

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

А. В. СОЛНЦЕВА

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2019

УДК 616.451-008.64-053.2(075.8)

ББК 57.33я73

С60

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 16.10.2019 г., протокол № 2

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. 2-й каф. детских болезней Гродненского государственного медицинского университета Н. С. Парамонова; канд. мед. наук, доц., заф. каф. поликлинической педиатрии Белорусской медицинской академии последипломного образования А. С. Почкайло

Солнцева, А. В.

С60 Надпочечниковая недостаточность у детей : учебно-методическое пособие / А. В. Солнцева. – Минск : БГМУ, 2019. – 23 с.

ISBN 978-985-21-0448-7.

Обобщены современные аспекты этиопатогенеза, классификации, клинических проявлений, диагностики, лечения острой и хронической надпочечниковой недостаточности у детей.

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

УДК 616.451-008.64-053.2(075.8)

ББК 57.33я73

ISBN 978-985-21-0448-7

© Солнцева А. В., 2019

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2019

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 6 часов.

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

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

Задачи занятия:

1. Изучить:

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

2. Научиться:

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

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 (ГК) и минералокортикоидов (МК);
- *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 ГК?
4. В чем проявляются биологические эффекты МК?

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Дайте определение понятию «надпочечниковая недостаточность» и назовите ее основные формы.
2. Раскройте основные моменты этиологии и патогенеза ПНН. Какая этиологическая форма заболевания наиболее распространена у детей?
3. Назовите классификацию НН.
4. Перечислите основные клинические проявления ПНН.
5. Перечислите основные клинические проявления ВНН.
6. Укажите диагностические (лабораторные) критерии ПНН.
7. Перечислите дополнительные методы диагностики для уточнения этиологии НН у детей.
8. Укажите диагностические (лабораторные) критерии вторичной НН.
9. Перечислите основные принципы медикаментозной терапии при ПНН.
10. Назовите основные принципы мониторинга НН в детском возрасте.

Задания для самостоятельной работы. В процессе изучения данной дисциплины необходимо ознакомиться с разделом «Заболевания надпочечников» основного рекомендуемого учебника «Эндокринология» [2]. После этого следует изучить материал, представленный в данном учебно-методическом пособии, ответить на контрольные вопросы к занятию, решить предложенные 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

Надпочечниковая недостаточность (МКБ–10 E27, синонимы: синдром гипокортицизма, болезнь Аддисона) является серьезным и потенциально опасным для жизни ребенка состоянием. Со времени первого классического описания НН в 1855 г. Томасом Аддисоном представления о механизмах развития НН в детском возрасте значительно расширились. Известно более 20 наследственных заболеваний, сопровождающихся НН. Каждая из этих нозологических форм имеет свои клинические особенности.

Диагностика причины развития НН у детей часто является сложной задачей, требующей совместной работы специалистов в областях педиатрии, эндокринологии, генетики, лабораторной диагностики, УЗИ-диагностики, гинекологии и урологии. Определение причины НН делает возможным более точное прогнозирование и даже, в некоторых случаях, предупреждение развития других симптомов заболевания.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ. КЛАССИФИКАЦИЯ

Надпочечниковая недостаточность — это клинический синдром, обусловленный дефицитом синтеза и секреции гормонов коры надпочечников (кортизола и/или альдостерона) в результате нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В зависимости от уровня поражения НН бывает **первичной** (обусловленной патологией самих надпочечников) и **центральной** — **вторичной** (связанной со сниженной секрецией аденокортикотропного гормона гипофиза (АКТГ)) или **третичной** (связанной с нарушением секреции кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) в гипоталамусе).

Классификация НН:

1. Первичная НН

1.1 Аутоиммунная деструкция коры надпочечников

1.1.1. Изолированная НН

1.1.2. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа

1.1.3. Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа

1.2. Туберкулез надпочечников

1.3. Аденолейкодистрофия

1.4. Ятрогенная НН (двусторонняя адреналэктомия)

1.5. Метастатическое и опухолевое поражение надпочечников

1.6. Геморрагический инфаркт надпочечников (ДВС-синдром, синдром Уотерхауса-Фридериксена)

1.7. Редкие причины (амилоидоз, грибковые инфекции, сифилис, ВИЧ-ассоциированный комплекс и др).

2. Центральная (гипоталамо-гипофизарная) НН

2.1. Вторичная НН

2.1.1. Длительная терапия препаратами глюкокортикоидов

2.1.2. В рамках пангипопитуитаризма

2.1.3. Изолированный дефицит АКТГ

2.2. Третичная НН (повреждение гипоталамуса различного генеза)

ЭТИОЛОГИЯ

Первичная надпочечниковая недостаточность (ПНН) — это синдром, обусловленный дефицитом продукции надпочечниками стероидных гормонов, в первую очередь кортизола. Первичный гипокортицизм может сопровождаться и недостатком МК.

Различают **хроническую и острую ПНН**. Но адреналовый криз может развиваться и как исход декомпенсации хронической ПНН.

Выделяют **наследственные и приобретенные формы ПНН**. *В детском возрасте среди причин развития первичного гипокортицизма доминируют генетические факторы*. Наиболее частой причиной ПНН у детей является врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) (более 70–80 % случаев), другие генетические причины (адренолейкодистрофия (АЛД), мутация гена DAX1 (ядерного белка рецептора), аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС), синдром трех А, мутация гена фактора стероидогенеза 1 (SF1)) составляют 6–10 %, аутоиммунная деструкция надпочечников — 10–15 % случаев. Этиологическая структура наследственных и приобретенных форм ПНН у детей представлена в табл. 1.

Таблица 1

Этиология ПНН

Причины	
I. Генетические	1. Нарушение стероидогенеза 2. Дисгенезия/гипоплазия надпочечников 3. Резистентность к АКТГ 4. Деструкция надпочечников
II. Аутоиммунные заболевания	1. Изолированный аутоиммунный адреналит 2. АПС 1-го типа 3. АПС 2-го типа 4. АПС 3-го типа
III. Приобретенные состояния	1. Кровоизлияния 2. Инфекции 3. Травмы, послеоперационные состояния 4. Инфильтрация

В детской популяции манифестация ПНН наиболее часто приходится на период новорожденности (нарушения стероидогенеза, аномалии развития надпочечников, резистентность к АКТГ) и возраст 9–15 лет (аутоиммунная деструкция желез, у мальчиков X-сцепленная адренолейкодистрофия).

Вторичная ПНН в практике детского эндокринолога, как правило, встречается в рамках пангипопитуитаризма. Среди пациентов с гипофизарной недостаточностью, которая чаще является парциальной (обусловлена выпадением не всех, а нескольких функций аденогипофиза), вторичный гипокортицизм встречается редко.

ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Патогенез ПНН связан с дефицитом ГК и МК. Выраженные метаболические изменения развиваются вследствие нарушения синтеза основного МК надпочечников — альдостерона. В результате снижения реабсорбции почками ионов натрия и усиления реабсорбции ионов калия возникает выраженная гипонатриемия (уровень натрия ниже 130 ммоль/л), гиперкалиемия (концентрация калия до 7 ммоль/л), ацидоз (снижение рН крови до 7,1 и ниже), что клинически проявляется гипотензией, шоком, сердечно-сосудистым коллапсом и может приводить к летальному исходу при отсутствии адекватного лечения. Поскольку некоторой минералокортикоидной активностью обладает и кортизол, патогенез вышеназванных нарушений частично связан и с его дефицитом.

Недостаток кортизола приводит к снижению сопротивляемости (адаптации) к разным эндогенным и экзогенным стрессорным факторам, что вызывает декомпенсацию НН. Важное значение имеет нарушение процессов глюконеогенеза и гликолиза в печени, что проявляется гипогликемией. Усиленная секреция АКТГ и его предшественников — проопиомеланокортиновых пептидов — ведет к гиперпигментации кожи (наружных половых органов, подмышечных областей, коленей, локтей, сосков, пупка, перианальной области, ладонных линий, мест трения) и видимых слизистых (губ, десен, щек, мягкого и твердого неба). Оттенок кожи может варьировать от бронзового до цвета грязной кожи. В процессе лечения пациентов по изменению интенсивности пигментации можно косвенно судить об адекватности заместительной глюкокортикоидной терапии: кожа начинает светлеть примерно через неделю от начала лечения и темнеет при декомпенсации заболевания.

Отсутствие меланодермии не является причиной исключения диагноза ПНН у пациента, необходим поиск других клинических и лабораторных признаков гипокортицизма (табл. 2).

Таблица 2

Клинические проявления ПНН

Клинические признаки	Патофизиологический механизм
<i>Жалобы</i>	
Слабость, снижение мышечной силы	Глюкокортикоидная недостаточность
Анорексия, потеря массы тела, задержка физического развития у детей	Глюкокортикоидная недостаточность
Тошнота, рвота, боль в животе	Глюкокортикоидная и минералокортикоидная недостаточность
Миалгия, боль в суставах	Глюкокортикоидная недостаточность
Сонливость	Глюкокортикоидная и минералокортикоидная недостаточность
Пристрастие к соленому	Минералокортикоидная недостаточность
Депрессия	Глюкокортикоидная недостаточность

Клинические признаки	Патофизиологический механизм
Физикальные данные	
Пигментация кожи	Избыточная секреция производных проопиомеланокортина
Лихорадка	Глюкокортикоидная недостаточность
Низкое артериальное давление, ортостатическая гипотензия, дегидратация, гиповолемический шок	Глюкокортикоидная и минералокортикоидная недостаточность
Лабораторные данные	
Гипонатриемия	Глюкокортикоидная и минералокортикоидная недостаточность
Гиперкалиемия	Минералокортикоидная недостаточность
Анемия, лимфоцитоз, эозинофилия	Глюкокортикоидная недостаточность
Гипогликемия	Глюкокортикоидная недостаточность
Метаболический ацидоз	Минералокортикоидная недостаточность
Повышение концентрации креатинина сыворотки	Минералокортикоидная недостаточность

Необходимо отметить, что ни один из перечисленных симптомов не является специфичным для ПНН. Диагностическое значение имеет только сочетание клинических признаков.

Ниже представлены основные клинические формы ПНН в детском возрасте.

ВДКН представляет группу моногенных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект ферментов или транспортных белков, участвующих в синтезе кортизола и альдостерона. До 90–95 % всех форм ВДКН приходится на дефицит 21-гидроксилазы.

При дефиците кортизола по механизму отрицательной обратной связи увеличивается концентрация КРГ и АКТГ. Длительное воздействие повышенного уровня АКТГ приводит к гиперплазии коры надпочечников и усилению продукции стероидов, синтезируемых без участия дефектного фермента. Увеличение активности ферментов приводит к накоплению стероидов, синтез которых не зависит от гидроксилирования в 21-м положении. Образующиеся предшественники андрогенов дегидроэпиандростерон и андростендион в периферических тканях метаболизируются в тестостерон и дигидротестостерон.

В зависимости от степени выраженности дефицита 21-гидроксилазы выделяют *сольтеряющую, вирильную и неклассическую формы ВДКН.*

Сольтеряющая форма отмечается при полной потере активности фермента. Для нее характерно сочетание глюкокортикоидной, минералокортикоидной недостаточности и вирильного синдрома. *Простая вирильная форма* наблюдается при менее выраженных нарушениях активности 21-гидроксилазы. Сольтеряющих кризов не отмечается. Девочки рождаются с бисексу-

альными гениталиями. Для новорожденных мальчиков характерно увеличение размеров полового члена. Часто отмечается пигментация кожи наружных половых органов и сосков молочных желез вследствие повышенной секреции меланоцитостимулирующего гормона.

В постнатальном периоде при несвоевременном установлении диагноза и отсутствии адекватного лечения отмечается нарастание симптомов андрогенизации. У детей увеличиваются размеры клитора или полового члена, с 1,5–2 лет появляется половое оволосение, акне, формируется маскулинное телосложение. В первые годы жизни дети имеют высокие темпы физического развития, но из-за раннего закрытия зон роста конечный рост не достигает генетического. Окончательный рост ниже генетических показателей на 1–2 стандартных отклонения.

Неклассическая форма ВДКН представляет собой «мягкий» вариант проявления 21-гидроксилазного дефицита и является одним из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных нарушений в ряде этнических групп. Особенностью этого варианта заболевания является постнатальная андрогенизация разной степени выраженности без четкой очерченности возрастного периода. Для детей обоего пола допубертатного возраста характерно небольшое ускорение роста, опережение костного возраста, преждевременное адренархе (пубархе) и акне. У девочек может наблюдаться гипертрофия клитора и высокая задняя спайка промежности, у мальчиков — рост полового члена без увеличения объема яичек. В пубертатном и постпубертатном возрасте андрогенизация проявляется гирсутизмом, нарушениями функции репродуктивной системы (синдромом поликистозных яичников, нерегулярным менструальным циклом, бесплодием и невынашиванием беременности). У многих пациентов заболевание протекает бессимптомно.

Врожденная гипоплазия надпочечников вследствие мутации гена SF1. Этот ген необходим для дифференциации гонад у обоих полов (особенно у мальчиков) и надпочечников. У детей с кариотипом 46XY наблюдается дисгенезия тестикул и разная степень нарушения дифференцировки пола: от гипоспадии до полностью женского фенотипа с сохранением производных Мюллеровых протоков. Поэтому у детей с амбисексуальным строением гениталий и фенотипических девочек с ПНН, у которых исключена ВДКН, рекомендуется исследование кариотипа для дифференциальной диагностики нарушений стероидогенеза в гонадах и надпочечниках. У пациенток с кариотипом 46XX гипокортицизму может сопутствовать первичная или приобретенная недостаточность яичников. Возможно развитие адреналовой недостаточности в постнеонатальном периоде — описаны случаи манифестации ПНН у детей с мутацией гена SF1 старше 1 года.

Патология надпочечников с изолированной глюкокортикоидной недостаточностью. Семейные формы глюкокортикоидной недостаточности — типы 1 и 2 (вследствие мутаций в генах рецептора АКТГ — MC2R и

MRAP) — характеризуются гипогликемическими состояниями, судорогами, гиперпигментацией в периоде новорожденности или раннем возрасте. Причинами изолированного дефицита ГК являются мутации генов NNT (никотинамид нуклеотид трансгидрогеназы) и TXNRD2 (тиоредоксин редуктазы-2), приводящие к нарушению регуляции окислительно-восстановительных реакций стероидогенеза.

Аутоиммунная деструкция надпочечников. При манифестации НН в подростковом возрасте необходимо обследовать пациентов на наличие антител к 21-гидроксилазе (положительны в 90 % случаев).

Аутоиммунное поражение надпочечников может развиваться изолированно, но до 50 % пациентов имеют сочетание ПНН с патологиями других органов, такими как аутоиммунные заболевания щитовидной железы, аутоиммунный гастрит, пернициозная анемия, сахарный диабет 1-го типа, витилиго, преждевременное истощение яичников, целиакия и др. *Хроническая НН является компонентом АПС — первичного поражения аутоиммунным процессом двух и более периферических эндокринных желез, приводящего к их недостаточности, часто сочетающаяся с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунного генеза.*

АПС 1-го типа — это моногенное (мутация гена аутоиммунного регулятора AIRE-1), аутосомно-рецессивное заболевание, для которого **характерна классическая триада: слизисто-кожный кандидоз, гипопаратиреоз, ПНН.** Реже сочетается с первичным гипогонадизмом, хроническим активным гепатитом, алопецией, витилиго, пернициозной анемией, сахарным диабетом 1-го типа. Чаще всего ПНН развивается в 10–15 лет после выявления кандидоза (как правило, до 5 лет) и/или гипопаратиреоза (в 5–10 лет).

АПС 2-го типа представляет собой сочетание ХНН и аутоиммунной патологии щитовидной железы (синдром Шмидта) и/или сахарного диабета 1-го типа (синдром Карпентера). Средний возраст манифестации — 30 лет. Заболевания практически никогда не выявляются одновременно, и между манифестацией компонентов синдрома может проходить до 20 лет.

Тройной синдром (ААА) представляет собой сочетание врожденной алакримии, ахалазии и болезни Аддисона вследствие резистентности к АКТГ, а также включает в себя прогрессирующие неврологические нарушения. Самым ранним и постоянным компонентом синдрома является Алакрия. ХНН (в 85 % случаев изолированная глюкокортикоидная недостаточность) развивается в возрасте 5–10 лет и в 50 % случаев является первым симптомом, с которым пациенты обращаются за медицинской помощью.

Х-сцепленная адренолейкодистрофия (АЛД) включает группу пероксисомальных нейродегенеративных заболеваний, в основе которых лежит ПНН в сочетании с демиелинизацией нервной системы из-за неэффективности β -окисления жирных кислот в результате снижения активности ацетил-КоА-синтетазы их длинных цепей. *Заболевание полностью проявля-*

ется (абсолютная экспрессивность) только у мужчин. У женщин АДД протекает бессимптомно. Частота встречаемости АДД составляет 1 случай на 20000–42000 мужчин. В основе АДД лежат мутации гена ABCD1, который кодирует белок ABC мембран пероксисом. Описано более 400 мутаций гена ABCD1, не влияющих на функцию генома или фенотип.

Основными формами АДД являются детская церебральная (30–40 % случаев), взрослая аденомиелопатическая (40 %) и изолированный вариант болезни Аддисона (7 %). В табл. 3 представлены клинические фенотипы АДД.

Таблица 3

Клинические фенотипы X-сцепленной АДД

Фенотипы	Проявления
Детский церебральный	Возраст манифестации 5–10 лет, прогрессирует до слепоты, немоты и тяжелой спастической тетраплегии. НН выражена, но не коррелирует с неврологическим дефицитом. У детей младше 7 лет является самой частой причиной НН
Подростковый церебральный	Аналогичен детскому церебральному фенотипу, возраст манифестации 10–21 год
Аденомиелонейропатия	Возраст проявления 28(±9) лет, постепенное развитие спастического пареза и периферической нейропатии. Церебральное поражение встречается в 45 % случаев на поздних декадах жизни
Взрослый церебральный	Скорость прогрессирования церебральных симптомов сходна с детским церебральным фенотипом, без предшествующей аденомиелонейропатии. Манифестирует после 21 года
Изолированная болезнь Аддисона	ПНН без неврологических нарушений
Асимптоматичный	Мутации гена АДД без неврологических или эндокринологических нарушений

Выделяют два периода манифестации церебральных форм: первый, наиболее часто встречающийся — 4–12 лет, с пиком в 7–8 лет, и второй — 20–45 лет, с пиком в 30 лет. У нелеченых пациентов с детской церебральной формой АДД пятилетний период выживаемости от начала первых симптомов заболевания составляет 59 %. В некоторых случаях процессы демиелинизации могут спонтанно остановиться без дальнейшей прогрессии. ПНН у мужчин отмечается при церебральной форме в 80 % случаев, при аденомиелонейропатии — в 50 %, у 1 % гетерозиготных женщин.

При подозрении на АДД или проведении неонатального скрининга исследование длинноцепочечных жирных кислот позволяет установить диагноз. Основным инструментальным методом исследования и мониторинга асимптоматических пациентов с АДД служит проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с периодичностью каждые 6 месяцев.

Из причин **приобретенной** НН выделяют **туберкулез, ВИЧ-инфекцию и цитомегаловирусную инфекцию.**

Туберкулез является редкой причиной ПНН у детей. Как правило, ПНН манифестирует как исход хронической инфекции адреналовых желез после многолетней истории течения туберкулеза других локализаций. Менее характерно изолированное повреждение надпочечников при раннем вовлечении их в патологический процесс. При подозрении на туберкулезный адреналит рекомендовано проведение кожных проб с туберкулином и МРТ или компьютерной томографии (КТ) надпочечников. Чаще всего имеет место двустороннее вовлечение желез, которые визуализируются увеличенными. Характерно наличие участков просветления, которые соответствуют зонам казеозного некроза. Кальцинаты редко выявляются в первые 2 года заболевания и лучше видны при КТ надпочечников.

Основным **патогенетическим отличием вторичной НН** является отсутствие дефицита МК — альдостерона. Дефицит АКТГ приводит к недостаточности только кортизола и андрогенов и не затрагивает независимую от гипофизарных влияний продукцию альдостерона, секреция которого регулируется ренин-ангиотензиновой системой. Это объясняет бедность клинических проявлений вторичной НН. На первый план выступают общая слабость, похудание, реже гипогликемические состояния, отсутствует меланодермия и симптомы потери соли.

ПЛАН ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ГИПОКОРТИЦИЗМОМ

Обследование включает:

1. Клиническую диагностику.
2. Лабораторное подтверждение НН.
3. Этиологическую диагностику НН.

Первым шагом лабораторного подтверждения НН является определение **базального уровня кортизола и АКТГ в сыворотке.** Кровь для исследования необходимо забирать рано утром (в 8.00 часов), что соответствует физиологическому пику секреции ГК. Выявление концентрации кортизола ниже 140 нмоль/л на фоне роста плазменного значения АКТГ (превышение в 2 и более раза верхней границы референтного интервала набора) свидетельствует в пользу ПНН.

Если исходные результаты не являются абсолютно однозначными для подтверждения НН, рекомендовано выполнение **стимуляционного теста кортикотропином (аналогом АКТГ).** Тест на стимуляцию кортикотропином в настоящее время рассматривается как золотой стандарт для диагностики ПНН. Стандартная внутривенная доза кортикотропина составляет для детей старше 2 лет 250 мкг, для новорожденных — 15 мкг/кг, для детей

до 2 лет — 125 мкг. Определяется уровень кортизола на 30-й или 60-й минуте теста. Пик кортизола ниже 500 нмоль/л на 30-й или 60-й минуте подтверждает НН.

Для оценки продукции МК при ПНН необходимо исследование уровней ренина и альдостерона. Как правило, при аутоиммунной деструкции надпочечников лабораторные изменения развиваются постепенно: повышение рениновой активности плазмы — снижение концентрации альдостерона — электролитные нарушения.

Гипонатриемия — это один из наиболее постоянных признаков надпочечниковой недостаточности. Он выявляется у 90 % детей с ПНН, а гиперкалиемия — у 50 %. Отсутствие повышения уровня калия у многих пациентов может быть связано с его экстраренальными потерями (во время повторяющейся рвоты), низким потреблением калия, изолированной глюкокортикоидной недостаточностью (например, когда аутоиммунная деструкция индуцирована антителами с избирательным сродством к пучковой зоне надпочечников). На рис. 1 представлен диагностический алгоритм ПНН у детей.

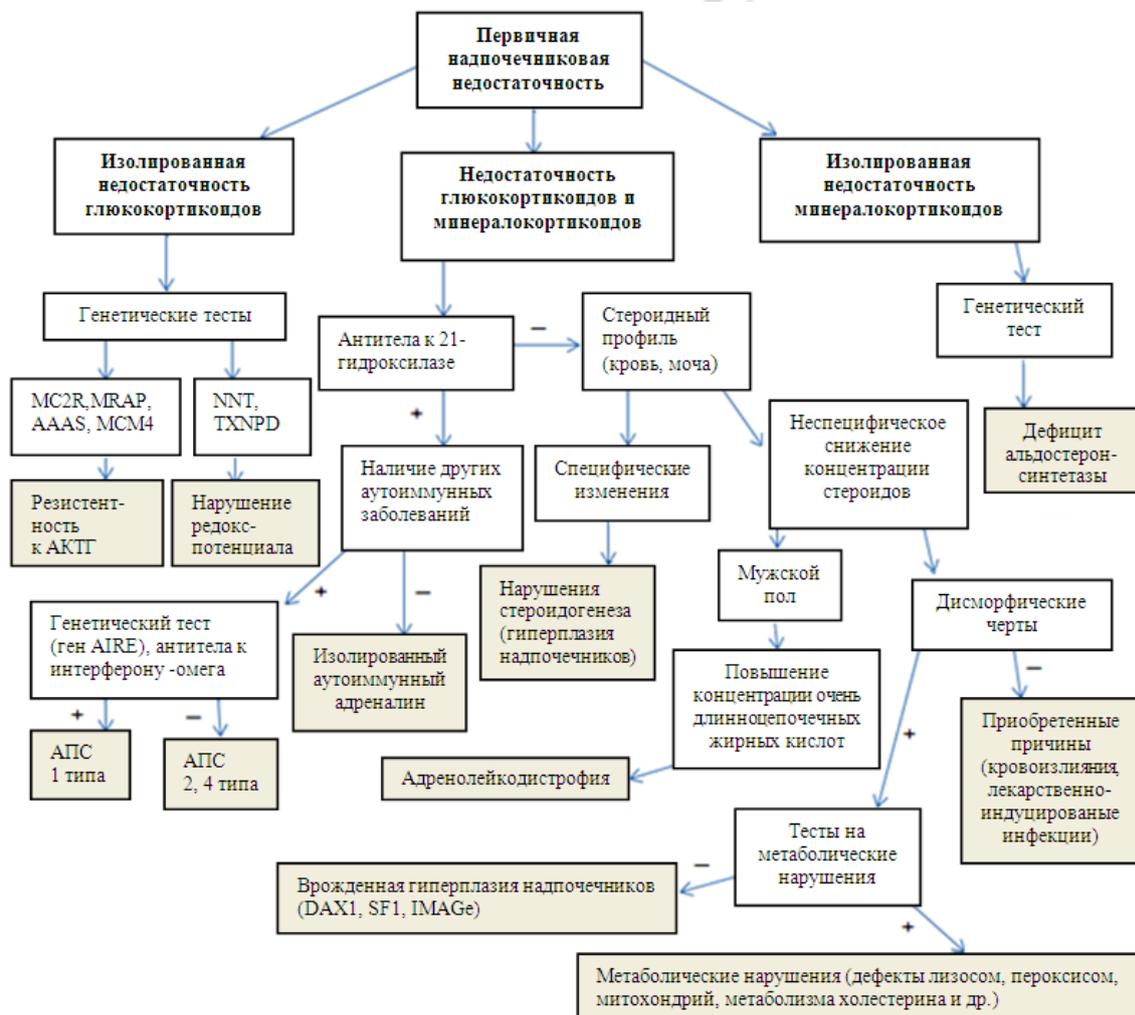


Рис. 1. Алгоритм дифференциальной диагностики причин ПНН

Определение уровня АКГГ собственно для диагностики НН самостоятельного значения не имеет, а может использоваться только для дифференциальной диагностики ПНН и ВНН. Концентрация АКГГ будет повышена при ПНН и снижена при вторичной НН. *Золотым стандартом диагностики ВНН* является тест с инсулиновой гипогликемией. Если на фоне снижения уровня гликемии менее 2,2 ммоль/л и развития гипогликемической симптоматики уровень кортизола превышает 500 нмоль/л, это указывает на отсутствие НН.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение НН основано на пероральном приеме ГК. В детском возрасте предпочтительно использование гидрокортизона (синонимы: кортизол, 17-гидроксикортикостерон).

Суточная секреция кортизола варьирует в пределах 5–11 мг/м², причем у детей это значение ниже — 5–6 мг/м². **Рекомендуемая доза при пероральном назначении гидрокортизона составляет 7–12 мг/м².** Разница между лечебной дозой и показателем физиологической секреции обусловлена малым периодом полувыведения и частичным разрушением лекарственного средства желудочной кислотой. **Стартовая дозировка гидрокортизона составляет 8 мг/м² в сутки.** Лекарственное средство принимается 3 раза в сутки. Максимальная доза назначается утром, вторая по величине — в обед, третья (может быть меньше или равна второй) — за 4–6 часов до отхода ко сну. Препарат необходимо принимать натощак, так как пища ухудшает его всасывание. Существует мнение, что четырехразовый прием гидрокортизона (распределение доз в течение дня в режиме 33–33–17–17 %) создает более физиологичный профиль кортизолемии и повышает качество жизни пациента.

Гидрокортизон обладает высокой (93–96 %) биодоступностью. В крови гормон на 95 % находится в связанном с плазменными белками состоянии (67–87 % — с кортизол-связывающим белком (КСБ), 7–19 % — с альбумином). Биологической активностью обладает только свободный кортизол, который связывается с глюко- и минералокортикоидными рецепторами. Фермент 11-β-гидроксистероид-дегидрогеназа 2-го типа (11-β-HSD2) окисляет кортизол до кортизона и таким образом защищает клетки от минералокортикоидной активности кортизола в случае его избытка (рис. 2).

Кортизол и кортизон метаболизируются в организме с участием цитохрома P450 до тетрагидрокортизола и тетрагидрокортизона и выводятся с мочой и желчью.

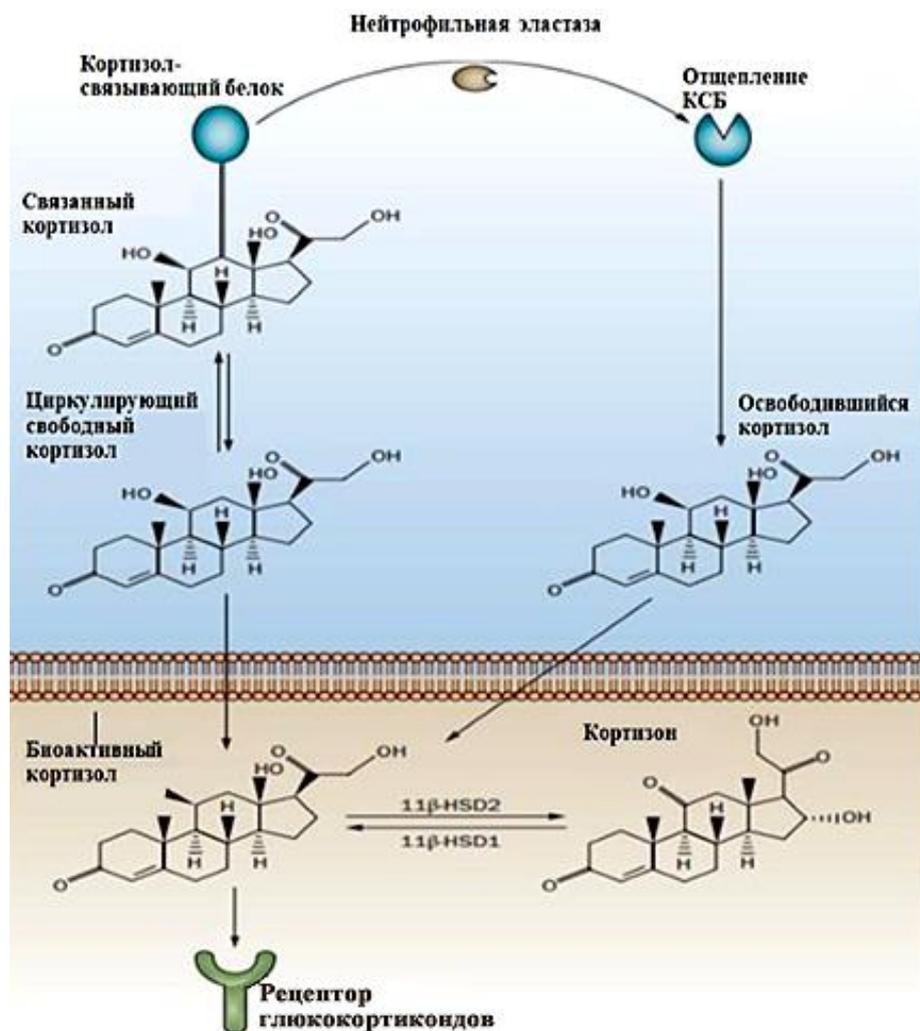


Рис. 2. Схема взаимоконверсии кортизола и кортизона

Скорость достижения пикового уровня и длительность нахождения кортизола в крови широко варьирует. Максимальная концентрация определяется через 1 час после приема препарата внутрь, период полувыведения составляет в среднем 75 минут. Эти показатели зависят от скорости абсорбции в кишечнике и клиренса (скорости клубочковой фильтрации, конверсии в кортизон, метаболизма в печени, содержания КСП). Традиционная терапия гидрокортизоном имеет ряд недостатков:

1. Супрафизиологические концентрации гормона после приема препарата с последующей гипокортизолемией.

2. Отсутствие постепенного роста содержания кортизола в крови во второй половине ночи. В связи с этим пациенты имеют очень низкий уровень ГК при пробуждении, что отражается на качестве жизни.

В настоящее время предложены два способа имитации физиологической секреции кортизола в организме: таблетированные формы с замедленным и двухфазным высвобождением препарата и непрерывное подкожное

введение гормона. Достоинства и недостатки таблетированных форм приведены в табл. 4.

Таблица 4

Сравнительная характеристика таблетированных препаратов гидрокортизона с модифицированным высвобождением гормона

Показатели	Таблетки с отсроченным высвобождением гормона	Таблетки с двухфазным высвобождением гормона
Кратность приема в сутки	Два	Один
Время приема	Утро ($1/3$ суточной дозы) и поздний вечер ($2/3$ суточной дозы)	Утро
Характер высвобождения препарата	Медленное отсроченное высвобождение с пиком через 8 часов после приема и длительностью действия 12 часов	Первая фаза — кратковременное быстрое высвобождение кортизола, затем продленное медленное
Сходство с физиологической секрецией	Рост содержания кортизола в крови на протяжении ночи. Создание пиковой концентрации гормона рано утром и в послеобеденное время	Высокая концентрация кортизола утром и низкая — вечером и ночью
Отличие от физиологической секреции	При приеме ранее 23.00 пик уровня глюкокортикоидов утром приходится на более раннее время (6.30 вместо 8.00)	Отсутствие роста уровня кортизола во вторую половину ночи и рано утром до пробуждения
	Не создают пульсаторного характера секреции кортизола	

Наиболее точно воспроизводить физиологический профиль кортизола в организме позволяет помповая терапия: минимальная скорость введения вечером и ночью, пик концентрации утром. Такой режим введения препарата способствует нормализации циркадного ритма АКТГ. С помощью помпы появляется возможность имитировать и пульсаторный ритм секреции кортизола, однако в этой области необходимы дальнейшие исследования. В настоящее время активно изучается значение пульсаторного характера секреции кортизола для становления когнитивной функции, адекватного ответа на стресс, риска развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. К факторам, препятствующим широкому внедрению помповой терапии ГК, относятся: высокая стоимость лечения, необходимость обучения родителей и пациентов пользованию помпой, возможность блокировки введения препарата. Предполагается, что дальнейшее развитие помповой терапии в диабетологии, разработка помп малых размеров и трансдермальных механизмов инфузии препаратов будут способствовать большей доступности этого метода введения кортизола.

Применение минералокортикоидов. Всем пациентам с дефицитом альдостерона назначается МК — флудрокортизона ацетат. Стартовая доза препарата составляет 100 мкг в сутки. Флудрокортизон обычно принимают

один раз ежедневно утром для имитации циркадного ритма альдостерона (с максимальными значениями в утренние часы). Доза препарата подбирается индивидуально и связана с потреблением жидкости и потерями электролитов. Поддерживающая суточная доза для подростков и взрослых с ПНН составляет 0,05–0,2 мг. У новорожденных и детей младшего возраста чувствительность к МК снижена, что требует применения более высоких доз флудрокортизона по сравнению со взрослыми. В неонатальном периоде и до 12 месяцев жизни рекомендован дополнительный прием раствора поваренной соли от 1 до 2 г/сутки, разделенных на несколько кормлений.

В жарком климате или условиях, которые способствуют чрезмерному потоотделению, рекомендовано увеличение суточной дозы препарата на 50–100 % или дополнительный прием раствора поваренной соли в дозе 0,1–0,2 г/кг/сутки.

Профилактика и лечение адреналового криза. На фоне стрессовых состояний увеличивается риск развития адреналовых кризов, особенно у детей младше 1 года. В этих ситуациях необходимо повышение дозы глюкокортикоидов. *При умеренных стрессах* (спортивные соревнования) или легких формах интеркуррентных заболеваний, протекающих без лихорадки или с субфебрильной температурой, суточную дозу ГК следует повышать в 2–3 раза (до выздоровления). *При тяжелых формах*, сопровождающихся выраженной гипертермией ($> 38,0$ °C), кроме увеличения поддерживающей дозы ГК, необходим перевод ребенка на парентеральный прием гидрокортизона. На фоне *тяжелых травм или оперативных вмешательств* используется базисно-болюсный режим введения гидрокортизона из расчета 50 мг/м²/сут внутримышечно и 100 мг/м²/сут внутривенно струйно или: для детей младше 3 лет — 25 мг болюсно и 25–30 мг/сут базисно; для детей 3–12 лет — 50 мг болюсно и 50–60 мг/сут базисно; для подростков и взрослых — 100 мг болюсно и 100 мг/сут базисно. За 15–30 минут до проведения медицинской манипуляции следует внутримышечно ввести гидрокортизон из расчета 1–2 мг/кг массы тела.

На фоне *препаратов, ускоряющих метаболизм ГК* (фенитоин, барбитураты, рифампицин и др.), рекомендуется увеличение принимаемой суточной дозы гормонов. *Эмоциональные стрессы*, такие как школьные экзамены, не требуют увеличения дозы ГК. *Коррекция дозы в каждом случае проводится индивидуально.*

Острая НН характеризуется гастроинтестинальным синдромом, артериальной гипотензией, резкой слабостью и дегидратацией. *При подозрении на адреналовый криз* рекомендован немедленный перевод пациента на парентеральное болюсное введение 0,9 % изотонического раствора из расчета 20 мл/кг (возможно повторение введения до 60 мл/кг в течение 1 ч при шоке) и 5–10 % раствора глюкозы из расчета 5–10 мл/кг (при гипогликемии); гидрокортизона из расчета 50 мг/м² с последующим пролонгиро-

ваным внутривенным введением препарата из расчета 50–100 мг/м²/сутки. Дальнейшее восполнение водно-солевого баланса проводят индивидуально под контролем электролитов и глюкозы плазмы.

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

МОНИТОРИНГ ТЕРАПИИ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В качестве критериев контроля адекватности дозы ГК были попытки использовать суточные профили концентрации кортизола в крови, моче и слюне. Однако результаты исследований показали, что эти методы применимы для диагностики ПНН, но не для мониторинга терапии.

Определение уровня АКТГ тоже нецелесообразно, т. к. при двух- и трехразовом пероральном приеме гидрокортизона уровень кортикотропина значительно варьирует и слабо коррелирует с профилем кортизола. У пациентов с ПНН концентрация АКТГ снижается после приема ГК с минимальным его значением через 6 часов после введения препарата, но остается значительно выше по сравнению со здоровыми. Поэтому использование показателя АКТГ при оценке дозы гидрокортизона может привести к передозировке лекарственного средства. Определение концентрации кортикотропина целесообразно при помповой терапии гидрокортизоном, поскольку благодаря имитации физиологической секреции кортизола восстанавливается обратная регуляторная связь с гипоталамо-гипофизарной осью.

Признаками недостатка МК являются недостаточная прибавка массы тела, тяга к соли, обезвоживание, гипонатриемия с гиперкалиемией и повышенной активностью или концентрацией ренина в плазме. Избыток МК приводит к развитию гипертензии и подавлению ренина плазмы. Рекомендуется проведение ежедневного контроля артериального давления. Определение ренина плазмы следует периодически выполнять при изменении клинического состояния. У младенцев необходимо 1 раз в 3–4 месяца контролировать скорость роста, артериальное давление.

На текущий момент *при контроле заместительной терапии глюкокортикоидами у детей* международные руководства рекомендуют опираться *на клинические данные (динамику массы тела, роста, показатели артериального давления, отсутствие явных симптомов НН).*

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Укажите изменения кислотно-основного состояния при ПНН:

- а) метаболический ацидоз;
- б) метаболический алкалоз;
- в) респираторный алкалоз;
- г) нет изменений.

2. Укажите биохимические проявления декомпенсации хронической ПНН:

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

3. Основными электролитными нарушениями, подтверждающими минералокортикоидную недостаточность при ПНН, являются:

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

4. Наиболее частой причиной ПНН у детей является:

- а) ВДКН;
- б) АПС 1-го типа;
- в) АПС 2-го типа;
- г) АД.

5. Какие группы препаратов применяют при лечении ВНН:

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

6. Назовите препарат, обладающий наименьшей ростподавляющей активностью:

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

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

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

8. Поддерживающая суточная доза гидрокортизона у детей с ПНН составляет:

- а) 10–12 мг/м²;
- б) 4–6 мг/м²;
- в) 1–2 мг/м²;
- г) 25–50 мг/м².

9. Продолжительность лечения детей с ВНН:

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

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

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Шабалов, Н. П.* Детские болезни : учеб. / Н. П. Шабалов. 4-е изд. Санкт-Петербург : Питер, 2000. 1088 с.
2. *Мохорт, Т. В.* Эндокринология : учеб. / Т. В. Мохорт, З. В. Забаровская, А. П. Шепелькевич. Минск : Вышэйшая школа, 2015. С. 250–262, 281–289.

Дополнительная

3. *Руководство по детской эндокринологии* / под ред. Ч. Г. Д. Брука, Р. С. Браун ; пер. с англ. В. А. Петерковой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 133–152.
4. *Физиология эндокринной системы* / под ред. Дж. Гриффина, С. Охеды. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 387–421.
5. *Эндокринология по Вильямсу. Заболевания коры надпочечников и эндокринная гипертензия* / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. Москва : Практика, 2010. С. 21–137 с.
6. *Sperling, M. A.* Pediatric Endocrinology / M. A. Sperling. New York : Alan R. Liss, 2014. P. 385–439.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы.....	3
Введение	4
Определение понятия. Классификация	5
Этиология	6
Патогенез и клинические проявления	7
План обследования пациента с гипокортицизмом.....	12
Лечение	14
Мониторинг терапии надпочечниковой недостаточности.....	18
Самоконтроль усвоения темы	19
Список использованной литературы	21

Учебное издание

Солнцева Анжелика Викторовна

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало
Редактор И. В. Дицко
Компьютерная вёрстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 29.11.19. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,1. Тираж 50 экз. Заказ 673.

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

Репозиторий БГМУ