М.²**

¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна;

² ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

³ ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України»,
м. Харків, Україна

vladimirovana59@gmail.com

Представлений рідкісний випадок вродженої гіперплазії кори надниркових залоз у пацієнта з класичним варіантом недостатності 21-гідроксилази. Внаслідок антенатальної гіперандрогенії розвинувся хибний жіночий гермафродитизм. Таким чином, при народженні, було помилково зареєстровано чоловічу стать.

Діагноз встановлено у тримісячному віці, але, через відмову батьків, патогенетичне лікування не проводилось впродовж багатьох років. Пацієнт виховувався, як хлопчик, гендерної дисфорії не мав. Систематична замісна гормонотерапія преднізолоном розпочата тільки з 31 року після проведеного оперативного втручання — видалення матки з придатками.

Додавання до терапії тестостерону та симптоматичних препаратів забезпечило задовільний стан пацієнта, збереження працездатності і чоловічої потенції. Однак вимушена відміна тестостерону та зміна дозування преднізолону привела до декомпенсації та погіршення загального і психо-емоційного стану. Це обумовлено симптомами гіпокортизолемії, зниженням потенції та, як наслідок, напруженими стосунками зі статевим партнером. Корекція замісної терапії забезпечила повернення пацієнта до відносно нормального життя. Звертає на себе увагу той факт, що після видалення матки з придатками та відновлення гормональної терапії у хворого зникли епілептичні скарги. Крім того, на момент теперішнього обстеження виявлено утворення лівого наднирника, що потребує верифікації та спостереження.

Ключові слова: вроджена гіперплазія кори надниркових залоз, недостатність 21-гідроксилази, мієлоліпома наднирника, гендерна дисфорія, гіпокортизолемія, гермафродитизм.

**RARE CASE OF
CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA**

**N. O. Kravchun^{1,2}, O. Yu. Pchelnikova², I. P. Romanova², O. G. Dorosh²,
O. S. Miroshnichenko², O. O. Buriakovska^{2,3}, M. M. Shcherbatykh²**

¹*Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine;*

²*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine;*

³*L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
Kharkiv, Ukraine*

vladimirovana59@gmail.com

In this case presented congenital adrenal hyperplasia in a patient due to 21-hydroxylase deficiency. False female hermaphroditism was caused by hyperandrogenism during pregnancy. As a result, the male gender was mistakenly recorded when born.

The diagnosis was made at the age of three months, but, due to the refusal of the parents, the pathogenetic treatment was not carried out for many years. The patient was brought up as a boy, had no gender dysphoria. Systematic hormone replacement therapy with prednisolone was started only from 31 years after surgery — removal of the uterus and its appendages. The addition of testosterone and symptomatic drugs to the therapy ensured the satisfactory condition of the patient, the preservation of efficiency and male potency. However, the forced withdrawal of testosterone and the change in the dose of prednisolone led to decompensation and deterioration of the general and psycho-emotional state. This is due to the symptoms of hypocortisolemia, a decrease in potency and, as a result, a tense relationship with a sexual partner. Correction of substitution therapy ensured the patient's return to a relatively normal life. Noteworthy is the fact that after removing the uterus and its appendages and restoring hormonal therapy, the patient disappeared epileptic complaints. In addition, at the time of the current examination, the formation of the left adrenal gland was revealed, requiring verification and observation.

Key words: congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency, adrenal myelolipoma, gender dysphoria, hypocortisolemia, hermaphroditism.