Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “ Красноярский государственный медицинский университет

имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого ” Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета*

*Заведующий кафедры: д.м.н., проф. Цхай В.Б.,*

*Руководитель: асс. Коновалов В.Н****.***

**Реферат натему: «Адреногенитальный синдром»**

Выполнила: ординатор кафедры перинатологии,

акушерства и гинекологии

лечебного факультета второго года обучения

ДомрачеваО.А.

*Красноярск, 2022*

Оглавление

[Введение и Определение 2](#_Toc100422283)

[Этиология 3](#_Toc100422284)

[Клинические варианты АГС: 4](#_Toc100422285)

[Клиническая картина заболевания 5](#_Toc100422286)

[Диагностика дефицита 21-гидроксилазы 5](#_Toc100422287)

[Критерии установления диагноза гипертонической формы ВДКН 6](#_Toc100422288)

[Неонатальный скрининг на АГс в России 7](#_Toc100422289)

[Лечение АГС 7](#_Toc100422290)

[Хирургическое лечение 8](#_Toc100422291)

[Пренатальная терапия 8](#_Toc100422292)

[Список литературы 9](#_Toc100422293)

# 

# Введение и Определение

Адреногенитальный синдром (АГС), или врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН), это группа аутосомно - рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников.

Является одним из самых распространенных наследственных моногенных заболеваний, одновременно представляет собой вариант хронической первичной надпочечниковой недостаточности и группу патологии полового развития, а также половой дифференцировки. Кроме того, проблема АГС в стертой (неклассической) форме занимает существенное место среди причин нарушения репродуктивного здоровья (бесплодие, невынашивание беременности).

# Этиология

Причиной развития любой формы ВДКН являются патогенные варианты генов, отвечающих за синтез ферментов или транспортных белков, участвующих в биосинтезе кортизола.

ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы обусловлена патогенными вариантами в гене *CYP21 (CYP21A2)*, находящемся в HLA-комплексе на коротком плече 6-й хромосомы (6р21.3). Описано более 200 патогенных вариантов *CYP21A2.* Большинство (75-80%) из них приходится на точечные микроконверсии между геном *CYP21* и гомологичным ему псевдогеном *CYP21P (CYP21A1P, CYP21A)*, в то время как всего 20- 25% приходится на крупные мутации – делеции и конверсии, приводящие к более тяжелым формам ВДКН. Кроме того, существуют более редкие спорадические патогенные варианты.

В большинстве случаев дефицита 21-гидроксилазы отмечается наличие фенотип- генотипической корреляции. Так патогенные варианты, сопровождающиеся сохранением более 5% активности фермента, приводят к неклассической форме заболевания; крупные делеции и сплайсинг-мутации, при которых активность фермента снижена до 0-2% - к классическим формам. Однако необходимо помнить, что одни и те же патогенные варианты могут приводить к разным фенотипическим проявлениям

В случае компаунд-гетерозиготных состояний клиническая картина определяется более «легким» патогенным вариантом. В отличие от детского возраста, у взрослых несколько более высока чувствительность минералокортикоидных рецепторов, поэтому те патогенны варианты, что в детстве чаще давали клиническую картину, характерную для сольтеряющей формы, у взрослых могут проявляться в виде простой вирильной формы. ртоническая форма ВДКН развивается вследствие патогенных вариантов гена *CYP11B*, локализованном на 8 хромосоме (8q21-q22). В организме человека функционируют 2 изоформы фермента, обладающие 93% идентичностью. 11β- гидроксилаза 1 типа (*CYP11В1*) вырабатывается в пучковой зоне коры надпочечников, отвечает за биосинтез кортизола и регулируется АКТГ по механизму отрицательной обратной связи. Именно дефицит фермента 11β-гидроксилазы 1 типа приводит к развитию гипертонической формы ВДКН. Наиболее частый патогенный вариант в гене *CYP11B1* ― *R448H*.

# Клинические варианты АГС:

АГС – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов, участвующих в синтезе кортизола. В зависимости от фермента, в гене которого имеется дефект, на сегодняшний день известно семь нозологических вариантов АГС:

• липоидная гиперплазия надпочечников (дефект StAR-протеина);

• дефицит Р450scc (20,22-десмолазы);

• дефицит 3βГСД (3β-гидроксистероиддегидрогеназы);

• дефицит CYP17 (17α-гидроксилазы/17,20-лиазы);

• дефицит CYP21 (21-гидроксилазы);

• дефицит CYP11В1 (11β-гидроксилазы);

• дефицит POR (Р450 оксидоредуктазы).

До 95 % всех случаев АГС составляет дефицит 21-гидроксилазы. Другие нозологические формы АГС встречаются редко.

# Клиническая картина заболевания

Клиническая картина дефицита 21-гидроксилазы складывается из двух основных составляющих: надпочечниковой недостаточности, возникающей вследствие дефицита синтеза кортизола и альдостерона, и гиперандрогении, возникающей из-за избыточной продукции незаблокированных половых стероидов. В зависимости от степени сохранности активности фермента 21-гидроксилазы выделяют две классические формы ВДКН: сольтеряющую и вирильную.

При сольтеряющей форме имеется дефицит как минералокортикоидов, так и глюкокортикоидов. Причем дефицит последних, при отсутствии компенсации, приводит к развитию смертельно-опасного состояния – сольтеряющего криза, обусловленного снижением реабсорбции натрия в канальцах почек, снижением объем циркулирующей крови, артериального давления, развитием выраженного обезвоживания. Наиболее тяжело сольтеряющие кризы протекают в детском возрасте, с возрастом их частота снижается, однако в стрессовых ситуациях, например, при операциях, травмах, интеркуррентных заболеваниях, они могут осложнить течение заболевания и у взрослых.

При вирильной форме отмечается только дефицит кортизола, что при отсутствии лечения проявляется мышечной слабостью, утомляемостью, потемнением кожных покровов на фоне симптомов гиперандрогении.

При неклассической форме заболевания ведущими жалобами пациенток являются избыточное оволосение, нарушения менструального цикла, бесплодие или невынашивание беременности [1,2,4,6].

# Диагностика дефицита 21-гидроксилазы

**-** диагноз устанавливается с рождения на основании результатов лабораторных исследований: неонатального скрининга (определение 17- гидроксипрогестерона у новорожденных), в последующем подтвержденного повторным лабораторным обследование с определением в крови повышенного уровня 17 ОНP, дополнительно тестостерона, андростендиона, при сольтеряющей форме заболевания – повышенным уровнем ренина и рениновой активности плазмы крови, гиперкалиемии, гипонатриемии; результатами генетического обследования (выявление мутаций в гене *CYP21A2*); данными физикального обследования: нарушение формирования наружных половых органов у новорожденных женского пола, признаков преждевременного полового развития у детей обоих полов. В недиагностированных случаях классических форм ВДКН пациентки с женским кариотипом имеют мужской фенотип, принцип лабораторной и генетической диагностики заболевания у взрослых такие же, как в детском возрасте

Критерии установления диагноза неклассической формы дефицита 21- гидроксилаы: диагноз устанавливается на основании анамнестических данных: пациентки предъявляют жалобы на нарушения менструального цикла, привычное невынашивание или бесплодие, избыточный рост волос в андрогензависимых зонах; данных физикального обследования: у женщин выявляются признаки гирсутизма, акне; лабораторного и генетического обследований: повышения уровня 17ОНР, выявление мутаций в гене CYP21A2. У мужчин прицельная диагностика заболевания не проводится, вследствие отсутствия клинических проявлений.

Критерии установления диагноза гипертонической формы ВДКН вследствие дефицита 11β-гидроксилазы:диагноз устанавливается с рождения на основании определения *11-дезоксикортизола, генетического обследования: исследование мутаций в гене CYP11B1*

*. Как правило, при этой форме заболевания определяется повышение 17ОНР, поэтому по результатам неонатального скрининга и последующего лабораторногобследования пациентам устанавливается первоначально диагноз вирильной формы дефицита 21 гидроксилазы, однако в последующем, учитывая клиническую картину заболевания: выявления артериальной гипертензии у пациентов, низком уровне калия и активности ренина плазмы (АРП) вне приема минералокортикоидный препаратов (МК) или передозировки глюкокортикоидными (ГК), проводится более углубленное обследование с определением вышеуказанных лабораторных параметров и устанавливается диагноз гипертонической формы ВДКН*.

С целью диагностики осложнений ВДКН и длительной заместительной терапии ГКС у пациентов рекомендуется использовать такие методы инструментальной диагностики, как: рентгеноденситометрия всем пациентам вне зависимости от степени компенсации, УЗИ/МСКТ или МРТ надпочечников при эпизодах длительной компенсации, УЗИ органов мошонки всем мужчинам, УЗИ малого таза всем женщинам (при подозрении на ОАРТ – дополнительно проведение МРТ малого таза

# Неонатальный скрининг на АГс в России

В 2006 г. в рамках программы “Национальные приоритетные проекты” в России был введен неонатальный скрининг на АГС, в соответствии с которым исследование 17-ОНР проводится всем новорожденным на 5-е сутки жизни (недоношенным детям – позже).

# Лечение АГС

*Лечение классических форм ВДКН сводится к пожизненному применению глюкокортикоидов и минералокортикоидов (при сольтеряющей форме).*

*Основная сложность лечения ВДКН заключается в том, что в настоящее время не разработаны препараты, полностью имитирующие собственную секрецию кортизола и способные в физиологических дозах полностью подавить избыточный синтез надпочечниковых андрогенов, поэтому ведение пациентов сводится к балансированию между признаками гиперкортицизма и гиперандрогении.*

|  |  |
| --- | --- |
| Гидрокортизон\*\*, АТХ код H02AB09 | 15-25 мг/сут (максимально до 40 мг/сут) разделить на 2-3 приема |
| Преднизолон\*\*, АТХ код H02AB06 | 5-7,5 мг/сут (максимально до 10 мг/сут) на 2 приема |
| Дексаметазон\*\*, АТХ код: H02AB02 | 0,25-0,5 мг/сут (максимально до 1 мг/сут) на ночь |
| Метилпреднизолон\*\*, АТХ код: H02AB04 | 4-6 мг/сут на ночь или в 2 приема |
| Флудрокортизон\*\*, АТХ код: H02AA02 | 50-200 мкг/сут |

**Лечение пациентов с неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Гидрокортизон\*\*, АТХ код H02AB09 | | | | | 10-15 мг на 2-3 приема в день |
| Преднизолон\*\*, АТХ код H02AB06 | | | | | 2,5-7,5 мг на 1-2 приема |
| Дексаметазон\*\* код: H02AB02 | (только | вне | беременности), | АТХ | 0,25-0,5 мг на ночь |
| Метилпреднизолон\*\*, АТХ код: H02AB04 | | | | | 2-6 мг на ночь |

*Беременные женщины с ВДКН должны наблюдаться врачом-эндокринологом, имеющим опыт ведения пациентов с данным заболеванием, и назначение глюкокортикоидов должно проводиться после оценки вероятного положительного эффекта препарата в сравнении с потенциальным риском, с информированного добровольного согласия пациентки. Лечение может проводиться с помощью любого глюкокортикоидного препарата, за исключением дексаметазона. Дозы препаратов с наступлением беременности обычно не меняются, лечение проводится либо в первом-втором триместрах с последующей отменой, либо до родов в зависимости от течения беременности.*

# Хирургическое лечение

Рекомендуется проводить первый этап феминизирующей пластики наружных половых органов в первые годы жизни ребенка и завершать все этапы хирургического лечения у пациенток с ВДКН в пубертатном

В редких случаях у пациентов с неконтролируемой гиперандрогенией при условии достаточной приверженности к лечению может быть рекомендовано проведение двусторонней адреналэктомии возрасте.

*Однако этот метод лечения вызывает много вопросов. С одной стороны, ее проведение уменьшает вирилизацию и позволяет применять меньшие дозы ГК. С другой – имеются интраоперационные риски, риск адреналовых кризов постоперационно. Противопоказано проводить двустороннюю адреналэктомию некомплаентным пациентам, т.к. в послеоперационном периоде нерегулярный прием препаратов заместительной терапии ГК может оказаться фатальным. Именно поэтому решение о проведении столь радикального лечения не должно проводиться рутинно в общей амбулаторной практике. При возникновении подобных ситуаций, когда пациенты не достигают компенсации даже при применении супрафизиологических доз ГК и развитии ятрогенного гиперкортицизма они должны быть направлены в федеральный центр эндокринологического профиля для решения вопроса об оптимальном методе лечения*

# Пренатальная терапия

Не рекомендуется проводить лечение беременных препаратами дексаметазона с целью уменьшения степени вирилизации плода (пренатальную терапию). Она должна рассматриваться как экспериментальная методика, проводимая исключительно в специализированных центрах, имеющих соответствующий протокол лечения и комитет по этике [10,103-113].

*,*

# Список литературы

1. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Ужегова Ж.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте Consilium Medicum № 4, том 18, 2016, стр 8-19.
2. Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте, Проблемы эндокринологии №2, 2014 г, с 42-50.
3. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deﬁciency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, November 2018, Vol. 103(11):4043–4088.
4. Сазонова А.И. «Соматический статус и метаболические нарушения у взрослых пациентов с различными формами ВДКН», диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва, 2013**.**
5. Карева Мария Андреевна Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: эпидемиология, генетическая основа, персонализированный подход к диагностике и лечению, мониторинг соматического и репродуктивного здоровья, диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Москва, 2019**.**
6. Эндокринология. Национальное руководство под ред. И.. Дедова, Г.А. Мельниченко, Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 1112 с. - ISBN 978-5-9704-3682