

Клинические и метаболические аспекты ведения детей с классической формой врожденной дисфункции коры надпочечников

Доцент 1-й кафедры детских болезней УО БГМУ, кандидат медицинских наук Солнцева Анжелика Викторовна, субординаторы УО БГМУ Семенович Алена Игоревна, Семенович Юлия Игоревна

Резюме

В статье приведены современные сведения об основах этиопатогенеза, особенностях клинических проявлений, классификации врожденной дисфункции коры надпочечников. Представлены используемые в настоящее время методы диагностики заболевания, международные стандарты терапии. Раннее выявление заболевания, ведение детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников остается актуальной проблемой неонатологии и детской эндокринологии. Поздняя диагностика, несвоевременная и неадекватная терапия приводят к тяжелым последствиям для здоровья пациентов.

Статья содержит результаты собственного исследования по вопросам течения заболевания, особенностям клинико-лабораторных проявлений в зависимости от пола и возраста. Проанализирована эффективность заместительной терапии, влияние комплаентности пациентов на прогноз. Установлено негативное влияние неадекватного лечения на физическое и половое развитие детей.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы, 17-гидроксипрогестерон, вирилизация, надпочечниковые андрогены, скрининг, глюкокортикоиды, минералокортикоиды, оценка адекватности терапии.

Clinical and metabolic aspects of maintaining children with a classical form of congenital adrenal cortex dysfunction

Solntsava A. V., Semianovich A. I., Semianovich J. I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Resume

Modern data on bases of etiology and pathogenesis, features of clinical manifestations, classification of congenital adrenal cortex dysfunction are given in this article. Methods of diagnostics of a disease now in use, the international standards of therapy are presented here. Early identification of a disease, maintaining children with congenital adrenal cortex dysfunction remains an actual problem of a neonatology and a children's endocrinology. Late diagnostics, untimely and inadequate therapy lead to serious consequences for health of patients.

This article contains results of own research on questions of a course of a disease, features of clinical and laboratory manifestations depending on a sex and age of a patient. Efficiency of replacement therapy, influence of a compliance of patients on a forecast is analysed. Negative influence of inadequate treatment on physical and sexual developments of children is established.

Key words: congenital adrenal cortex dysfunction, 21-hydroxylase deficiency, 17-hydroxyprogesterone, virilization, adrenal androgens, screening, glucocorticoids, mineralocorticoids, assessment of adequacy of therapy.

Контактная информация

Адрес: 220020 Республика Беларусь, г. Минск, ул. Нарочанская, 17.

Тел.: 250-37-61.

Клинические и метаболические аспекты ведения детей с классической формой врожденной дисфункции коры надпочечников

Солнцева А. В., Семенович А. И., Семенович Ю. И.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) представлена спектром заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленных дефектом ферментных систем, которые участвуют в биосинтезе стероидных гормонов надпочечников. 95% всех случаев ВДКН связано с дефицитом 21-гидроксилазы [1-3]. Частота встречаемости этого ферментативного дефекта достаточно высока и колеблется в различных популяциях от 1:8000 до 1:10000 новорожденных [1]. Реже встречаются другие клинические формы ВДКН: врожденная липоидная гиперплазия надпочечников, дефицит 3 α -гидроксистероиддегидрогеназы, дефицит 17 β -гидроксилазы/17,20-лиазы (P450c17). Поздняя диагностика, несвоевременная и некорректная терапия приводят к тяжелым последствиям: гибели ребенка от сольтеряющих кризов, ошибкам в выборе половой принадлежности при выраженной вирилизации наружных гениталий у девочки, нарушениям роста и полового созревания, бесплодию.

Этиопатогенетические основы

В основе ферментативных нарушений при ВДКН лежат различные дефекты генов, кодирующих тот или иной фермент стероидного биосинтеза. Центральным звеном патогенеза является классический принцип обратной связи: снижение биосинтеза кортизола приводит к повышению секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофиза и, как следствие, к развитию гиперплазии коры надпочечников. Гетерогенность клинических проявлений обусловлена двумя факторами: дефицитом стероидов, синтезирующихся после ферментативного блока, и биологическим эффектом избыточного количества гормонов, секреция которых не нарушена [1-4].

Наиболее частая форма ВДКН, дефицит 21-гидроксилазы, обусловлена мутациями гена, кодирующего данный фермент, - CYP21. Ген расположен на коротком плече 6-й хромосомы рядом с главным комплексом гистосовместимости HLA. В непосредственной близости с геном CYP21 расположен псевдоген CYP21P, содержащий ряд мутаций, делающих невозможным процесс транскрипции. Следовательно, CYP21P не участвует в синтезе 21-гидроксилазы. Рекомбинации между высокоомологичными генами CYP21 (активным) и псевдогеном CYP21P приводят к полной или частичной потере ферментативной активности 21-гидроксилазы [1, 2, 3, 10]. В настоящее время описано более пятидесяти мутаций CYP21, приводящих к дефекту 21-гидроксилазы [2]. Найдены

определенные корреляции между видом мутации и клиническим вариантом заболевания. Кроме того, клиническая картина зависит от наличия гомозиготных или сочетанных гетерозиготных мутаций, при которых материнская и отцовская аллели содержат две разные мутации [1, 2]. Так как 21-гидроксилазная недостаточность является рецессивно наследуемым заболеванием, то фенотип определяется менее поврежденным аллелем [1].

21-гидроксилаза – митохондриальный P450-зависимый фермент – участвует в биосинтезе глюко- и минералокортикоидов (МК). В ответ на дефицит кортизола развивается АКТГ-зависимая гиперплазия коры надпочечников, что приводит к избыточной секреции стероидов, предшествующих ферментативному блоку (17-гидроксипрогестерона (17-ОНП), прогестерона) и андрогенов, синтез которых не зависит от 21-гидроксилазы [1-4]. 17-ОНП является основным диагностическим маркером 21-гидроксилазной недостаточности. Надпочечниковые андрогены (дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон-сульфат) не способны к взаимодействию с андрогеновыми рецепторами, но в периферических тканях превращаются в активные формы андрогенов. Последние взаимодействуют с андрогеновыми рецепторами, что вызывает проявления гиперандрогении [3].

Минералокортикоидная недостаточность различной степени выраженности выявляется у 75% пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы [1, 2]. Снижение уровня дезоксикортикостерона и альдостерона приводит к уменьшению реабсорбции натрия в почках, потере его через кишечник и потовые железы, гипонатриемии [1, 3]. Возрастает почечная реабсорбция калия, развивается гиперкалиемия. Электролитные нарушения сопровождаются синдромом потери жидкости и ацидоз. Гиперкалиемия вызывает обильную, частую рвоту и срыгивания, что усугубляет дегидратацию и потерю веса [1]. В ответ на снижение выработки МК и уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК) в связи с потерей жидкости возрастает рениновая активность плазмы, повышается уровень ангиотензина II [1, 3]. При частичном ферментативном дефекте 21-гидроксилазы гиперсекреция АКТГ ведет к компенсаторному повышению синтеза МК и улучшению натрий-калиевого баланса. Это подтверждается клиническими данными о снижении выраженности минеральных нарушений у детей после 2-3 лет жизни [1, 2, 10, 11].

Классификация

Согласно классификации педиатрических эндокринологических диагнозов, принятой Европейской ассоциацией детских эндокринологов [12], выделяют следующие формы 21-гидроксилазной недостаточности:

1. Классическая: сольтеряющая и простая вирильная.
2. Неклассическая (поздняя).

Особенности клинической картины

Сольтеряющая форма заболевания, при которой наблюдается сочетание глюкокортикоидной и минералокортикоидной недостаточности, встречается при полной потере активности 21-гидроксилазы [1, 2]. Манифестирует заболевание в неонатальном периоде в виде, как правило, ургентного состояния - сольтеряющего криза. Отмечается прогрессирующее нарастание электролитного дисбаланса с развитием гипонатриемической дегидратации, гиперкалиемии, метаболического ацидоза и, при отсутствии своевременной терапии, коллапса и кардиогенного шока. Первые признаки заболевания в большинстве случаев появляются на 1-2 неделе жизни в виде неспецифических симптомов: вялое сосание, частые срыгивания, рвота, диарея, обезвоживание, потеря массы тела [1, 2, 11].

В ходе ретроспективного анализа, выполненного нами на базе эндокринологического отделения 2-й городской детской клинической больницы г. Минска в 2011-2012 годах, был изучен 31 случай заболевания. 29 обследованных детей имели сольтеряющую форму заболевания, 2 – вирильную. Один пациент был недоношенным (246 дней) и имел массу тела при рождении 1880 г. Остальные пациенты были доношенными (275±5 дней). Из них нормальную массу тела при рождении (3600±300 г) имели 76,7% детей, 20% - большую массу тела (4250±250 г) и один ребенок – чрезвычайно большую массу тела (4930 г), что возможно связано с анаболическим эффектом избытка андрогенов во внутриутробном периоде.

Возраст постановки диагноза ВДКН у мальчиков составил 34±1 день жизни и значительно варьировал (от 10 до 75 дней), у девочек – 15±3 день ($p < 0,05$).

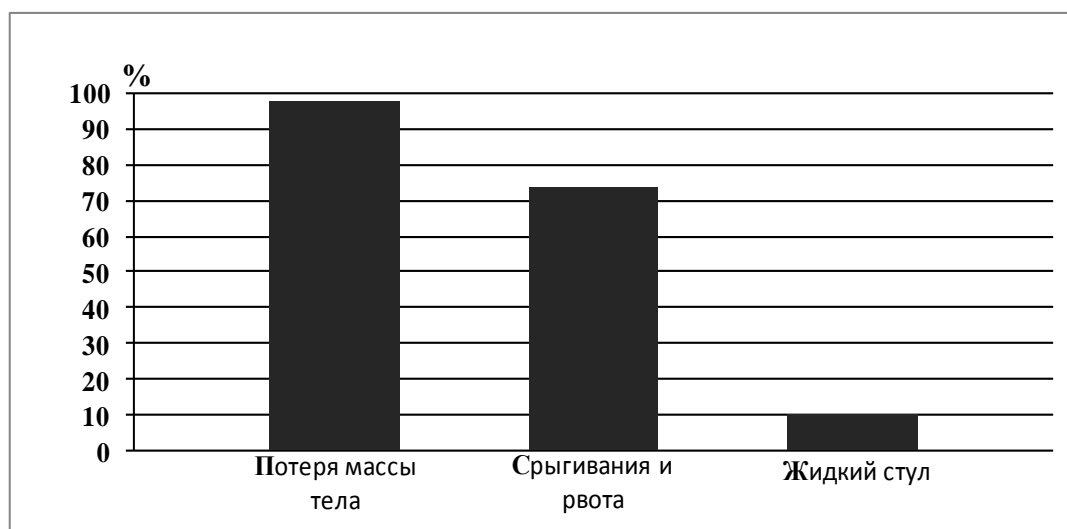


Рис. 1. Жалобы обследованных пациентов при манифестации ВДКН

У 78,2% обследованных пациентов при первичном поступлении в стационар отмечались гипотрофия и эксикоз. У девочек преобладала гипотрофия 1 степени (70%), случаев гипотрофии 3 степени не наблюдалось, в отличие от мальчиков, у которых последняя составила 20%, а гипотрофии 2 и 1 степеней встречались практически с одинаковой частотой (42,3% и 37,7% соответственно). Состояние многих детей при манифестации ВДКН оценивалось как тяжелое или очень тяжелое. Основными симптомами были потеря массы тела, срыгивания, рвота, жидкий стул (рис.1). Отмечались вялость, отказ от еды, мраморность или цианоз кожных покровов, уменьшение тургора тканей, мышечная гипотония, судорожная готовность.

Более поздняя диагностика у мальчиков и более тяжелое состояние при поступлении в стационар обусловлены отсутствием у них специфических признаков заболевания при рождении, в отличие от девочек, имеющих при рождении признаки вирилизации наружных половых органов. Вирилизация – наиболее яркий клинический симптом, позволяющий диагностировать заболевание у девочек еще в роддоме, до развития сольтеряющего криза. Неспецифичность других клинических признаков заболевания, которые могут встречаться при инфекционных заболеваниях, врожденном пилоростенозе, почечной патологии и др., затрудняет диагностический поиск и часто приводит к ошибочному диагнозу, отдаляя сроки постановки диагноза у мальчиков с классической сольтеряющей формой ВДКН.

Вирильный синдром у новорожденных девочек с классическим вариантом ВДКН связан с выраженной гиперандрогенией, приводящей к формированию бисексуальных наружных половых органов. Повышение концентрации андрогенов у плода отмечается с 7 недель гестации. Активная вирилизация начинается с 20 – 25 недель, когда АКТГ начинает влиять на эмбриональный надпочечник, вызывая гиперандрогению. К указанному сроку внутренние гениталии уже сформированы, поэтому изменения наблюдаются только со стороны наружных половых органов (гипертрофия клитора, сращение мошоночного шва различной степени выраженности, формирование уrogenитального синуса) [1-5, 11]. Данные изменения оцениваются по шкале Prader, включающей 5 степеней вирилизации. При пятой степени вирилизации наружные гениталии девочки практически соответствуют мужским, что приводит к ошибкам в определении пола. В этом случае заболевание диагностируется, как и у мальчиков, поздно, при развитии сольтеряющего криза. Степень выраженности вирилизации связана с типом мутации гена CYP21, индивидуальными различиями активности андрогеновых рецепторов и особенностями метаболизма стероидов-предшественников андрогенов [1-4]. По данным нашего исследования у всех девочек отмечались признаки внутриутробной вирилизации: две девочки имели 5 степень вирилизации, пять – 3-4 степень, четыре – 2 и две – 1 степень.

У мальчиков при рождении наружные половые органы сформированы соответственно генетическому полу. Повышенный уровень надпочечниковых андрогенов во внутриутробном периоде не имеет принципиального значения, но в ряде случаев приводит к небольшому увеличению полового члена. Наблюдаемая у некоторых пациентов вторичная пигментация мошонки и сосков связана с повышенной секрецией меланоцитостимулирующего гормона, образующегося из общего с АКТГ предшественника [2, 3].

Простая вирильная форма ВДКН отличается от сольтеряющей отсутствием синдрома потери соли и проявляется лишь симптомами андрогенизации. Поэтому у мальчиков вирильная форма диагностируется в более старшем возрасте - в среднем 1,5 - 4 года [1, 2, 10].

Диагностика

Диагностика 21-гидроксилазной недостаточности основана на анализе клинических проявлений, дисбалансе электролитных показателей, изменениях гормонального статуса, результатах молекулярно-генетического исследования.

Неонатальная диагностика 21-гидроксилазной недостаточности проводится у новорожденных, имеющих бисексуальное строение наружных гениталий (с клинкой или без клинки потери соли) и у мальчиков с клиническими проявлениями синдрома потери соли. Ребенок, рожденный с бисексуальным строением наружных гениталий, должен быть немедленно осмотрен эндокринологом, имеющим опыт диагностики и ведения пациентов с ВДКН. При первичном осмотре основной задачей является определить, пальпируются ли гонады в области расщепленной мошонки (больших половых губ) или по ходу пахового канала. Пальпируемые гонады расцениваются как тестикулы. Их наличие позволяет исключить дефицит 21-гидроксилазы. Дифференциальный диагноз в этом случае проводится между дисгенезией тестикул и различными формами ложного мужского гермафродитизма. Отсутствие пальпируемых гонад у ребенка с бисексуальным строением наружных гениталий значительно повышает вероятность 21-гидроксилазного дефицита. В этом случае необходимо немедленное гормональное обследование. Основным критерием гормональной диагностики 21-гидроксилазной недостаточности является повышение уровня 17-ОНП в сыворотке крови. Содержание 17-ОНП при классических формах заболевания в десятки и сотни раз превышает нормативные для возраста ребенка показатели. При сольтеряющей форме заболевания средний уровень 17-ОНП в период новорожденности превышает 300 нмоль/л. У детей с вирильной формой уровень 17-ОНП несколько ниже, однако достигает 100 нмоль/л [1, 2, 6, 13].

Одновременно проводится кариотипирование. Выявление кариотипа 46XX у ребенка с бисексуальным строением наружных гениталий с 95% вероятностью свидетельствует о наличии 21-гидроксилазной недостаточности. Высокий уровень 17-ОНП окончательно подтверждает диагноз [1, 2].

До получения гормональных данных, подтверждающих или исключающих 21-гидроксилазную недостаточность, всем детям, имеющим аномальное строение гениталий при отсутствии пальпируемых тестикул необходимо проводить мониторинг уровня электролитов в крови. Нарастание уровня калия и снижение уровня натрия, сопровождающиеся клиническими проявлениями сольтеряющего синдрома у ребенка с бисексуальным строением гениталий, следует рассматривать как проявление дефицита 21-гидроксилазы и немедленно назначать терапию, не дожидаясь результатов гормонального анализа [1, 2, 13].

Наличие 21-гидроксилазного дефицита у новорожденных мальчиков возможно заподозрить только при наличии сольтеряющего синдрома. В этом случае необходимо немедленное определение электролитов крови. При выявлении гиперкалиемии, гипонатриемии и нарастающей дегидратации всем новорожденным мальчикам необходимо проводить определение 17-ОНП [1, 2, 13].

В проведенном нами исследовании в момент манифестации заболевания обследованные пациенты имели характерные для сольтеряющей формы ВДКН электролитные и гормональные нарушения, представленные в таблице 1.

Таблица 1 Лабораторные данные обследованных пациентов при манифестации ВДКН

Параметр	Общий показатель для обследованных	Мальчики	Девочки	P между мальчиками и девочками
Калий, ммоль/л	7,33±0,68	7,23±1,02	7,1±0,31	□0,05
Натрий, ммоль/л	120,4±4,23	119,88±6,08	121,45±7,56	□0,05
17-ОНП, нмоль/л	538,2±243,2 (мин. 89,7 – макс. 1700)	549,5±345,5 (мин. 89,7 – макс. 1700)	519,5±523,5 (мин. 98,3 – макс. 1309,2)	□0,05

Примечание. Нормальный уровень 17-ОНП составляет 0-30 нмоль/л.

Критерием диагностики простой вирильной формы 21-гидроксилазной недостаточности у мальчиков является повышенный уровень 17-ОНП без сольтеряющего синдрома.

Неонатальный скрининг дефицита 21-гидроксилазы

В основе скрининга лежит определение уровня 17-ОНП в сухом пятне крови на фильтровальной бумаге. Этот метод был предложен Pung с соавт. в 1977 г. К 1991 г. Программу неонатального скрининга внедрили 29 стран мира [1, 2]. Проведение этой программы позволило выявить реальную частоту 21-гидроксилазного дефицита и его форм в различных популяциях. Доказана высокая эффективность скрининга, позволяющего назначать глюко- и минералокортикоидную терапию детям с сольтеряющей формой заболевания до развития надпочечникового криза [1, 2, 6]. Скрининг является единственно возможным методом доклинической диагностики вирусной формы заболевания у мальчиков.

В родильном доме образцы капиллярной крови из пятки берутся у доношенного новорожденного на 4-5 сутки после рождения (у недоношенного - на 7-е сутки), наносятся на фильтровальную бумагу и отсылаются в специализированную лабораторию. Эта процедура выполняется одновременно со скринингом на врожденный гипотиреоз, галактоземию, муковисцидоз и фенилкетонурию [1, 2, 6].

Для детей, рожденных в различные сроки гестации, используются отдельные нормативные стандарты уровня 17-ОНП. Это обусловлено тем, что уровень 17-ОНП у недоношенных и маловесных детей значительно выше, чем у детей, рожденных в срок и имеющих нормальную массу. Интерпретация лабораторных результатов представлена в таблицах 2 и 3 [1, 2].

Таблица 2 Доношенные дети (срок гестации >37 недель, вес >2000 г)

Уровень 17-ОНП (нмоль/л)	Интерпретация
< 30	Ребенок здоров
30-90	Результат сомнительный, требуется повторное определение 17-ОНП в контрольном пятне. При повторном получении аналогичных данных - отправление информации по месту жительства.
> 90	Результат положительный, отправление информации по месту жительства

Таблица 3 Недоношенные дети (срок гестации 33-36 недель, вес <2000 г)

Уровень 17-ОНП (нмоль/л)	Интерпретация
---------------------------------	----------------------

< 60	Ребенок здоров
60-100	Результат сомнительный, требуется повторное определение 17-ОНП в контрольном пятне. При получении аналогичных данных - отправление информации по месту нахождения ребенка (стационар, поликлиника) и проведение повторного взятия и тестирования образца крови на фильтровальной бумаге. При повышении уровня 17-ОНП от исходного - результат положительный, инициация обследования эндокринологом. При снижении уровня 17-ОНП от исходного - диагноз не подтверждается.
> 100	Результат положительный, отправление информации по месту жительства

У детей с глубокой недоношенностью (срок гестации 23-32 недели) результат следует считать положительным при уровне 17-ОНП >150 нмоль/л. Необходимо проведение повторного обследования. Помимо недоношенности, ложноположительные результаты могут определяться у новорожденных с тяжелым общим соматическим состоянием, на фоне внутривенной трансфузии, с высокой билирубинемией (билирубин >30 мг/дл). Ложноотрицательные результаты могут определяться у детей, матери которых (и/или сам ребенок) получали терапию дексаметазоном с целью профилактики и лечения легочной патологии новорожденных (недостаток сурфактана) [1, 13].

Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярная диагностика, основанная на определении мутаций в гене CYP21, позволяет подтвердить или исключить диагноз при сомнительных результатах гормональных тестов. Это особенно важно при проведении неонатального скрининга дефицита 21-гидроксилазы, так как уровень 17-ОНП у новорожденных имеет значительные колебания в зависимости от вышеуказанных факторов. Для пренатальной диагностики молекулярно-генетический метод (ДНК-диагностика мутаций CYP21 в клетках ворсин хориона, осуществляемая на 9 – 11 недели гестации) является единственным достоверным способом

выявления заболевания и его формы у плода [1, 2, 6]. Показанием для проведения пренатальной диагностики является носительство дефектного гена СУР21 у родителей и/или наличие детей в семье с данным заболеванием [1, 6].

Молекулярно-генетическая диагностика у пациентов с положительным результатом гормонального исследования внедрена в качестве второго этапа скрининга в некоторых странах для уменьшения количества ложноположительных результатов [2, 14]. Проблемой, сдерживающей широкое внедрение данного метода, является его высокая стоимость. Выявление конкретных мутантных аллелей помогает подтвердить диагноз и дифференцировать форму заболевания, что позволяет адекватно подобрать дозы препаратов в периоде новорожденности и раннем детском возрасте. Исследование мутаций в гене СУР21 дает возможность провести дифференциальный диагноз между дефицитом 21-гидроксилазы и 11 β -гидроксилазы - гипертонической формой ВДКН, имеющей сходную клиническую картину и сопровождающейся умеренным повышением 17-ОНП [1, 2, 14].

Эффективным методом уточняющей диагностики является анализ стероидного спектра методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией, позволяющей оценить уровни 17-ОНП, кортизола и андростендиона. Это дает возможность четко дифференцировать ферментативный дефект при заболевании [2, 6].

Лечение

Все пациенты с классическим вариантом дефицита 21-гидроксилазы получают заместительную терапию препаратами глюкокортикоидов (ГКС). Препараты ГКС возмещают дефицит кортизола, подавляют чрезмерную секрецию кортикотропин-рилизинг гормона и АКТГ по механизму отрицательной обратной связи, снижая высокий уровень надпочечниковых андрогенов. Это предупреждает вирилизацию, оптимизирует рост больных, обеспечивает нормальное половое созревание и потенциальную фертильность [1, 2, 3, 6, 16].

Согласно международному консенсусу по диагностике и лечению 21-гидроксилазной недостаточности у детей, принятому в 2002 г. на объединенном конгрессе Европейского общества педиатров-эндокринологов и Общества педиатров-эндокринологов Лоусона Вилкинса (США), препаратом выбора для детей с открытыми зонами роста является таблетированная форма гидрокортизона. Препарат рекомендуется принимать трехкратно в сутки в равных дозах и через равные промежутки времени [13]. Имея короткий период полужизни, гидрокортизон оказывает минимальное супрессивное воздействие на процессы роста ребенка по сравнению с ГКС, обладающими пролонгированным действием (преднизолон, дексаметазон) [7, 8]. В периоде новорожденности лечение гидрокортизоном

начинают с ударной стартовой дозы – 50–100 мг внутривенно (до 400 мг/м²) в сутки – что обусловлено высокой скоростью секреции кортизола в данный возрастной период, затем переходя на прием таблетированных форм препарата [2, 7, 8]. Необходимо избегать длительного применения высоких доз ГКС у новорожденных и детей раннего возраста (более 25 мг/м² в сутки) вследствие возможного развития побочных эффектов [2, 8].

Средние дозы гидрокортизона при приеме внутрь составляют 10–20 мг/м² в сутки (15–20 мг/м² для детей до 2-х лет, 10-15 мг/м² или 0,6 мг/кг для более старших пациентов) [2, 13, 20]. Указанные дозы выше, чем физиологическая секреция кортизола: 6-7 мг/м² у детей старшего возраста и 7–9 мг/м² – у новорожденных и грудных детей [3, 10]. Применение супрафизиологической дозы ГКС при лечении ВДКН необходимо для подавления гиперсекреции андрогенов и предупреждения развития острой надпочечниковой недостаточности [2, 6, 10]. На фоне умеренных стрессов или при легких формах интеркуррентных заболеваний, протекающих без лихорадки, суточную дозу следует повышать в 2–3 раза. При тяжелых заболеваниях, сопровождающихся выраженной гипертермией (более 38 °С), кроме увеличения поддерживающей дозы ГКС, необходим перевод больного ребенка на парентеральный прием гидрокортизона. На фоне тяжелых травм и оперативных вмешательств используется базисно-болюсный режим введения гидрокортизона. Эмоциональные стрессы (например, школьные экзамены) не требуют увеличения дозы ГКС [1, 2, 8].

У детей с зонами роста, близкими к закрытию, а также в постпубертатном возрасте возможно применение пролонгированных препаратов ГКС, имеющих выраженный АКТГ-подавляющий эффект, - преднизолон в средней суточной дозе 5–7,5 мг в два приема (1/3 дозы утром, 2/3 – перед сном) или дексаметазона в средней суточной дозе 0,25–0,5 мг однократно в вечерние часы [1, 2, 6, 8, 13].

Все пациенты с сольтеряющей формой заболевания нуждаются в заместительной терапии МК. Единственным препаратом с минералокортикоидными свойствами является флюдрокортизон. Стартовая доза препарата составляет 0,05–0,3 мг в сутки и зависит от уровня электролитов крови [1, 2, 6, 8]. У новорожденных детей потребность в МК самая высокая – 0,1–0,3 мг в сутки. Грудным детям рекомендуется дополнительное добавление к пище поваренной соли в виде раствора из расчета 1–2 г в сутки [2, 6]. С возрастом потребность в МК снижается с отменой у более старших детей.

Контроль адекватности терапии

Особую сложность представляет подбор адекватной дозы ГКС. Контроль адекватности терапии дефицита 21-гидроксилазы основан на показателях физического

развития и данных гормонального исследования [1, 6]. Одним из основных параметров эффективности и адекватности терапии ГКС является рост пациентов. При несвоевременном назначении терапии (как правило, при вирильной форме вследствие поздней диагностики) или недостаточной дозе ГКС не подавляется избыточная выработка АКТГ, что обуславливает высокие уровни андрогенов. Это проявляется ускорением темпов роста детей в первые годы жизни наряду с быстрым прогрессированием скелетного созревания и нарастанием признаков вирильного синдрома (увеличение размеров клитора/полового члена, появление с 1,5–2 лет полового оволосения, акне вульгарис, формирование маскулинного телосложения) [1, 2, 6, 11]. Ускорение роста связано с прямыми и косвенными (увеличение секреции и модуляция эффекта гормона роста) механизмами действия половых стероидов [3]. Так как костное созревание опережает темпы роста (зоны роста закрываются уже к 9–10 годам), развивается низкорослость и/или дети не достигают генетического роста [1, 2, 6, 15, 16]. Поэтому в план ежегодного обследования пациентов с ВДКН необходимо включать определение скорости роста и оценку костного возраста.

Следствием недостаточной дозы ГКС также является нарушение полового развития ребенка и репродуктивной функции. Несмотря на раннее появление признаков полового созревания, у детей обоего пола истинный пубертат наступает поздно [1, 2, 9]. Вследствие избыточного уровня андрогенов надпочечников, которые подавляют циклическую секрецию гонадотропных гормонов гипофиза и, непосредственно, развитие фолликулов, у девочек отмечаются нарушения менструального цикла (олигоменорея, аменорея). Увеличение молочных желез у них, как правило, достигает не более 2 стадии по Таннеру. Наблюдается гипоплазия яичников с признаками поликистоза [2, 3, 5, 9]. Регулярный менструальный цикл и нормальная репродуктивная функция возможны на фоне компенсации заболевания при правильно подобранном лечении. Функция половых желез у мальчиков более сохранна. Возможно развитие гипоплазии яичек и нарушение сперматогенеза [1, 2, 9].

В редких случаях возможно истинное преждевременное половое развитие вследствие преждевременной активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Этот феномен наблюдается при поздно начатом лечении препаратами ГКС у детей обоего пола, чей костный возраст к началу лечения достигает пубертатного (11,5–12 лет у девочек, 13,5–14 лет у мальчиков). Причина ранней активации преждевременного пубертата окончательно не ясна. Возможно, избыток половых стероидов изменяет чувствительность гипоталамических центров и способствует их «созреванию». При назначении ГКС-терапии происходит быстрое снижение избыточной секреции надпочечниковых андрогенов, что способствует активации гипоталамической секреции релизинг-гормона лютеинизирующего гормона, запускающей истинный пубертат. Ранний истинный пубертат у детей с дефицитом

21-гидроксилазы ухудшает ростовой прогноз и требует присоединения антигонадотропной терапии [1, 9].

Передозировка ГКС также негативно влияет на развитие ребенка. Уменьшение скорости роста и отставание костного возраста от паспортного указывают на длительную передозировку, так как ГКС в высоких дозах ингибируют линейный рост скелета в результате прямых эффектов на костную и соединительную ткани [3]. Об избыточной дозе также могут свидетельствовать быстрая прибавка в весе, увеличение аппетита, высокое артериальное давление и другие проявления синдрома Иценко-Кушинга [1, 2, 8].

Таким образом, только правильно подобранная и своевременная терапия ГКС обеспечивает нормальные темпы роста, костного созревания, полового развития и нормальную репродуктивную функцию.

Кроме клинических данных при оценке адекватности терапии используют гормональные показатели. Основным критерием является уровень 17-ОНП сыворотки крови. Следует опасаться снижения уровня 17-ОНП до минимальных нормативных показателей. Оптимально поддерживать его уровень в верхних пределах нормы коммерческого набора или несколько выше нормальных для возраста значений [2, 6, 13]. Также возможна оценка уровня андростендиона в крови (его значение должно соответствовать возрасту пациента) [3, 6]. У мальчиков допубертатного возраста и девочек дополнительно определяют уровни тестостерона [2].

В ходе нашего исследования были установлены случаи неадекватной заместительной терапии пациентов с ВДКН. В таблице 4 первые два случая демонстрируют негативное влияние на физическое и половое развитие ребенка недостаточной дозы ГКС: отмечались типичные признаки андрогенизации (костный возраст значительно опережал паспортный; ускоренные темпы роста в допубертатном возрасте, в результате чего рост превышал генетический коридор; преждевременное половое развитие; высокие уровни 17-ОНП). Третий пациент имел явные клинические и лабораторные признаки передозировки ГКС: отставание костного возраста от паспортного, замедление темпов роста, формирование низкорослости, супрессированные уровни 17-ОНП. Кроме признаков, указанных в таблице 4, у третьего ребенка отмечены проявления ятрогенного синдрома Иценко-Кушинга.

Таблица 4 Клинико-лабораторные признаки неадекватной заместительной терапии

	Ребенок Г. З.	Ребенок Г. М.	Ребенок Ш. А.
Диагноз	ВДКН, вирильная	ВДКН, вирильная	ВДКН, сольтерная

	форма	форма	форма
Костный возраст 1 / Паспортный возраст 1	2,08	1,15	0,875
Паспортный возраст 2	14лет 3мес.	8лет	4года 3мес.
Костный возраст 2 / Паспортный возраст 2	1,15	1,5	0,69
Генетический рост	184 см (75 - 90%)	184 см (75 - 90%)	187,5 см (90 – 97%)
Рост 2	175,5 см (90%)	151,8 см (>97%)	104 см (25 – 50%)
Стадия полового развития по Таннеру 2	4	2	1
17-ОНП 2, нмоль/л	211,7	178,3	0,1

Примечание. Костный возраст 1 – впервые установленный костный возраст обследованного пациента; паспортный возраст 1 – возраст обследованного пациента на момент определения костного возраста 1; костный возраст 2 – костный возраст обследованного пациента, установленный при последнем посещении; паспортный возраст 2 – возраст обследованного пациента при последнем посещении; рост 2 – рост обследованного пациента на момент последнего посещения; стадия полового развития 2 – стадия полового развития обследованного пациента на момент последнего посещения; 17-ОНП 2 – уровень 17-ОНП при последнем обследовании.

Нами было установлено, что основной причиной неадекватного лечения является несоблюдение пациентами назначенной терапии: самостоятельное изменение дозы препаратов, отсутствие надлежащего контроля со стороны родителей, отказ детей подросткового возраста от приема препаратов. Передозировка ГКС у детей чаще всего связана с нерегулярным посещением врача и, следовательно, несвоевременной коррекцией дозы, отмечается у часто и длительно болеющих детей, что требует продолжительного приема больших доз ГКС.

Оценка адекватности и коррекция дозы МК проводится на основании наличия клинических симптомов МК-недостаточности (частые срыгивания, плохая прибавка в весе, тошнота, рвота, низкое артериальное давление и др.), а также лабораторных критериев. О необходимости увеличения дозы свидетельствуют повышение уровня калия и снижение уровня натрия в крови, рост активности ренина плазмы [1, 2, 6, 15]. Уровень ренина плазмы является наиболее чувствительным критерием недостаточности дозы МК. Поскольку рост ренина предшествует развитию клинических симптомов потери соли, назначение препаратов

МК пациентам с повышенной активностью ренина позволяет предотвратить сольтеряющий криз [6, 15]. Терапия МК способствует снижению уровня АКТГ и уменьшает потребность в ГКС, улучшая прогноз роста [2, 6, 16].

Признаками передозировки МК являются отеки, рост артериального давления, головные боли, тенденция к гипокалиемии, снижение активности ренина плазмы [2, 6]. Увеличение дозы МК требуется пациентам, проживающим в жарком климате, в летние месяцы (повышенное выведение натрия через потовые железы) [6, 15].

Выводы

1. Отмечена поздняя диагностика заболевания вне зависимости от пола, что подтверждается данными клинического и гормонально-метаболического статусов.

2. Более поздняя диагностика ВДКН у мальчиков связана с отсутствием у них при рождении специфических симптомов заболевания (соответствие наружных половых органов генетическому мужскому полу).

3. При манифестации заболевания детям назначались супрафизиологические дозы ГКС, что было обусловлено тяжестью клинической картины. При коррекции лечения установлен перевод всех пациентов на препарат выбора ГКС – гидрокортизон с достоверным уменьшением дозы до рекомендуемых значений.

4. Проведение неонатального скрининга позволяет назначать глюко- и минералокортикоидную терапию детям с сольтеряющей формой заболевания до развития надпочечникового криза.

5. Нормальное физическое и половое развитие детей возможно только при соблюдении правильно подобранной заместительной терапии гормонами и своевременной ее коррекции.

Литература

1. Петеркова, В.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей / В. А. Петеркова [и др.]. М., 2003. - 45с.

2. Солнцева, А.В. Врожденная гиперплазия коры надпочечников у детей: дефицит 21-гидроксилазы: учеб.-метод. пособие / А. В. Солнцева – Минск: БГМУ, 2009. - 22с.

3. Физиология эндокринной системы / под ред. Дж. Гриффина и С. Охеды; пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. – 496 с.

4. Серебрякова, И.П., Великанова, Л.И., Ворохобина, Н.В. и др. Особенности адреналового стероидогенеза у больных с ВДКН вследствие дефекта 21-гидроксилазы // Проблемы эндокринологии. – 2005. - № 6 – С. 22-26.
5. Вихляева, Е.М. Эндокринная гинекология. – М.: Медицина, 2002. – 520 с.
6. Карева, М.А. Аденогенитальный синдром: современные аспекты диагностики и лечения // Фарматека – 2011. – С. 34-38.
7. Клиническая фармакология / под ред. А. Г. Гилман. М., 2006. - С. 1269–1280.
8. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М., 2006. - 1080 с.
9. Дедов, И.И. Половое развитие детей: норма и патология / И.И. Дедов, Т.В. Семичева, В.А. Петеркова. М., 2002. - 232 с.
10. White P.C., Speiser P.W. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency // Endocrine Reviews. - 2000; 21 (3): 245–291.
11. Sperling, M. A. Paediatric Endocrinology / M. A. Sperling. New York: Alan R. Liss, 2002. - 796 p.
12. ESPE. Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses / Horm. Res. – 2007. – vol. 68 (suppl. 2). P. 1–120.
13. JOINT LWPES / ESPE CAN WORKING GROUP. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The Lawson Wilkins Paediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002; 87 (9): 4048–4053.
14. Allen W. Root Neonatal Screening for 21-Hydroxylase Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia. – The Role of CYP21 Analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 84: 1503-1504
15. Bachelot A., Chakhtoura Z., Rouxel A., et al. Hormonal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // Ann Endocrinol (Paris). - 2007; 68 (4): 274–280
16. Brunelli V.L., Russo G., Bertelloni S., et al. Final height in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: the Italian experience // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. - 2003; 16 (2): 277–283.

