

## **ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ: ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

***A. V. Solntseva, A. I. Semenovich, J. I. Semenovich***

### ***CONGENITAL ADRENAL CORTEX DYSFUNCTION IN CHILDREN: PROBLEMS OF THERAPY***

Врожденная дисфункция коры надпочечников (врожденная гиперплазия коры надпочечников, адреногенитальный синдром) – спектр 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, 6, 7].

В основе ферментативных нарушений при дефиците 21-гидроксилазы лежат различные дефекты гена CYP21, кодирующего данный фермент. В настоящее время описано более пятидесяти мутаций CYP21, приводящих к дефекту 21-гидроксилазы [6]. Найдены определенные корреляции между видом мутации и клиническим вариантом заболевания.

21-гидроксилаза участвует в биосинтезе глюко- и минералокортикоидов. Дефицит данного фермента ведет к развитию глюкокортикоидной и минералокортикоидной недостаточности, выраженность которой коррелирует со степенью снижения активности 21-гидроксилазы. В основе патогенеза лежит классический принцип обратной связи: снижение биосинтеза кортизола приводит к повышению секреции кортикотропин-релизинг гормона в гипоталамусе и адренокортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе и, как следствие, к развитию гиперплазии коры надпочечников. Гетерогенность клинических проявлений обусловлена двумя факторами: дефицитом стероидов, синтезирующихся после ферментативного блока (кортизола, альдостерона), и биологическим эффектом избыточного количества гормонов, секреция которых не нарушена (надпочечниковых андрогенов) [1, 6, 7].

Основным диагностическим маркером 21-гидроксилазной недостаточности является значительное увеличение уровня в крови 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) – стероида, предшествующего ферментативному блоку [1, 6, 12]. Наряду с этим, для данного заболевания патогномичны

нарушения электролитного баланса вследствие развития минералокортикоидной недостаточности: гиперкалиемия и гипонатриемия.

Согласно классификации педиатрических эндокринологических диагнозов, принятой Европейской ассоциацией детских эндокринологов [9], выделяют следующие формы 21-гидроксилазной недостаточности:

#### **1. Классическая:**

– сольтерьяющая – форма заболевания, при которой наблюдается сочетание глюкокортикоидной и минералокортикоидной недостаточности. Представляет собой сочетание 2 синдромов: синдромов потери соли и вирильного.

– простая вирильная – форма заболевания с развитием только вирильного синдрома.

#### **2. Неклассическая (поздняя) форма.**

Проведен ретроспективный анализ историй развития ребенка 23 пациентов (16 мальчиков, 7 девочек), находившихся на диспансерном учете в амбулаторном эндокринологическом отделении 2-й городской детской клинической больницы г. Минска в 2011–2012 годах. Проанализировано 9 медицинских карт стационарных пациентов (2 мальчика, 7 девочек), находившихся на обследовании и лечении в эндокринологическом отделении УЗ «2 ГДКБ» в 2012 году. У стационарных пациентов собран анамнез, проведено их объективное обследование с оценкой физического развития по соматограммам, стадии полового развития по Таннеру и соответствия её возрасту пациента. Проанализированы результаты назначенного лабораторно-инструментального обследования и лечение. Полученные данные обработаны с помощью Excel 2007.

Лечение пациентов с ВДКН основано на заместительной гормональной терапии. Всем пациентам назначаются препараты глюкокортикоидов (ГКС). Механизм лечебного эффекта ГКС заключается в возмещении дефицита кортизола в организме. В результате по механизму отрицатель-

## □ В помощь практикующему врачу

ной обратной связи подавляется гиперсекреция кортико-тропин-рилизинг гормона и АКТГ, уменьшается синтез и секреция надпочечниковых стероидов, в том числе андрогенов. Таким образом, устраняется гиперандрогения, что предупреждает вирилизацию, оптимизирует рост пациентов, обеспечивает нормальное половое созревание и потенциальную фертильность [1, 5, 6, 7, 10].

Препаратом выбора для детей с открытыми зонами роста является таблетированная форма гидрокортизона [8]. Данный препарат оказывает минимальное супрессивное воздействие на процессы роста ребенка по сравнению с ГКС, обладающими пролонгированным действием (преднизолон, дексаметазон) [2, 4, 6, 8]. Средние дозы гидрокортизона при приеме внутрь составляют 10–20 мг/м<sup>2</sup> в сутки (15–20 мг/м<sup>2</sup> для детей до 2-х лет, 10–15 мг/м<sup>2</sup> или 0,6 мг/кг для более старших пациентов) [6, 11].

Пациентам с сольтеряющей формой ВДКН кроме ГКС назначается флюдрокортизон – препарат с минералокортикоидными свойствами. Стартовая доза составляет 0,05–0,3 мг в сутки и зависит от уровня электролитов крови [1, 4, 5, 6]. С возрастом потребность в минералокортикоидах (МК) снижается, что позволяет отменить флюдрокортизон у более старших детей [1, 4, 6].

В нашем исследовании дозы ГКС и МК при манифестации заболевания превышали физиологические и варьировали от 3 до 13 мг/кг по гидрокортизону (7,56±8,52 мг/кг), от 0,025 до 0,375 мг по флюдрокортизону (0,17±0,06 мг). В 50% случаев в качестве первичной терапии назначались препараты ГКС, не рекомендуемые для лечения ВДКН в детском возрасте – кортизона ацетат и преднизолон. Однако в последующем все обследованные были переведены на препарат выбора ГКС в детском возрасте – гидрокортизон в таблетированной форме с уменьшением дозы до значений 0,83±0,13 мг/кг, что соответствует международным стандартам [2, 6, 8]. Доза МК с возрастом пациента снижалась с постепенной отменой препарата у детей школьного возраста.

Особую сложность представляет подбор адекватной дозы ГКС. Контроль и оценка адекватности терапии дефицита 21-гидроксилазы основаны на показателях физического и полового развития, данных лабораторного исследования (уровень 17-ОНП, андростендиона, АКТГ, тестостерона в сыворотке крови, для МК – уровень ренина плазмы, уровень калия и натрия в крови) [1, 5, 6, 11]. Основным лабораторным критерием является уровень 17-ОНП сыворотки крови.

Одним из объективных показателей 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 гиперсекрецию надпочечниковых андрогенов. Прогрессирующая гиперандрогения проявляется ускорением темпов роста детей в первые годы жизни, что связано с прямыми и косвенными (увеличение секреции и модуляция эффекта гормона роста) механизмами действия половых стероидов [7]. Так как скелетное созревание опережает темпы роста, происходит раннее прекращение роста ребенка, развивается низкорослость и/или дети не достигают генетического роста [1, 5, 6, 10, 11]. Поэтому в план ежегодного обследования пациентов с ВДКН необходимо включать определение скорости роста и оценку костного возраста как показателей адекватности терапии.

Проявлением гиперандрогении вследствие недостаточной заместительной терапии ГКС также является нарастание признаков вирильного синдрома (увеличение размеров клитора/полового члена, появление с 1,5–2 лет полового оволосения, акне вульгарис, формирование маскулинного телосложения), нарушение полового развития ребенка и репродуктивной функции [1, 5, 6, 12]. Несмотря на раннее появление признаков полового созревания, у детей обоего пола истинный пубертат наступает поздно вследствие избыточного уровня андрогенов надпочечников, которые подавляют циклическую секрецию гонадотропных гормонов гипофиза [1, 3, 6]. Кроме того, гиперандрогения подавляет развитие фолликулов и овуляцию у девочек, следствием чего являются нарушения менструального цикла (олигоменорея, аменорея), гипоплазия яичников с признаками поликистоза [3, 6, 7, 12]. Функция половых желез у мальчиков более сохранна. Возможно развитие гипоплазии яичек и нарушение сперматогенеза [1, 3, 6].

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 [7]. Об избыточной дозе также могут свидетельствовать быстрая прибавка в весе, увеличение аппетита, высокое артериальное давление и другие проявления синдрома Иценко-Кушинга [1, 4, 6].

В ходе нашего исследования были выявлены случаи неадекватной заместительной терапии пациентов с ВДКН, связанные как с недостаточной дозой препаратов и несоблюдением лечения, так и с передозировкой ГКС.

Представленный ниже клинический случай демонстрирует последствия неадекватной терапии.

Девочка Ш. Д., 6 лет 4 месяца. Вес 28 кг (97 центиль), рост 129,5 см (97 центиль). Физическое развитие высокое гармоничное. Половое развитие по Таннеру – 1 стадия, но отмечается изолированное преждевременное пубархе (Р3 по Таннеру). Костный возраст – 8,5 лет. Назначен гидрокортизон 22,5 мг/сут.

Ребенок от пятой беременности, вторых родов. Роды срочные (41 неделя). Вес при рождении 3800 г, длина тела 54 см. Наследственный анамнез по ВДКН не отягощен. При рождении отмечались изменения со стороны наружных половых органов (гипертрофия клитора). В возрасте пяти дней переведена из роддома в РНПЦ «Мать и дитя», где была обследована на ВДКН. На основании значительного увеличения уровня 17-ОНП в крови (до 300 нмоль/л при норме до 30 нмоль/л) выставлен диагноз ВДКН, вирильная форма, ребенок переведен в эндокринологическое отделение 2-ой ГКБ. Назначен кортизона ацетат. Выписана из стационара в возрасте 1 месяца, взята на диспансерный учет в амбулаторном эндокринологическом отделении 2-ой ГКБ. В возрасте 2 месяцев появились жалобы на обильные срыгивания после каждого кормления, беспокойство, потерю веса. Направлена в эндокринологическое отделение 2-ой ГКБ. При поступлении экзикоз, гипотрофия 1 степени. При лабораторном обследовании выявлены значительные нарушения электролитного баланса: увеличение уровня калия до 9,0 ммоль/л, снижение уровня натрия до 118 ммоль/л. Выставлен диагноз ВДКН, сольтеряющая форма, назначен Кортинефф (флюдрокортизон).

У ребенка с 2-х лет отмечалось значительное увеличение темпов роста и превышение не только генетического ростового коридора (50 центиль), но и максимальных возрастных показателей роста в популяции (более 97 центили), что обусловлено развитием гиперандрогении на фоне недостаточной заместительной терапии. Об отсутствии адекватного лечения свидетельствуют также значительное ускорение костного созревания (в возрасте 3-х лет костный возраст соответствует 7,5 годам, то есть опережает паспортный более чем в 2 раза), появление изолированного преждевременного пубархе (полового оволосения) в возрасте 2,5 года (преждевременное половое оволосение), увеличение размеров клитора, высокие уровни 17-ОНП при лабораторном обследовании.

### Выводы

1. Нами было установлено, что основной причиной неадекватного лечения являлась недостаточная комплаентность пациентов. Развитие и прогрессирование заболевания было связано в большинстве случаев с несоблюдением 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, а также отмечается у часто и длительно болеющих детей, что требует продолжительного приема больших доз ГКС.

2. Только правильно подобранная и своевременная терапия ГКС обеспечивает нормальные темпы роста, костного созревания, полового развития и нормальную репродуктивную функцию.

### Литература

1. *Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: учебн. пособие* / В. А. Петеркова, Т. В. Семичева, Э. С. Кузнецова и др. – М., 2003. – 45 с.
2. *Гилман, А. Г. Клиническая фармакология* / А. Г. Гилман. – М., 2006. – С. 1269–1280.
3. *Дедов, И. И. Половое развитие детей: норма и патология* / И. И. Дедов, Т. В. Семичева, В. А. Петеркова. – М., 2002. – 232 с.
4. *Дедов, И. И. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ* / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. – М., 2006. – 1080 с.
5. *Карева, М. А. Аденогипофизарный синдром: современные аспекты диагностики и лечения* / М. А. Карева // Фарматека. – 2011. – № 9. – С. 34–38.
6. *Солнцева, А. В. Врожденная гиперплазия коры надпочечников у детей: Дефицит 21-гидроксилазы: учебн. пособие* / А. В. Солнцева. – Минск: БГМУ, 2009. – 22 с.
7. *Физиология эндокринной системы* / под ред. Дж. Гриффина и С. Охеда; пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008. – 496 с.: ил.
8. *Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The Lawson Wilkins Paediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology* / JOINT LWPE, ESPE CAN WORKING GROUP // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – № 87 (9). – P. 4048–4053.
9. *ESPE. Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses* / Horm. Res. – 2007. – Vol. 68 (suppl. 2). – P. 1–120.
10. *Final height in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: the Italian experience* / V. Brunelli, G. Russo, S. Bertelloni et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2003. – № 16 (2). – P. 277–283.
11. *Hormonal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency* / A. Bachelot, Z. Chakhtoura, A. Rouxel et al. // Ann Endocrinol (Paris). – 2007. – № 68 (4). – P. 274–280.
12. *Sperling, M. Paediatric Endocrinology* / M. Sperling. – New York: Alan R. Liss, 2002. – 796 p.