

Случай ранней манифестации первичной хронической надпочечниковой недостаточности у детей

*БГМУ¹,
2-я ДКБ г.Минска²*

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность является редким заболеванием в педиатрической практике [5, 6]. Недостаточность коры надпочечников обычно манифестирует в возрасте 25-45 лет и наблюдается преимущественно у женщин, что связывают с преобладанием аутоиммунной деструкции в генезе первичного гипокортицизма [6]. Во взрослой популяции ежегодная частота новых случаев первичной хронической надпочечниковой недостаточности составляет от 40-60 до 100-110 на 1 миллион человек [1]. Нередко отмечается сочетание аутоиммунной деструкции коры надпочечников с поражением других эндокринных желез или с органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунного характера. Аутоиммунный адреналит непосредственно ассоциирован с HLA-галотипами и с полиморфизмом гена, ответственного за синтез цитотоксического Т-лимфоцита [6]. Диагноз аутоиммунной хронической надпочечниковой недостаточности основан на высокой частоте выявления специфических иммунологических маркеров поражения надпочечников – антител к ферментам надпочечникового стероидогенеза (P450c21, P450c17, P450sc) [1, 6]. Если диагностическое значение данных антител в настоящее время не вызывает сомнений, то их патогенетическая роль в развитии аутоиммунных заболеваний надпочечников полностью не уточнена [2].

В основе формирования первичной хронической надпочечниковой недостаточности лежит дефицит кортикостероидов. Наиболее существенные метаболические нарушения в организме ребенка развиваются вследствие недостатка основного минералокортикоида – альдостерона. При его дефиците происходит снижение активной реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона, задержка калия и метаболический ацидоз. При выраженной гипонатриемии и гипоосмолярности происходит изменение трансмембранного переноса с последующей клеточной дегидратацией. Уменьшение объема внеклеточной жидкости приводит к гипотонии. Повышение концентрации калия проявляется нарушением сердечной деятельности, развитием гиперкалиемической миокардиодистрофии. Наиболее тяжелые изменения отмечаются со стороны центральной нервной системы, когда наблюдается прогрессирующая потеря сознания, кома и гибель больного.

Дефицит кортизола вызывает снижение адаптации организма ребенка к стрессовым факторам внешней среды, включая инфекционные, на фоне которых, чаще всего, и манифестирует надпочечниковая недостаточность. Важным моментом в патогенезе гипокортицизма является нарушение перmissive действия кортизола в отношении тиреоидных гормонов и катехоламинов, а также угнетение печеночного глюконеогенеза и гликогенолиза.

Одним из классических признаков первичной надпочечниковой недостаточности у детей является гиперпигментация кожных покровов и слизистых, обусловленная повышенной секрецией адренкортикотропного гормона (АКТГ) и его предшественника – проопиомеланокортина, из которого в избытке образуется

меланоцитостимулирующий гормон. Гиперпигментация чаще всего заметна вокруг губ и на слизистых щек, а также на открытых или подвергающихся трению частях тела. Выраженность меланодермии соответствует тяжести и давности процесса, а также может служить прогностическим признаком адекватности заместительной терапии кортикостероидами. При аутоиммунном поражении надпочечников у детей могут одновременно наблюдаться множественные веснушки, витилиго. Секреция андрогенов снижена, что приводит к уменьшению подмышечного и лобкового оволосения.

Характерным симптомом первичной хронической надпочечниковой недостаточности является значительное прогрессирующее снижение массы тела ребенка на фоне плохого аппетита. Отмечается нарастание общей и мышечной слабости, вплоть до адинамии при декомпенсации заболевания. В 75-90% случаев при манифестации первичного гипокортицизма в детском возрасте отмечается гастроинтестинальная симптоматика.

Одним из значимых клинических проявлений первичной деструкции надпочечников у детей является артериальная гипотензия, обусловленная развитием гипоальдостеронизма.

Необходимо подчеркнуть, что ни один из описываемых признаков, рассматриваемых в отдельности, не является специфичным для первичной хронической надпочечниковой недостаточности в детском возрасте. Диагностическое значение имеет только сочетание всех клинических симптомов.

Лабораторное подтверждение гипокортицизма включает помимо определения неспецифических изменений показателей биохимического и общего анализа крови (гиперкалиемии и, реже, гипонатриемии, нормохромной анемии, умеренной лейкопении, относительного лимфоцитоза и эозинофилии), гормональную оценку функции коры надпочечников с проведением стимуляционных тестов с АКТГ и последующей визуализацией надпочечников [1, 2].

Принципиальным моментом при рассмотрении хронической надпочечниковой недостаточности являются аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС), представляющие собой первичное поражение аутоиммунным процессом двух и более периферических эндокринных желез, часто сочетающиеся с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунного генеза [3]. Первичный гипокортицизм является наиболее важным клиническим компонентом АПС. В детском возрасте, как правило, дебютирует АПС-1, для которого характерна классическая триада: слизисто-кожный кандидоз, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность и гипопаратиреоз [4]. В исследовании В.В. Фадеева и соавторов [3] был установлен современный патоморфоз первичного гипокортицизма с увеличением распространенности хронической надпочечниковой недостаточности в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов до 34%. В связи с этим особую актуальность у детей приобретает ранняя диагностика компонентов АПС-1 (первичного гипогонадизма, витилиго, алопеции, мальабсорбции, хронического активного гепатита и др.), который достаточно часто манифестирует надпочечниковой недостаточностью.

Ввиду редкой встречаемости и сложности диагностики данного заболевания в педиатрической практике приводим наше наблюдение.

Больной Б., 14 лет, переведен в отделение интенсивной терапии и реанимации 2 ДГКБ г. Минска из Детского хирургического центра 1 ГКБ г. Минска, куда был

доставлен “скорой помощью” с жалобами на слабость, рвоту, боли в животе на протяжении 2-х дней до момента госпитализации.

Из анамнеза заболевания: состояние ребенка при поступлении в Детский хирургический центр тяжелое. Больной в сознании, заторможен. Кожные покровы гиперпигментированы, видимые слизистые сухие. Дыхание везикулярное, равномерное с обеих сторон. ЧСС 135 в минуту, АД 105/63 мм рт ст. Тоны сердца ритмичные. Живот мягкий, болезненный при поверхностной пальпации в эпигастрии, перистальтика вялая. Стула не было. Мочеиспускание в норме.

Данные проведенного лабораторного обследования. В общем анализе крови гемоглобин 170 г/л (что обусловлено сгущением крови), лейкоциты $11,6 \times 10^9$ /л, эозинофилы 7%, базофилы 2%, палочкоядерные 2%, сегментоядерные 40%, лимфоциты 37%, моноциты 12%, СОЭ 10 мм/ч.

КЩС: рН 7,123, рСО₂ 58,2 мм рт ст, НСО₃ 18,2 ммоль/л, ВЕ-12 ммоль/л.

Биохимический анализ крови: общий белок 68 г/л, мочевины 14,7 ммоль/л, билирубин 20,4 мкмоль/л, калий 7,2 ммоль/л, натрий 122 ммоль/л, хлор 98 ммоль/л, кальций 1,22 ммоль/л, АЛТ 51 ЕД, АСТ 121 ЕД, креатинин 0,11 мкмоль/л, глюкоза 4,0 ммоль/л.

Общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, прозрачный, белок и сахар не обнаружены, ацетон +, желчные пигменты не обнаружены, лейкоциты 4-6 в поле зрения, слизь +, оксалаты ++.

Электрокардиограмма: ритм синусовый. Нормальный тип, низкий вольтаж.

Заключение фиброгастродуоденоскопии: рефлюкс-эзофагит. Умеренный поверхностный гастрит. Очаговый бульбит.

Рентгенография органов грудной клетки: без патологии.

Ребенок получал инфузионную терапию, рантак, викасол, перинорм, гидрокортизон 500 мг 1 раз в сутки внутривенно однократно.

На 6-й день больной был переведен во 2 ДКБ г. Минска с диагнозом: хроническая надпочечниковая недостаточность. Аддисонов криз. Рефлюкс-эзофагит. Умеренный поверхностный гастрит. Очаговый бульбит.

Состояние больного при осмотре в приемном отделении тяжелое. Сохраняются жалобы ребенка на выраженную слабость, тошноту. На момент осмотра рвоты и болей в животе не отмечается. Речь смазана. За 2,5 месяца ребенок похудел на 3 кг на фоне сниженного аппетита. Физическое развитие выше среднего дисгармоничное, масса тела 56 кг (50-я перцентиль), рост 168,5 см (75-я перцентиль). Температура тела 36,80. Кожные покровы сухие. Кожа имеет дымчато-бронзовый оттенок. Выражена гиперпигментация ладонных линий, локтей, коленей. На локтевых сгибах и пояснично-крестцовой области явления нейродермита. В области макушки наблюдается очаг алопеции диаметром 7 см, который появился за 3 месяца до госпитализации. Отмечается незначительная гиперпигментация слизистых губ и десен. АД 80/45 мм рт ст. ЧСС 104 в минуту. В легких везикулярное дыхание, проводится по всем отделам. Сердце: ритм правильный, учащенный. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Щитовидная железа не увеличена, подвижная, эластичная. Клинический эутиреоз. Половая формула по Таннеру: P4 Aх4, гонады эластичные 20 мл в мошонке. Физиологические отправления не нарушены.

Ребенок от 1-й нормально протекавшей доношенной беременности, 1-х срочных родов. Масса тела при рождении 3100 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Родители здоровы. Эндокринологический анамнез не отягощен. Ребенок с 12-

летнего возраста наблюдается гастроэнтерологом по поводу хронического гастродуоденита.

Учитывая постепенное развитие заболевания с формированием характерной для первичного гипокортицизма клинической симптоматики, включавшей в себя меланодермию, похудание, усиление общей и мышечной слабости, диспепсические расстройства, гипотонию, изменения биохимических показателей (гиперкалиемия и гипернатриемия), нами до получения результатов гормонального обследования был выставлен предварительный клинический диагноз: манифестация хронической первичной надпочечниковой недостаточности, и начата заместительная терапия кортикостероидами. Следует отметить, что выраженный быстрый положительный эффект от применения глюко- и минералокортикоидов имеет и диагностическое значение. При первичном гипокортицизме у больных на первые сутки лечения отмечается улучшение самочувствия, постепенно уменьшается гиперпигментация и увеличивается масса тела.

Наличие у нашего пациента проявлений гнездной алопеции указывало на вероятность поражения и других периферических эндокринных желез с развитием аутоиммунных полигландулярных синдромов.

Данные проведенного лабораторного обследования:

Общий анализ крови при поступлении: гемоглобин 141 г/л, лейкоциты $11,9 \times 10^9$ /л, эритроциты $5,31 \times 10^{12}$ /л, лимфоциты 22%, моноциты 3%, палочкоядерные 7%, эозинофилы 1%, сегментоядерные 67%, тромбоциты 158×10^9 /л, СОЭ 7 мм/ч.

Общий анализ крови при выписке: гемоглобин 113 г/л, лейкоциты $6,1 \times 10^9$ /л, эритроциты $4,35 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,78, тромбоциты 262×10^9 /л, лейкоцитарная формула без особенностей, СОЭ 4 мм/ч.

Биохимический анализ крови при поступлении: калий 7,4 ммоль/л, кальций ионизированный 1,2 ммоль/л, магний ионизированный 0,4 ммоль/л, натрий 130 ммоль/л, креатинин 124 мкмоль/л, мочевины 15,5 ммоль/л, глюкоза 7,4 ммоль/л, АЛТ 93 ЕД, общий белок 62 г/л.

Динамика некоторых биохимических показателей ребенка в процессе терапии: калий 7,1 – 5,1 – 3,3 – 3,8 ммоль/л, натрий 132 – 133 – 137-138 ммоль/л, креатинин 85,2 – 82 – 63 мкмоль/л, мочевины 9,4 – 10,8 – 8,7 – 5,3 ммоль/л, глюкоза базальная 5,2 – 4,1 ммоль/л, общий белок 68 г/л, АЛТ 31 ЕД, АСТ 33 ЕД.

КЩС: рН 7,31, рСО₂ 37 мм рт ст, НСО₃ 18,0 ммоль/л, ВЕ 7 ммоль/л.

Протеинограмма: белок 68 г/л, альфа₂-глобулины 11,15 %, гамма-глобулины 16,52%, альбумины 55%, бета-глобулины 13,62%, альфа₁-глобулины 3,71%.

Общий анализ мочи, исследование мочи на суточный белок без патологии.

Анализ мочи по Зимницкому: дневной диурез 600 мл, ночной диурез 350 мл, колебания удельного веса 1018-1023.

УЗИ органов брюшной полости: передне-задний размер правой доли печени 132 мм, эхогенность однородная, эхоструктура обычная, желчный пузырь изогнут в нижней трети, неправильной формы, размеры 78x24 мм, стенка 1-2 мм, венозная система печени без особенностей. Поджелудочная железа обычной формы, размеры головки 12 мм, тела 9 мм, хвоста 16 мм, эхоструктура однородная, эхогенность обычная. Селезенка без видимых структурных изменений. Расположение почек обычное, эхогенность обычная, эхоструктура однородная. Контуры ровные четкие, размеры правой почки 94x36 мм, левой-93x32 мм, паренхима правой почки 10 мм,

левой – 11 мм. Чашечно-лоханочная система не нарушена с обеих сторон. Четко визуализируются пирамиды с обеих сторон.

УЗИ надпочечников: правый – 21x16 мм, левый – 23x20 мм, Эхогенность умеренно повышена, эхоструктура не нарушена. Заключение: умеренно выраженные изменения в паренхиме надпочечников. Незначительное уменьшение размеров надпочечников по сравнению с возрастными.

УЗИ яичек: объем правого 8991 мм³, левого-9903 мм³. Эхогенность обычная, эхоструктура не изменена. Заключение: тестикулярный объем соответствует возрастной норме.

УЗИ щитовидной железы: общий объем 10,8 см³ (возрастная норма), эхоструктура однородная, эхогенность не изменена.

КТ надпочечников: РКТ-признаки гипоплазии надпочечников. Оба надпочечника истончены, визуализируются как нитевидные структуры, фрагментированы, резко истончены. Размеры оценить невозможно.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 82 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца. Удлинение интервала QT. Низковольтная в отведениях от конечностей.

ЭхоКГ: размер полости левого желудочка выше 95-й центили. Общая сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная. Минимальная регургитация на аортальном клапане, митральном клапане.

Анализ на кандиды отрицательный.

Профиль АД: 110-120/70-80 мм рт ст.

Среди показателей гормонального статуса у больного отмечались нормальные уровни тиреотропного гормона 2,97 мкМЕ/мл (0,27-4,2), Т4 свободного 14,1 пмоль/л (12,0-22,0), антител к тиреоидной пероксидазе 7,9 (0-50), инсулина 100,1 пмоль/л (30-170), С-пептида 515,36 пмоль/л (160-1110), паратгормона 17 пг/мл (15-65). Суточный профиль кортизола на фоне заместительной терапии кортизона ацетата (25 мг 8.00-1 таблетка, 14.00-1/4 таблетки, 20.00-1/4 таблетки) 8.00-426,8; 14.00-738,3; 22.00-112,9 нмоль/л (180-650).

Окончательный клинический диагноз: первичная хроническая надпочечниковая недостаточность на фоне гипоплазии надпочечников. Гнездная алопеция. Нейродермит, неполная ремиссия. Функциональная кардиопатия. Деформация желчного пузыря.

Ребенок получает заместительную терапию глюко-(кортизона ацетат 25 мг 8.00-1 таблетка, 14.00-1/4 таблетки, 20.00-1/4 таблетки) и минералокортикоидами (кортинафф 0,1 8.00-1 таблетки, 20.00-s таблетки).

Представленное нами клиническое наблюдение указывает на возможность относительно ранней манифестации первичной хронической надпочечниковой недостаточности в детском возрасте. Несмотря на отсутствие на момент обследования клинико-лабораторных данных, говорящих в пользу аутоиммунной деструкции других эндокринных желез, наш пациент имеет высокий риск развития АПС-1.

Знание закономерностей развития полигландулярных синдромов имеет большое практическое значение, поскольку позволяет целенаправленно проводить обследование лиц, имеющих заболевание, которое может быть частью сочетанных аутоиммунных эндокринопатий [3]. Всех больных с первичной хронической надпочечниковой недостаточностью необходимо периодически обследовать на предмет развития у них аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и/или гипотиреоза. Нужно проводить регулярное обследование детей, страдающих

изолированным идиопатическим гипопаратиреозом, особенно в сочетании с кандидозом, с целью своевременного выявления надпочечниковой недостаточности [3].

Литература

1. Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Недостаточность надпочечников. – Знание. М., 2002.
2. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Лабораторная диагностика надпочечниковой недостаточности. // Проблемы эндокринологии. – 1997. – Т.43, № 5. – С. 39-47.
3. Фадеев В.В., Шевченко И.В., Мельниченко Г.А. Аутоиммунные полигландулярные синдромы // Проблемы эндокринологии. – 1999. – Т.45, № 1. – С.47-54.
4. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. М.: Практика, 1999.-С. 191-200, 249-253.
5. Pediatric Endocrinology: physiology, pathophysiology, clinical aspects / ed. by J. Bertrand, R.Rappaport, P.C.Sizonenko. Baltimore: Williams& Wilkins, Second Edition, 1993. P. 561-563.
6. Sperling M.A. Pediatric Endocrinology. – Philadelphia: Saunders, Second Edition, 2002. P. 415-416, 423.