

В.А. Олійник, д.м.н., професор, керівник відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Сучасні методи діагностики феохромоцитому

Продовження. Початок на стор. 43.

підвищення рівня норметанефрину та метанефрину (до двократного щодо верхньої межі норми) для уточнення діагнозу необхідно провести тест із клонідином і визначити вміст хромограніну А у крові.

Хромогранін А вивільняється з мозкового шару надниркових залоз і симпатичних нейрональних гранул разом із катехоламінами. Вважається, що одночасне визначення рівня катехоламінів (або їх метаболітів) і хромограніну А підвищує специфічність методу до 95%.

Клонідин – селективний стимулятор α_2 -адренорецепторів ядер судинорухового центру головного мозку, який гальмує симпатичну імпульсацію із центральної нервової системи і знижує рівень катехоламінів у плазмі крові й сечі, діючи не на їх синтез, а на вивільнення. Під час проведення проби із цим препаратом кров для визначення вмісту норметанефрину та метанефрину забирається до і через 1, 2, 3 год після прийому клонідину в дозі 0,3 мг. Зменшення рівня норметанефрину більше ніж на 50% дозволяє виключити наявність феохромоцитому.

Інколи в неясних випадках для уточнення діагнозу феохромоцитомою використовують пробу з глюкагоном, але вона досить небезпечна, оскільки за наявності пухлини внутрішньовенне введення 1–2 мг глюкагону зазвичай збільшує рівень катехоламінів у крові приблизно втричі, що підтверджує діагноз, але одночасно може призводити до значного підвищення артеріального тиску. Тому під час проведення цієї проби необхідно тримати під рукою препарати для надання швидкої допомоги, наприклад доксазозин (селективний блокатор α_1 -адренорецепторів).

Локалізацію феохромоцитомою можна визначити за допомогою ультрасонографії, КТ та МРТ. Результати клінічних обстежень сотень пацієнтів із феохромоцитомою дозволили зробити висновок про те, що ультразвукове дослідження і МРТ доцільно використовувати для виявлення пухлин, тоді як КТ – і для виявлення новоутворень, і для диференційної діагностики. Візуалізація феохромоцитомою за допомогою КТ показує її високу щільність (>20 од. Н), тобто у разі нижчої щільності пухлини визначати вміст у крові й сечі катехоламінів і їх метаболітів недоцільно.

Застосування ультразвукового дослідження, КТ і МРТ дозволяє запідозрити злоякісність феохромоцитомою, зокрема якщо пухлина має великі (>5 см) розміри, неправильну форму, нерівні контури, неоднорідність структури і значно підвищену (>50 од. Н) щільність за результатами КТ. Метастази злоякісної феохромоцитомою можуть бути виявлені під час проведення скінтиграфії з т-йодобензилгуанідином (міченим I^{123} або I^{131}), який активно концентрується в симпатомедулярних тканинах.

Скринінгове обстеження пацієнтів із групи ризику на наявність феохромоцитомою за допомогою вищезазначених методів сучасної діагностики дає змогу вчасно провести необхідні лікувальні заходи і, як наслідок, зменшити смертність таких хворих від інсультів та інфарктів.

О.В. Большова, д.м.н., професор, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Порушення диференціювання статевих залоз: клініка, діагностика та лікування

Порушення диференціювання статевих залоз (інтерсексуалізм, гермафродитизм, двостатевість) – вроджене порушення статевого диференціювання, за якого в одного індивідуума наявні ознаки чоловічої та жіночої статі. Це велика гетерогенна група захворювань, проявом яких є невідповідність у дитини фенотипічних статевих ознак генетичним та гонадним. Інтерсексуалізм належить до рідкісних ендокринних патологій.

Розрізняють справжній і несправжній інтерсексуалізм, який, у свою чергу, поділяють на несправжній чоловічий та несправжній жіночий.

Порушення формування первинної статевої закладки у повноцінний яєчник чи яєчко виникають унаслідок кількісної або якісної аномалії статевих хромосом. Процес гонадного диференціювання відбувається на 6–10-му тижні внутрішньоутробного розвитку та потребує повноцінного набору статевих хромосом (46XX у дівчаток та 46XY у хлопчиків). Причинами порушення генетичної статі є зміна кількості та структури статевих хромосом, мозаїцизм за статевими хромосомами, крапельні мутації гена на статевих хромосомах (наприклад, мутації SPY-гена, розташованого на короткому плечі Y-хромосоми). Вважають, що у процесі диференціювання гонад також беруть участь гени, розташовані на аутозомах, але їх роль у виникненні інтерсексуалізму до кінця не вивчена.

Порушення формування зовнішніх статевих органів можуть розвиватися і за наявності нормально диференційованих гонад, які відповідають генетичній статі дитини. Вірилізація зовнішніх статевих органів у дитини жіночої генетичної та гонадної статі (несправжній жіночий інтерсексуалізм) та недостатня маскулінізація геніталій у дитини чоловічої генетичної та гонадної статі (несправжній чоловічий інтерсексуалізм) зумовлені аутозотичними генетичними дефектами, які призводять до порушення біосинтезу стероїдних гормонів або їх рецепторного зв'язування.

Диференціювання внутрішніх і зовнішніх статевих органів за чоловічим типом – гормонально залежний процес, і, відповідно, найбільш вразливий. У разі порушення регуляції, синтезу, секретії та метаболізму чоловічих статевих гормонів, зміни чутливості до них органів-мішеней, екзогенного введення препаратів з антиандрогенним ефектом розвиваються різні аномалії будови геніталій, причому залежно від ступеня ураження може спостерігатися будова від майже нормальної жіночої до майже нормальної чоловічої.

Диференціювання гонад за жіночим типом відбувається за відсутності в генотипі Y-хромосоми та без будь-якого гормонального впливу.

Класифікація порушень статевого диференціювання (І.І. Делов, Г.А. Мельніченко, В.В. Фадєєв, 2000)

1. Аномалії гонадного диференціювання.

1.1. Дефект формування яєчників: – «чиста» агенезія гонад, 46XX;

– синдром Шерешевського-Тернера (оваріальна дизгенезія), 45X0 або мозаїчні варіанти.

1.2. Дефект формування яєчок:

– «чиста» агенезія гонад, 46XY;

– змішана дизгенезія яєчок;

– синдром рудиментарних яєчок;

– агенезія або гіпоплазія клітин Лейдіга;

– XX-чоловіки.

1.3. Бісексуальні гонади (справжній гермафродитизм).

2. Аномалії генітального диференціювання.

2.1. Несправжній жіночий гермафродитизм (вірилізація геніталій у жінок з каріотипом 46XX):

– вроджена дисфункція кори надниркових залоз;

– дефіцит ароматази;

– внутрішньоутробна вірилізація під впливом гіперандрогенії матері.

2.2. Несправжній чоловічий гермафродитизм (неповна маскулінізація у чоловіків 46XY):

– вроджені порушення біосинтезу тестостерону;

– синдром резистентності до андрогенів;

– фетальний дефіцит до лютеїнізуючого гормону.

Справжній інтерсексуалізм – досить рідкісна патологія, у разі якої у хворого одночасно виявляють і яєчник, і яєчко.

Причини розвитку захворювання остаточно не з'ясовано. Певне значення має дія несприятливих факторів зовнішнього середовища.

Одночасний розвиток чоловічих і жіночих статевих залоз може бути пов'язаний із наявністю в каріотипі хворого клонів 46XY та 46XX, причому цей мозаїцизм іноді є нерозпізнаним. Диференціювання гонади відбувається одразу за двома напрямками – оваріальним і тестикулярним. Формуються і фолікули, і сім'яні каналці, які в подальшому продукують відповідно естрогени та андрогени. В одній статевій залозі можуть виявлятися і жіночі, і чоловічі генеративні елементи (ovotestis mixtae), або вони розташовуються окремо (ovotestis bipolaris).

Основна ознака захворювання – неправильна бісексуальна будова зовнішніх статевих органів, які можуть мати найрізноманітніший вигляд. Вторинні статеві ознаки (молочні залози та оволосіння) найчастіше розвиваються за жіночим типом, можливі менструації. Найбільш поширені каріотипи – 46XY, 46XX і мозаїцизм. Велике значення має рання діагностика цієї патології статевого розвитку (одразу після народження).



О.В. Большова

Основні ознаки справжнього гермафродитизму:

• Різні варіанти каріотипу 46XX, 46XY; мозаїцизм 46XX/46XY.

• Двостатеві гонади:

– яєчко з одного боку, яєчник або овотестис з протилежного;

– овотестис з обох боків.

• Одно- або двобічний крипторхізм.

• Змішана будова внутрішніх статевих органів.

• Інтерсексуальна будова зовнішніх статевих органів.

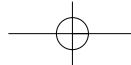
За наявності справжнього інтерсексуалізму на боці яєчка знаходиться придаток сім'яника, сім'яносна протока, на боці яєчника – матка і маточна труба. Будова зовнішніх геніталій залежить від функціональної активності яєчка у період ембріогенезу і може бути жіночою з гіпертрофією клітора, інтерсексуальною або майже чоловічою з одностороннім крипторхізмом. Визначають різні варіанти каріотипу (від 46XX до 46XY), у більшості хворих – мозаїчний. Залежно від функціональної активності гонад статевий розвиток у пубертатному періоді може відбуватися за чоловічим, жіночим типом або бути відсутнім.

Наявність матки, вагіни, овотестис та оваріальної тканини дозволяє пацієнтам добре адаптуватися в жіночій статі. У випадках, коли маскулінізація зовнішніх статевих органів задовільна, можливий вибір чоловічої статі. Однак необхідно мати на увазі, що у зв'язку з високим ризиком малигнізації рекомендується хірургічне видалення овотестис або тестикул до періоду пубертатції. Дитину направляють на обстеження в спеціалізовану клініку. У разі виявлення неправильної будови статевих органів не слід поспішати з реєстрацією новонародженого в РАГСі – паспортну стать встановлюють з урахуванням анатомо-функціональних особливостей. Здебільшого перевагу надають жіночій цивільній статі.

Несправжній чоловічий інтерсексуалізм – стан, за якого в плода з генетичною чоловічою статтю й чоловічими статевими залозами формуються жіночий фенотип і жіночі зовнішні статеві органи.

Змішана дизгенезія гонад – найпоширеніша форма несправжнього чоловічого інтерсексуалізму. Внутрішні статеві органи хворих розвиваються за жіночим типом, зовнішні мають бісексуальну будову з варіантами від ближчих до жіночих до ближчих до чоловічих. Уретра відкривається в урогенітальному синусі, мошонка розщеплена. За клінічним перебігом виділяють:

• тернероїдний тип із низькорослістю і соматичними ознаками синдрому Шерешевського-Тернера; з одного боку



виявляють дизгенетичний тестикул, з іншого – відсутність гонади (недиференційований тяж, стрек);

- євнухійний тип – недостатня активність тестикул як в ембріогенезі, так і в пубертатному періоді; будова зовнішніх статевих органів ближча до жіночого типу, ознаки вірилізації в пубертатному віці відсутні, будова тіла має євнухійні ознаки, статеве оволодіння відбувається за жіночим типом;

- андрійний тип – посилення андрогенної активності в пубертатному віці, будова зовнішніх геніталій, оволодіння й архітектоніка тіла близькі до чоловічих.

За євнухійного типу у більшості хворих на момент народження визначають жіночу цивільну стать. Пацієнтам із тернероїдною формою, незважаючи на перспективу розвитку вираженої андрогенізації в період пубертатції, присвоюється жіноча цивільна стать, оскільки ці хворі мають дуже низький зріст. У разі андрійного типу у більшості випадків присвоюється чоловіча цивільна стать.

Характерною ознакою для змішаної форми дизгенезії гонад є наявність каріотипу 46XY/45X0, рідше – різні варіанти мозаїцизму. При каріотипі 46XY можливі структурні аномалії Y-хромосоми в ділянці гена SRY.

У пубертатному періоді спостерігається виражена андрогенізація фенотипу – чоловіча архітектоніка скелета, низький голос, статеве оволодіння за чоловічим типом, збільшення фалоса (за наявності внутрішніх статевих органів за жіночим типом). Незалежно від обраної статі обов'язково проводять гонадектомію через високий ризик малігнізації гонад.

В андрогенозалежних тканинах активною формою тестостерону є дигідротестостерон (ДГТ), який у період гестації необхідний для формування статевого члена, пеніальної уретри й мошонки. Порушення метаболізму тестостерону – причина неповної маскулінізації зовнішніх статевих органів у хворих з дефіцитом 5 α -редуктази: на момент народження зовнішні геніталії мають фемінний вигляд – статевий член недорозвинений, кавернозні тіла недиференційовані, гіпоспадія (урогенітальний синус, сліпа вагіна), статеві протоки чоловічого типу, яєчка нормальних розмірів та консистенції, інколи спостерігається крипторхізм. Передміхурова залоза недорозвинена, вторинне оволодіння недостатнє.

У пубертатному періоді внаслідок активації 5 α -редуктази відбувається андрогенізація – поява вторинних статевих ознак за чоловічим типом.

Під час гормонального обстеження визначається нормальний рівень тестостерону і низький – ДГТ; у ході тесту з хоріонічним гонадотропіном концентрація тестостерону підвищується, однак рівень ДГТ залишається низьким.

З огляду на вірогідність андрогенізації зовнішніх статевих органів рекомендовано надавати перевагу чоловічій паспортній статі. У сумнівних випадках проводять пробу з депо-тестостероном.

Тестикулярна фемінізація – повна або часткова нечутливість рецепторів до андрогенів за наявності мутацій у гені андрогенового рецептора (Xg 11-12). Виявляють рецесивно-аутосомний тип успадкування з передачею за жіночою лінією.

Спадкова нечутливість периферичних тканин до андрогенів в умовах збереження чутливості до естрогенів призводить до того, що в період ембріогенезу маскулінізуюча дія андрогенів плода не проявляється, і розвиток зовнішніх статевих органів відбувається за жіночим типом.

У разі повної форми захворювання гонади представлені у вигляді анатомічно правильно сформованих яєчок, які найчастіше розташовані екстраабдоминально (у пахових каналах або великих статевих губах, рідше – в черевній порожнині). У дитячому віці таких пацієнтів часто оперують з приводу двобічних паховинних гриж (наявність яєчок у грижовому мішку). Під час статевого дозрівання та в постпубертатний період на перший план виходять аменорея та безпліддя. Молочні залози розвинені задовільно, тоді як вторинного оволодіння практично немає. Зовнішні статеві органи сформовані за жіночим типом, інколи – з гіпертрофією клітора; піхва коротка, вузька, закінчується сліпо. Яєчників та матки немає. Внутрішні статеві органи представлені додатком яєчка, сім'явидною протокою; передміхурова залоза відсутня. У випадках, коли гонади розташовані у великих статевих губах або за ходом пахового каналу, діагноз можна встановити в ранньому віці. Завжди визначається каріотип 46XY; X-хроматин негативний. Рівень тестостерону в крові і сечі, 17-KC у сечі відповідає нормальним значенням для чоловіків.

Диференційну діагностику проводять з такими захворюваннями:

- природженою аплазією піхви й матки (синдром Рокитанського-Кюстнера), якій властиві нормальний жіночий каріотип 46XX; нормальне вторинне оволодіння та наявність яєчників;
- несправжнім жіночим інтерсексуалізмом надниркового походження, який характеризується інтерсексуальним розвитком зовнішніх статевих органів, позитивним X-хроматином, нормальним вторинним оволодінням і менструаціями.

Синдрому неповної тестикулярної фемінізації властива наявність змішаного фенотипу. Змішана будова зовнішніх статевих органів на момент народження й ознаки андрогенізації на тлі пубертатного періоду зумовлена збереженням часткової чутливості до андрогенів. Внутрішні статеві органи у хворих завжди чоловічого типу, вагіна закінчується сліпо і відкривається на промежині уrogenітальним синусом. У пубертатному періоді можуть спостерігатися гінекомастія та прояви андрогенізації (будова тіла за чоловічим типом, збільшення клітора, поява вторинного оволодіння, однак оволодіння на обличчі не буває).

Несправжній жіночий інтерсексуалізм – вроджене порушення статевого диференціювання, проявами якого є бісексуальна будова зовнішніх статевих органів при жіночій генетичній та гонадній статі. Розвивається в однієї із 7 тис. новонароджених дівчаток.

Несправжній жіночий інтерсексуалізм виникає внаслідок підвищеного вмісту андрогенів у крові, які діють на плід із каріотипом 46XX і вже сформованими внутрішніми статевими органами. Надниркові залози плода починають синтезувати кортизол з 10-12-го тижня внутрішньоутробного розвитку, коли внутрішні статеві органи сформовані. Надлишкова продукція андрогенів чинить вірилізуючу дію на зовнішні

статеві органи. Дитина народжується з генетичною жіночою статтю 46XX, має яєчники, матку, а зовнішні статеві органи сформовані за бісексуальним типом. Можливі такі причини надмірного вмісту андрогенів:

- з боку плода: природжена дисфункція кіркової речовини надниркових залоз – адреногенітальний синдром (найчастіше);
- з боку матері:
 - лікування андрогенами під час вагітності;
 - наявність гормонально активної пухлини надниркової залози (адренобластома, андростерома) або природженої гіперплазії кіркової речовини надниркових залоз;
 - андрогенпродукуюча пухлина або кіста яєчника.

Ознакою несправжнього жіночого інтерсексуалізму є бісексуальна будова зовнішніх статевих органів. Каріотип завжди жіночий. Гонади і внутрішні статеві органи сформовані за жіночим типом, зовнішні – вірилізовані. Гіпертрофія та вірилізація клітора спостерігається у всіх хворих, інколи відбувається зрощення великих статевих губ, уrogenітальний синус за типом гіпоспадії.

Слід зазначити, що гіперандрогенія екстрафетального походження не чинить істотного впливу на яєчники плода і в подальшому – на його пубертатцію.

Діагностика

Діагностика інтерсексуалізму включає такі етапи:

1. Клінічний огляд хворого, збір анамнестичних даних, визначення типу будови тіла, наявності вроджених аномалій та вад розвитку, проведення антропометрії та рентгенографії для визначення кісткового віку.
 2. Оцінка будови, ступеня вірилізації зовнішніх статевих органів, ступеня вираження вторинних статевих ознак.
 3. Оцінка локалізації, розмірів, форми і консистенції гонад. За наявності гонад у калитці (великих статевих губах або за ходом пахового каналу) можна з упевненістю виключити несправжній жіночий інтерсексуалізм, оскільки яєчники завжди мають внутрішньочеревне розташування. Розмір і консистенція яєчок допомагає уточнити їх пошкодження і висловити припущення про функціональну активність.
 4. Визначення статевого хроматину за X- та Y-хромосою, каріотипу, за необхідності – молекулярно-генетичне дослідження.
 5. Візуалізація внутрішніх статевих органів (ультразвукове дослідження, генітографія, у разі необхідності – лапароскопія/лапаротомія з біопсією гонад).
 6. Гормональне дослідження (визначення адренокортикотропного гормону, гонадотропінів, 17-ОН-прогестерону, дигідротестостерону, андростендіону, тестостерону, активності 5 α -редуктази, чутливості тканин до андрогенів та ін.).
 7. Функціональні проби (з хоріонічним гонадотропіном, депо-тестостероном).
 8. Консультації гінеколога, уролога, генетика, за необхідності – інших спеціалістів (невролога, психолога, кардіолога, нефролога, сексопатолога).
 9. Пробне лікування препаратами андрогенового ряду.
- Головною метою терапії інтерсексуалізму є максимальна адаптація хворого в суспільстві. Найоптимальнішим

слід вважати варіант, коли паспортну стать визначено якомога раніше, і, як наслідок, хворий отримує відповідне виховання і в нього своєчасно формується адекватна статева самосвідомість. Характер гормональної терапії залежить від обраної цивільної статі, яка не завжди відповідає генетичній.

До початку гормональної терапії практично усі хворі з інтерсексуалізмом потребують оперативної корекції статевих органів. Дівчаткам віком 1,5-2 роки проводять пластику чи резекцію клітора. Реконструкцію вагіни здійснюють не раніше підліткового віку. У хлопчиків фалопластику виконують у декілька етапів, починаючи з дворічного віку, залежно від ступеня гіпоспадії. За відсутності яєчок у підлітковому віці їх заміняють трансплантатами.

Якщо паспортна стать не відповідає гонадній, у першу чергу проводять гонадектомію. Крім того, видалення гонад здійснюють з огляду на можливість розвитку онкологічної патології – дизгенетичні гонади схильні до злоякісного переродження. У пацієнтів із несправжнім жіночим інтерсексуалізмом практично не відбувається їх злоякісне переродження. Найчастіше пухлини гонад діагностують у разі несправжнього чоловічого інтерсексуалізму (чиста та змішана дизгенезія яєчок, синдром тестикулярної фемінізації) та у хворих із мозаїчним варіантом каріотипу, який містить Y-хромосому.

Терміни початку лікування визначають індивідуально: за відсутності дефіциту росту терапію статевими гормонами починають із 13-14 років (при кістковому віці 11-11,5 року), пацієнтам з високорослістю лікування призначають раніше. Терапію статевими гормонами продовжують протягом усього репродуктивного періоду. У разі обрання жіночої паспортної статі лікування жіночими статевими гормонами не залежить від форми інтерсексуалізму.

Індукцію пубертату та формування фенотипу в осіб жіночої паспортної статі з інтерсексуалізмом проводять за допомогою препаратів естрогенів – зазвичай починають з призначення етинілестрадіолу 0,1 мкг/кг/добу протягом 6-9 міс з подальшим збільшенням дози до 0,2-0,3 мкг/кг/добу. Використовують також кон'юговані естрогени і препарати природних естрогенів (естрадіол 1 мг/добу) та естрогени в гелях. Через 1-1,5 року переходять до замісної терапії естроген-гестагенними препаратами.

Хворі на змішану дизгенезію гонад потребують корекції росту в допубертатному періоді – їм призначають препарати гормону росту в дозі 0,05-0,06 мг/кг/добу. Лікування проводять під контролем кісткового віку.

Особам чоловічої статі у разі задовільного прогнозу росту з 12-14-річного віку призначають препарати тестостерону тривалої дії в дозі 50 мг на місяць. Кожні 6-12 міс дозу підвищують на 50 мг. Із 17-18 років доза тестостерону становить 250 мг на місяць. Як підтримуючу терапію використовують також андродермальні аплікатори.

Таким чином, правильне визначення статі та напряму гормонального та хірургічного лікування у пацієнтів з патологією статевого розвитку забезпечує їх повну соціальну та психологічну адаптацію в суспільстві.

