

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

А. В. СОЛНЦЕВА

ГИПЕРКОРТИЦИЗМ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2019

УДК
ББК

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 15.11.2018 г., протокол № 3

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. Парамонова Н.С.; канд. мед. наук, доц. Чижевская
И.Д.

Солнцева, А. В.

С60 Гиперкортицизм у детей : учеб.-метод. пособие / А. В. Солнцева. – Минск : БГМУ,
2019. –с 23.

ISBN.

Обобщены современные аспекты этиопатогенеза, классификации, клинических проявлений,
диагностики, гиперкортицизма у детей.

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

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Тема занятия: «Гиперкортицизм у детей».

Общее время занятий: 6 часов.

Будущему врачу необходимо знать клинические особенности заболевания, сопровождающегося выраженным изменением функции надпочечников, т.к. ранняя диагностика гиперкортицизма (ГК), проведение адекватного лабораторного и инструментального мониторинга в повседневной клинической практике, совершенствование схем лечения, своевременное назначение заместительной терапии при развитии гипопитуитаризма у детей с ГК способствуют достижению стойкой ремиссии заболевания, улучшают ростовой прогноз, обеспечивают нормальное половое созревание и фертильность, помогают сохранению качества жизни.

Цель занятия: научиться диагностировать разные формы ГК, проводить обследования, лечение, реабилитацию пациентов.

Задачи занятия:

1. Изучить:

- этиологию, патогенез, клиническую картину заболевания, сопровождающегося гормональными и метаболическими нарушениями;
- методику клинической и лабораторной оценки ГК у детей в зависимости от формы заболевания.

2. Научиться:

- классифицировать ГК в зависимости от этиологии заболевания;
- оценивать и интерпретировать биохимические и гормональные изменения при разных формах ГК;
- составлять план дальнейшего обследования ребенка с ГК;
- проводить дифференциальную диагностику разных форм ГК;
- составлять схему лечения ГК и его осложнений.

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

– из нормальной анатомии: анатомию надпочечников и гипоталамо-гипофизарной системы;

– нормальной физиологии: нейрогуморальный и гормональный механизмы регуляции функции надпочечников, физиологические эффекты гормонов надпочечников;

– биологической химии: биосинтез и метаболизм глюкокортикоидов;

– пропедевтики детских болезней: методы общеклинического обследования детей;

– фармакологии: фармакокинетику и фармакодинамику гормонов надпочечников.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. В чем заключается нейроэндокринный контроль функции надпочечников?
2. Как происходит стероидогенез в надпочечниках?
3. В чем проявляются биологические эффекты глюкокортикоидов?

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Дайте определение понятию «гиперкортицизм» и «болезнь Иценко - Кушинга» в детском возрасте.
2. Раскройте основные моменты этиологии и патогенеза АКТГ (адренокортикотропный гормон) -зависимого ГК и АКТГ-независимого ГК. Какая этиологическая форма заболевания наиболее распространена у детей?
3. Назовите этиологическую классификацию ГК.
4. Перечислите основные клинические проявления ГК в детском возрасте.
5. Назовите основные методы диагностики ГК.
6. Укажите диагностические (лабораторные) критерии ГК.
7. Перечислите дополнительные методы диагностики при осложнениях ГК.

8. Назовите основные осложнения и коморбидные состояния при болезни Иценко - Кушинга в детском возрасте. Укажите прогноз заболевания.
9. Перечислите методы терапии ГК в детском возрасте.
10. Укажите особенности мониторинга послеоперационных пациентов с болезнью Иценко - Кушинга в детском возрасте.

Задания для самостоятельной работы. В процессе изучения данной дисциплины необходимо ознакомиться с разделом «Заболевания надпочечников» основного рекомендуемого учебника «Эндокринология» для студентов Т.В. Мохорт, З.В. Забаровской, А.П. Шепелькевич. После этого следует изучить материал, представленный в данном учебно-методическом пособии, ответить на контрольные вопросы к занятию, решить предлагающиеся тестовые задания.

Для подготовки к занятию рекомендуется также использовать сборник «Обучающие тестовые задания» по разделу «Эндокринология» и тесты для самоконтроля уровня знаний студентов 5–6-го курсов по дисциплине.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперкортицизм (синдром Кушинга) включает в себя группу заболеваний, для которых характерно длительное воздействие на организм избыточного количества глюкокортикоидов различного генеза. Наиболее часто ГК развивается на фоне приема глюкокортикоидных препаратов (**экзогенный гиперкортицизм**). Эндогенный ГК у детей встречается редко. Одной из его основных причин в детском возрасте является **болезнь Иценко – Кушинга (БИК)**.

Заболеваемость синдромом Кушинга составляет 2-5 случаев на 1 миллион человек в год, из них 10% приходится на детский возраст. Главными клиническими проявлениями ГК у детей являются задержка роста и прогрессирующий набор массы тела. Поэтому пациенты, имеющие сочетание этих симптомов, должны быть обследованы для исключения синдрома Кушинга.

Совершенствование методов диагностики и хирургического лечения, регулярный клинический и гормональный мониторинг в послеоперационном периоде, своевременное назначение заместительной терапии при развитии гипопитуитаризма у детей с БИК способствуют достижению стойкой ремиссии заболевания, улучшают ростовой прогноз, обеспечивают нормальное половое созревание и фертильность, помогают достижению высокого качества жизни.

КЛАССИФИКАЦИЯ

1. Патологический ГК (наличие несоответствующего потребностям организма постоянно высокого уровня кортикостероидов эндогенного или экзогенного происхождения).

1.1. Эндогенный ГК:

1.1.1. АКТГ (адренокортикотропный гормон) -зависимый ГК:

- болезнь Иценко-Кушинга (центральный ГК);
- АКТГ- эктопированный синдром (опухоли бронхов, поджелудочной железы, тимуса, печени, яичников, секретирующие АКТГ или кортикотропин релизинг гормон (КРГ)).

1.1.2. АКТГ-независимый ГК:

- кортикостерома (синдром Иценко-Кушинга (периферический ГК);
- макронодулярная гиперплазия коры надпочечников;
- микронодулярная гиперплазия коры надпочечников (синдром Карней).

1.2. Экзогенный (ятрогенный, медикаментозный) ГК:

- в результате длительной терапии глюкокортикоидами.

2. Физиологический и функциональный ГК (избыток глюкокортикоидов носит либо временный характер, либо связан с нарушениями обмена гормонов и адаптацией организма к патологическим процессам, но **всегда сохранен суточный ритм секреции глюкокортикоидов**).

2.1. Физиологический ГК:

- беременность.

2.2. Функциональный ГК:

- гипоталамический синдром пубертатного периода;
- ожирение;
- сахарный диабет, заболевания печени;
- алкоголизм.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

Болезнь Иценко - Кушинга (БИК) МКБ 10: E24.0 Болезнь Иценко-Кушинга гипофизарного происхождения, АКТГ-зависимый ГК, центральный гиперкортицизм – это нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией АКТГ опухолью гипофиза и глюкокортикоидных гормонов корой надпочечников.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Гиперфункция коры надпочечников бывает **АКТГ-зависимой и АКТГ-независимой**. У детей младше 7 лет в структуре причин ГК преобладают АКТГ-независимые формы синдрома Кушинга: аденома, карцинома, узелковая гиперплазия коры надпочечников, синдром Мак-Кьюна-Олбрайта. У пациентов старше 7 лет на первый план выходят АКТГ-секретирующие опухоли гипофиза (75% случаев заболевания). В допубертатном возрасте частота встречаемости БИК у мальчиков в 1,5-2 раза выше, чем у девочек.

Эктопическая секреция АКТГ (при карциноидных опухолях бронхов, тимуса, медулярном раке щитовидной железы, феохромоцитоме, мелкоклеточном раке легких) составляет не более 1% случаев ГК у детей. В основе лежит повышение экспрессии гена синтеза АКТГ или КРГ с развитием

опухоли внегипофизарной локализации, которая автономно секретирует АКТГ или КРГ-подобные пептиды.

БИК обусловлен нерегулярной и избыточной секрецией КРГ и АКТГ и нарушением реакции гипоталамуса на тормозящее влияние надпочечниковых глюкокортикоидов и АКТГ, сопровождается последующей двухсторонней (реже односторонней) гиперплазией и гиперфункцией надпочечников.

Выделяют **экзогенные и эндогенные факторы риска развития БИК**. К экзогенным факторам относят травматическое поражение головного мозга, стрессы, нейроинфекции; к эндогенным – пубертат, беременность, роды, лактацию, климакс. Эти факторы могут вызывать нарушение механизма регуляции в системе гипофиз-гипоталамус со снижением уровня дофамина и повышением серотонина в гипоталамусе. Это приводит к увеличению стимуляции АКТГ гипофизом с последующим ростом секреции глюкокортикоидов клетками пучковой зоны коры надпочечников. В меньшей степени АКТГ стимулирует выработку минералокортикоидов (клубочковая зона коры надпочечников) и половых стероидов (сетчатая зона коры надпочечников). Избыточная продукция глюкокортикоидов по закону обратной связи должна оказывать тормозящее влияние на выработку гипофизом АКТГ и гипоталамусом КРГ. Но система гипоталамус-гипофиз становится нечувствительной к тормозящему влиянию глюкокортикоидов, что ведет к дальнейшей гиперпродукции глюкокортикоидов, минералокортикоидов и половых стероидов. Длительная стимуляция АКТГ связана с развитием АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза или диффузной гиперплазией кортикотропных клеток (гипоталамо-гипофизарная дисфункция). Патологический процесс сопровождается гиперплазией (узелковой или диффузной) коры надпочечников с развитием клинической картины заболевания, обусловленной избытком глюкокортикоидов, минералокортикоидов, половых стероидов.

Значительно реже в детском возрасте ГК является следствием **АКТГ-независимой автономной продукции стероидных гормонов** корой надпочечников при развитии в ней первичного автономного образования (опухоли или макроузелковой гиперплазии). Повышенный уровень глюкокортикоидов вызывает торможение продукции КРГ гипоталамусом и АКТГ гипофизом. В результате блокады обратной связи надпочечники перестают получать адекватную центральную стимуляцию, неизмененный надпочечник снижает свою функцию и гипоплазируется. Сохраняется активность только автономно функционирующей ткани, что приводит к одностороннему увеличению надпочечника, сопровождающемуся его гиперфункцией и развитием клинической картины.

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА

Главными **клиническими проявлениями БИК** в детском возрасте являются задержка роста и прогрессирующий набор массы тела. Несмотря на то, что у большинства пациентов с ГК ожирение сопровождается характерными изменениями внешности, родители и педиатры часто не связывают наблюдаемые симптомы с заболеванием. От появления первых признаков болезни до постановки диагноза в среднем проходит $2,5 \pm 1,7$ лет.

Ожирение

При синдроме Кушинга отмечается перераспределение жировой ткани по абдоминальному типу. Характерно ее отложение на животе и груди, в височных ямках и щеках («лунообразное лицо»), формирование жировых подушек над ключицами и в области VII шейного позвонка. У детей ожирение на фоне БИК имеет более равномерный характер с увеличением массы висцерального и подкожного жира.

Скорость роста и костный возраст

Задержка роста – один из наиболее значимых и ранних признаков гиперпродукции кортизола в детском возрасте и может предшествовать

появлению других симптомов заболевания. Глюкокортикоиды подавляют рост посредством следующих механизмов:

- увеличивают секрецию соматостатина гипоталамусом и снижают продукцию гормона роста;
- уменьшают экспрессию рецепторов к соматотропину и выработку инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1);
- обладают прямым действием на эпифизарные зоны роста (ингибируют пролиферацию хондроцитов, синтез коллагена и сульфатирование гликозаминогликанов хрящевой ткани).

Для пациентов с БИК наряду со снижением скорости роста характерна задержка костного созревания. Отставание костного возраста (КВ) при длительном воздействии высоких уровней глюкокортикоидов обусловлено несколькими факторами:

- сниженной секрецией соматотропного гормона;
- резистентностью к гормону роста вследствие уменьшения экспрессии рецепторов гормона роста в хондроцитах и соматотропин-связывающего белка, повышения уровня циркулирующих ингибиторов ИФР-1;
- дефицитом половых стероидов при задержке полового развития;
- подавлением продукции сосудистого эндотелиального фактора, что ведет к нарушению формирования сосудистой сети в хрящевой пластинке роста и замедлению эндохондральной оссификации;
- уменьшением количества зрелых остеоцитов путем индукции апоптоза остеобластов;
- стимуляцией остеокластов.

У большинства пациентов детского возраста с ГК выявлено отставание КВ от паспортного. Степень задержки костного созревания положительно коррелировала с возрастом пациентов и длительностью заболевания, отрицательно – с коэффициентом стандартного отклонения (SDS) роста. Соответствие КВ паспортному и его опережение у части пациентов обусловлено

стимулированием продукции предшественников андрогенов (дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и андростендиона) в сетчатой зоне коры надпочечников повышенным уровнем АКТГ. В периферических тканях надпочечниковые андрогены конвертируются при участии ароматазы в эстрогены. В противоположность вышеперечисленным эффектам глюкокортикоидов эстрогены ускоряют костное созревание и закрытие зон роста.

Кожные проявления

Появление акне, гипертрихоза и гирсутизма при БИК связано с конверсией предшественников надпочечниковых андрогенов в периферических тканях в тестостерон и дигидротестостерон. Последние стимулируют рост остевых волос в гормонзависимых зонах и активируют сальные железы.

Лицевая плетора (гиперемия щек в сочетании с одутловатостью) – один из симптомов гиперкортизолизма. Название термина происходит от греческого слова «pletho» – наполняю. Патофизиология этого явления полностью не изучена. Предполагается, что покраснение щек связано с истончением кожи вследствие снижения синтеза коллагена и увеличением количества эритроцитов и гемоглобина в крови. Усиление эритропоэза происходит под действием надпочечниковых андрогенов за счет модуляции чувствительности клеток-предшественниц эритроцитов к ростовым факторам и увеличения продукции эритропоэтина.

Мышцы

Большинство пациентов в БИК отмечают проксимальную мышечную слабость. Атрофия мышц развивается из-за катаболического эффекта глюкокортикоидов на белковый обмен, митохондриальной дисфункции и снижения уровня калия и фосфора в крови. В большей степени уменьшается количество «быстрых» (гликолитических) волокон 2b типа.

Половое развитие

Для детей допубертатного возраста с синдромом Кушинга характерно изолированное преждевременное адrenaрхе, связанное с действием надпочечниковых андрогенов. У пациентов подросткового возраста часто наблюдается задержка полового развития. Установлено, что нейроны гипоталамуса, вырабатывающие гонадотропин-рилизинг гормон, имеют рецепторы к глюкокортикоидам. Повышенный уровень кортизола блокирует секрецию люлиберина гипоталамусом и гонадотропинов гипофизом. У подростков с БИК выявлены низкие концентрации лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ). Уменьшение уровня ГСПГ связано со глюкокортикоид-индуцированной инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которая подавляет выработку этого белка в печени. ГСПГ обладает высоким сродством к тестостерону и практически не связывается с ДГЭА и андростендионом, поэтому его недостаток приводит к росту уровня свободных андрогенов и усилению вирилизации.

Остеопения

У 23% детей с БИК установлена остеопения поясничного отдела позвоночника, шейки бедра – у 38%. Снижение минеральной плотности скелета при гиперкортицизме происходит вследствие:

- прямого действия глюкокортикоидов на остеобласты и остеокласты, ведущего к активации резорбции и подавлению образования костной ткани;
- уменьшения почечной реабсорбции и всасывания кальция в кишечнике;
- недостатка физической активности пациентов из-за мышечной слабости и атрофии;
- дефицита гормонов, которые имеют важное значение для остеогенеза (половых стероидов при задержке полового развития, гормона роста).

Темпы прироста костной массы наиболее высоки в период начала пубертата, поэтому манифестация синдрома Кушинга в этом возрасте оказывает

значительное влияние на конечную минеральную плотность костной ткани (МПК).

Артериальная гипертензия

В основе ее развития лежит задержка натрия, увеличение выработки альдостерона в клубочковой зоне надпочечников и повышение его уровня в крови. Отмечается повышение преимущественно диастолического артериального давления.

У детей младшего возраста единственными клиническими проявлениями БИК могут быть снижение скорости роста и прогрессирующее ожирение. Этот феномен «ножниц»: отклонение SDS роста ниже нуля на фоне увеличения ИМТ позволяет дифференцировать синдром Кушинга от экзогенно-конституционального ожирения, при котором большинство детей имеет высокое физическое развитие.

Основные симптомы БИК и частота их встречаемости у детей и взрослых представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Основные клинические проявления БИК у детей и взрослых

Симптомы	% встречаемости у детей	% встречаемости у взрослых
Увеличение индекса массы тела	92-98	71-96
Снижение скорости роста	86	-
Изменение черт лица	100	81
Общая и мышечная слабость	76	70
Вирилизация, гирсутизм	59	34-68
Эмоциональная лабильность, депрессия	59	41
Головная боль	51	31-38
Стрии	36-49 (чаще у подростков)	40-48
Артериальная гипертензия	49	63-88
Плетора	46	55
Акне	44-46	27
Низкорослость (рост <-2 SDS)	37-43	-
Формирование жировых подушек в	28	34-67

области VII шейного позвонка		
Нарушение углеводного обмена	20	50

ПЛАН ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ГИПЕРКОРТИЦИЗМОМ

Диагностика БИК состоит из 3 этапов.

- I. Лабораторное подтверждение эндогенной гиперпродукции кортизола:**
1. Исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой.
 2. Определение концентрации свободного кортизола в образце слюны, собранной пациентом в 23:00.
 3. При невозможности выполнения этих проб исследуют уровень кортизола в крови в 8:00 и 23:00. В норме утренний показатель более чем на 50 % выше вечернего. Данный тест позволяет выявить нарушение циркадности продукции кортизола.
 4. Малая проба с дексаметазоном: определение уровня кортизола в сыворотке крови в 8:00 утра после приема 1 мг препарата в 23:00. У детей младше 15 лет целесообразно проводить двухдневную малую пробу. В течение 48 часов каждые 6 часов пациент принимает 0,5 мг дексаметазона (для пациентов с массой тела менее 40 кг суточная доза препарата 30 мкг/кг). На третий день в 8:00 определяется концентрация кортизола в крови. Нормальный его уровень не превышает 50 нмоль/л. В норме в ответ на введение экзогенных глюкокортикоидов по принципу отрицательной обратной связи происходит подавление секреции АКТГ и кортизола. В связи с высокой вариабельностью физиологической секреции кортизола рекомендуется использовать, как минимум два теста первой линии.

II. Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого ГК.

Для уточнения причины синдрома Кушинга проводят определение концентраций кортизола и АКТГ в суточном ритме. При выявлении утреннего уровня АКТГ ниже 10 пг/мл (с большей точностью менее 5 пг/мл) на

фоне высокого уровня кортизола диагностируют АКТГ-независимый синдром Кушинга. Отсутствие подавления выработки АКТГ по принципу отрицательной обратной связи (нормальные или повышенные показатели этого гормона) свидетельствует в пользу АКТГ-зависимого ГК.

III. Дифференциальная диагностика БИК и АКТГ-эктопированного синдрома.

Для АКТГ-эктопированного синдрома характерны высокие уровни АКТГ в вечернее время.

Тесты для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма основаны на допущении, что аденома гипофиза продолжает хотя бы частично подчиняться регуляторным механизмам, свойственным здоровой ткани гипофиза. При кортикотропине с большей вероятностью произойдет подавление секреции АКТГ в ответ на высокие дозы глюкокортикоидов. Эктопическая опухоль, секретирующая АКТГ, не обладает такими свойствами.

Большая проба с дексаметазоном проводится следующим образом: прием 8 мг дексаметазона в 23:00 и определение уровня кортизола в 8.00. У детей младше 15 лет целесообразно проводить двухдневный тест: прием 2 мг дексаметазона каждые 6 часов в течение 48 часов (пациентам с массой тела менее 40 кг – 120 мкг/кг/сут) с последующим определением концентрации кортизола крови на третий день в 8.00. Проба считается положительной, если происходит снижение уровня кортизола более чем на 50% от исходного. При БИК в большинстве случаев проба положительная. Но иногда секреция АКТГ аденомой гипофиза, в особенности макроаденомой, не подавляется большими дозами дексаметазона. Кроме того, продукция АКТГ некоторыми внегипофизарными образованиями снижается под действием глюкокортикоидов.

В последние годы большая проба с дексаметазоном реже используется в клинической практике. Вместо нее в европейских руководствах по диагностике БИК рекомендован **тест с кортикотропин-рилизинг гормоном**. Препарат КРГ

вводится внутривенно в дозе 1 мкг/кг, но не более 200 мкг. На 15, 30, 60, 90, 120, 180 и 210 минутах производят забор крови для определения уровня АКТГ и кортизола. Для БИК характерно повышение концентрации АКТГ относительно базальной более чем на 35% и кортизола - более 20%. Для детей с БИК характерен более высокий подъем уровня кортизола в ответ на стимуляцию КРГ по сравнению со взрослыми, что повышает чувствительность этого метода в педиатрической практике.

Всем пациентам с подозрением на АКТГ-зависимый синдром Кушинга показано проведение **магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастированием**. Оптимальная толщина среза составляет 2-3 мм. T2-взвешенные изображения позволяют визуализировать кистозные компоненты после введения контраста.

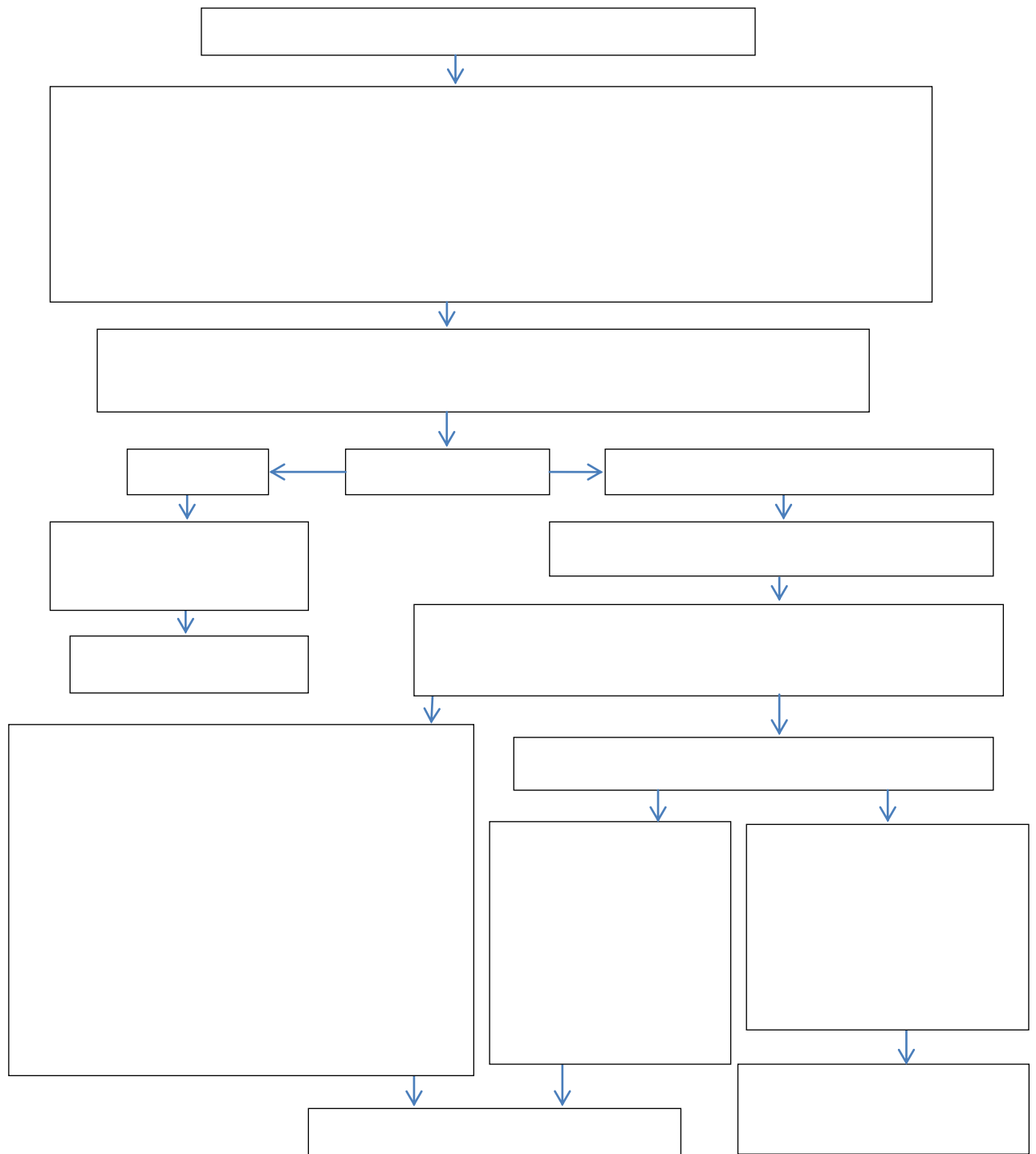
Большинство кортикотропином у детей – микроаденомы диаметром до 5 мм. АКТГ-секретирующие макроаденомы в детском возрасте встречаются реже, чем у взрослых (2% и 15% случаев соответственно). Аденомы обычно имеют гипоэхогенный сигнал на фоне интактной ткани гипофиза и плохо накапливают контраст. С другой стороны, выявление микроаденомы не всегда означает, что найдена причина заболевания, т.к. инциденталомы гипофиза выявляются у 10% здоровых людей в популяции.

В случаях, когда результат МРТ головного мозга не позволяет верифицировать диагноз, рекомендовано проведение **одномоментного двухстороннего селективного забора крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции аналогом кортиколиберина**. Поскольку кровь от каждой половины гипофиза оттекает в нижний каменистый синус на той же стороне, с помощью катетеризации и взятия образца венозной крови одновременно из обоих синусов можно дифференцировать гипофизарную продукцию АКТГ от эктопической. Отношение концентрации АКТГ к крови из каменистого синуса к его уровню в периферической крови более 3,0 после введения КРГ (положительный градиент АКТГ) свидетельствует в пользу БИК. Так как

вероятность АКТГ-эктопического синдрома у детей очень низка, основной целью этого исследования в педиатрической практике является уточнение локализации аденомы путем выявления срединной или односторонней повышенной секреции АКТГ. Селективный забор крови из нижних каменистых синусов – это высокоспециализированный метод обследования. Он должен выполняться специалистами с достаточным опытом проведения у взрослых пациентов.

Алгоритм дифференциальной диагностики ГК представлен на рисунке 1.

Рисунок 1. Алгоритм дифференциальной диагностики гиперкортицизма



ЛЕЧЕНИЕ

До недавнего времени для удаления аденом гипофиза использовались два основных типа операций: **микроскопические трансфеноидальные и транскраниальные вмешательства**. Малые размеры аденом и самой железы, низкая пневматизация клиновидной пазухи у детей делает микроскопическую операцию технически сложной. В последние годы освоена и внедрена методика эндоскопического трансназального удаления аденом гипофиза. Применение эндоскопов с различными углами зрения позволяет обеспечить широкий обзор зоны вмешательства. Другие преимущества метода включают меньшую инвазивность, отсутствие риска повреждения зубных зачатков, снижение частоты развития недостаточности гормонов передней доли гипофиза и несахарного диабета. В настоящее время эндоскопическое трансназальное удаление микроаденом является методом выбора при лечении БИК у детей.

Радиотерапия (РТ) применяется в качестве метода лечения второй линии. Решение о необходимости лучевой терапии обычно принимают в течение 2-4 недель после операции, если не достигнута ремиссия заболевания. Согласно протоколам РТ, доза облучения составляет 45 Грей за 25 фракций на протяжении 35 дней. Установлено, что дети с БИК отвечают на РТ быстрее, чем взрослые пациенты. В результате лучевой терапии ремиссия БИК наступает у 92% детей в среднем через 0,83 года (0,13–2,86 лет) после облучения. В течение 1 года у большинства пациентов развивается дефицит гормона роста, преимущественно транзиторного характера. Недостаточность гонадотропных гормонов и вторичный гипотиреоз после лучевой терапии встречаются редко.

Критерии ремиссии БИК

У пациентов с БИК высокие уровни кортизола по принципу отрицательной обратной связи ингибируют выработку КРГ гипоталамусом и АКТГ – нормальными кортикотрофами гипофиза. После удаления кортикотропиномы сохраняется подавление секреции АКТГ и развивается транзиторный

гипокортицизм. Степень и длительность недостаточности надпочечников имеет важное значение как критерий ремиссии и прогностический фактор вероятности рецидива БИК.

Утренний уровень кортизола крови менее 50 нмоль/л в первую неделю после операции говорит о стойкой ремиссии и низком риске рецидива (не более 10% за 10 лет). Концентрация кортизола от 50 до 138 нмоль/л также указывает на ремиссию заболевания. Пациенты с уровнем более 138 нмоль/л нуждаются в дальнейшем дообследовании и наблюдении. Даже при выходе на ремиссию они имеют более высокий риск рецидива БИК.

В качестве дополнительного исследования рекомендовано исследование суточной экскреции кортизола с мочой. Содержание гормона в моче менее 55 нмоль/сут свидетельствует о ремиссии; показатель в пределах нормы, но выше 55 нмоль/сут является сомнительным; уровень выше нормальных значений указывает на сохранение активности заболевания.

Установлено высокое прогностическое значение исследования утренней концентрации кортизола в более поздние послеоперационные сроки. Выявление уровня кортизола менее 138 нмоль/л через 6-12 недель после оперативного вмешательства характерно для стойкой ремиссии с чувствительностью 94% и специфичностью 79%. Определение концентрации кортизола ниже 50 нмоль/л через 2 недели после операции свидетельствует в пользу ремиссии БИК с чувствительностью и специфичностью 67% и 79% соответственно.

Послеоперационное ведение пациентов

В послеоперационном периоде необходима заместительная терапия гидрокортизоном в физиологических дозах (8-12 мг/м²/сут в 2 приема). Восстановление функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси может длиться несколько месяцев. Каждые 3-6 недель дозу гидрокортизона следует постепенно снижать под контролем артериального давления, гликемии, утреннего уровня кортизола крови.

Через 3-6 месяцев после операции рекомендуется проведение стимуляционной пробы с аналогом АКТГ на фоне отмены гидрокортизона в

течение 24 часов для оценки восстановления функции надпочечников. В случае повышения уровня кортизола после стимуляции более 500 нмоль/л заместительную терапию можно прекращать.

В послеоперационном периоде необходим мониторинг функции передней и задней долей гипофиза. Частота развития гипопитуитаризма варьирует в пределах 3,1-68,8% и зависит от размера опухоли (микро- или макроаденома), оперативного доступа и методики, опыта хирурга. Преобладает недостаточность гормона роста и гонадотропных гормонов; центральный гипотиреоз и несахарный диабет встречаются реже. Дефицит гипофизарных гормонов чаще носит транзиторный характер. Так, несахарный диабет развивается у 4,6-15% взрослых пациентов с БИК, оперированных эндоскопическим способом; в 0,4-2,3% случаев недостаточность антидиуретического гормона сохраняется. В среднем после эндоскопических операций персистирующая недостаточность гипофизарных гормонов формируется у 10% взрослых и 12% детей с БИК.

В послеоперационном периоде необходимо контролировать скорость роста, динамику костного возраста. Через 1-2 года рекомендуется проведение стимуляционных проб для исключения дефицита соматотропного гормона. При отсутствии ускорения роста эти пробы следует проводить через 3-6 месяцев. В случаях низкого ростового прогноза у подростков возможно сочетание лечения гормоном роста с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона.

При выявлении остеопении рекомендовано назначение соответствующего лечения и регулярный контроль МПК.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Укажите основные причины патологического гиперкортицизма в детском возрасте:

- а) болезнь Иценко - Кушинга;
- б) гипоталамический синдром пубертатного периода;

- в) ожирение;
- г) гиперплазия коры надпочечников.

2. Назовите возможные причины развития болезни Иценко - Кушинга у детей:

- а) нейроинфекции;
- б) стресс;
- в) пубертат;
- г) аденома гипофиза;
- д) кортикостерома.

3. Основными клиническими проявлениями гиперкортицизма у детей являются:

- а) гипогликемия;
- б) артериальная гипертензия;
- в) гипергликемия;
- г) повышение минеральной плотности костной ткани;
- д) снижение минеральной плотности костной ткани.

4. Рост детей при гиперкортицизме:

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

5. Лабораторное подтверждение экзогенного гиперкортицизма включает:

- а) исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой;
- б) исследование концентрации свободного кортизола в слюне;
- в) малая проба с дексаметазоном;
- г) глюкозотолерантный тест.

6. Уровень АКТГ при АКТГ-зависимом синдроме Кушинга:

- а) повышен;
- б) снижен;

в) не изменен.

7. Укажите наиболее распространенную форму патологического гиперкортицизма в детском возрасте:

- а) болезнь Иценко - Кушинга;
- б) кортикостерома;
- в) узелковая гиперплазия надпочечника.

8. Укажите основной вид лечения болезни Иценко - Кушинга у детей:

- а) хирургическое;
- б) медикаментозное;
- в) радиотерапия;
- г) радиойодтерапия.

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

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Мохорт Т.В. Эндокринология: учеб. / Т.В. Мохорт, З.В. Забаровская, А.П. Шепелькевич. - Минск: Вышэйшая школа, 2015. С. 263-281, 290-293.

Дополнительная

2. Руководство по детской эндокринологии / под ред. Ч. Г. Д. Брука ; Р. С. Браун ; пер. с англ. В. А. Петерковой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. С.152-157.

3. Физиология эндокринной системы / под ред. Дж. Гриффина, С. Охеды. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 387–421.

4. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания коры надпочечников и эндокринная гипертензия / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М. : Практика, 2010. . 21-137 с.

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. 385-439.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	3
Введение	5

Классификация	6
Определение понятия	7
Этиопатогенез	7
Клинические критерии диагноза	8
План обследования пациента с гиперкортицизмом	14
Лечение	19
Самоконтроль усвоения темы	21
Литература	23
Оглавление	23

Учебное издание

Солнцева Анжелика Викторовна

Ответственный за выпуск А. В. Сукало

Редактор

Компьютерная верстка