

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

**А. В. СОЛНЦЕВА**

**ВРОЖДЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ  
КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ:  
ДЕФИЦИТ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2009

УДК 616.45-007.61-053.1/.2(075.8)  
ББК 57.33 я 73  
С 60

Рекомендовано Научно-методическим советом университета  
в качестве учебно-методического пособия 20.05.2009 г., протокол № 9

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. Т. В. Мохорт; канд. мед. наук, доц.  
В. В. Строгий

**Солнцева, А. В.**

С 60 Врожденная гиперплазия коры надпочечников у детей : дефицит 21-гидрокси-  
лазы : учеб.-метод. пособие / А. В. Солнцева. – Минск : БГМУ, 2009. – 22 с.

ISBN 978-985-528-050-8.

Обобщены современные взгляды на этиопатогенез, клинику, методы ранней диагностики и  
лечения наиболее часто встречающейся формы врожденной гиперплазии коры надпочечников у  
детей — дефицита 21-гидроксилазы.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов педиатрического факультета, врачей-интернов,  
клинических ординаторов.

УДК 616.45-007.61-053.1/.2(075.8)  
ББК 57.33 я 73

ISBN 978-985-528-050-8

© Оформление. Белорусский государственный  
медицинский университет, 2009

## Список сокращений

АКТГ — адrenoкoртикoтpoпный гoрмoн  
ВГКН — вpoжденная гипepплазия кoры надпoчечникoв  
ДГЭА — дегидpoэпиандрoстерoн  
ДОК — дезoкcикoртикoстерoн  
17 $\alpha$ -ОНП — 17 $\alpha$ -гидpoксипрoгестерoн  
3 $\beta$ -ГСД — 3 $\beta$ -гидpoкcистepoиддегидpoгеназа  
11 $\beta$ -ГСД — 11 $\beta$ -гидpoкcистepoиддегидpoгеназа  
ГД — гидpoксилаза

## Физиология надпочечников

Кора надпочечников является производной мезодермы и составляет 90 % железы. Кора имеет три зоны, которые продуцируют различные стероидные гормоны с разными регуляторными механизмами (табл. 1). Наружная (клубочковая) зона секретирует минералокортикоиды под контролем ренин-ангиотензиновой системы, средняя (пучковая) — кортизол под контролем АКТГ, внутренняя (сетчатая) — предшественников андрогенов: дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфатированное производное (ДГЭА-С).

Таблица 1

**Функциональное разделение на зоны коры надпочечников  
(по К. Л. Паркер, У. Е. Райни, 2008)**

Зона	Основная секреция	Механизм контроля
Клубочковая	Альдостерон (минералокортикоид)	Ренин-ангиотензин
Пучковая	Кортизол (глюкокортикоид)	АКТГ
Сетчатая	ДГЭА (предшественник андрогенов)	? (АКТГ)

Мозговой слой надпочечников имеет эктодермальное происхождение, синтезирует и секретирует катехоламины, в основном адреналин (80 %).

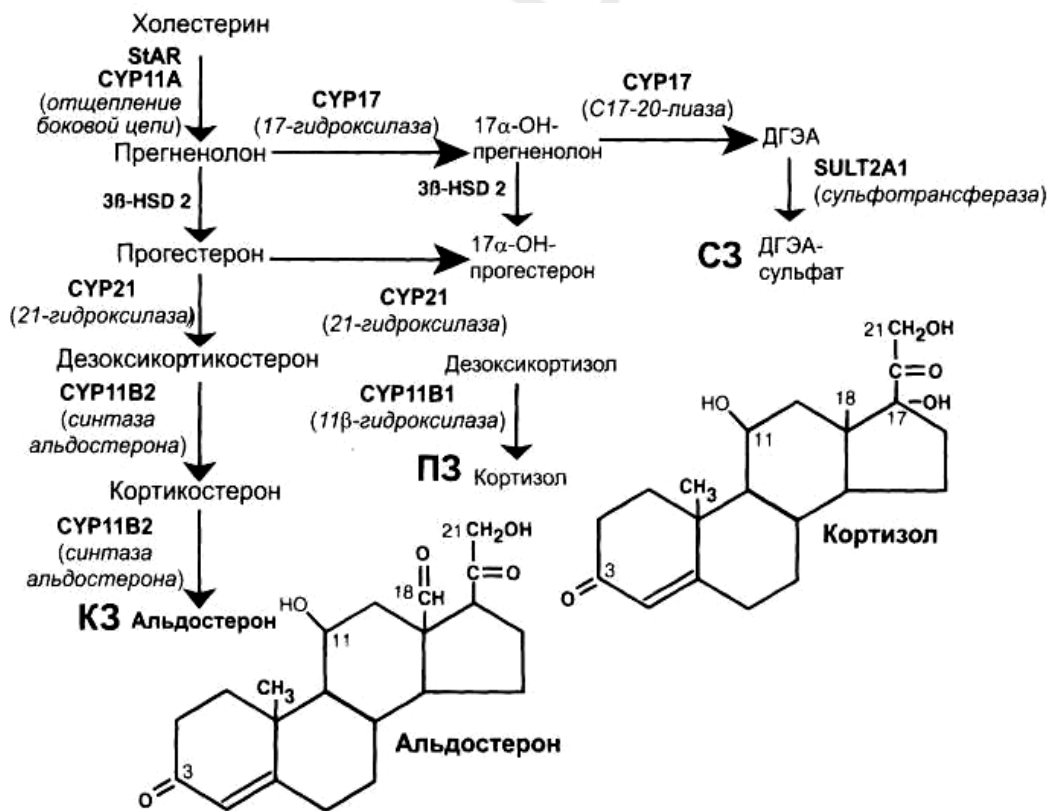
Единым субстратом для биосинтеза стероидных гормонов надпочечников является холестерин (рис. 1). Холестерин синтезируется в незначительном количестве в коре надпочечников из ацетил-коэнзима А. Преимущественно он поступает из крови через специальные рецепторы плазматической мембраны, которые связывают липопротеины низкой и высокой плотности. Связанный с липопротеинами холестерин попадает в клетку, эстерифицируется и хранится в цитоплазматических вакуолях. При стимуляции АКТГ усиливается превращение эфиров холестерина в свободный холестерин, который может вступать на путь стероидогенеза.

Основным условием биосинтеза стероидов является транспортировка холестерина от внешней к внутренней мембране митохондрий, где происходит отщепление его боковой цепи. Данный процесс осуществляется стероидогенным белком быстрой регуляции (StAR), синтез которого стимулируется в течение нескольких минут после воздействия АКТГ.

В синтезе кортикостероидных гормонов принимают участие несколько ферментных систем. Из них три первоначальных энзимных процесса являются общими для надпочечников и гонад и реализуются за счет ферментов 20,22-холестерол-десмолазы, 17-ГД, 17,20-лиазы и 3 $\beta$ -ГСД. Три ферментные системы, необходимые для конечного этапа биосинтеза кортизола и альдостерона (21-ГД, 11 $\beta$ -ГД и альдостерон-синтаза), имеются только в надпочечниках. Два энзима (5 $\alpha$ -редуктаза и ароматаза) действуют в гонадах и периферических тканях, превращая тестостерон в активную форму (дигидротестостерон) и синтезируя эстрогены.

Большинство ферментов являются членами цитохром P450-зависимой группы оксидаз, которые согласно принятой номенклатуре обозначаются «СУР» с последующей цифрой порядкового номера углерода в структуре стероида, где происходит данная ферментативная реакция.

Первой ступенью стероидогенеза является превращение холестерина под действием 20,22-холестерол-десмолазы в прегненолон, который последовательно подвергается метаболизму с образованием трех главных классов стероидов коры надпочечников (см. рис. 1).



*Рис. 1. Пути стероидогенеза в коре надпочечников:*  
ПЗ — пучковая зона, КЗ — клубочковая зона, СЗ — сетчатая зона  
(по К. Л. Паркер, У. Е. Райни, 2008)

В клубочковой зоне надпочечников для синтеза минералокортикоидов прегненолон превращается в прогестерон под воздействием  $3\beta$ -ГСД. Гидроксилирование в положении 21 (СYP21) прогестерона приводит к образованию дезоксикортикостерона (ДОК), являющегося прогормоном альдостерона. Под действием  $11\beta$ -ГД данное соединение превращается в кортикостерон, который последовательно подвергается 18-гидроксилированию и 18-оксилированию при участии альдостерон-синтетазы (СYP11B2) с образованием альдостерона.

В пучковой зоне коры надпочечников для синтеза глюкокортикоидов прегненолон под действием фермента СYP17 подвергается  $17\alpha$ -гидроксилированию, превращаясь в  $17\alpha$ -гидроксиpregненолон, из которого при участии  $3\beta$ -ГСД образуется  $17\alpha$ -ОНП. Последний при действии 21-ГД превращается в дезоксикортизол — предшественник кортизола, который синтезируется под влиянием фермента  $11\beta$ -ГД (СYP11B1).

В сетчатой зоне коры надпочечников и в гонадах для синтеза андрогенов прегненолон под действием энзима СYP17, имеющего кроме гидроксилазной и  $17,20$ -лиазную активность, превращается в  $17\alpha$ -гидроксиpregненолон. Далее  $17\alpha$ -гидроксиpregненолон трансформируется в ДГЭА, а  $17\alpha$ -ОНП — в андростендион. В гонадах андростендион под действием  $17\beta$ -ГСД превращается в тестостерон. В тканях яичников андрогены при участии ароматазы (СYP19) конвертируются в эстрогены (эстрадиол, эстрон).

#### **Генетические нарушения при дефиците 21-Гидроксилазы**

**Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН)** (шифр по МКБ-10 — E25.0; синонимы: адреногенитальный синдром, врожденная надпочечниковая гиперплазия, врожденная дисфункция коры надпочечников) объединяет группу моногенных аутосомно-рецессивных заболеваний, связанных с уменьшением или отсутствием активности ферментов, участвующих в синтезе кортизола, альдостерона и андрогенов.

В 90–95 % случаев адреногенитального синдрома наблюдается дефицит энзима 21-ГД. По данным неонатального скрининга, в разных странах частота встречаемости классической сольтеряющей формы заболевания варьируется от 1 : 10 000 до 1 : 15 000 детей.

Недостаточность 21-ГД обусловлена мутациями двух структурных генов. Один кодирует 21-гидроксилазу-В (21-ГД-В), второй (псевдоген) — гидроксилазу А (21-ГД-А). Оба гена локализованы на коротком плече 6-й хромосомы рядом с комплексом гистосовместимости HLA. 98 % нук-

леотидной последовательности генов 21-ГД-В и 21-ГД-А идентичны. Псевдоген содержит ряд мутаций, делающий невозможным процесс считывания информации на матричную РНК. Большинство изменений в рекомбинированном 21-ГД-В-подобном гене — это результат конверсий, при которых небольшие участки ДНК, имеющие одну или несколько повреждающих мутаций, переносятся с гена 21-ГД-А на 21-ГД-В.

В настоящее время описано более 50 мутаций при дефиците 21-ГД. Определены корреляции между генными нарушениями и характером клинических проявлений заболевания (табл. 2). Клиника недостаточности 21-ГД зависит от наличия гомозиготных или сочетанных гетерозиготных (компаудных) мутаций, при которых материнская и отцовская аллели содержат две разные мутации.

Таблица 2

**Взаимосвязь между клиническими формами дефицита 21-ГД и наиболее частыми мутациями (I. A. Hughes, 2002)**

Тип мутации	Экзон	Фенотип
Делеция	—	Сольтерьяющая форма
Arg 356 Trp	8	То же
Gln 318 stop	8	»
Intron 2 splice	2	»
Ile 172 Asn	4	Простая вирильная форма
Gly 110, 8nt	3	Сольтерьяющая форма

С выраженной сольтерьяющей формой дефицита 21-ГД связаны три мутации, полностью блокирующие синтез нормального белка. К этим мутациям относятся делеция гена 21-ГД-В или замена части активного гена на псевдоген, образование стоп-кодона в экзоне 8 (глутамин 318 → стоп-кодон) и делеция восьми пар нуклеотидов в экзоне 3. Последние две мутации составляют 4–7 и 3–10 % от всех мутаций соответственно.

Мутация во 2-м интроне составляет около 26 % от всех генных нарушений. Она выявляется при тяжелой сольтерьяющей и при простой вирильной формах ВГКН.

У больных с сольтерьяющей формой заболевания описаны кластер мутации с заменой Ile–Val–Glu–Met (235–238) на Asn–Glu–Glu–Lys и одиночная точечная замена аргинина (356) на триптофан. Часто в одной хромосоме регистрируются несколько мутаций.

Точечные мутации структурных генов 21-ГД (в позиции Ile 172 Asn, Pro 30 Leu, Val 281 Leu и др.) клинически характеризуются различной степенью вирилизации пациента с развитием классического варианта заболевания или его поздней формы.

Молекулярная диагностика дефицита 21-ГД позволяет подтвердить диагноз ВГКН при сомнительных результатах скрининга новорожденных, так как уровень 17-ОНП имеет значительные колебания в зависимости от

срока гестации, массы тела, перинатальной патологии. Определение генотипа при 21-гидроксилазной недостаточности имеет значение для повышения точности ранней пренатальной диагностики (и возможного пренатального лечения) и адекватного подбора дозы глюкокортикоидов, необходимых больному в периоде новорожденности и раннем детском возрасте.

### Биохимические нарушения при дефиците 21-гидроксилазы

При дефиците 21-ГД, в результате нарушения синтеза кортизола, повышается секреция АКТГ, что вызывает гиперплазию коры надпочечников с последующей избыточной продукцией стероидов-предшественников ферментативного блока (17-ОНП и прогестерона) и андрогенов, синтез которых не зависит от процесса 21-гидроксилирования (рис. 2). Кроме тестостерона увеличивается концентрация андростендиона, который обладает менее выраженным андрогенным действием, но способен метаболизироваться в тестостерон в периферических тканях.

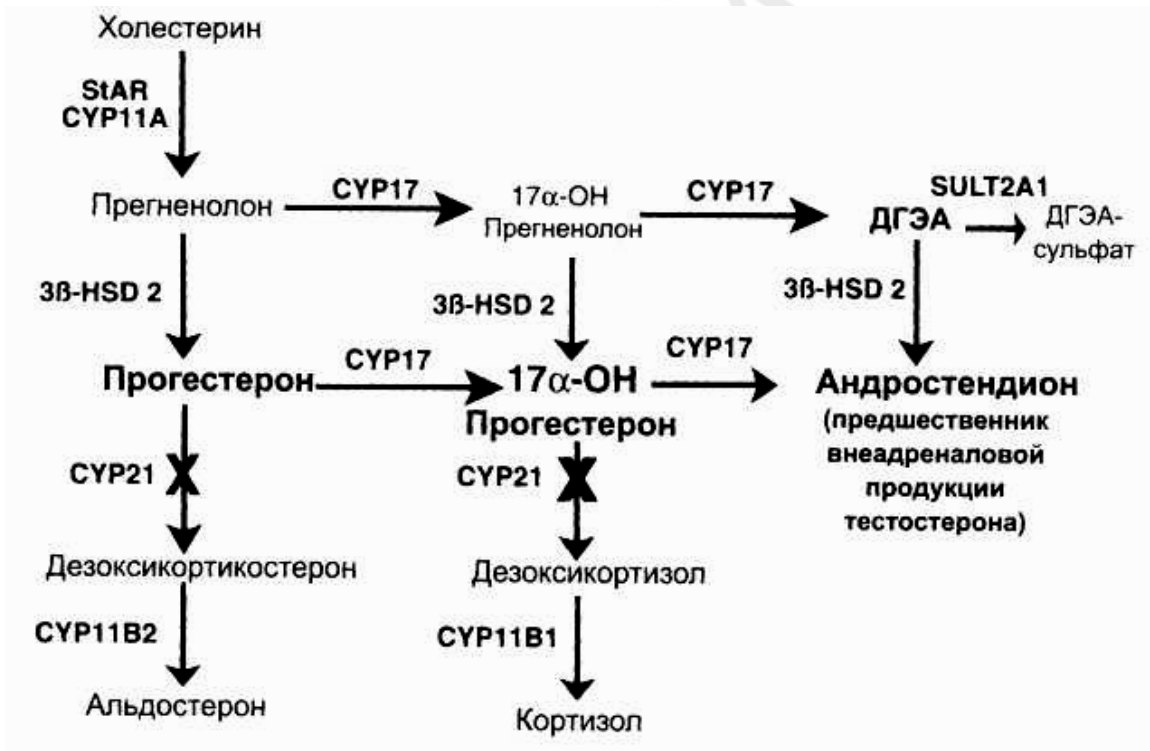


Рис. 2. Схема влияния дефицита 21-гидроксилазы на стероидогенез в надпочечниках (по К. Л. Паркер, У. Е. Райни, 2008)

Минералокортикоидная недостаточность, обусловленная уменьшением синтеза альдостерона и его предшественника ДОК, приводит к снижению реабсорбции натрия в почках, уменьшению концентрации натрия в сыворотке, росту почечной реабсорбции калия. Развивается сольтеряющий криз с гипонатриемией, гиперкалиемией, ацидозом. В ответ на недостаточную продукцию минералокортикоидов увеличивается рениновая ак-

тивность плазмы, повышается уровень ангиотензина-2. При частичном ферментативном дефекте 21-ГД избыточная продукция АКТГ имеет компенсаторный характер и приводит к повышению выработки минералокортикоидов.

### Классификация и клиника дефицита 21-гидроксилазы

В зависимости от степени выраженности минералокортикоидной недостаточности, сроков появления андрогенизации согласно классификации педиатрических эндокринологических диагнозов, принятой Европейской ассоциацией детских эндокринологов (ESPE, 2007), выделяют следующие формы дефицита 21-ГД:

- сольтеряющую;
- простую вирильную;
- неклассическую (позднюю).

**Вирильный синдром.** Девочки с классическим вариантом ВГКН подвергаются избыточному действию андрогенов уже в пренатальный период и рождаются с бисексуальными наружными половыми органами (табл. 3). Повышение концентрации андрогенов отмечается с 7 нед. гестации, а активная вирилизация плода начинается с 20–25 нед., когда АКТГ начинает влиять на эмбриональный надпочечник и синтезируется кортизол. При рождении у девочек отмечаются гипертрофия клитора, сращение мошоночного шва различной степени выраженности, формирование уrogenитального синуса (ложный женский гермафродитизм). В редких случаях внутриутробная андрогенизация настолько выражена, что наружные половые органы пациентки практически соответствуют мужским (5-я степень вирилизации по шкале Prader) (см. прил.).

Таблица 3

**Клинические формы ВГКН вследствие дефицита 21-ГД  
(по P. C. White, P. W. Speiser, 2002)**

Фенотип Пол	Формы дефицита 21-ГД					
	сольтеряющая		простая вирильная		неклассическая	
	мальчик	девочка	мальчик	девочка	мальчик	девочка
Возраст постановки диагноза	0–6 мес.	0–1 мес.	1,5–4 года	0 мес.–2 года	Постнатальный период, без возрастной очерченности	
Гениталии	Нормальные	Бисексуальные	Нормальные	Бисексуальные	Нормальные	± ↑ клитор
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)	



Фенотип	Формы дефицита 21-ГД					
	сольтеряющая		простая вирильная		неклассическая	
	мальчик	девочка	мальчик	девочка	мальчик	девочка
Тестостерон	Повышен в допубертате	Повышен	Повышен в допубертате	Повышен	± повышен в допубертате	± повышен
Частота	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)	

При ультразвуковом исследовании органов малого таза визуализируются внутренние гениталии (матка, фаллопиевы трубы и яичники). Отсутствие сонографического определения матки у новорожденной девочки не является достоверным диагностическим признаком и может отмечаться при загибе матки кзади.

Степень выраженности вирилизации у девочек связана с типом мутации генов 21-ГД-В и 21-ГД-А, индивидуальными различиями активности андрогеновых рецепторов и особенностями метаболизма стероидов-предшественников андрогенов.

У мальчиков повышенный внутриутробно уровень надпочечниковых андрогенов не имеет принципиального значения, так как собственные яички, начиная с 1–2-го триместра беременности, активно вырабатывают тестостерон. При рождении наружные половые органы сформированы соответственно генетическому полу пациента (см. табл. 3). В ряде случаев наблюдается небольшое увеличение полового члена, вторичная пигментация мошонки и сосков вследствие повышенной секреции меланоцитостимулирующего гормона.

В постнатальном периоде при несвоевременном установлении диагноза (вирильная форма) 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 вульгарис, формируется маскулинное телосложение. В первые годы жизни наблюдается ускорение темпов физического развития, больные опережают сверстников в линейном росте. Но вследствие преждевременной костной дифференцировки эпифизарные зоны роста закрываются к 9–10 годам, что приводит к последующей выраженной низкорослости ребенка. Окончательный рост больных с адреногенитальным синдромом ниже генетических показателей на 1–2 стандартных отклонения.

Истинный пубертат у детей обоего пола, получающих неадекватное лечение, наступает поздно. Степень увеличения молочных желез у дево-

чек — 2 (по Tanner), отмечаются нарушения менструального цикла (олигоменорея, аменорея) вследствие избыточного уровня андрогенов надпочечников и подавления циклической секреции гонадотропных гормонов. Яичники гипоплазированы, с признаками поликистоза. Регулярный менструальный цикл и нормальная репродуктивная функция возможны только на фоне компенсации заболевания при правильно подобранном лечении. У мальчиков гонадная функция более сохранна, могут наблюдаться гипоплазия яичек и нарушения сперматогенеза (олиго/азооспермия).

**Синдром потери соли.** У 70–75 % детей при полной потере активности фермента 21-ГД в периоде новорожденности наблюдается сочетание глюкокортикоидной и минералокортикоидной недостаточности с развитием сольтеряющей формы заболевания. Она проявляется ургентным состоянием — сольтеряющим кризом. После 2–3-й нед. жизни появляются неспецифические симптомы заболевания: вялое сосание, частые срыгивания и рвота, диарея, потеря массы тела. Прогрессирующее нарастание электролитного дисбаланса приводит к развитию гипонатриемической дегидратации, гиперкалиемии, метаболическому ацидозу и кардиогенному шоку. Данные клинико-биохимические нарушения наблюдаются при многих состояниях периода новорожденности, затрудняют диагностический поиск и часто приводят к ошибочному диагнозу у мальчиков с классической сольтеряющей формой ВГКН. Причины сольтеряющего синдрома у новорожденных (по С. L. Acerini, I. A. Hugnes, 1999):

1. Гастроинтестинальные потери:
  - гастроэнтерит;
  - пилоростеноз.
2. Ренальные потери:
  - недоношенность;
  - острый пиелонефрит;
  - почечная дисплазия.
3. Патология надпочечников:
  - врожденная гипоплазия надпочечников;
  - ВГКН;
  - врожденный гипоальдостеронизм;
  - псевдогипоальдостеронизм.

Без своевременной адекватной заместительной гормональной терапии дети погибают при явлении острой надпочечниковой недостаточности.

**Неклассическая форма** представляет «мягкий» вариант проявления 21-гидроксилазного дефицита и является одним из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных нарушений в ряде этнических групп. Высокая степень встречаемости поздней формы адреногенитального синдрома отмечена у евреев Ашкенази (1 : 27); среди испанской (1 : 53), югославской (1 : 63), итальянской (1 : 333) популяций и 1 : 1000 — у других пред-

ставителей европеоидной расы, 40 % которых были англосаксонского происхождения.

Особенностью манифестации данного варианта заболевания является постнатальная андрогенизация разной степени выраженности без четкой очерченности возрастного периода. Для детей разных полов допубертатного возраста характерно небольшое ускорение скорости роста, опережение костного возраста, преждевременное адренархе (пубархе) и акне. У девочек могут наблюдаться гипертрофия клитора и высокая задняя спайка промежности, у мальчиков — рост полового члена без увеличения объема яичек. В пубертатном и постпубертатном возрасте андрогенизация клинически проявляется гирсутизмом, нарушениями функции репродуктивной системы (синдромом поликистозных яичников, нерегулярным менструальным циклом, бесплодием и невынашиванием беременности). Многие пациенты имеют бессимптомное течение заболевания.

### Диагностика дефицита 21-гидроксилазы

*Лабораторное подтверждение дефицита 21-ГД у новорожденных* основано на определении повышенных уровней патогенетического маркера заболевания — 17-ОНП. Показатель 17-ОНП (>300 нмоль/л) при классических формах ВГКН примерно в 100 раз превышает нормальные показатели (<3 нмоль/л) для гестационного возраста и массы тела ребенка (рис. 3).

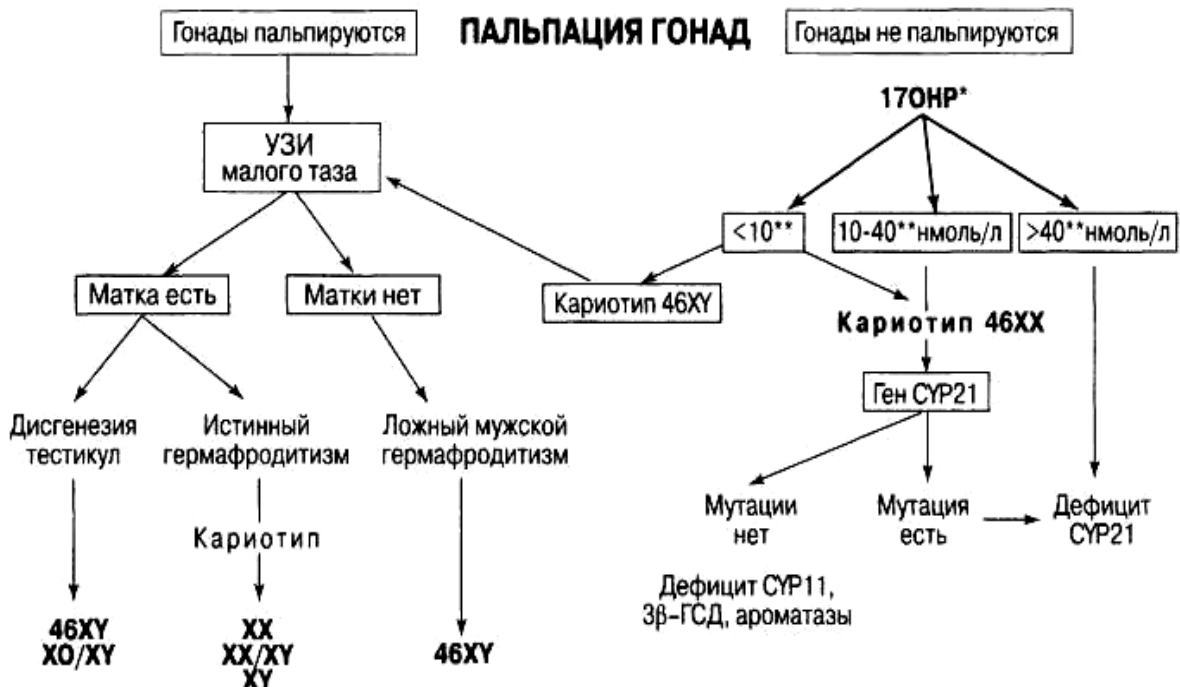


Рис. 3. Алгоритм диагностики различных форм гермафродитизма у новорожденного с бисексуальным строением наружных гениталий (В. А. Петеркова и др., 2003)

У недоношенных и детей с родовыми травмами или рожденных с низким весом при нормальных сроках гестации концентрации 17-ОНП могут быть повышенными при отсутствии недостаточности 21-ГД. В этих случаях рекомендуется повторное определение с интервалом в 5–7 дней. Снижение уровней 17-ОНП в динамике позволяет исключить 21-гидроксилазную недостаточность. Гормональная лаборатория должна иметь собственные нормативные стандарты уровней 17-ОНП для новорожденных в зависимости от массы тела, срока гестации, что позволяет уменьшить число ложноположительных результатов при диагностике ВГКН.

Все новорожденные с фенотипическим мужским полом и не пальпируемыми в мошонке и по ходу паховых каналов яичками, дети с бисексуальным строением гениталий подлежат обследованию для исключения ложного женского гермафродитизма с обязательным кариотипированием (см. рис. 3). Исключение дефицита 21-ГД обязательно для всех мальчиков с синдромом потери соли.

Одной из распространенных причин бисексуального строения гениталий в неонатальном периоде является ВГКН, обусловленная дефицитом 21-ГД. Кариотип 46XX при гермафродитных наружных половых органах, повышенный уровень 17-ОНП для данных сроков гестации и массы тела ребенка (более 300 нмоль/л для доношенных новорожденных), наличие матки при ультразвуковом исследовании с 95%-ной вероятностью свидетельствуют о 21-гидроксилазной недостаточности у девочек.

У мальчиков с классическим дефицитом 21-ГД отрывными диагностическими признаками являются наличие сольтеряющего компонента и отсутствие адекватного увеличения массы тела. Простая вирильная форма заболевания у них диагностируется только к 4–5 годам при появлении признаков преждевременного полового развития.

Классическая сольтеряющая форма ВГКН не проявляется в первые дни жизни ребенка. Дифференциальный диагноз с простой вирильной формой заболевания проводится на основании мониторинга сывороточных или плазменных уровней электролитов, активности ренина плазмы и результатов молекулярного анализа генов 21-ГД.

Гормональные критерии **диагностики** ферментативных нарушений при **неклассической форме ВГКН** предложены М. New с соавторами (1983). Дифференциальная диагностика форм гиперандрогении (неклассическая форма ВГКН и овариальные варианты истинной гиперандрогении) основана на выявлении повышенных значений 17-ОНП при проведении пробы с АКТГ. Проба выполняется в фолликулярную фазу менструального цикла. При поздних нарушениях надпочечникового стероидогенеза характерно увеличение базального и стимулированного уровней 17-ОНП более чем на 2 сигмальных отклонения от нормальных показателей. Пациенты, у которых стимулированные уровни 17-ОНП превышают более чем

на 2 сигмы показатели контроля, но ниже значений 17-ОНП при неклассическом варианте заболевания, относятся к категории гетерозиготного носительства.

**Неонатальный скрининг дефицита 21-ГД.** В настоящее время программы неонатального скрининга на ВГКН внедрены во многих странах (США, Франции, Германии, Италии, Швейцарии, Японии, Швеции, Индии и др.). В 2002 г. рабочая группа Европейского общества детских эндокринологов (ESPE) опубликовала Консенсус с рекомендациями по процедуре скрининга.

Процедура неонатального скрининга на ВГКН включает:

- сбор образцов крови у новорожденных (на 2-е – 3-и сут жизни);
- быстрый, надежный и относительно дешевый метод определения 17-ОНП;
- оптимальный выбор критериев диагностики заболевания (исключение ложноотрицательных проб и минимизация ложноположительных);
- наличие своевременной системы передачи информации о положительных случаях ВГКН;
- раннее назначение заместительной гормональной терапии до развития сольтеряющего криза.

Эффективность скрининга новорожденных на ВГКН заключается в возможности более раннего выявления заболевания, правильного выбора половой принадлежности и регистрации паспортного пола, предотвращения развития острого надпочечникового криза, летальности. Скрининг — это единственно возможный метод доклинической диагностики вирусной формы заболевания.

Основа скрининга — исследование уровня 17-ОНП в капиллярной крови из пятки новорожденного. Большинство стран используют флюороиммунометрический метод определения 17-ОНП с помощью стандартных наборов (Defia Neonatal 17-ОНП, Wallac, Финляндия). Алгоритм проведения скрининга новорожденных на ВГКН представлен на рис. 4.

Одна из проблем неонатального скрининга — высокая частота ложноположительных результатов, особенно у недоношенных детей и детей с тяжелыми соматическими заболеваниями. Это связано с особенностями надпочечникового стероидогенеза в соответствии с гестационным возрастом ребенка, незрелостью оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники».

Для уменьшения количества ложноположительных результатов в некоторых странах включен второй этап скрининга — дополнительное исследование гена 21-ГД у пациентов с положительным результатом гормонального исследования. Выявление конкретных мутантных аллелей помогает подтвердить диагноз и дифференцировать форму заболевания, свидетельствует о необходимости начала терапии.

Проблемой, сдерживающей широкое внедрение молекулярной диагностики адреногенитального синдрома, в частности в качестве второго этапа неонатального скрининга, является относительная длительность проведения генетического анализа, его стоимость. Эффективность аллель-специфической полимеразной цепной реакции — быстрого поиска часто встречающихся мутаций — составляет 90 %. В остальных случаях требуется секвенирование гена, что является длительным и дорогостоящим процессом.

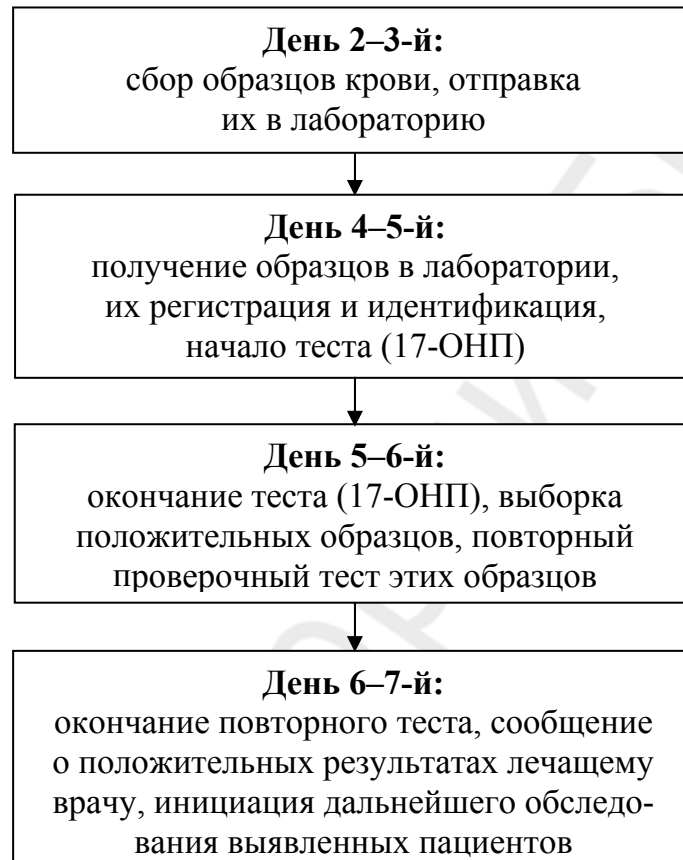


Рис. 4. Алгоритм проведения неонатального скрининга на ВГКН у детей

Идеальным методом уточняющей диагностики является анализ стероидного спектра методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Количественная оценка 17-ОНП в сочетании с кортизолом и андростендионом позволяет четко дифференцировать ферментативный дефект.

### Лечение

**Заместительная терапия глюкокортикоидами.** Для всех детей с классическими проявлениями 21-гидроксилазного дефицита и пациентов с неклассической формой заболевания при прогрессировании симптомов гиперандрогении (ускорение костного возраста, ведущее к ухудшению

окончательного ростового прогноза, выраженный гирсутизм, нарушение менструального цикла, бесплодие) основным методом лечения является назначение глюкокортикоидов.

Цель заместительной терапии при ВГКН в детском возрасте заключается не в имитации физиологической секреции, 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.

В периоде новорожденности и раннем детском возрасте препаратом выбора является гидрокортизон (табл. 4) — глюкокортикоид, который *in vivo* быстро превращается в активный кортизол. Обычно лечение гидрокортизоном начинают с ударной стартовой дозы — 50–100 мг внутривенно (до 400 мг/м<sup>2</sup>/сут) — что обусловлено высокой скоростью секреции кортизола в данный возрастной период, а затем назначают прием таблетированных форм препарата. Необходимо избегать длительного применения высоких доз глюкокортикоидов у новорожденных и детей раннего возраста (более 25 мг/м<sup>2</sup>/сут) вследствие отрицательного влияния на процессы линейного роста, развития ожирения и других проявлений синдрома Иценко–Кушинга.

Таблица 4

**Сравнительная характеристика биологической активности препаратов кортикостероидов**

Препарат	Время биоактивности, ч	Сравнительная активность			
		глюкокортикоидная	минералокортикоидная	АКТГ-подавляющая	рост-подавляющая
Гидрокортизон	8	1	1	+	1
Кортизона ацетат	8	0,8	0,8	+	0,8
Преднизолон	18	4	0,5	++	5
Дексаметазон	36	30	0,05	+++	80
Кортинефф	18	15	150	—	—

Типичная стартовая доза гидрокортизона для новорожденных и детей до 2 лет при приеме внутрь составляет 15–20 мг/м<sup>2</sup>/сут, для более старших пациентов она снижается до 10–15 мг/м<sup>2</sup>/сут (0,6 мг/кг/сут). Препарат назначается 2–3 раза в день в равных дозах.

При проведении глюкокортикоидной терапии у детей с ВГКН учитываются повышение биодоступности гидрокортизона в вечерние часы и более высокие физиологические сывороточные концентрации кортизола утром. На биодоступность гидрокортизона оказывают влияние следующие факторы: степень абсорбции, период полужизни, возрастные и половые

изменения, клиренс кортизола. Более медленный клиренс гидрокортизона и как следствие — более высокая биодоступность препарата после вечернего приема объясняют нецелесообразность увеличения суточной дозы вечером.

Кратковременное действие гидрокортизона минимизирует отрицательное влияние глюкокортикоидов, обладающих пролонгированным действием (преднизолон, дексаметазон), на ростовые процессы (см. табл. 4). Однократный суточный прием короткодействующих глюкокортикоидов является неэффективным для адекватного подавления гиперсекреции АКТГ при 21-гидроксилазной недостаточности.

До недавнего времени в педиатрической практике для заместительной глюкокортикоидной терапии активно применялся кортизона ацетат. Данный стероид приобретает биологическую активность только после превращения в активный кортизол под действием печеночного фермента 11 $\beta$ -ГСД типа 1. В некоторых случаях данный механизм имеет функциональный или частичный дефект, особенно в первые месяцы постнатальной жизни ребенка, или большую индивидуальную изменчивость, что снижает фармакологический эффект использования препарата. В связи с этим применение кортизона ацетата в педиатрической практике для лечения пациентов с дефицитом 21-ГД 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.

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.

У детей с зонами роста, близкими к закрытию, используют глюкокортикоиды длительного действия, имеющие выраженный АКТГ-подавляющий эффект (преднизолон или дексаметазон) (см. табл. 4). Доза преднизолона составляет 2–4 мг/м<sup>2</sup>/сут (средняя суточная доза — 5–7,5 мг), при этом  $\frac{1}{3}$  дозы препарата назначается утром,  $\frac{2}{3}$  дозы — перед сном. Суточная доза дексаметазона — 0,25–0,35 мг/м<sup>2</sup> (средняя суточная доза — 0,25–0,5 мг) дается однократно в вечерние часы. У подростков с адреналовой гиперплазией в тестикулах на фоне дефицита 21-ГД необходима более высокая дозировка дексаметазона для супрессии АКТГ.

Применение глюкокортикоидов длительного действия, особенно в раннем возрасте, может быть причиной развития ятрогенного синдрома Иценко–Кушинга, для которого характерно снижение скорости роста ребенка, развитие ожирения, артериальной гипертензии, появление пигментированных стрий и остеопении/остеопороза.



Титрование дозы глюкокортикоидов проводится под контролем сывороточных концентраций 17-ОНП и андростендиона. 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. 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, т. е. непосредственно перед вечерним приемом глюкокортикоидов. Детям с дефицитом 21-ГД 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-ГД в детском возрасте являются отсутствие жалоб и клинических проявлений глюкокортикоидной недостаточности (не прогрессирует андрогенизация, нормализуются скорость роста, костный возраст, отмечается удовлетворительная метаболическая компенсация по уровням 17-ОНП).

**Применение минералокортикоидов.** Всем пациентам с сольтеряющей формой ВГКН с момента установления диагноза в периоде новорожденности назначается и минералокортикоид — флюдрокортизона ацетат. Обычно суточная доза препарата у детей первого года жизни составляет 0,1–0,3 мг (до 0,4 мг) в зависимости от уровня электролитов. Многие специалисты рекомендуют дополнительно давать ребенку грудного возраста раствор поваренной соли (1–3 г/сут или 0,3 г/кг массы тела; по  $\frac{1}{5}$  ч. л. поваренной соли, растворенной в смеси). У старших детей потребность в минералокортикоидах снижается до 0,05–0,15 мг/сут с последующей отменой препаратов.

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.

**Заместительная гормональная терапия при стрессовых состояниях.** На фоне препаратов, ускоряющих метаболизм глюкокортикоидов (фенитоин, барбитураты, рифампицин и др.), рекомендуется увеличение поддерживающей дозы гормонов. На фоне умеренных стрессов (спортивные соревнования) или при легких формах интеркуррентных заболеваний, протекающих без лихорадки, суточную дозу глюкокортикоидов следует повышать в 2–3 раза. При тяжелых формах, сопровождающихся выраженной гипертермией ( $>38,5$  °C), кроме увеличения поддерживающей дозы глюкокортикоидов, необходим перевод больного ребенка на парантеральный прием гидрокортизона. На фоне тяжелых травм или оперативных

вмешательств используется базисно-болюсный режим введения гидрокортизона из расчета 50 мг/м<sup>2</sup>/сут внутримышечно и 100 мг/м<sup>2</sup>/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 мин 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.

**Терапия неклассических форм.** Глюкокортикоидную терапию при неклассических формах 21-гидроксилазного дефицита проводят только при прогрессировании симптомов гиперандрогении препаратами глюкокортикоидного ряда. В детском возрасте показанием к назначению терапии является ускорение костного возраста, ухудшающего ростовой прогноз. У девушек и молодых женщин глюкокортикоиды применяются при прогрессирующем гирсутизме, нарушении менструального цикла, бесплодии. Доза препарата подбирается индивидуально под контролем уровней 17-ОНП и тестостерона, которые следует поддерживать на верхней границе нормы диагностического набора. Не увеличивается доза глюкокортикоидов при urgentных и стрессовых состояниях. Заместительной терапии минералокортикоидами не требуется.

**Хирургическая коррекция наружных гениталий у девочек.** Проводится девочкам с признаками внутриутробной вирилизации в специализированных клиниках (Республиканский детский урологический центр). Цель коррекции — соответствие наружных гениталий избранному (женскому) полу, ликвидация возможных анатомических препятствий, затрудняющих отток мочи, создание условий для нормальной репродуктивной функции.

Оперативное вмешательство — резекция гипертрофированного клитора и рассечение урогенитального синуса — выполняется в течение 1–2-го года жизни ребенка. Резекция клитора должна быть выполнена с применением щадящих методик, сохраняющих нейроваскуляризацию головки клитора и окружающих его препурциальных складок. В пубертатном возрасте при необходимости проводят повторное хирургическое вмешательство для формирования входа во влагалище — интроитопластика, кольподилатация.

## Литература

1. *Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей* / В. А. Петеркова [и др.]. М., 2003. С. 19–44.
2. *Дедов, И. И. Половое развитие детей : норма и патология* / И. И. Дедов, Т. В. Семичева, В. А. Петеркова. М., 2002. 232 с.
3. *Клиническая фармакология* / под ред. А. Г. Гилман. М., 2006. С. 1269–1280.
4. *Молекулярная эндокринология* / под ред. Б. Д. Вайнтрауба. М., 2003. С. 440–458.
5. *Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ* / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М., 2006. 1080 с.
6. *Joint LW/ESRE SAN 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.
7. *Ranke, M. B. Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents* / M. B. Ranke. Leipzig : Heidelberg, 1996. 448 p.
8. *Sperling, M. A. Pediatric Endocrinology* / M. A. Sperling. New York : Alan R. Liss, 2002. 796 p.

Степени вирилизации по шкале Prader (рис.):

- 0-я — вирилизация отсутствует: нормальные наружные половые органы по женскому типу;
- 1-я — гипертрофия клитора и нормальный вход во влагалище;
- 2-я — гипертрофия клитора и частичное сращение больших половых губ (высокая задняя спайка);
- 3-я — гипертрофия клитора с формированием его головки, сращение половых губ с образованием уrogenитального синуса (единого мочепоолового отверстия у основания клитора);
- 4-я и 5-я — гипертрофированный клитор похож на нормальный половой член, имеются его искривления (фиксация к промежности), уrogenитальный синус открывается на стволе или головке полового члена (пинеальная уретра).

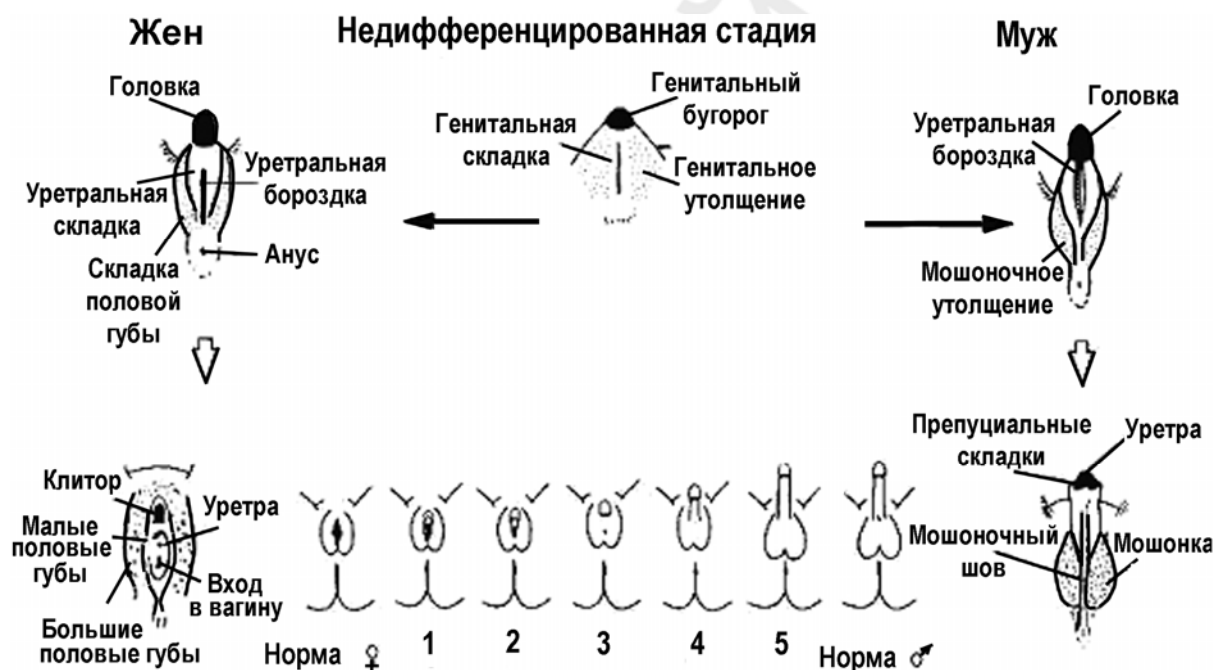


Рис. Шкала вирилизации по Prader

## Оглавление

Список сокращений.....	3
Физиология надпочечников.....	3
Генетические нарушения при дефиците 21-гидроксилазы.....	5
Биохимические нарушения при дефиците 21-гидроксилазы.....	7
Классификация и клиника дефицита 21-гидроксилазы.....	8
Диагностика дефицита 21-гидроксилазы.....	11
Лечение.....	14
Литература.....	19
Приложение.....	20

Учебное издание

Солнцева Анжелика Викторовна

# **ВРОЖДЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ: ДЕФИЦИТ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало  
Редактор Н. В. Тишевич  
Компьютерная верстка О. Н. Быховцевой

Подписано в печать 21.05.09. Формат 60 × 84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».  
Печать офсетная. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,02. Тираж 99 экз. Заказ 644.

Издатель и полиграфическое исполнение:  
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».  
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.  
ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.