

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

А. В. СОЛНЦЕВА

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2018

УДК 616.45-008.6-007.61-053.2(075.8)
ББК 5415я73
С60

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 15.11.2017 г., протокол № 3

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских болезней Гродненского государственного медицинского университета Н. С. Парамонова; канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней с курсом эндокринологии Гомельского государственного медицинского университета М. П. Каплиева

Солнцева, А. В.

С60 Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей : учебно-методическое пособие / А. В. Солнцева. – Минск : БГМУ, 2018. – 24 с.

ISBN 978-985-21-0022-9.

Обобщены современные аспекты этиопатогенеза, классификации, клинических проявлений, диагностики, лечения наиболее часто встречающейся формы врожденной гиперплазии коры надпочечников у детей — дефицит 21-гидроксилазы.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов педиатрического факультета по дисциплине «Педиатрия», может быть использовано врачами-интернами.

УДК 616.45-008.6-007.61-053.2(075.8)
ББК 5415я73

ISBN 978-985-21-0022-9

© Солнцева А. В., 2018
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2018

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Тема занятия: «Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей». Тема рассматривается в рамках занятия «Заболевания надпочечников».

Общее время занятий: 6 часов.

Будущему врачу необходимо знать признаки заболевания, сопровождающегося выраженным изменением функции надпочечников, так как ранняя диагностика эндокринопатии, проведение адекватного биохимического и гормонального мониторинга в повседневной клинической практике, совершенствование схем лечения патологии способствуют успешной коррекции нарушений стероидогенеза, улучшают ростовой прогноз, обеспечивают нормальное половое созревание и фертильность, помогают достижению социальной адаптации и высокого качества жизни пациентов.

Цель занятия: научиться диагностировать разные формы врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), сопровождающиеся выраженным изменением функции, проводить обследования (включая неонатальный скрининг), лечение, реабилитацию пациентов.

Задачи занятия:

1. Изучить:

- методику оценки функции надпочечников у детей;
- этиологию, патогенез, клиническую картину заболеваний, сопровождающихся гипофункцией надпочечников.

2. Научиться:

- классифицировать врожденные заболевания надпочечников с нарушением стероидогенеза в зависимости от степени выраженности дефицита 21-гидроксилазы;
- оценивать и интерпретировать биохимические и гормональные изменения при разных формах ВДКН;
- составлять план дальнейшего обследования детей с разными формами ВДКН;
- проводить дифференциальную диагностику разных форм ВДКН;
- составлять схему лечения и проводить его коррекцию.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить:

- из нормальной анатомии: анатомию надпочечников, половых желез и гипоталамо-гипофизарной системы;
- нормальной физиологии: нейрогуморальный и гормональный механизмы регуляции функции надпочечников, физиологические эффекты гормонов надпочечников;
- биологической химии: биосинтез и метаболизм гормонов надпочечников;

– пропедевтики детских болезней: методы общеклинического обследования детей;

– фармакологии: фармакокинетику и фармакодинамику гормонов надпочечников.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. В чем заключается эндокринный контроль функции надпочечников?

2. Как происходит биосинтез и метаболизм гормонов надпочечников?

3. В чем проявляются биологические эффекты гормонов надпочечников?

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Дайте определение понятию «врожденная дисфункция коры надпочечников». Какая форма заболевания наиболее распространена у детей?

2. Раскройте основные моменты этиологии и патогенеза ВДКН.

3. Перечислите основные клинические проявления сольтеряющей формы ВДКН.

4. Назовите основные клинические проявления вирильной формы заболевания в детском возрасте.

5. Укажите диагностические (лабораторные) критерии ВДКН.

6. Перечислите дополнительные инструментальные методы диагностики ВДКН.

7. Назовите клинические и лабораторные критерии неклассической формы ВДКН.

8. Проведите заместительную терапию новорожденного с сольтеряющей формой ВДКН. Укажите прогноз заболевания.

9. Перечислите основные принципы заместительной гормональной терапии при ВДКН.

10. Назовите принципы заместительной гормональной терапии заболевания при стрессовых ситуациях.

Задания для самостоятельной работы. В процессе изучения данной дисциплины необходимо ознакомиться с разделом «Заболевания надпочечников» основного рекомендуемого учебника «Детские болезни» (Н. П. Шабалова, 2000). После этого следует изучить материал, представленный в данном учебно-методическом пособии, ответить на контрольные вопросы к занятию, решить предлагающиеся тестовые задания.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

Врожденная дисфункция коры надпочечников — это группа гетерогенных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект ферментов или транспортных белков, уча-

ствующих в синтезе кортизола и альдостерона. Выделяют следующие формы ВДКН:

- липоидная гиперплазия коры надпочечников (мутации гена, кодирующего белок StAR);
- дефицит 20,22-десмолазы (11- α -гидроксилазы);
- дефицит 17- α -гидроксилазы/17,20-лиазы;
- дефицит 3- β -гидроксистероиддегидрогеназы;
- дефицит 21-гидроксилазы;
- дефицит 11- β -гидроксилазы;
- дефицит оксидоредуктазы.

До 90–95 % всех форм ВДКН приходится на дефицит 21-гидроксилазы (шифр по МКБ-10 E25.0). Распространенность этой формы заболевания, по данным неонатального скрининга, составляет 1 случай на 10 000–15 000 живых новорожденных (в Беларуси в 2017 г. наблюдалось 128 детей с ВДКН, из них впервые выявлено у 11). Распространенность неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы составляет 0,1–0,2 %.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ

Причиной всех форм ВДКН являются мутации генов, отвечающих за синтез ферментов или коферментов стероидогенеза, а также гена STAR, кодирующего белок, который участвует в транспорте холестерина внутрь митохондрий.

Как уже упоминалось, наиболее частая форма ВДКН связана с дефицитом 21-гидроксилазы. Этот фермент участвует в процессе биосинтеза кортизола и альдостерона, трансформируя 17- α -гидроксипрогестерон (17-ОНП) в 11-дезоксикортизол и прогестерон в 11-дезоксикортикостерон (рис. 1).

Ген 21-гидроксилазы существует в двух высокогомологичных формах. Он расположен на коротком плече 6-й хромосомы в составе главного комплекса гистосовместимости HLA (human leucocyte antigen). Ген CYP21A2, кодирующий фермент, и псевдоген CYP21A1P расположены на расстоянии около 30 кб, чередуясь с генами четвертого компонента комплемента C4B и C4A.

CYP21A1P на 98 % идентичен CYP21A2, но содержит ряд мутаций, которые делают невозможным процесс считывания информации на матричную РНК. Рекомбинации между активным и неактивным генами происходят при образовании петель в линейных участках хромосом ДНК. Когда CYP21A2 и CYP21A1P оказываются расположенными друг напротив друга, между ними возможен обмен генетическим материалом (конверсия) или потеря участков генов на одной хромосоме (делеция) и дубликация их на второй.

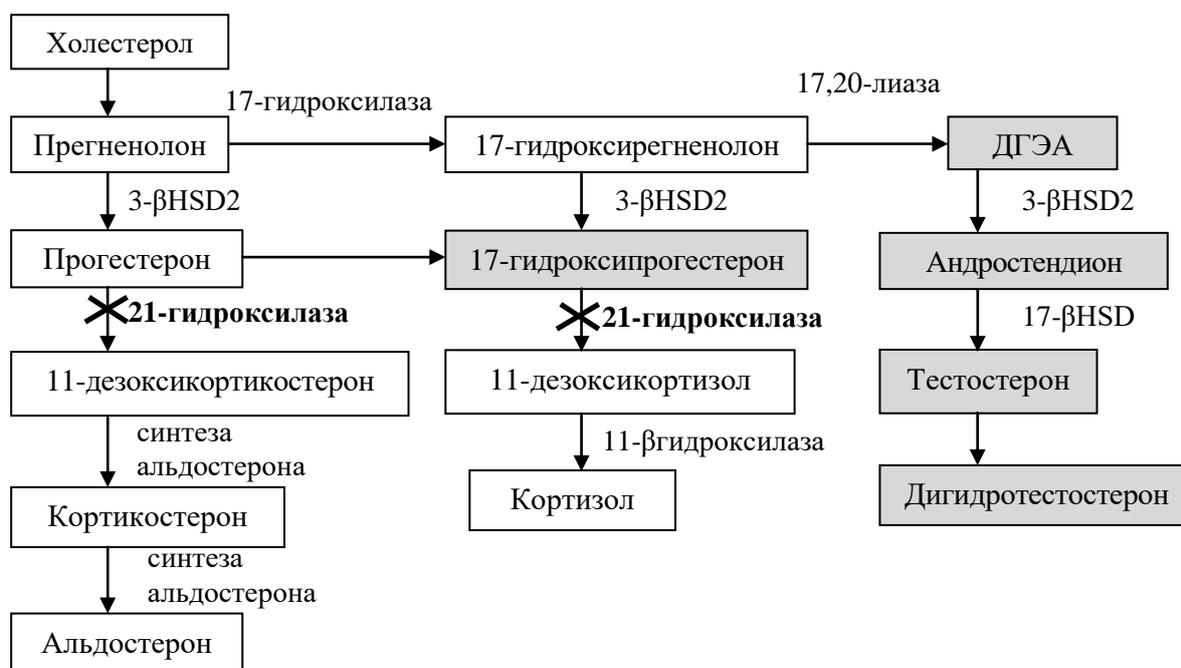


Рис. 1. Схема синтеза стероидных гормонов в надпочечниках. Генетические нарушения при дефиците 21-гидроксилазы

В норме мутации генов в локусе HLA создают многообразие их аллельных форм и определяют полиморфизм антигенов главного комплекса гистосовместимости. CYP21A2 становится пассивным участником этого процесса, так как расположен рядом с локусом HLA. Мутации гена 21-гидроксилазы включают делеции (10 %), микроконверсии (75 %) и макроконверсии (10%). Они обуславливают разную степень нарушения активности фермента, клиническую выраженность заболевания и фенотипические особенности пациента. Известно более 50 мутаций, вызывающих дефицит 21-гидроксилазы, с 10 наиболее распространенными из них связаны 95 % случаев заболевания. В зависимости от степени выраженности дефицита 21-гидроксилазы выделяют *сольтеряющую, вирильную и неклассическую* формы ВДКН. Существует четкая связь фенотипических проявлений с типом мутации гена 21-гидроксилазы (табл. 1).

Таблица 1

Взаимосвязь между клиническими формами дефицита 21-гидроксилазы и наиболее частыми мутациями (I. A. Hughes, 2002)

Тип мутации	Экзон	Фенотип
Делеция	–	Сольтеряющая форма
Arg 356 Trp	8	Сольтеряющая форма
Gln 318 stop	8	Сольтеряющая форма
Intron 2 splice	2	Сольтеряющая форма
Ile 172 Asn	4	Простая вирильная форма
Gly 110, 8nt	3	Сольтеряющая форма

Вероятность рождения больного ребенка в семье, где оба родителя являются гетерозиготными носителями патологического гена, составля-

ет 25 %. Большинство пациентов имеют сочетание двух разных мутантных аллелей. Примерно в 1 % случаев мутации возникают *de novo*, т. е. у 1 % пробандов только один родитель является носителем дефектного гена. Молекулярная диагностика дефицита 21-гидроксилазы позволяет подтвердить диагноз ВДКН при сомнительных результатах скрининга новорожденных, так как 17-ОНП имеет значительные колебания в зависимости от срока гестации, массы тела, перинатальной патологии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Сольтеряющая форма ВДКН. Полная потеря активности 21-гидроксилазы приводит к *минералокортикоидной недостаточности*. В результате снижения реабсорбции почками ионов натрия и усиления — ионов калия возникает выраженная гипонатриемия (уровень натрия ниже 130 ммоль/л), гиперкалиемия (концентрация калия до 10 ммоль/л), ацидоз (снижение рН крови до 7,1 и ниже), что клинически проявляется гипотензией, шоком, сердечно-сосудистым коллапсом и может приводить к летальному исходу при отсутствии адекватного лечения в периоде новорожденности. У плода водно-электролитный баланс поддерживается с помощью плаценты и материнских почек, поэтому сольтеряющие кризы развиваются только после рождения, обычно на 2-й неделе жизни. Дефицит кортизола проявляется *острой надпочечниковой недостаточностью, нарушением углеводного обмена*. Возможно развитие сердечно-сосудистого коллапса, потому что действие кортизола необходимо для реализации вазопрессорного действия катехоламинов. Эти клиничко-биохимические нарушения наблюдаются при многих состояниях периода новорожденности, затрудняют диагностический поиск и часто приводят к ошибочному диагнозу у мальчиков с сольтеряющей формой ВДКН.

Причины сольтеряющего синдрома у новорожденных (по С. L. Acerini, I. A. Hugnes, 1999):

1. Гастроинтестинальные потери:
 - гастроэнтерит;
 - пилоростеноз.
2. Ренальные потери:
 - недоношенность;
 - острый пиелонефрит;
 - почечная дисплазия.
3. Патология надпочечников:
 - врожденная гипоплазия надпочечников;
 - ВДКН;
 - врожденный гипоальдостеронизм;
 - псевдогипоальдостеронизм.

Низкий уровень кортизола у плода стимулирует секрецию кортикотропин-рилизинг-гормона и адренкортикотропного гормона (АКТГ). Длительное воздействие повышенного уровня АКТГ приводит к гиперплазии коры надпочечников и усилению продукции стероидов, синтезируемых без участия дефектного фермента. В результате усиливается экспрессия генов стероидпродуцирующих ферментов. Повышение активности ферментов приводит к накоплению стероидов, синтез которых не зависит от гидроксирования в 21-м положении (табл. 2). Образующиеся дигидроэпиандростерон и андростендион в периферических тканях способны метаболизироваться в тестостерон и дигидротестостерон.

Таблица 2

Клинические формы ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы
(по Р. С. White, P. W. Speiser, 2002)

Клинические критерии	Фенотип					
	сольтерьяющая		простая вирильная		неклассическая	
	Мальчик	Девочка	Мальчик	Девочка	Мальчик	Девочка
Возраст постановки диагноза	0–6 мес.	0–1 мес.	1,5–4 г.	0 мес. – 2 г.	Постнатальный период без возрастной очерченности	
Гениталии	Нормальные	Бисексуальные	Нормальные	Бисексуальные	Нормальные	± ↑ клитор
Альдостерон	Снижен		Нормальный		Нормальный	
Ренин	Повышен		± повышен		Нормальный	
Кортизол	Снижен		Снижен		Нормальный	
17-ОНП, нмоль/л	> 600		> 300–600		45–600 (АКТГ стимулированный)	
Тестостерон	Повышен в допубертате	Повышен	Повышен в допубертате	Повышен	± повышен в допубертате	± повышен
Частота (неонатальный скрининг)	1 : 10 000–15 000		1 : 50 000–60 000		1 : 1000	
Активность фермента, %	0		1–2		20–50	

У плодов мужского пола яички продуцируют большое количество андрогенов в ранний и средний периоды гестации. Под действием тестостерона из полипотентных эмбриональных структур идет дифференцировка строения наружных половых органов по мужскому типу, поэтому дополнительная его продукция надпочечниками не оказывает значительного влияния на фенотип.

У плодов женского пола гениталии дифференцируются без влияния половых стероидов, и повышенное образование андрогенов надпочечниками вызывает вирилизацию наружных половых органов. Ее степень зна-

чительно варьирует (рис. 2). Выраженная вирилизация наружных половых органов затрудняет определение паспортного пола ребенка. При этом девочки имеют нормально развитые яичники, матку, фаллопиевы трубы. Отсутствие сонографического определения матки у новорожденной девочки не является достоверным диагностическим признаком и может отмечаться при загибе матки кзади. Степень выраженности вирилизации у девочек связана с типом мутации гена 21-гидроксилазы, индивидуальными различиями активности андрогеновых рецепторов и особенностями метаболизма стероидов-предшественников андрогенов.

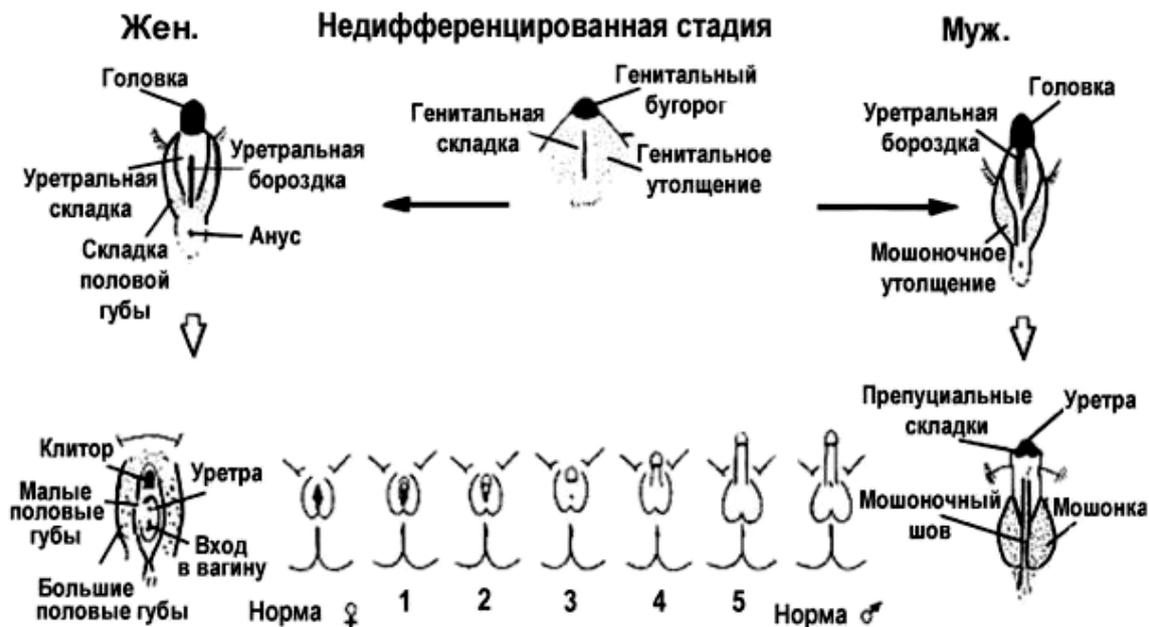


Рис. 2. Шкала вирилизации Прадера

Простая вирильная форма ВДКН. В норме надпочечники продуцируют в 100–1000 раз больше кортизола, чем минералокортикоидов. В связи с этим менее выраженные нарушения активности 21-гидроксилазы не приводят к клинически значимому дефициту альдостерона.

Девочки с вирильной формой заболевания рождаются с бисексуальными гениталиями. Сольтеряющих кризов не отмечается. Для новорожденных мальчиков характерно увеличение размеров полового члена. Часто отмечается пигментация кожи наружных половых органов и сосков молочных желез вследствие повышенной секреции меланоцитостимулирующего гормона.

В постнатальном периоде при несвоевременном установлении диагноза и отсутствии адекватного лечения отмечается нарастание симптомов андрогенизации. У детей увеличиваются размеры клитора или полового члена, с 1,5–2 лет появляется половое оволосение, угри (acne vulgaris), формируется маскулинное телосложение. В первые годы жизни наблюдается ускорение темпов физического развития, больные опережают сверстников в линейном росте. Но в результате преждевременной ко-

стной дифференцировки эпифизарные зоны роста закрываются к 9–10 годам, что приводит к последующей выраженной низкорослости ребенка. Окончательный рост пациентов с ВДКН ниже генетических показателей на 1–2 стандартных отклонения.

Истинный пубертат у детей обоего пола, получающих неадекватное лечение, наступает поздно. Это связано с тем, что тестостерон надпочечникового происхождения по принципу отрицательной обратной связи подавляет секрецию гипофизом гонадотропных гормонов. Степень увеличения молочных желез у девочек 2 (по Tanner), отмечаются нарушения менструального цикла (олигоменорея, аменорея) вследствие избыточного уровня андрогенов надпочечников и подавления циклической секреции гонадотропных гормонов. Яичники гипоплазированы, с признаками поликистоза. Регулярный менструальный цикл и нормальная репродуктивная функция возможны только на фоне компенсации заболевания при правильно подобранном лечении. У мальчиков гонадная функция более сохранна, могут наблюдаться гипоплазия яичек и нарушение сперматогенеза (олиго/азооспермия). Высокие уровни АКТГ у мальчиков могут спровоцировать рост эктопированных участков надпочечниковой ткани в гиперплазированных яичках.

При несвоевременном начале заместительной гормональной терапии глюкокортикоидами возможно развитие истинного преждевременного полового развития из-за нарушения обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. В этих случаях может потребоваться терапия аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона.

Неклассическая форма ВДКН. Представляет собой «мягкий» вариант проявления 21-гидроксилазного дефицита и является одним из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных нарушений в ряде этнических групп. Высокая степень встречаемости поздней формы адреногенитального синдрома отмечена у евреев-ашкенази (1 : 27); среди испанской (1 : 53), итальянской (1 : 333) популяций. Особенностью манифестации этого варианта заболевания является постнатальная андрогенизация разной степени выраженности без четкой очерченности возрастного периода. Для детей обоего пола допубертатного возраста характерно небольшое ускорение скорости роста, опережение костного возраста, преждевременное адренархе (пубархе) и акне. У девочек может наблюдаться гипертрофия клитора и высокая задняя спайка промежности, у мальчиков — рост полового члена без увеличения объема яичек. В пубертатном и постпубертатном возрастах андрогенизация клинически проявляется гирсутизмом, нарушениями функции репродуктивной системы (синдромом поликистозных яичников, нерегулярным менструальным циклом, бесплодием и невынашиванием беременности). У многих пациентов заболевание протекает бессимптомно.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования. Лабораторное подтверждение дефицита 21-гидроксилазы у новорожденных основано на определении повышенных уровней патогенетического маркера заболевания — 17-ОНП. Показатель 17-ОНП (> 300 нмоль/л) при классических формах ВДКН примерно в 100 раз превышает нормальные показатели (< 3 нмоль/л) для гестационного возраста и массы тела ребенка.

У недоношенных и детей с родовыми травмами или рожденных с низкой массой тела при нормальных сроках гестации концентрации 17-ОНП могут быть повышенными при отсутствии недостаточности 21-гидроксилазы. В этих случаях рекомендуется повторное определение показателя с интервалом 5–7 дней. Снижение уровня 17-ОНП в динамике позволяет исключить 21-гидроксилазную недостаточность. Гормональная лаборатория должна иметь собственные нормативные стандарты уровня 17-ОНП для новорожденных в зависимости от массы тела, срока гестации, что позволяет уменьшить число ложноположительных результатов при диагностике заболевания.

Все новорожденные с фенотипическим мужским полом и не пальпируемыми в мошонке и по ходу паховых каналов яичками, дети с бисексуальным строением гениталий для исключения ложного женского гермафродитизма подлежат обследованию с *обязательным кариотипированием* (рис. 3). Исключение дефицита 21-гидроксилазы обязательно для всех мальчиков с синдромом потери соли.



Рис. 3 Алгоритм диагностики различных форм гермафродитизма у новорожденного с бисексуальным строением наружных гениталий (В. А. Петеркова и др., 2003)

Кариотип 46XX при гермафродитных наружных половых органах, повышенный уровень 17-ОНП для срока гестации и массы тела ребенка, наличие матки при ультразвуковом исследовании с 95%-ной вероятностью свидетельствуют о 21-гидроксилазной недостаточности у девочек.

У мальчиков с классическим дефицитом 21-гидроксилазы отправными диагностическими признаками являются наличие сольтеряющего компонента и отсутствие адекватного увеличения массы тела. Простая вирильная форма заболевания у них диагностируется только к 4–5 годам при появлении признаков преждевременного полового развития.

Классическая сольтеряющая форма ВДКН не проявляется в первые дни жизни ребенка. Дифференциальный диагноз с простой вирильной формой заболевания проводится на основании мониторинга сывороточных или плазменных уровней электролитов, активности ренина плазмы и результатов молекулярного анализа.

Гормональные критерии диагностики ферментативных нарушений при неклассической форме ВДКН предложены М. New с соавторами (1983). Дифференциальная диагностика форм гиперандрогении (неклассическая форма ВДКН и овариальные варианты истинной гиперандрогении) основана на выявлении повышенных значений 17-ОНП при проведении пробы с АКТГ. Проба выполняется в фолликулярную фазу менструального цикла. Для поздних нарушений надпочечникового стероидогенеза характерно увеличение базального и стимулированного уровней 17-ОНП более чем на 2 сигмальных отклонения от нормальных показателей. Пациенты, у которых только стимулированные уровни 17-ОНП превышают более чем на 2 сигмы показатели контроля, но ниже значений 17-ОНП при неклассическом варианте заболевания, относятся к категории гетерозиготного носительства.

Неонатальный скрининг дефицита 21-гидроксилазы. В настоящее время программы неонатального скрининга на ВДКН внедрены во многих странах (США, Франция, Германия, Италия, Швейцария, Япония, Швеция, Индия и др.). Преимущества неонатального скрининга на ВДКН:

- ранний сбор образцов крови у новорожденных (на 2–3-е сутки жизни);
- быстрый, надежный и относительно дешевый метод определения 17-ОНП;
- оптимальный выбор критериев диагностики заболевания (исключение ложноотрицательных проб);
- наличие системы своевременной передачи информации о положительных случаях ВДКН;
- раннее начало заместительной гормональной терапии (до развития сольтеряющего криза).

Эффективность скрининга новорожденных на ВДКН заключается в возможности более раннего выявления больных обоего пола, правильного выбора половой принадлежности и регистрации паспортного пола, предотвращения развития острого надпочечникового криза, летальности. Скрининг — это единственно возможный метод доклинической диагностики вирусной формы заболевания.

Основа скрининга — исследование уровня 17-ОНП в капиллярной крови из пятки новорожденного. Большинство стран используют флюороиммунометрический метод определения 17-ОНП с помощью стандартных наборов (Defia Neonatal 17-ОНП, Wallac, Финляндия).

Одна из проблем неонатального скрининга, требующая решения, — высокая частота ложноположительных результатов, особенно у недоношенных детей и детей с тяжелыми соматическими заболеваниями. Это связано с особенностями надпочечникового стероидогенеза в соответствии с гестационным возрастом ребенка, незрелостью оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники».

Для уменьшения количества ложноположительных результатов в некоторых странах включен второй этап скрининга — дополнительное исследование гена 21-гидроксилазы у пациентов с положительным результатом гормонального исследования. Выявление конкретных мутантных аллелей помогает подтвердить диагноз и дифференцировать форму заболевания, решить вопрос о необходимости начала терапии.

Проблемой, сдерживающей широкое внедрение молекулярной диагностики заболевания, в частности в качестве второго этапа неонатального скрининга, является относительная длительность проведения генетического анализа, его стоимость. Эффективность аллель-специфической полимеразной цепной реакции — быстрого поиска часто встречающихся мутаций — составляет 90 %. В остальных случаях требуется секвенирование гена — длительный и дорогостоящий процесс.

Идеальным методом уточняющей диагностики является анализ стероидного спектра методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Количественная оценка 17-ОНП в сочетании с кортизолом и андростендионом позволяет четко дифференцировать ферментативный дефект.

ЛЕЧЕНИЕ

Цель заместительной терапии ВДКН в детском возрасте заключается не в имитации физиологической секреции, а в восстановлении дефицита кортикостероидов, устранении повышенной секреции кортикотропин-рилизинг-гормона и АКТГ и стимуляции ими надпочечников, опти-

мизации роста пациентов, обеспечении нормального полового развития и фертильности. Назначение недостаточной дозы глюкокортикоидов приводит к низкорослости у взрослых пациентов из-за неадекватной супрессии продукции андрогенов и ускоренного закрытия зон роста. Применение избыточных доз повышает риск развития ятрогенного синдрома Кушинга, который клинически проявляется ожирением, артериальной гипертензией, остеопорозом и задержкой роста.

Применение глюкокортикоидов. В периоде новорожденности и детском возрасте препаратом выбора является гидрокортизон (табл. 3). Благодаря малому периоду полувыведения он оказывает меньше побочных эффектов по сравнению с глюкокортикоидами длительного действия. Преднизолон и дексаметазон обладают ростподавляющим эффектом соответственно в 15 и 70–80 раз большим, чем гидрокортизон.

Таблица 3

Сравнительная характеристика биологической активности препаратов глюкокортикоидов

Препарат	Время биологической активности, ч	Сравнительная активность			
		Глюкокортикоидная	Минералокортикоидная	АКТГ-подавляющая	Ростподавляющая
Гидрокортизон	8	1	1	+	1
Кортизона ацетат	8	0,8	0,8	+	0,8
Преднизолон	18	4	0,5	++	5
Дексаметазон	36	30	0,05	+++	80

Физиологическая секреция кортизола составляет 7–9 мг/м²/сут (по гидрокортизону) у новорожденных и 5–6 мг/м²/сут у детей старше 1 месяца. Применение доз выше 20 мг/м²/сут у детей первого года жизни и более 15–17 мг/м²/сут в подростковом возрасте приводит к снижению SDS скорости роста и уменьшению конечного роста.

В периоде новорожденности при классических формах ВДКН значительно повышена продукция андрогенов. Для подавления их образования требуются более высокие стартовые дозы гидрокортизона (25–100 мг/м²/сут). После достижения целевых уровней 17-ОНП и андрогенов необходимо постепенно снижать дозу гидрокортизона с интервалом в 5–7 дней до поддерживающей (табл. 4). Поддерживающая (терапевтическая) доза подбирается индивидуально и составляет 6–15 мг/м²/сут. Препарат принимается 3 раза в день в равных дозах.

**Рекомендуемые стартовые и поддерживающие дозы гидрокортизона
при лечении классических форм ВДКН у детей**

Вид терапии	Пациенты	Доза гидрокортизона, мг/м ² /сут
Стартовая	Новорожденные	25–100
Поддерживающая	Новорожденные и дети до 2 лет	10–20
	Дети старше 2 лет	10–15

При проведении глюкокортикоидной терапии учитываются повышение биодоступности гидрокортизона в вечерние часы и более высокие физиологические сывороточные концентрации кортизола утром. На биодоступность гидрокортизона оказывают влияние степень абсорбции, период полужизни, возрастные и половые изменения, клиренс кортизола. Более медленный клиренс гидрокортизона и, как следствие, более высокая биодоступность препарата после вечернего приема объясняют нецелесообразность увеличения суточной дозы вечером.

У подростков сложнее достигнуть хорошего метаболического контроля заболевания даже при высокой приверженности к терапии. В этом возрасте повышается клиренс кортизола, и для подавления продукции андрогенов может потребоваться увеличение дозы глюкокортикоидов. Повышение клиренса кортизола объясняется несколькими механизмами. Для пубертата характерны высокие уровни соматотропина и инсулиноподобного фактора роста 1, которые ингибируют 11-β-гидроксистероиддегидрогеназу 1-го типа. Этот фермент конвертирует неактивный кортизон в кортизол. В подростковом возрасте также увеличивается объем распределения кортизола, возрастает почечный клиренс гормона за счет роста скорости клубочковой фильтрации. В то же время установлена отрицательная связь между величиной доз глюкокортикоидов, применяемых в раннем пубертате, и конечным ростом у пациентов с ВДКН, что диктует минимизацию применяемых доз гидрокортизона.

У детей с зонами роста, близкими к закрытию, возможно применение глюкокортикоидов длительного действия, хотя более предпочтительным остается гидрокортизон. Доза преднизолона составляет 2–4 мг/м²/сут (¹/₃ дозы принимается утром, ²/₃ — вечером), доза преднизолона — 0,25–0,375 мг/м²/сут, назначается однократно в вечернее время.

Применение минералокортикоидов. Всем пациентам с сольтеряющей формой ВДКН назначается минералокортикоид — флудрокортизона ацетат в суточной дозе 0,025–0,2 мг на 2–3 приема. Суточная потребность в натрии у ребенка грудного возраста составляет примерно 1 ммоль/кг — количество, которое у здоровых детей обеспечивается его содержанием в грудном молоке или искусственных смесях. Для детей с сольтеряющей ВДКН этого количества натрия может быть недостаточно. Кроме того,

для периода новорожденности характерна относительная резистентность к альдостерону. Поэтому при лечении ВДКН у новорожденных и детей грудного возраста можно рекомендовать дополнительный прием раствора поваренной соли в дозе 0,1–0,2 г/кг/сутки.

Хотя абсолютный дефицит альдостерона наблюдается только при сольтеряющей ВДКН, субклиническая недостаточность минералокортикоидов характерна для всех форм заболевания. Она может быть оценена по отношению уровня альдостерона к рениновой активности плазмы. Европейские и американские руководства рекомендуют применение минералокортикоидов при сниженном альдостерон-рениновом соотношении вне зависимости от формы заболевания. Поддержание адекватного баланса электролитов приводит к снижению уровней вазопрессина и АКТГ, уменьшению потребности в глюкокортикоидах и улучшению ростового прогноза.

С возрастом у многих пациентов снижается или полностью исчезает потребность в приеме флудрокортизона. Это объясняют повышением чувствительности к минералокортикоидам, созреванием почечных структур и улучшением реабсорбции натрия, возможностью внепочечного гидроксилирования в 21-м положении. Поэтому необходимо периодически оценивать потребность в минералокортикоидах по уровню артериального давления и альдостерон-рениновому соотношению.

Заместительная гормональная терапия при стрессовых состояниях. На фоне стрессовых состояний увеличивается риск развития адреналовых кризов, особенно у детей младше 1 года. В этих ситуациях необходимо повышение дозы глюкокортикоидов (табл. 5).

Таблица 5

Рекомендуемые дозы гидрокортизона при стрессовых состояниях

Степень тяжести состояния	Провоцирующие факторы	Доза гидрокортизона
Легкая	Вакцинация, острые респираторные инфекции без лихорадки или с субфебрильной температурой тела	Обычная
Средней тяжести	Инфекции с лихорадкой более 38,5 °С, рвота, диарея, небольшие хирургические операции, ожоги	Увеличение дозы в 3–4 раза или 50–100 мг/м ² /сут
Тяжелая	Сепсис, большие хирургические операции	100 мг/м ² /сут

На фоне препаратов, ускоряющих метаболизм глюкокортикоидов (фенитоин, барбитураты, рифампицин и др.), рекомендуется увеличение поддерживающей дозы гормонов. При умеренных стрессах (спортивные соревнования) или легких формах интеркуррентных заболеваний, протекающих без лихорадки, суточную дозу глюкокортикоидов следует повы-

шать в 2–3 раза. При тяжелых формах, сопровождающихся выраженной гипертермией ($> 38,5$ °C), кроме увеличения поддерживающей дозы глюкокортикоидов, необходим перевод больного ребенка на парантеральный прием гидрокортизона. На фоне тяжелых травм или оперативных вмешательств используется базисно-болюсный режим введения гидрокортизона из расчета $50 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ внутримышечно и $100 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ внутривенно струйно или: для детей младше 3 лет — 25 мг болюсно и 25–30 мг/сут базисно; для детей 3–12 лет — 50 мг болюсно и 50–60 мг/сут базисно; для подростков и взрослых — 100 мг болюсно и 100 мг/сут базисно. За 15–30 минут до проведения медицинской манипуляции следует внутримышечно ввести гидрокортизон из расчета 1–2 мг/кг массы тела. Эмоциональные стрессы, такие как школьные экзамены, не требуют увеличения дозы глюкокортикоидов. Коррекция дозы в каждом случае проводится индивидуально.

Адекватная доза гидрокортизона обладает достаточной минералокортикоидной активностью, поэтому увеличение дозировки флудрокортизона не требуется. Возвращение к поддерживающей дозе препарата рекомендуется сразу после стабилизации состояния.

Терапия неклассических форм. Назначение глюкокортикоидной терапии при неклассических формах 21-гидроксилазного дефицита проводится только при прогрессии симптомов гиперандрогении препаратами глюкокортикоидного ряда. В детском возрасте показанием к назначению терапии является ускорение костного возраста, ухудшающего ростовой прогноз. У девушек и молодых женщин глюкокортикоиды применяются при прогрессирующем гирсутизме, нарушении менструального цикла, бесплодии. Доза препарата подбирается индивидуально под контролем уровней 17-ОНП и тестостерона, которые следует поддерживать на верхней границе нормы диагностического набора. При ургентных и стрессовых состояниях доза глюкокортикоидов не увеличивается. Заместительная терапия минералокортикоидами не требуется.

Мониторинг терапии. Мониторинг терапии ВДКН у детей основывается на данных физикального обследования и лабораторных тестов. Необходим регулярный контроль роста и массы тела, ежегодное определение костного возраста у детей старше 1 года. При ускорении скорости роста и в период полового созревания рекомендуется контроль костного возраста не реже 1 раза в год.

Коррекцию дозы глюкокортикоидов проводят под контролем сывороточных концентраций 17-ОНП. Его уровень имеет циркадный ритм, поэтому оптимальным временем для исследования является ранее утро (до 8.00) перед приемом гидрокортизона. Целевыми значениями концентрации 17-ОНП являются 4–12 нг/мл — для допубертатного периода, менее 5,9 нг/мл — для подростков. Нормальные или низко-нормальные (супрессированные) показатели свидетельствуют о медикаментозной пере-

дозировке глюкокортикоидов. У мальчиков допубертатного возраста и девочек всех возрастов в крови дополнительно определяют концентрации тестостерона и андростендиона. Показатели андрогенов не должны превышать референсные значения для пола и возраста. Гормональное обследование проводится каждые 3 месяца у детей первого года жизни и каждые 4–12 месяцев в последующем.

Для оценки адекватности дозы флудрокортизона используют показатели артериального давления, электролитов крови, активности ренина плазмы. При передозировке минералокортикоидов наблюдается повышение систолического артериального давления, отеки, снижение активности ренина плазмы.

Нестероидная терапия ВДКН. Описаны единичные случаи применения химической адреналэктомии с использованием метоната. Этот препарат обладает адренолитическим действием и вызывает также атрофию эктопической надпочечниковой ткани.

Ингибиторы синтеза андрогенов. Препараты, ингибирующие ферменты биосинтеза андрогенов (17- α -гидроксилазы/17,20-лиазы), подавляют синтез половых гормонов не только в надпочечниках, но и в гонадах. Поэтому применение препаратов этой группы возможно только у детей допубертатного возраста и взрослых пациентов, получающих заместительную терапию половыми гормонами и не заинтересованных в фертильности.

Еще одним направлением терапии ВДКН является разработка препаратов-антагонистов рецептора кортикотропин-рилизинг-гормона. Они устраняют повышенный уровень АКТГ и стимуляцию коры надпочечников.

Хирургическая коррекция наружных гениталий у девочек. Операция выполняется у девочек с признаками внутриутробной вирилизации в специализированных клиниках (Республиканский детский урологический центр). Цель коррекции — соответствие наружных гениталий избранному (женскому) полу; ликвидация возможных анатомических препятствий, затрудняющих отток мочи; создание условий для нормальной репродуктивной функции.

Оперативное вмешательство — резекция гипертрофированного клитора и рассечение урогенитального синуса — выполняется в первый год жизни ребенка. Резекция клитора должна быть осуществлена с применением щадящих методик, сохраняющих нейроваскуляризацию головки клитора и окружающих его препуциальных складок. В пубертатном возрасте при необходимости проводят повторное хирургическое вмешательство для формирования входа во влагалище — интроитопластику; кольподялятацию.

Пренатальная диагностика и терапия. Процедура не является обязательной, проводится только по желанию родителей в семьях, имеющих

больного ребенка, и только при условии, что родители будут прерывать беременность больным плодом. Пренатальная терапия рассматривается как экспериментальная, выполняемая в рамках клинических исследований в специализированных центрах, имеющих соответствующий протокол исследования и разрешение комитета по этике.

Для проведения пренатальной диагностики необходимо знать генотип обоих родителей. Диагностика осуществляется на 9–10-й неделе гестации путем получения ДНК из ворсин хориона и определения наличия мутаций гена, ответственного за развитие данной формы ВДКН.

Пренатальная терапия проводится с целью избежать или снизить степень вирилизации наружных половых органов у плода женского пола с дефицитом 21-гидроксилазы. Для терапии применяется дексаметазон, который не инактивируется плацентарной 11- β -гидроксистероиддегидрогеназой и проникает к плоду. Поскольку терапия должна начинаться с момента установления беременности, когда уровень кортизола у плода очень низкий, то в определенные периоды уровень глюкокортикоидов будет значительно превышать физиологический. Пренатальная терапия не позволяет избежать в дальнейшем пожизненной терапии и не является профилактикой сольтеряющих состояний в послеродовом периоде. Терапия показана только плодам женского пола с дефицитом 21-гидроксилазы. Дефицит 21-гидроксилазы является аутосомно-рецессивным заболеванием, и в семье, имеющей больного ребенка, вероятность беременности больной девочкой составляет 12,5 %. Поскольку пренатальная диагностика возможна только на 10-й неделе беременности, то в 87,5 % случаев плод будет напрасно получать высокие дозы глюкокортикоидов с 4–6-й до 10-й недели гестации. Известны отрицательные последствия воздействия дексаметазона на мать во время беременности: патологический набор массы тела, нарушения углеводного обмена и риск развития артериальной гипертензии. Не до конца изучены возможные эффекты воздействия высоких доз дексаметазона на плод на ранних сроках гестации.

Для ВДКН возможно проведение предимплантационной диагностики при применении вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения с интраплазматической инъекцией сперматозоидов). На 3-и сутки после оплодотворения (стадия 6–8 бластомеров) происходит забор одного бластомера для генетического анализа. По результатам генетического тестирования, которое должно быть проведено максимум за 2 суток, выбираются эмбрионы, которые рекомендуются для переноса в матку. Возможность диагностики еще до наступления беременности является главным преимуществом предимплантационной диагностики, которая позволяет минимизировать риск прерывания беременности по генетическим причинам. Недостатками предимплантационной диагностики являются необходимость прохождения ле-

чебного цикла экстракорпорального оплодотворения и достаточно высокая стоимость. Частота ошибок диагностики достигает 10 %. Это обусловлено малым количеством генетического материала и сжатыми сроками анализа.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Укажите изменения кислотно-основного состояния при сольтеряющем синдроме ВДКН:

- а) метаболический ацидоз;
- б) метаболический алкалоз;
- в) респираторный алкалоз;
- г) не изменены.

2. Укажите биохимические проявления острой надпочечниковой недостаточности:

- а) гипогликемия;
- б) гипергликемия;
- в) высокий уровень калия;
- г) низкий уровень натрия;
- д) низкий уровень калия.

3. Основными электролитными нарушениями, подтверждающими минералокортикоидную недостаточность при сольтеряющей форме ВДКН, являются:

- а) гипонатриемия;
- б) гипернатриемия;
- в) гиперкалиемия;
- г) низкий уровень альдостерона.

4. Физическое развитие детей допубертатного возраста при ВДКН:

- а) замедляется;
- б) ускоряется;
- в) не изменяется.

5. Какие группы препаратов применяют при лечении вирильной формы ВДКН:

- а) глюкокортикоиды;
- б) левотироксин натрия;
- в) минералокортикоиды;
- г) ингибиторы АПФ.

6. Назовите препарат, обладающий наименьшей ростподавляющей активностью:

- а) гидрокортизон;
- б) преднизолон;
- в) дексаметазон.

7. Укажите, какие лабораторные показатели необходимо контролировать при лечении минералокортикоидами:

- а) калий;
- б) натрий;
- в) кальций;
- г) фосфор;
- д) активность ренина плазмы.

8. Поддерживающая суточная доза гидрокортизона у детей до 2 лет с ВДКН составляет:

- а) 10–20 мг/м²;
- б) 6–8 мг/м²;
- в) 1–2 мг/м²;
- г) 25–50 мг/м².

9. Продолжительность лечения детей с ВДКН:

- а) 6 месяцев;
- б) 12 месяцев;
- в) 2 года;
- г) пожизненно.

Ответы: 1 — а; 2 — а; в, г; 3 — а, в, г; 4 — б; 5 — а; 6 — а; 7 — а, б, д; 8 — а; 9 — г.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Шабалов, Н. П.* Детские болезни : учеб. / Н. П. Шабалов. 4-е изд. Санкт-Петербург : Питер, 2000. 1088 с.

Дополнительная

2. *Руководство по детской эндокринологии* / под ред. Ч. Г. Д. Брука, Р. С. Браун ; пер. с англ. В. А. Петерковой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 341 с.

3. *Физиология эндокринной системы* / под ред. Дж. Гриффина, С. Охеды. Москва : БИНОМ, 2008. С. 387–421.

4. *Эндокринология* / под ред. Н. Лавина. Москва : Практика, 1999. С. 322–342.

5. *Ranke, M. B. Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents* / M. B. Ranke. Leipzig : Heidelberg, 1996. P. 370–414.

6. *Sperling, M. A. Pediatric Endocrinology* / M. A. Sperling. New York : Alan R. Liss, 2014. P. 471–532.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы.....	3
Определение понятия.....	4
Этиология и патогенез, классификация.....	5
Клиническая картина.....	7
Диагностика.....	11
Лечение.....	13
Самоконтроль усвоения темы.....	20
Список использованной литературы.....	22

Учебное издание

Солнцева Анжелика Викторовна

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало
Редактор Н. В. Оношко
Компьютерная верстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 25.05.18. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,1. Тираж 40 экз. Заказ 342.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.