

# Մակերիկամների կեղևի բնածին դիսֆունկցիա

Մակերիկամների կեղևի բնածին դիսֆունկցիան՝ (ադրենոգենիտալ սինդրոմ, մա-կերիկամների բնածին հիպերպլազիա) հիվանդությունների խումբ է, որը ժառանգ-վում է աուտոսոմ-ռեցեսիվ տիպով, որի հիմքում ընկած է տրանսպորտային սպի-տակուլցների ֆերմենտներից մեկի դեֆեկտը, որոնք մասնակցում են մակերիկամների կեղևում կորտիզոլի բիոսինթեզին: Կորտիզոլի բիոսինթեզը՝ համաձայն բացասական հետադաձ կապի, բերում է AKTԴ-ի սեկրեցիայի բարձացման՝ որպես հետևանք մա-կերիկամների կեղևում զարգացող հիպերպլազիայի և մետաբոլիտների կուտակման, որը այս արատավոր էտապում նախորդում է ստերոիդոգենեզին: Այս ֆերմենտատիվ խանգարումների հիմքում ընկած է գեների դեֆեկտները, որոնք կոդավորում են ստերոիդների բիոսինթեզի այս կամ այն ֆերմենտը:

## 21-հիդրոքսիլազայի անբավարություն

21-հիդրոքսիլազայի դեֆիցիտը -ստերոիդոգենեզի բնածին ֆերմենտային խանգարումների ամենահաճախ հանդիպող ձևն է: Այս հիվանդության հաճախականությունը տարբեր պոպուլյացիաներում տատանվում է 1:10000- 1:18000 նորածինների մոտ: Ամենաշատ հաճախականությունը բարձր է երկու մեկուսացված պոպուլյացիաներում՝ Ալյասկայի էսկիմոսների մոտ 1:280 և Հնդկական օվկիանոսում գտնվող Լա Ռուսիոն կղզում-1:2100:

**Էթիոլոգիա:** 21 -հիդրոքսիլազայի դեֆեկտը պայմանավորված է CYP 21 գենի բազմաթիվ մուտացիաներով, որը կոդավորում է այս ֆերմենտը: Գենը գտնվում է 6-րդ քրոմոսոմի կարճ ոտիկում, հիստոհամատեղելիության (HLA) գլխավոր կոմպլեքսի կողքին: CYP 21 գենին մոտիկ գտնվում է CYP 21 P

փսեվդոգենը:Երկու գեները գտնվում են մեկ նուկլեոտիդի սահմանում(120kb) կոմպլեմենտի(C4A և C4B)չորրորդ կոմպոնենտիերկու գեների հետ:Այս գեները բարձր հոմոլոգներ են ըստ որի 21-հիդրոքսիլազայի տրանսկրիպցիայում մասնակցում է միայն CYP 21,որն իր կառուցվածքում ունի 10 էկզոններ և 9 ինտրոններ: CYP 21P համարվում է փսեվդոգեն,քանի որ պարունակում է մի շարք մուտացիաներ,որի շնորհիվ իրենց կոդավորած սպիտակուլը լիովին զրկված է ակտիվությունից:Այսպիսի մուտացիաները կարող են բերել 21-հիդրոքսիլազայի լրիվ կամ մասնակի ֆերմենտային ակտիվության կորստի:Այժմ նկարագրվում է CYP 21 -ի տասնյակ մուտացիաներ,որոնք բերում են P450c21-ի դեֆեկտի:Գտնված են փոխհարաբերություններ գենի մուտացիայի և հիվանդության ընթացքի ձևի միջև: Գենային շատ կոնվերսիաներ՝գենի փոխարկումը փսեվդոգենով,բերում է ֆերմենտային ակտիվութ-յան լրիվ կորստին,որը կլինիկորեն արտահայտվում է միներալկորտիկոիդների անբավարարությամբ և արտահայտված վիրիլիզացիայով:Ամենահաճախ հանդիպող մուտացիան, որը բերում է ֆերմենտային ակտիվության արտահայտված կորստին,համարվում է մուտացիան 2-րդ ինտրոնում (12splice),որը բերում է 2-րդ ինտրոնի սփլայ-սինգի խանգարմանը<սփլայսինգը դա ինտրոնների հեռացումն է,որոնք չեն մասնակցում տրանսկրիպցիային>:Այս մուտացիան հաճախ հանդիպում է հիվանդության միներալկորտոնոլ ձևում:Հաճախ հանդիպում է կետային մուտացիա I 172N-ում<172 դիրքում իզոլեյցինի փոխարինումը ասպարագինով,որը բերում է P450c21-ի 90-95% ակտիվության կորստին,և կլինիկորեն արտահայտվում է հիվանդության վիրիլ ձե-վով: Կետային մուտացիաները V281L ,P30L բերում են ֆերմենտի 50 % -ի ակտիվութ-յան կորստին և կարող են արտահայտվել միջին և թեթև վիրիլիզացիայով(հիվանդության ոչ կլասիկ ձևը): և HLA-B գների խիստ կապը և HLA -DR-լոկուսներով հիստոհամատեղելի կոմպլեքսը CYP 21 թույլ է

տլիս օգտագործել HLA տիպավորումը գնահատելու հետերոզիգոտ երեխաների մոտ հիվանդանալու ռիսկը: Մոլեկուլյար դիագնոստիկան, վորը հիմնված է CYP 21 գենի մոլտացիայի որոշման հետ, թույլ է տալիս հաստատել կամ բացառել հորմոնալ թեսթի արդյունքից կասկածելի դիագնոզը: Հիմնականում դա կարևոր է 21-հիդրօքսիլազայի պոստնատալ սկրինինգի համար, քանի որ 17 $\alpha$ -հիդրօքսիպրոգեստերոնի (17OHP) հոլմորալ մարկերը նորածինների մոտ կարող է լինել նկատելի բարձացած: Պոստնատալ դիագնոստիկայի համար մոլեկուլոգենետիկ մեթոդը համարվում է միակ ճշգրիտ մեթոդը՝ հիվանդությունը և իր ձևերը պտղի մոտ հայտնաբերելու համար:

**Պաթոգենեզը:** 21-հիդրօքսիլազան-միկրոսոմալ P450 կախյալ \$երմենտ է, որը մասնակցում է կորտիզոլի և միներալկորտիկոիդների բիոսինթեզի պրոցեսին որոնք տրանսֆորմացվում են նաև 17 $\alpha$ -հիդրօքսիպրոգեստերոնի և 11-դեզօքսիկորտիզոլի՝ պրոգեստենոնը փոխարկում է դեզօքսիկորտիկոստերոնի: 21-հիդրօքսիլազայի դեֆիցիտը բերում է կորտիզոլի պրոդուկցիային, այն էլ իր հերթին բերում է AKTГ-ի սեկրեցիայի բարձրացմանը և մակերիկամային կեղևի հիպերպլազիայի: Մակերիկամները ակտիվ արտադրում են ստերոիդներ, որոնք հաջորդում են \$երմենտատիվ բլոկին (17OHP) և անդրոգեններ, որոնց բիոսինթեզը կախված չէ 21-հիդրօքսիլազայից: Միներալկորտիկոիդային տարբեր աստիճանի արտահայտվածության անբավարարությունը հայտնաբերված է 75% երեխաների մոտ, որոնք ունեն 21-հիդրօքսիլազայի դեֆիցիտ: Ալդոստերոնի և դեզօքսիկորտիկոստերոնի մակարդակի իջեցումը բերում է Na-Շ ռեաբսորբցիայի իջեցմանը երիկամներում: Na-Շ կոնցենտրացիան արյան շիճուկում իջնում է և բարձրանում է K-ի երիկամային ռեաբսորբցիան: Այս խանգարումների արդյունքը համարվում է հիպոնատրիեմիան, հիպոկալիեմիան, ացիդոզը և հեղուկների

կորուստը: Ի պատասխան միներալոկորտիկոիդների իջեցման, բարձրանում է պլազմայի ռենինա-յին ակտիվությունը և բարձրանում է անգիոտենզին 2-ի մակարդակը:

### **Կլինիկական պատկերը**

**Պրենատալ ֆիտիլիզացիա:** 21-հիդրօքսիլազայի անբավարարության կլասիկ ձևը բե-րում է պտղի անդրոգենների ավելցուկի ներարգանդային կյանքում: Գտնում են որ պտղի ակտիվ վիրիլիզացիան սկսվում է հղիության 20-րդ շաբաթից, երբ ձևավորվում է AKTF-ի ազդեցությունը էմբրիոնալ մակերիկամի վրա և սկսվում է արտադրվել կոր-տիզոլ: Անդրոգենների ներարգանդային ավելցուկը բերում է արտաքին սեռական օր-գանների ակտիվ վիրիլիզացիայի, որը ավելի արտահայտիչ է աղջիկների մոտ: Ծըն-վելու պահին աղջիկների արտաքին սեռական օրգանները ունենում են բխեքսուալ կառուցվածք՝ ծլիկը հիպերտրոֆիայի ենթարկված, նկատվում են փոշտի կարերը տարբեր աստիճանի արտահայտվածության: Կան դեպքեր երբ ներարգանդային անդրոգենիզացիան այնքան է արտահայտված որ արտաքին սեռական օրգանները պրակտիկորեն համապատասխանում են տղամարդու օրգաններին և աղջիկներին սխալմամբ ռեգիստրացիա են կատարում որպես տղա և դաստիարակում են որպես տղա: Արտաքին սեռական օրգանների տարբեր աստիճանի վիրիլիզացիան դասա-կարգում 5 աստիճանի: Ծիշտ հաշվարկը համարվում է աղջկա նորմալ արտաքին սեռական օրգանները <վիրիլիզացիան բացակայում է>: Վիրիլիզացիայի մաքսիմալ աստիճանը համապատասխանում է տղայի նորմալ ստերոիդ գենիտալներին: Վիրիլիզացիայի 1-ին աստիճանը - լինում է ծլիկի հիպերտրոֆիա և հեշտոցի կանալի նորմոլ մոտոք; վիրիլիզացիայի 2-աստիճանը-ծլիկի հիպերտրոֆիա և մեծ սեռական շուրթերի մասնակի միավորում: 4-5-րդ աստիճանը՝ ծլիկը հիպերտրոֆիայի ենթարկ-ված և ձևավորված է նրա գլխիկը, այսինքն ծլիկը հիշեցնում է նոմալ առնանդամի, բայց այստեղ առկա է նրա կորուսությունը <շեքի

ֆիքսացիան>, ուռուզենիտալ սինուսը բացվում է հիմքում կամ առնանդամի գլխիկի վրա: Երեխաների մոտ 21-հիդրոքսիլազայի անբավարարության աստիճանը ակնհայտ տարբերվում է և պայմանավորված է առաջին հերթին ֆերմենտային անբավարարությունով, որը իր հերթին պայմանավորված է CYP 21 գենի մոլտացիայով: Բայց հնարավոր է նաև արտաքին սեռական օրգանների ինդիվիդուալ զգայունություն անդրոգենների նկատ-մամբ: Տղաների մոտ ժնվելու պահին արտաքին սեռական օրգանները համապատասխանում են երեխայի սեռին, կարող է նկատվել առնանդամի գլխիկի նկատելի մեծացում:

**Պոստնատալ վիրիլիզացիա:** Ծնվելուց հետո երկու սեռի երեխաների մոտ անդրոգենիզացիայի սիմպտոմները աճում են: Աղջիկների մոտ մեծանում է ծլիկի չափսերը և նկատվում է նրա լարվածություն: Տղաների մոտ մեծանում են առնանդամի չափսերը, նկատվում են էրեկցիաներ: Հատկանշական է որ, անդրոգենիզացիայի սիմպտոմները կարող են չարտահայտվել երեխայի կյանքի առաջին 1,5 տարում: 1,5-2 տարում երկու սեռի երեխաների մոտ առաջանում է սեռական մազակալում *acne vulgaris*, ձայնը կոպտանում է մկանային համակարգը հիպերտրոֆիայի է ենթարկ-վում: Կյանքի առաջին տարում հասակի աճը լինում է արագացած, բայց ոսկրային տարիքը գերազանցում է աճին, ոսկրային զոնաները փակվում են 9-10 տարեկանում:

Պրե- և պոստնատալ անդրոգենիզացիայի աստիճանը 21-հիդրոքսիլազայի անբավարարությամբ հիվանդների մոտ կարող է ունենալ նշանակալի ինդիվիդուալ տատանումներ, նույնիսկ նույն ընտանիքում գտնվող հիվանդների մոտ: Դա կարող է կախված լինել մետաբոլիզմի ինդիվիդուալ հատկանիշների հետ և անդրոգենների ռեցեպտորների տարբեր ակտիվությունից կոնկրետ հիվանդի մոտ:

**Աղ կորցնող սինդրոմ-սուլտեր սինդրոմ:** 21-հիդրօքսիլազայի ակտիվության լրիվ կորուստ ունեցող 75% երեխաների մոտ P450c21 դեֆիցիտով ,բերում է ալդոստերոնի բիոսինթեզի իջեցման:Ալդոստերոնը պետք է Na-Շ նորմալ հոմեոստազի համար,նրա դեֆիցիտը բերում է երկամներով Na-Շ կորստին,ինչպես նաև աղիներով և քրտնա-գեղձերով:Աղ կորցնող կոմպոնենտների առկայությունը ,որը կապված է միներալո-կորտիկոիդ անբավարարության հետ,ներկայացնում է երեխայի կյանքին լուրջ վտանգ,հենց կյանքի առաջին օրից սկսած:Ծնվելու 3-4-րդ օրը առաջանում է հիպեր-գլիկեմիա,որից մի քանի օր հետո առաջանում է հիպոնատրիեմիա և հիպոկալիեմիա:Աղերի կորուստը հանգեցնում է արտահայտված ջրազրկման և քաշի կորստի: Դեհիդրատացիան խորանում է հաճախ և առատ փսխումներից:Թերապեվտիկ միջոցների բացակայությունից կարող է վրա հասնել մահը՝ կոլապսի և կարդիոգեն շոկի արդյունքում:

**21-հիդրօքսիլազայի դեֆիցիտի կլասիկ ձևի ռեպրոդուկտիվ  
ֆունկցիան:**

2բուժված երեխաների իսկական սեռական հասունացումը լինում է ուշացած: Աղջիկների մոտ նույնիսկ ժայրահեղ աստիճանի վիրիլիզացիայի ժամանակ զարգանում են կաթնագեղձերը<ոչ ավել քան 2-րդ աստիճանը> և առաջանում են մենստրուալ արտադրություններ:Կանոնավոր դաշտանային ցիկլը հնարավոր է միայն ադեկվատ գլյուկոկորտիդային բուժման ֆոնի վրա: Զվարանները չափսերով փոքրացած են պոլիկիստոզի արտահայտությամբ: Դաշտանային ֆունկցիայի խանգարման պատճառները առաջին հերթին պայմանավորված են մակերիկամային անդրոգենների կոնցենտրացիայի ավելցուկով,որոնք ճնշում են գոնադոտրոպինների ցիկլիկ սեկրեցիան և ճնշում են ֆոլիկուլի առաջացումը,առաջ են բերում ֆոլիկուլի վաղաժամ ատրեզիա:Տղաների մոտ գոնադների ֆունկցիան համեմատաբար պահ-պանված է քան աղջիկների

մոտ:Մեծահասակ չբուժված հիվանդների մոտ հնարավոր է օլիգոսպերմիա: Երկու սեռի երեխաների մոտ գլյուկոկորտիկոիդներով ուշացած բուժումից հնարավոր է հիպոթալամո-հիպոֆիզար-գոնադային համակարգի վաղա-ժամ ակտիվացիա՝ իսկական վաղաժամ սեռական զարգացում:Որպես օրենք այս ֆենոմենը հանդիպում է այն երեխաների մոտ որոնց ոսկրային տարիքը բուժման ֆոնի վրա հասնում է պոլբերտաստի՝11.5-12տ աղջիկների մոտև և 13-5-14տ սղաների մոտ<սեսամածև ոսկրի առաջացումը>:Աղջիկների մոտ սկսում են մեծանալ կրծքագեղձերը,սղաների մոտ ամորձիների չափսերը: Իսկական սեռական հասունացման վաղաժամ պատճառը այս երեխաների մոտ մինչև վերջ պարզված չէ: Հրնարավոր է սեռական ստերոիդների ավելցուկը փոխում են հիպոթալամիկ կենտրոնների զգայունությունը և նպաստում են նրանց հասունացմանը: Մակերիկամային անդրոգենների ավելցուկի արագ նվազումը գլյուկոկորտիկոիդային թերապիայի ժամանակ նպաստում են հիպոթալամիկ՝ՊԴ-ՔԴ\_ի արտադրմանը,որոնք ստիմուլում են գոնադոտրոպ և գոնադային ֆունկցիան: 21-հիդրօքսիլազայի վաղ իսկական պոլբերտատը վատացնում է աճը և պահանջում է անստիգոնադոտրոպ դեֆիցիտով թերապիայի միացմանը:

*-21-հիդրօքսիլազայի դեֆիցիտով հիվանդների փսիխոէմոցիոնալ հատկանիշները:*

Հիվանդության վիճակի ձևերի ժամանակ ինտելեկտուալ զարգացումը խանգարված չէ:2են նկատվել ավելի բարձր IQ այս երեխաների մոտ:Վիրիլ ձևով աղջիկների մոտ կարող են գերակշռել տղամարդուն հատուկ բնավորության գծեր:Սուլտեր ձևում կրիզ տարած երեխաների մոտ հիվանդությունը ուղեկցվում է արտահայտված դեհիդրատացիայով:Այդ երեխաները կարող են լինել ցածր ինտելեկտով և դժվարություններ ունենան սովորելու ընթացքում: Մանկական հասակում և վիրիլ ձևով,և սուլտեր ձևով հիվանդ աղջիկների մոտ կարող է նկատվել վարքագիծ,որը հատուկ է

տղաներին:Բայց այս փոփոխությունները ոչ բոլոր աղջիկներին են հատուկ: Այս հիվանդների մոտ որպես օրենք սեռական իդենտիֆիկացիան համա պատասխանում է կանացի տիպին:Հազվադեպ բացառությունները կապված են ուշ դիագնոստիկայի հետ,երբ աղծիկ երեխան պուբերտատ տարիքում դաստիարակվում է որպես տղա:Բայց նույնիսկ այս դեպքում գլյուկոկորտիկոիդների նշանակումը բերում է կրծքագեղձերի մեծացման,դաշտանային ցիկլի առաջացման և հիվանդները համաձայնվում են սեռը փոխելուն:

*21-հիդրօքսիլազայի անբավարարության ոչ կլասիկ ձև*

21-հիդրօքսիլազայի դեֆիցիտի ոչ կլասիկ ձևի ընդհանուր հաճախականությունը պոպուլյացիայում շատ բարձր է մինչև 0.3%:Մի քանի էթնիկ խմբերի մեջ հանդիպում է նաև 1.6% -3.7% : 21 -հիդրօքսիլազայի անբավարարության ոչ կլասիկ ձևի ժամանակ 21 -հիդրօքսիլազայի ակտիվությունը տատանվում է բավականին մեծ սահմանում և կարող է կազմել 20 -60% :Սրա հետ կապված հիպերանդրոգենիայի կլինիկական արտահայտությունները կարող են լինել տատանողական:Երեխաների մոտ ոչ կլասիկ ձևի ժամանակ բացակայում են պոստնատալ վիրիլիզացիայի սիմպտոմները:Ծնվելուց աղջիկ երեխաների արտաքին սեռական օրգանները ձևավորված են կանացի տիպի նման: Հազվադեպ դեպքերում կարող է նկատվել ծլիկի թեթև մեծացում և շեքում հետին բարձր դիրքում միացում:Ոչ կլասիկ ձևով երկու սեռի երեխաների մոտ հիմնական հաճախ սիմպտոմը համարվում է ցայլային շրջանում և անուրթափոսերում վաղ մազակալումը (աдренархе) : Նկատվում է նաև աճի արագացում և ոսկրերի հասունացում: Եվ'սեռահասուն աղջիկների մոտ,և'մեծահասակ կանանց մոտ 21-հիդրօքսիլազայի թեթև դեֆիցիտը արտահայտվում է հիրսուտիզմով: Հնառավոր են դաշտանային ցիկլի խանգարումներ,ծվարանների պոլիկիստոզների առաջացում,որը բերում է անպտղության: Բայց 50% կանանց

մոտկլասիկ ձևի դեֆիցիտի ժամանակ ռեպրոդուկտիվ ֆունկցիան խանգարված չէ: Հորմոնալ սահմանների ֆերմենտատիվ խանգարումների դիագնոզի համար՝ ներկայումս օգտագործվում է ստերոիդոգենեզի խանգարումից առաջացած բիոքիմիական ստանդարտը, որի համաձայն 17-OHP-ի մակարդակը բարձրանում է ինչպես հիմնային, այնպես էլ AKTF-ով ստրմոնկացնելուց հետո:

**Դիագնոստիկան:**

**21- հիդրօքսիլազայի դեֆիցիտի նեոնատալ դիագնոստիկան:** Նեոնատալ դիագնոստիկան կատարվում է նորածինների մոտ, որոնք ունեն արտաքին սեռական օրգանների բիսեքսուալ կառուցվածք և տղաների մոտ որոնց մոտ կլինիկորեն առկա է սոլտեր սինդրոմը: Արտաքին սեռական օրգանների բիսեքսուալ կառուցվածքով նորածինների մոտ պետք է անհապաղ մանկական էնդոկրինոլոգի և ուռուլոգի կողմից կոնսուլտացիա կատարվի : Առաջնային զննման ժամանակ առաևին խնդիրն է ճշտել , թե գոնադները շոշափվում են երկատված փոշտի շրջանում (մեծ սեռական շուրթերի շրջանում) կամ աճուկային խողովակի շրջանում: Շուշափվող գոնադները գնահատվում են որպես ամորձիներ: Նրանց առկայությունը բացառում է 21-հիդրօքսիլազայի դեֆիցիտը: Այս դեպքում դիագնոզը տարվում է ամորձիների դիսկինեզիայի և կեղծ տղամարդու հերմոֆրոդիտիզմի տարբեր ձևերի հետ: Կատարվում է փոքր կոնքի օրգանների սոնոգրաֆիա: Արգանդի առկայությունը և շոշափվող գոնադները խոսում են ամորձիների դիսգենեզիայի մասին (հազվադեպ - իսկական հերմոֆրոդիտիզմի մասին): Արգանդի բացակայությունը և շոշափվող գոնադները խոսում են կեղծ տղամարդու հերմաֆրոդիտիզմի մասին, որի հիմնական պատճառը կապված է անդրոգենների մետաբոլիզմի պերիֆերիկ խանգարման հետ: Երեխայի մոտ գոնադների բացակայությունը , և արտաքին սեռական օրգանների բիսեքսուալ կառուցվածքը նկատելի բարձրացում է 21-հիդրօքսիլազայի դեֆիցիտի

առկայությունը: Այս դեպքում պետք է անհապաղ հորմոնալ քննություն: 21-հիդրօքսիլազայի դեֆիցիտի հիմնական ցուցանիշը համարվում է 17-ՕՀՊ-ն արյան շիճուկում: Կլասիկ ձևի ժամանակ 17-ՕՀՊ-ի պարունակությունը մոտ 10 անգամ գերազանցում է նորմատիվներին: 17-ՕՀՊ-ի հետազոտումը ցուցված է բոլոր նորա-ծիններին, որոնք ունեն արտաքին սեռական օրգանների անոմալիաներ և չունեն շո-շափվող ամորթիներ: Միաժամանակ որոշում են կարիոտիպը: Եթե կարիոտիպը 46xy է և ունի արտաքին սեռական օրգանների բխեքսուալ կառուցվածք 95%ով հնարավոր է 21-հիդրօքսիլազայի դեֆիցիտի առկայությունը: 17-ՕՀՊ-ի շատ բարձր մակարդակը վերջնական հաստատում է վերջնական դիագնոզը: Անհաս երեխաների մոտ որոնք ունեցել են ժնդաբերական տրավմա, ծնվել են ցածր քաշով՝ հղիության նորմալ ժամանակահատվածում: 17-ՕՀՊ-ի մակարդակը կարող է լինել բարձր 21-հիդրօքսիլազայի դեֆիցիտի բացակայության դեպքում: Այս դեպքերում խորհուրդ է տրվում որոշել 17-ՕՀՊ-ի մակարդակը 2-3-4 անգամ 5-7օր ինտերվալով: 17-ՕՀՊ-ի մակարդակի իջեցումը դինամիկայում թույլ է տալիս բացառել 21-հիդրօքսիլազայի դեֆիցիտի առկայությունը: Սուլտեր կրիզի զարգացումը 21-հիդրօքսիլազայի դեֆիցիտի ժամանակ հազվադեպ է հանդիպում նորածինների մոտ, այն ել կյանքի առաջին 7 օրը: Բայց մինչև հորմոնալ ցուցանիշները ստանալը, բոլոր երեխաների մոտ պետք է արյան մեջ էլեկտրոլիտների մոնիտորինգ կատարել: K-ի բարձրացման և Na -ի իջեցման դեպքում, որը ուղեկցվում է սուլտեր սինդրոմի կլինիկական արտահայտությունով և առկա է սեռական օրգանների բխեքսուալ կառուցվածք, պետք է դիտել որպես 21-հիդրօքսիլազայի դեֆիցիտի արտահայտություն և անհապաղ նշանակել բուժում չսպասելով հորմոնալ քննության արդյունքներին: Բոլոր տղա նորածիններին, որոնց մոտ առկա է հիպերկալիեմիա, հիպոնատրիեմիա և հեղուկների կորուստ անհրաժեշտ է ստուգել 17-ՕՀՊ:

**21- հիդրօքսիլազայի դեֆիցիտով նորածինների սկրինինգը :** 21- հիդրօքսիլազայի դեֆիցիտով հիվանդների դիագնոստիկայի հիմնական պահը համարվում է կլինիկական արտահայտությունը: Կյանքի առաջին օրերին աղջիկների արտաքին սեռական օրգանների վիրիլիզացիան և սուլտեր սինդրոմի զարգացումը, երեխաների մոտ թույլ է տալիս մտածել հիվանդության առկայության մասին: Տղաների մոտ վիրիլ ձևը դիագնոզվում է միայն կյանքի 4- 5-տարում, շնորհիվ վաղաժամ սեռական հասունացման սիմպտոմների: Ոսկրային տարիքը այս դեպքում գերազանցում է անձ-նագրային տարիքին: Մինչև 30% աղջիկներին՝ արտաքին սեռական օրգանների ծանր վիրիլիզացիայով, սխալմամբ գրանցում են որպես արական սեռ: Մինչև 30 % տղաները սուլտեր ձևով մահանում են կյանքի առաջին օրերին, քանի որ հիվանդությունը մնում է չհայտնաբերված: Որպեսզի խուսափենք ախտորոշման սխալներից պետք է կատարենք նեոնատալ սկրինինգ 21- հիդրօքսիլազայի դեֆիցիտի նկատմամբ: Սկրինինգի հիմքում ընկած է 17-OHՊ -ի մակարդակի որոշումը արյան չոր կաթիլում: Արյան կաթիլի նմուշը վրցվում է ժնվելուց 42-72ժամ հետո , փոխանց-վում ֆիլտրացնող թղթի վրա և ուղարկվում հատուկ մասնագիտացված լաբորատորիա: Դրական արդյունք ստանալու դեպքում , երեխան անհապաղ հե-տազոտվում է մասնագետների կողմից և կատարվում է 17-OHՊ-ի կրկնակի անալիզ արյան շիճուկում:

**Բուժումը:**

21-հիդրօքսիլազայի դեֆիցիտի նկատմամբ թերապիայի հիմնական մեթոդը համարվում է գլյուկոկորտիկոիդային թերապիան, որն ընկճում է AKTԳ -ի հիպերսեկրեցիան, նորմալիզացնելով մակերիկամների կողմից անդրոգենների արտադրությունը: Օգտագործվում են տարբեր պրեպարատներ որոնք ունեն գլյուկոկորտիկոիդային ակտիվություն՝ պրեդնիզոլոն, կորտիզոն, դեքսամետազոն: Երկար ազդեցության սինթետիկ գլյուկոկորտիկոիդային

պրեպառատները (պրեդնիզոլոն, դեքսամետազոն) աճի պրոցեսում ունեն բացասական ազդեցություն և կարող են բերել գերդոզավորման սիմպտոմի: Երեխաների մոտ որոնց աճի զոնաները բաց են՝ հիմնականում փոքր տարիքի երեխաների, ամենաօպտիմալ պրեպառատը դա հիդրոկորտիզոնի անալոգներն են հաբերի ձևով (կորտիսոնեֆ, Pfizer): Հիդրոկորտիզոնի սկզբնական օրական դոզան՝ որը պետք է կյանքի առաջին տարում երեխա-ների AKTF-ն ճնշելու համար, կարող է հասնել մինչև 20 մգ/մ<sup>2</sup>-Բայց հիդրոկորտիզոնի 25 մգ/մ<sup>2</sup> դոզայի օգտագործումը երկար ժամանակ կարող է բերել աճի արտահայտված ուշացմանը կամ կանգին: Մանկական հասակում գլյուկոկորտիկոիդային գերդոզավորումից աճի հետ մնալը վերացնելը հնարավոր չէ, նույնիսկ եթե պրեպառատի դոզաները իջեցվում են: Միջինում հիդրոկորտիզոնի օրական դոզան պետք է լինի 10-15 մգ/մ<sup>2</sup>: Պրեպառատները ընդունում են օրական 3 անգամ հավասար չափաբաժիններով: (Ժ. 7.00 - 15.00 -22.00) Այն երեխաների մոտ, որոնց աճի զոնաները մոտ են փակվելուն հնարավոր է երկարատեվ ազդեցության գլյուկոկորտիկոիդների օգտագործումը, որոնք ունեն ավելի արտահայտված AKTF-ճնշող էֆեկտ: Այս պրեպառատների չափաբաժինը օրական պետք է համապատասխանի հիդրոկորտիզոնի 10 -15 մգ/մ<sup>2</sup> համարժեքին: (պրեդնիզոլոնը 2 -4 մգ/մ<sup>2</sup>, դեքսամետազոն 0.25 -0.35 մգ/մ<sup>2</sup>): AKTF-ի սեկրեցիան մաքսիմալ ճնշման համար պրեդնիզոլոնի օրական չափաբաժնի 1/3 -ը նշանակվում է առավոտյան ժամերին (7.00) և 2/3 -ը քնելուց առաջ (23.00): Դեքսամետազոնը նշանակվում է միա-նվազ և երեկոյան ժամերին: Երեխաների մոտ 21-հիդրօքսիլազայի անբավարարության ժամանակ անհրաժեշտ է միներալկորտիկոիդների լրացուցիչ նշանակում, որի ցուցումներն են՝

- K բարձր մակարդակ արյան շիճուկում, սոլտեր սինդրոմի կլինիկական բա-ցակայությամբ

● արյան պլազմայում բարձր ռենինային ակտիվություն, Կ նորմալ մակարդակ և աղ կորցնող կլինիկական սիմպտոմների բացակայություն:

Կորտիսոնի չափաբաժինը կազմում է 0.05 -0.3 մգ օրական:Երեխաների օրվա ռացիոնում մտցնում են կերակրի աղի լրացուցիչ քնակ`օրը մինչև 2գրամ: միներալոկորտիկոիդների օրական դոզան նշանակում են երկու ընդունումով (8.00 և 18.00):

Վիրաբուժական միջամտություն:

Կատարվում է հիպերտրոֆիայի ենթարկված ժլիկի ռեզեկցիա և ռեռոգենիտալ սինուսի բացում`որը պետք է կատարվի երեխայի կյանքի առաջին տարում: Դեռահաս աղջիկների և երիտասարդ կանանց մոտ կարող է առաջանալ անհրաժեշտություն կրկնակի վիրաբուժական միջամտություն,որպեսզի ձևավորվի հեշտոցամուկոսքը: Արտաքին սեռական օրգանների պլաստիկական կատարվում է միայն գլյուկոկորտիկոիդային թերապիայից 3 - 6 ամիս հետո:

## **Օգտագործված գրականություն**

- 1.Дедов И.И. Болезни эндокринной системы.**
- 2.Дедов И.И. ,Семичева Т.В.,Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология.**
- 3. Тюльпаков А.Н. Калинин Н.Ю. клиническая,гормональная и молекулярно-генетическая характеристика больных с недостаточностью P450c17.**
- 4.Charmandari E. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency: Alterations in Cortizol**