

Врожденная дисфункция коры надпочечников, обусловленная дефицитом 21-гидроксилазы. Вопросы заместительной гормональной терапии у детей

Белорусский государственный медицинский университет

Врожденная гиперплазия коры надпочечников – семейное моногенное аутосомно – рецессивное заболевание стероидогенеза с ярким клиническим проявлением. Наиболее встречаемая форма, 21-гидроксилазный дефицит, – самая частая причина бисексуальных гениталий у новорожденного. Статья знакомит с современными принципами заместительной гормональной терапии у детей с данной патологией. Ключевые слова: врожденная гиперплазия коры надпочечников, 21-гидроксилаза, глюкокортикоиды, лечение, минералокортикоиды.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) представляет группу моногенных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект ферментов или транспортных белков, участвующих в синтезе кортизола [3, 5, 12]. Одно из наиболее частых нарушений надпочечникового стероидогенеза – дефицит фермента 21-гидроксилазы (P450c21). Классическим клиническим проявлением синдрома является бисексуальное строение наружных гениталий, наличие электролитного дисбаланса с развитием гипонатриемической дегидратации и шока, низкие уровни катехоламинов, патологический соматический рост и ранняя андрогенизация ребенка [1, 4, 16].

Фермент 21-гидроксилаза участвует в процессе биосинтеза глюко- и минералокортикоидов, используя в качестве субстрата 17-гидроксипрогестерон (17-ОНП) и прогестерон. В результате гидроксилирования 17-ОНП превращается в 11-дезоксикортизол – непосредственный предшественник кортизола. Гидроксилирование в положении 21 прогестерона приводит к образованию 11-дезоксикортикостерона, являющегося прогормоном альдостерона [3].

При 21-гидроксилазной недостаточности нарушается образование кортизола, что приводит к повышению секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ), вызывая компенсаторную гиперплазию коры надпочечников, и последующую избыточную продукцию стероидов-предшественников ферментативного блока (17-ОНП и прогестерона) и андрогенов, синтез которых не зависит от процесса 21-гидроксилирования. Кроме тестостерона, обладающего высокой андрогенной активностью, при дефиците 21-гидроксилазы увеличивается уровень андростендиона, который оказывает более слабый андрогенный эффект на ткани-мишени, но способен метаболизироваться в тестостерон. По данным ряда исследований до 75% детей с ВДКН наряду с глюкокортикоидной недостаточностью и андрогенизацией имеют и минералокортикоидный дефицит, обусловленный снижением синтеза альдостерона и проявляющийся urgentным состоянием уже в периоде новорожденности-синдромом потери соли [1, 2, 12, 19]. В зависимости от степени выраженности сольтеряющего компонента, сроков появления андрогенизации выделяют классическую (сольтеряющую и простую вирильную) и неклассическую (позднюю) формы дефицита 21-гидроксилазы [12]. Для каждого вида гормонального дисбаланса характерен свой спектр клинических симптомов (табл. 1).

Таблица 1

Клинические формы ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы (по White P.C., Speiser P.W., 2002) [19]

Фенотип	Классическая солитарная		Классическая, простая вирильная		Неклассическая	
	Мальчик	Девочка	Мальчик	Девочка	Мальчик	Девочка
Возраст постановки диагноза	0 - 6 месяцев	0 - 1 месяц	1,5 - 4 года	0 месяцев - 2 года	После зылый период, без возрастной о-сечности	
Гениталии	Нормальные	Бисексуальные	Нормальные	Бисексуальные	Нормальные	± ч-т-т-т
Альдостерон	Снижен		Нормальный		Нормальный	
Ренин	Повышен		повышен		Нормальный	
Кортизол	Снижен		Снижен		Нормальный	
17-ОНП	> 600 нмоль/л		> 300 - 600 нмоль/л		45 - 600 нмоль/л (АКТГ - стимулированный)	
Тестостерон	Повышен в допубертате	Повышен	Повышен в допубертате	Повышен	± повышен в допубертате	± повышен
Распространенность	неонатальный скрининг					
	1 : 10 000-15 000		1 : 50 000-60 000		1 : 1000	
Активность фермента (%)	0		1-2		20-50	
Лечение	Глюко- и минералокортикоиды		Глюкокортикоиды		Глюкокортикоиды (симптоматически)	

Заместительная терапия глюкокортикоидами

Для всех детей с классическими проявлениями 21-гидроксилазного дефицита и пациентов с неклассической формой заболевания при прогрессии симптомов гиперандрогении (ускорение костного возраста, ведущее к ухудшению окончательного ростового прогноза; выраженный гирсутизм; нарушение менструального цикла; бесплодие) основным методом лечения является назначение глюкокортикоидов [1, 2, 12, 19].

Цель заместительной терапии при ВДКН в детском возрасте заключается не в имитации физиологической секреции [12], а в восстановлении дефицита кортикостероидов, секреция которых снижена в результате ферментативного дефекта с подавлением повышенной секреции кортикотропин-рилизинг гормона и АКТГ; в предупреждении вирилизации; оптимизации роста больных; обеспечении нормального полового созревания и потенциальной фертильности [2, 8, 19].

В периоде новорожденности и раннем детском возрасте препаратом выбора является гидрокортизон (табл. 2) – глюкокортикоид, который *in vivo* быстро превращается в активный кортизол [2, 5, 9, 12, 19]. Обычно лечение гидрокортизоном начинают с массивной стартовой дозы 50-100 мг внутривенно (до 400 мг/м²/сутки), что отражает высокую скорость секреции кортизола в этот возрастной период, с последующим переходом на прием таблетированных форм препарата [9]. Необходимо избегать длительного применения высоких доз глюкокортикоидов у новорожденных и детей раннего возраста (более 25 мг/м²/сутки) вследствие отрицательного влияния на процессы линейного роста, развития ожирения и других проявлений синдрома Кушинга [12, 19].

Таблица 2

Сравнительная характеристика биологической активности препаратов кортикостероидов

Препарат	Время биологической активности, часы	Сравнительная активность			
		Глюкокортикоидная	Минералокортикоидная	АКТГ-подавляющая	Рост-подавляющая
Гидрокортизон	8	1	1	-	1
Кортизон ацетат	8	0,8	0,8	-	0,8
Преднизолон	18	4	0,5	++	5
Дексаметазон	36	30	0,05	+++	80
Кортилолф	18	15	150	-	-

Типичная стартовая доза гидрокортизона для новорожденных и детей до 2 лет при приеме внутрь составляет 15-20 мг/м²/сутки, для более старших пациентов она снижается до 10 – 15 мг/м²/сутки (0,6 мг/кг/сутки) [2, 9, 12, 19]. Препарат назначается 2-3 раза в день в равных дозах [4, 5, 19]. При проведении глюкокортикоидной терапии у детей с ВДКН учитываются повышение биодоступности гидрокортизона в вечерние часы и более высокие физиологические сывороточные концентрации кортизола утром [9]. На биодоступность гидрокортизона оказывают влияние следующие факторы: степень абсорбции, период полужизни, возрастные и половые изменения, клиренс кортизола [2, 9]. Более медленный клиренс гидрокортизона и, как следствие, более высокая биодоступность препарата после вечернего приема объясняют нецелесообразность увеличения суточной дозы вечером [19].

Кратковременное действие гидрокортизона минимизирует отрицательное влияние глюкокортикоидов, обладающих пролонгированным действием (преднизолон, дексаметазон), на ростовые процессы (табл. 2) [19]. Но следует помнить, что однократный суточный прием короткодействующих глюкокортикоидов является неэффективным для адекватного подавления гиперсекреции АКТГ при 21-гидроксилазной недостаточности [12, 19].

До недавнего времени в педиатрической практике для заместительной глюкокортикоидной терапии активно применялся кортизона ацетат. Этот стероид приобретает биологическую активность только после превращения в активный кортизол под действием печеночного фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 [9, 17]. В некоторых случаях этот механизм имеет функциональный или частичный дефект, особенно в первые месяцы постнатальной жизни ребенка, или большую индивидуальную изменчивость, что снижает фармакологический эффект использования препарата [2, 9]. В исследовании Jinno K. с соавторами (2001) показана функциональная несостоятельность превращения кортизона в кортизол у здоровых детей первых месяцев жизни с последующей нормализацией механизма конверсии [11]. Это подтверждено динамикой метаболических маркеров заболевания в двух группах новорожденных с ВДКН, получавших лечение или кортизона ацетатом, или гидрокортизоном. Наблюдаемое отсутствие адекватной метаболической компенсации у пациентов с ВДКН при терапии кортизона ацетатом и значительное улучшение биохимических и гормональных показателей при замене на другой препарат глюкокортикоидного ряда указывало на наличие функционального дефекта превращения кортизона в кортизол [11, 14]. Nordenstrom A. с соавторами (1999) описали больного с неудовлетворительной метаболической компенсацией заболевания, имевшего высокие уровни биохимических маркеров (17-ОНП, андростендион) на фоне лечения кортизона ацетатом в максимально высокой дозе 65 мг/м²/сутки [14]. В связи с вышеизложенным применение кортизона ацетата в педиатрической практике для лечения пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы нежелательно.

Адекватная заместительная терапия гидрокортизоном нормализует уровни 17-ОНП и андрогенов у новорожденных и детей раннего возраста в течение нескольких недель с момента начала приема препарата [9, 12].

У больных при отсутствии метаболической компенсации на фоне приема гидрокортизона возможно применение комбинации: утром – гидрокортизон, на

ночь пролонгированный глюкокортикоидный препарат – преднизолон – для подавления утренней повышенной секреции АКТГ [8, 19].

У детей с зонами роста, близкими к закрытию, используют глюкокортикоиды длительного действия, имеющими выраженный АКТГ-подавляющий эффект (преднизолон или дексаметазон) (табл. 2). Доза преднизолона составляет 2-4 мг/м²/сутки (средняя суточная доза 5-7,5 мг), при этом 1/3 дозы препарата назначается утром, 2/3 дозы – перед сном. Суточная доза дексаметазона – 0,25-0,35 мг/м² (средняя суточная доза 0,25 – 0,5 мг) дается однократно в вечерние часы [8, 19]. Применение глюкокортикоидов длительного действия, особенно в раннем возрасте, может быть причиной развития ятрогенного синдрома Кушинга, для которого характерно снижение скорости роста ребенка, развитие ожирения, артериальной гипертензии, появление пигментированных стрий и остеопении/остеопороза [4, 8, 18, 19].

Индивидуальный подбор дозы глюкокортикоидов проводится под контролем сывороточных концентраций 17-ОНП и андростендиона [6, 19]. У мальчиков допубертатного возраста и девочек дополнительно определяют уровни тестостерона. При этом значения надпочечниковых андрогенов должны соответствовать возрасту больного, показатели 17-ОНП-верхней границе нормы коммерческого набора [19]. Забор крови для определения гормонов осуществляют в соответствии с режимом назначения медикаментов, предпочтительно в 8-00 с учетом физиологического пика секреции АКТГ или на самом низком уровне кортизона в крови – непосредственно перед вечерним приемом глюкокортикоидов [19]. Детям с дефицитом 21-гидроксилазы в план ежегодного обследования необходимо включать определение скорости роста и оценку костного возраста по рентгенограмме кисти и запястья.

Критериями адекватности терапии глюкокортикоидами при дефиците 21-гидроксилазы в детском возрасте являются отсутствие жалоб и клинических проявлений глюкокортикоидной недостаточности (прогрессирование андрогенизации, нормализация скорости роста, костного возраста, удовлетворительная метаболическая компенсация по уровням 17 – ОНП) [5, 12, 18].

Применение минералокортикоидов

Всем пациентам с классической сольтеряющей формой ВДКН с момента установления диагноза в периоде новорожденности назначается и минералокортикоид-флюдрокортизона ацетат [2, 5, 9, 16, 19]. Обычно суточная доза препарата у детей первого года жизни составляет 0,1 – 0,3 мг (до 0,4 мг) в зависимости от уровня электролитов [19]. Многие специалисты рекомендуют дополнительно давать ребенку грудного возраста раствор поваренной соли (1 – 3 г в сутки или 0,3 г/кг массы тела; по одной пятой чайной ложки поваренной соли, растворенной в смеси) [2, 5, 13, 19]. У старших детей потребность в минералокортикоидах снижается до 0,05 – 0,15 мг/сутки с их последующей отменой [15].

Терапия флюдрокортизона ацетатом вызывает снижение уровней ренина и АКТГ и уменьшает потребность больного в глюкокортикоидах. Необходимость в продолжении применения минералокортикоидов у больного оценивается на основании мониторинга уровней ренина плазмы и артериального давления [2, 10, 12, 19].

Заместительная гормональная терапия при стрессовых состояниях

На фоне препаратов, ускоряющих метаболизм глюкокортикоидов (фенитоин, барбитураты, рифампицин и др.), рекомендуется увеличение поддерживающей дозы гормонов [2]. На фоне умеренных стрессов (спортивные соревнования) или при легких формах интеркуррентных заболеваний, протекающих без лихорадки, суточную дозу глюкокортикоидов следует повышать в 2 – 3 раза [5, 12]. При тяжелых формах, сопровождающихся выраженной гипертермией (>38,5^o), кроме увеличения поддерживающей дозы глюкокортикоидов, необходим перевод больного ребенка на парантеральный прием гидрокортизона [12]. На фоне тяжелых травм или оперативных вмешательств используется базисно-болюсный режим введения препарата гидрокортизона из расчета 50 мг/м²/сутки внутримышечно и 100 мг/м²/сутки внутривенно струйно [5] или для детей младше 3 лет 25 мг болюсно и 25 – 30 мг/сутки базисно; для детей 3 – 12 лет 50 мг болюсно и 50-60 мг/сутки базисно; для подростков и взрослых 100 мг болюсно и 100 мг/сутки базисно [7, 12]. За 15-30 минут до проведения медицинской манипуляции следует внутримышечно вводить гидрокортизон из расчета 1-2 мг/кг массы тела. Эмоциональные стрессы, такие как школьные экзамены, не требуют увеличения дозы глюкокортикоидов [12].

В заключение необходимо отметить, что возможность адекватного биохимического и гормонального мониторинга в повседневной педиатрической практике, совершенствование схем лечения детей с 21-гидроксилазной недостаточностью способствует успешной коррекции нарушений стероидогенеза, помогают улучшить ростовой прогноз, обеспечить нормальное половое созревание и фертильность, обеспечить достижение полной социальной адаптации и достаточного качества жизни.

Литература

1. Дедов, И. И., Семичева, Т. В., Петеркова, В. А. Половое развитие детей: норма и патология. М. Колор Ит Студио, 2002. С. 119 – 129.
2. Клиническая фармакология / под ред. А. Г. Гилман. М. Практика, 2006. С. 1269 – 1280.
3. Молекулярная эндокринология / под ред. Б. Д. Вайнтрауба. М. Медицина, 2003. С. 440 – 458.
4. Петеркова, В. А., Семичева, Т. В., Кузнецова, Э. С. и др. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей. М., 2003. С. 19 – 44.
5. Самсонова, Л. Н., Зубкова, Н. А. // Фарматека. 2003. № 8. С. 63 – 65.
6. Bode, H. H., Rivkees, S. A., Cowley, D. M. et al. // J. Pediatr. 1999. Vol. 134. P. 185 – 189.
7. Charmandari, E., Lichtarowicz-Krynska, E. J., Hindmarsh, P. C. // Arch. Dis. Child. 2001. Vol. 85. P. 26 – 28.
8. Charmandari, E., Brook, C. G., Hindmarsh, P. C. // Arch. Dis. Child. 2002. Vol. 86. P. 266 – 269.
9. Hughes, I. A. // Seminars in reproductive medicine. 2002. Vol. 20. № 3. P. 229 – 241.
10. Jansen, M., Wit, J. M., van den Brande J. L. // Acta Paediatr. Scand. 1981. Vol. 70. P. 229 – 233.
11. Jinno, K., Sakura, N., Nomura, S. et al. // Paediatr. Int. 2001. Vol. 43. P. 478 – 482.

12. Joint LW/ESRE CAH working Group. Consensus Statement on 21-hydroxylase deficiency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Pediatric Endocrinology. // *Horm.Res.* 2002. Vol. 58. P. 188 – 195.
13. Mullis, P. E., Hindmarsch, P. C., Brook, C. G. // *Eur. J. Pediatr.* 1990. Vol. 150. P. 22 – 25.
14. Nordenstrom, A., Thilen, A., Hagenfeldt, L. et al. // *Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 1505 – 1509.
15. Speiser, P. W., Agdere, L., Ueshiba, H. et al. // *New Engl. J. Med.* 1991. Vol. 324. P. 145 – 149.
16. Sperling, M. A. *Pediatric Endocrinology.* New York: Alan R.Liss, 2002. P. 385 – 438.
17. Tomlinson, J. W., Stewart, P. M. // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 15. P. 61 – 78.
18. Tomlinson, J. W., Draper, N., Mackie, J. et al. // *Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 57 – 62.
19. White, P. C., Speiser, P. W. // *Endocrine Reviews.* 2002. Vol. 16. № 2. P. 273 – 288.