

А. В. СОЛНЦЕВА

ГИПЕРКОРТИЦИЗМ У ДЕТЕЙ

Минск БГМУ 2020

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

А. В. СОЛНЦЕВА

ГИПЕРКОРТИЦИЗМ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2020

УДК 616.453-053.2(075.8)

ББК 57.33я73

С60

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 20.03.2020 г., протокол № 7

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

Солнцева, А. В.

С60 Гиперкортицизм у детей : учебно-методическое пособие / А. В. Солнцева. – Минск : БГМУ, 2020. – 19 с.

ISBN 978-985-21-0596-5.

Обобщены современные аспекты этиопатогенеза, классификации, клинических проявлений, диагностики гиперкортицизма у детей.

Предназначено для студентов 5-6-го курсов педиатрического факультета по дисциплине «Педиатрия», может быть использовано врачами-интернами.

УДК 616.453-053.2(075.8)

ББК 57.33я73

ISBN 978-985-21-0596-5

© Солнцева А. В., 2020

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2020

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГК — гиперкортицизм
АКТГ — адренкортикотропный гормон
БИК — болезнь Иценко–Кушинга
КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон
КВ — костный возраст
ДГЭА — дигидроэпиандростерон
SDS (Standard Deviation Score) — коэффициент стандартного отклонения
ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны
МПК — минеральная плотность кости
РТ — радиотерапия

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 6 ч.

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

Цель занятия: научиться диагностировать разные формы ГК, проводить обследование, лечение, реабилитацию пациентов.

Задачи занятия:

1. Изучить:

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

2. Научиться:

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

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;
- 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 глюкокортикоидов?

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Дайте определение понятию «гиперкортицизм» и «болезнь Иценко–Кушинга» в детском возрасте.
2. Раскройте основные моменты этиологии и патогенеза АКТГ-зависимого ГК и АКТГ-независимого ГК. Какая этиологическая форма заболевания наиболее распространена у детей?
3. Назовите этиологическую классификацию ГК.
4. Перечислите основные клинические проявления ГК в детском возрасте.
5. Назовите основные методы диагностики ГК.
6. Укажите диагностические (лабораторные) критерии ГК.
7. Перечислите дополнительные методы диагностики при осложнениях ГК.
8. Назовите основные осложнения и коморбидные состояния при болезни Иценко–Кушинга в детском возрасте. Укажите прогноз заболевания.
9. Перечислите методы терапии ГК в детском возрасте.
10. Укажите особенности мониторинга послеоперационных пациентов с болезнью Иценко–Кушинга в детском возрасте.

Задания для самостоятельной работы. В процессе изучения данной дисциплины необходимо ознакомиться с разделом «Заболевания надпочечников» основного рекомендуемого учебника «Эндокринология» (Т. В. Мохорт, З. В. Забаровской, А. П. Шепелькевич). После этого следует изучить материал, представленный в данном учебно-методическом пособии, ответить на контрольные вопросы к занятию, решить предлагающиеся 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.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

Гиперкортицизм (синдром Иценко–Кушинга) включает в себя группу заболеваний различного генеза, для которых характерно длительное воздействие на организм избыточного количества глюкокортикоидов. Наиболее часто ГК развивается на фоне приема глюкокортикоидных препаратов (*экзогенный гиперкортицизм*). Эндогенный ГК у детей встречается редко. Одной из его основных причин в детском возрасте является *БИК*.

Болезнь Иценко–Кушинга (МКБ-10: E24.0 Болезнь Иценко-Кушинга гипофизарного происхождения, АКТГ-зависимый ГК, центральный гиперкортицизм) — это нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией АКТГ опухолью гипофиза и глюкокортикоидных гормонов корой надпочечников.

Заболеваемость ГК составляет 2–5 случаев на 1 миллион человек в год, из них 10 % приходится на детский возраст. Главными клиническими проявлениями ГК у детей являются задержка роста и прогрессирующий набор массы тела, поэтому пациенты, имеющие сочетание этих симптомов, должны быть обследованы для исключения синдрома Кушинга. Совершенствование методов диагностики и хирургического лечения, регулярный клинический и гормональный мониторинг в послеоперационном периоде, своевременное назначение заместительной терапии при развитии гипопитуитаризма у детей с БИК способствуют достижению стойкой ремиссии заболевания, улучшают ростовой прогноз, обеспечивают нормальное половое созревание и фертильность, помогают достижению высокого качества жизни.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют следующие виды ГК:

1. Патологический ГК (наличие несоответствующего потребностям организма постоянно высокого уровня кортикостероидов эндогенного или экзогенного происхождения).

1) эндогенный ГК:

- а) АКТГ-зависимый ГК:
 - БИК (центральный ГК);
 - АКТГ-эктопированный синдром (опухоли бронхов, поджелудочной железы, тимуса, печени, яичников, секретирующие АКТГ или КРГ).

б) АКТГ-независимый ГК:
– кортикостерома (синдром Иценко–Кушинга, или периферический ГК);
– макронодулярная гиперплазия коры надпочечников;
– микронодулярная гиперплазия коры надпочечников (синдром Карнея).

2) *экзогенный (ятрогенный, медикаментозный) ГК* — развившийся в результате длительной терапии глюкокортикоидами.

2. Физиологический и функциональный ГК — избыток глюкокортикоидов носит либо временный характер, либо связан с нарушениями обмена гормонов и адаптацией организма к патологическим процессам, но при этом *всегда сохранен суточный ритм секреции глюкокортикоидов.*

1) *физиологический ГК* (во время беременности).

2) *функциональный ГК*, который развивается на фоне:

- гипоталамического синдрома пубертатного периода;
- ожирения;
- сахарного диабета, заболеваний печени;
- алкоголизма.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Гиперфункция коры надпочечников бывает **АКТГ-зависимой и АКТГ-независимой**. У детей младше 7 лет в структуре причин ГК преобладают АКТГ-независимые формы синдрома Кушинга: аденома, карцинома, узелковая гиперплазия коры надпочечников, синдром Мак-Кьюна–Олбрайта. У пациентов старше 7 лет на первый план выходят АКТГ-секретирующие опухоли гипофиза (75 % случаев заболевания). В допубертатном возрасте частота встречаемости БИК у мальчиков в 1,5–2 раза выше, чем у девочек.

Эктопическая секреция АКТГ (при карциноидных опухолях бронхов, тимуса, медулярном раке щитовидной железы, феохромоцитоме, мелко-клеточном раке легких) составляет не более 1 % случаев ГК у детей. В основе лежит повышение экспрессии гена синтеза АКТГ или КРГ с развитием опухоли внегипофизарной локализации, которая автономно секретирует АКТГ- или КРГ-подобные пептиды.

БИК обусловлен нерегулярной и избыточной секрецией КРГ и АКТГ, а также нарушением реакции гипоталамуса на тормозящее влияние надпочечниковых глюкокортикоидов и АКТГ, сопровождается последующей двухсторонней (реже односторонней) гиперплазией и гиперфункцией надпочечников.

Выделяют **экзогенные и эндогенные факторы риска развития БИК**. К *экзогенным факторам* относят травматическое поражение головного моз-

га, стрессы, нейроинфекции; к *эндогенным* — пубертат, беременность, роды, лактацию, климакс. Эти факторы могут вызывать нарушение механизма регуляции в системе «гипофиз – гипоталамус» со снижением уровня дофамина и повышением серотонина в гипоталамусе. Это приводит к увеличению стимуляции АКТГ гипофизом с последующим ростом секреции глюкокортикоидов клетками пучковой зоны коры надпочечников. В меньшей степени АКТГ стимулирует выработку минералокортикоидов (клубочковая зона коры надпочечников) и половых стероидов (сетчатая зона коры надпочечников). Избыточная продукция глюкокортикоидов по закону обратной связи должна оказывать тормозящее влияние на выработку АКТГ гипофизом и КРГ — гипоталамусом. Но система «гипоталамус – гипофиз» становится нечувствительной к тормозящему влиянию глюкокортикоидов, что ведет к дальнейшей гиперпродукции глюкокортикоидов, минералокортикоидов и половых стероидов. Длительная стимуляция АКТГ связана с развитием АКТГ-продуцирующего аденома гипофиза или диффузной гиперплазией кортикотропных клеток (гипоталамо-гипофизарная дисфункция). Патологический процесс сопровождается гиперплазией (узелковой или диффузной) коры надпочечников с развитием клинической картины заболевания, обусловленной избытком глюкокортикоидов, минералокортикоидов, половых стероидов.

Значительно реже в детском возрасте ГК является следствием **АКТГ-независимой автономной продукции стероидных гормонов** корой надпочечников при развитии в ней первичного автономного образования (опухоли или макроузелковой гиперплазии). Повышенный уровень глюкокортикоидов вызывает торможение продукции КРГ гипоталамусом и АКТГ — гипофизом. В результате блокады обратной связи надпочечники перестают получать адекватную центральную стимуляцию, неизмененный надпочечник снижает свою функцию и гипоплазируется. Сохраняется только активность автономно функционирующей ткани, что приводит к одностороннему увеличению надпочечника, сопровождающемуся его гиперфункцией и развитием клинической картины ГК.

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА

Главными **клиническими проявлениями БИК** в детском возрасте являются задержка роста и прогрессирующий набор массы тела. Несмотря на то что у большинства пациентов с ГК ожирение сопровождается характерными изменениями внешности, родители и педиатры часто не связывают наблюдаемые симптомы с заболеванием. От появления первых признаков болезни до постановки диагноза в среднем проходит $2,5 \pm 1,7$ лет.

Ожирение. При синдроме Кушинга отмечается перераспределение жировой ткани по абдоминальному типу. Характерно ее отложение на животе и груди, в височных ямках и щеках («лунообразное лицо»), формирование жировых подушек над ключицами и в области VII шейного позвонка. У детей ожирение на фоне БИК имеет более равномерный характер, при этом увеличивается масса висцерального и подкожного жира.

Скорость роста и костный возраст. Задержка роста — один из наиболее значимых и ранних признаков гиперпродукции кортизола в детском возрасте и может предшествовать появлению других симптомов заболевания. Глюкокортикоиды подавляют рост посредством следующих механизмов:

- увеличивают секрецию соматостатина гипоталамусом и снижают продукцию гормона роста;
- уменьшают экспрессию рецепторов к соматотропину и выработку инсулиноподобного фактора роста-1;
- обладают прямым действием на эпифизарные зоны роста (ингибируют пролиферацию хондроцитов, синтез коллагена и сульфатирование гликозаминогликанов хрящевой ткани).

Для пациентов с БИК наряду со снижением скорости роста характерна задержка костного созревания. Отставание КВ при длительном воздействии высоких уровней глюкокортикоидов обусловлено несколькими факторами:

- сниженной секрецией соматотропного гормона;
- резистентностью к гормону роста вследствие уменьшения экспрессии рецепторов гормона роста в хондроцитах и соматотропин-связывающего белка, повышения уровня циркулирующих ингибиторов инсулиноподобного фактора роста-1;
- дефицитом половых стероидов при задержке полового развития;
- подавлением продукции сосудистого эндотелиального фактора, что ведет к нарушению формирования сосудистой сети в хрящевой пластинке роста и замедлению эндохондральной оссификации;
- уменьшением количества зрелых остеоцитов путем индукции апоптоза остеобластов;
- стимуляцией остеокластов.

У большинства пациентов детского возраста с ГК выявлено отставание КВ от паспортного. Степень задержки костного созревания положительно коррелировала с возрастом пациентов и длительностью заболевания, отрицательно — с SDS роста. Соответствие КВ паспортному и его опережение у части пациентов обусловлено стимулированием продукции предшественников андрогенов (ДГЭА и андростендиона) в сетчатой зоне коры надпочечников повышенным уровнем АКТГ. В периферических тканях надпочечниковые андрогены конвертируются при участии ароматазы в

эстрогены. В противоположность вышеперечисленным эффектам глюкокортикоидов эстрогены ускоряют костное созревание и закрытие зон роста.

Кожные проявления. Появление акне, гипертрихоза и гирсутизма при БИК связано с конверсией предшественников надпочечниковых андрогенов в периферических тканях в тестостерон и дигидротестостерон. Последние стимулируют рост остевых волос в гормонзависимых зонах и активируют сальные железы.

Лицевая плетора (гиперемия щек в сочетании с одутловатостью) — один из симптомов ГК. Название термина происходит от греческого слова *pletho* — наполняю. Патофизиология этого явления полностью не изучена. Предполагается, что покраснение щек связано с истончением кожи вследствие снижения синтеза коллагена и увеличением количества эритроцитов и гемоглобина в крови. Усиление эритропоэза происходит под действием надпочечниковых андрогенов за счет модуляции чувствительности клеток-предшественниц эритроцитов к ростовым факторам и увеличения продукции эритропоэтина.

Мышцы. Большинство пациентов с БИК отмечают проксимальную мышечную слабость. Атрофия мышц развивается из-за катаболического эффекта глюкокортикоидов на белковый обмен, митохондриальной дисфункции и снижения уровня калия и фосфора в крови. В большей степени уменьшается количество «быстрых» (гликолитических) волокон 2b-типа.

Половое развитие. Для детей допубертатного возраста с синдромом Кушинга характерно изолированное преждевременное адренархе, связанное с действием надпочечниковых андрогенов. У пациентов подросткового возраста часто наблюдается задержка полового развития. Установлено, что нейроны гипоталамуса, вырабатывающие гонадотропин-рилизинг-гормон, имеют рецепторы к глюкокортикоидам. Повышенный уровень кортизола блокирует секрецию люлиберина гипоталамусом и гонадотропинов гипофизом. У подростков с БИК выявлены низкие концентрации лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, ГСПГ. Уменьшение уровня ГСПГ связано с глюкокортикоид-индуцированной инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которая подавляет выработку этого белка в печени. ГСПГ обладает высоким сродством к тестостерону и практически не связывается с ДГЭА и андростендионом, поэтому его недостаток приводит к росту уровня свободных андрогенов и усилению вирилизации.

Остеопения. У 23 % детей с БИК установлена остеопения поясничного отдела позвоночника, шейки бедра — у 38 %. Снижение минеральной плотности скелета при ГК происходит вследствие:

– прямого действия глюкокортикоидов на остеобласты и остеокласты, ведущего к активации резорбции и подавлению образования костной ткани;

- уменьшения почечной реабсорбции и всасывания кальция в кишечнике;
- недостатка физической активности пациентов из-за мышечной слабости и атрофии;
- дефицита гормонов, которые имеют важное значение для остеогенеза (половых стероидов при задержке полового развития, гормона роста).

Темпы прироста костной массы наиболее высоки в период начала пубертата, поэтому манифестация синдрома Кушинга в этом возрасте оказывает значительное влияние на конечную МПК.

Артериальная гипертензия. В основе ее развития лежат задержка натрия, увеличение выработки альдостерона в клубочковой зоне надпочечников и повышение его уровня в крови. Отмечается повышение преимущественно диастолического артериального давления.

У детей младшего возраста единственными клиническими проявлениями БИК могут быть снижение скорости роста и прогрессирующее ожирение. Это феномен «ножниц»: отклонение SDS роста ниже нуля на фоне увеличения индекса массы тела позволяет дифференцировать синдром Кушинга от экзогенно-конституционального ожирения, при котором большинство детей имеет высокое физическое развитие.

Основные симптомы БИК и частота их встречаемости у детей и взрослых представлена в таблице.

Основные клинические проявления БИК у детей и взрослых

Симптомы	Встречаемость у детей (%)	Встречаемость у взрослых (%)
Увеличение индекса массы тела	92–98	71–96
Снижение скорости роста	86	–
Изменение черт лица	100	81
Общая и мышечная слабость	76	70
Вирилизация, гирсутизм	59	34–68
Эмоциональная лабильность, депрессия	59	41
Головная боль	51	31–38
Стрии	36–49 (чаще у подростков)	40–48
Артериальная гипертензия	49	63–88
Плетора	46	55
Акне	44–46	27
Низкорослость (рост <-2 SDS)	37–43	–
Формирование жировых подушек в области VII шейного позвонка	28	34–67
Нарушение углеводного обмена	20	50

ПЛАН ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ГИПЕРКОРТИЦИЗМОМ

Диагностика БИК состоит из трех этапов:

I. Лабораторное подтверждение эндогенной гиперпродукции кортизола:

1. Исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой.
2. Определение концентрации свободного кортизола в образце слюны, собранной пациентом в 23:00.
3. При невозможности выполнения этих проб исследуют уровень кортизола в крови в 8:00 и 23:00. В норме утренний показатель более чем на 50 % выше вечернего. Данный тест позволяет выявить нарушение циркадности продукции кортизола.

4. Малая проба с дексаметазоном: определение уровня кортизола в сыворотке крови в 8:00 утра после приема 1 мг препарата в 23:00. У детей младше 15 лет целесообразно проводить двухдневную малую пробу. В течение 48 часов каждые 6 часов пациент принимает 0,5 мг дексаметазона (для пациентов с массой тела менее 40 кг суточная доза препарата 30 мкг/кг). На третий день в 8:00 определяется концентрация кортизола в крови. Нормальный его уровень не превышает 50 нмоль/л. В норме в ответ на введение экзогенных глюкокортикоидов по принципу отрицательной обратной связи происходит подавление секреции АКТГ и кортизола. В связи с высокой вариабельностью физиологической секреции кортизола рекомендуется использовать как минимум два теста первой линии.

II. Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого ГК. Для уточнения причины синдрома Кушинга проводят определение *концентраций кортизола и АКТГ в суточном ритме*. При выявлении утреннего уровня АКТГ ниже 10 пг/мл (с большей точностью менее 5 пг/мл) на фоне высокого уровня кортизола диагностируют АКТГ-независимый синдром Кушинга. Отсутствие подавления выработки АКТГ по принципу отрицательной обратной связи (нормальные или повышенные показатели этого гормона) свидетельствует в пользу АКТГ-зависимого ГК.

III. Дифференциальная диагностика БИК и АКТГ-эктопированного синдрома. Для АКТГ-эктопированного синдрома характерны высокие уровни АКТГ в вечернее время. Тесты для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма основаны на допущении, что аденома гипофиза продолжает хотя бы частично подчиняться регуляторным механизмам, свойственным здоровой ткани гипофиза. При кортикотропине с большей вероятностью произойдет подавление секреции АКТГ в ответ на высокие дозы глюкокортикоидов. Эктопическая опухоль, секретирующая АКТГ, не обладает такими свойствами.

Большая проба с дексаметазоном проводится следующим образом: прием 8 мг дексаметазона в 23:00 и определение уровня кортизола в 8.00.

У детей младше 15 лет целесообразно проводить двухдневный тест: прием 2 мг дексаметазона каждые 6 часов в течение 48 часов (пациентам с массой тела менее 40 кг — 120 мкг/кг/сут) с последующим определением концентрации кортизола крови на третий день в 8.00. Проба считается положительной, если происходит снижение уровня кортизола более чем на 50 % от исходного. При БИК в большинстве случаев проба положительная. Но иногда секреция АКТГ аденомой гипофиза, в особенности макроаденомой, не подавляется большими дозами дексаметазона. Кроме того, продукция АКТГ некоторыми внегипофизарными образованиями снижается под действием глюкокортикоидов.

В последние годы большая проба с дексаметазоном реже используется в клинической практике. Вместо нее в европейских руководствах по диагностике БИК рекомендован *тест с КРГ*. Препарат КРГ вводится внутривенно в дозе 1 мкг/кг, но не более 200 мкг. На 15, 30, 60, 90, 120, 180 и 210-й минутах производят забор крови для определения уровня АКТГ и кортизола. Для БИК характерно повышение концентрации АКТГ относительно базальной более чем на 35 % и кортизола — более чем на 20 %. Для детей с БИК характерен более высокий подъем уровня кортизола в ответ на стимуляцию КРГ по сравнению со взрослыми, что повышает чувствительность этого метода в педиатрической практике.

Всем пациентам с подозрением на АКТГ-зависимый синдром Кушинга показано проведение *магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастированием*. Оптимальная толщина среза составляет 2–3 мм. T2-взвешенные изображения позволяют визуализировать кистозные компоненты после введения контраста.

Большинство кортикотропином у детей — микроаденомы диаметром до 5 мм. АКТГ-секретирующие макроаденомы в детском возрасте встречаются реже, чем у взрослых (2 % и 15 % случаев соответственно). Аденомы обычно имеют гипоехогенный сигнал на фоне интактной ткани гипофиза и плохо накапливают контраст. Вместе с тем выявление микроаденомы не всегда означает, что найдена причина заболевания, так как инциденталомы гипофиза выявляются у 10 % здоровых людей в популяции.

В случаях, когда результат МРТ головного мозга не позволяет верифицировать диагноз, рекомендовано проведение *одномоментного двухстороннего селективного забора крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции аналогом кортиколиберина*. Поскольку кровь от каждой половины гипофиза оттекает в нижний каменистый синус на той же стороне, с помощью катетеризации и взятия образца венозной крови одновременно из обоих синусов можно дифференцировать гипофизарную продукцию АКТГ от эктопической. Отношение концентрации АКТГ к крови из каменистого синуса к его уровню в периферической крови более 3,0 после введения КРГ (положительный градиент АКТГ) свидетельствует в пользу

БИК. Так как вероятность АКТГ-эктопического синдрома у детей очень низка, основной целью этого исследования в педиатрической практике является уточнение локализации аденомы путем выявления срединной или односторонней повышенной секреции АКТГ. Селективный забор крови из нижних каменистых синусов — это высокоспециализированный метод обследования. Он должен выполняться специалистами с достаточным опытом проведения у взрослых пациентов.

Алгоритм дифференциальной диагностики ГК представлен на рисунке.

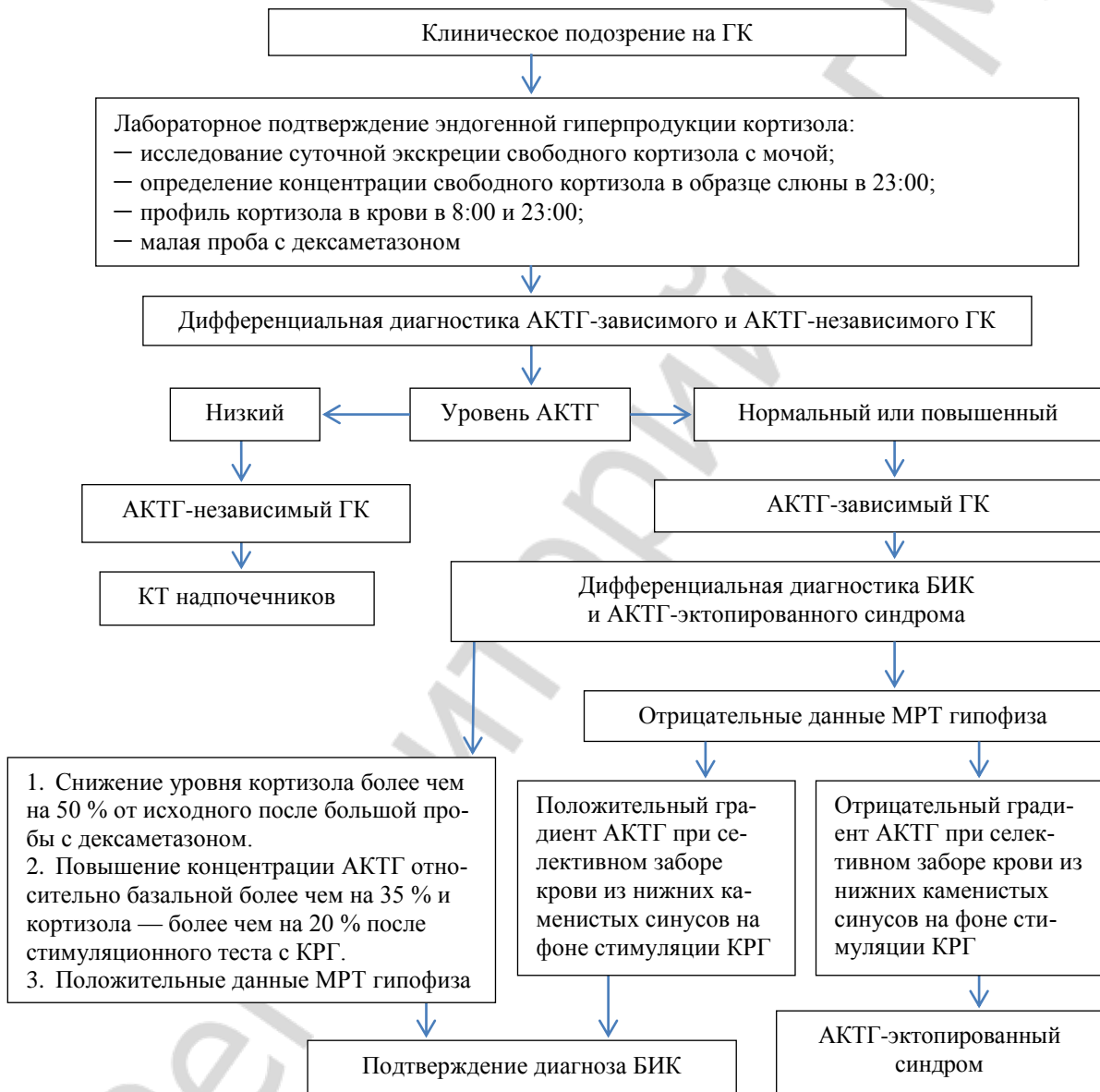


Рис. Алгоритм дифференциальной диагностики гиперкортицизма

ЛЕЧЕНИЕ

До недавнего времени для удаления аденом гипофиза использовались два основных типа операций: **микроскопические трансфеноидальные и транскраниальные вмешательства**. Малые размеры аденом и самой железы, низкая пневматизация клиновидной пазухи у детей делает микроскопическую операцию технически сложной. В последние годы освоена и внедрена методика эндоскопического трансназального удаления аденом гипофиза. Применение эндоскопов с различными углами зрения позволяет обеспечить широкий обзор зоны вмешательства. Другие преимущества метода включают меньшую инвазивность, отсутствие риска повреждения зубных зачатков, снижение частоты развития недостаточности гормонов передней доли гипофиза и несахарного диабета. В настоящее время эндоскопическое трансназальное удаление микроаденом является методом выбора при лечении БИК у детей.

Радиотерапия применяется в качестве метода лечения второй линии. Решение о необходимости лучевой терапии обычно принимают в течение 2–4 недель после операции, если не достигнута ремиссия заболевания. Согласно протоколам РТ, доза облучения составляет 45 Грей за 25 фракций на протяжении 35 дней. Установлено, что дети с БИК отвечают на РТ быстрее, чем взрослые пациенты. В результате лучевой терапии ремиссия БИК наступает у 92 % детей в среднем через 0,83 года (0,13–2,86 лет) после облучения. В течение 1 года у большинства пациентов развивается дефицит гормона роста, преимущественно транзиторного характера. Недостаточность гонадотропных гормонов и вторичный гипотиреоз после лучевой терапии встречаются редко.

Критерии ремиссии БИК. У пациентов с БИК высокие уровни кортизола по принципу отрицательной обратной связи ингибируют выработку КРГ гипоталамусом и АКТГ — нормальными кортикотрофами гипофиза. После удаления кортикотропиномы сохраняется подавление секреции АКТГ и развивается транзиторный гипокортицизм. Степень и длительность недостаточности надпочечников имеет важное значение как критерий ремиссии и прогностический фактор вероятности рецидива БИК.

Утренний уровень кортизола крови менее 50 нмоль/л в первую неделю после операции говорит о стойкой ремиссии и низком риске рецидива (не более 10 % за 10 лет). Концентрация кортизола от 50 до 138 нмоль/л также указывает на ремиссию заболевания. Пациенты с уровнем более 138 нмоль/л нуждаются в дальнейшем дообследовании и наблюдении. Даже при выходе на ремиссию они имеют более высокий риск рецидива БИК.

В качестве дополнительного исследования рекомендовано исследование суточной экскреции кортизола с мочой. Содержание гормона в моче менее 55 нмоль/сут свидетельствует о ремиссии; показатель в пределах нор-

мы, но выше 55 нмоль/сут является сомнительным; уровень выше нормальных значений указывает на сохранение активности заболевания.

Установлено высокое прогностическое значение исследования утренней концентрации кортизола в более поздние послеоперационные сроки. Выявление уровня кортизола менее 138 нмоль/л через 6–12 недель после оперативного вмешательства характерно для стойкой ремиссии с чувствительностью 94 % и специфичностью 79 %. Определение концентрации кортизола ниже 50 нмоль/л через 2 недели после операции свидетельствует в пользу ремиссии БИК с чувствительностью и специфичностью 67 и 79 % соответственно.

Послеоперационное ведение пациентов. В послеоперационном периоде необходима заместительная терапия гидрокортизоном в физиологических дозах (8–12 мг/м²/сут в 2 приема). Восстановление функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси может длиться несколько месяцев. Каждые 3–6 недель дозу гидрокортизона следует постепенно снижать под контролем артериального давления, гликемии, утреннего уровня кортизола крови.

Через 3–6 месяцев после операции рекомендуется проведение стимуляционной пробы с аналогом АКТГ на фоне отмены гидрокортизона в течение 24 часов для оценки восстановления функции надпочечников. В случае повышения уровня кортизола после стимуляции более 500 нмоль/л заместительную терапию можно прекращать.

В послеоперационном периоде необходим мониторинг функции передней и задней долей гипофиза. Частота развития гипопитуитаризма варьирует в пределах 3,1–68,8 % и зависит от размера опухоли (микро- или макроаденома), оперативного доступа и методики, опыта хирурга. Преобладает недостаточность гормона роста и гонадотропных гормонов; центральный гипотиреоз и несахарный диабет встречаются реже. Дефицит гипофизарных гормонов чаще носит транзиторный характер. Так, несахарный диабет развивается у 4,6–15 % взрослых пациентов с БИК, оперированных эндоскопическим способом; в 0,4–2,3 % случаев недостаточность антидиуретического гормона сохраняется. В среднем после эндоскопических операций персистирующая недостаточность гипофизарных гормонов формируется у 10 % взрослых и 12 % детей с БИК.

В послеоперационном периоде необходимо контролировать скорость роста, динамику КВ. Через 1–2 года рекомендуется проведение стимуляционных проб для исключения дефицита соматотропного гормона. При отсутствии ускорения роста эти пробы следует проводить через 3–6 месяцев. В случаях низкого ростового прогноза у подростков возможно сочетание лечения гормоном роста с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона.

При выявлении остеопении рекомендовано назначение соответствующего лечения и регулярный контроль МПК.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Укажите основные причины патологического ГК в детском возрасте:

- а) БИК;
- б) гипоталамический синдром пубертатного периода;
- в) ожирение;
- г) гиперплазия коры надпочечников.

2. Назовите возможные причины развития БИК у детей:

- а) нейроинфекции;
- б) стресс;
- в) пубертат;
- г) аденома гипофиза;
- д) кортикостерома.

3. Основными клиническими проявлениями ГК у детей являются:

- а) гипогликемия;
- б) артериальная гипертензия;
- в) гипергликемия;
- г) повышение МПК;
- д) снижение МПК.

4. Рост детей при ГК:

- а) замедляется;
- б) ускоряется;
- в) не изменяется.

5. Лабораторное подтверждение экзогенного ГК включает:

- а) исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой;
- б) исследование концентрации свободного кортизола в слюне;
- в) малую пробу с дексаметазоном;
- г) глюкозотолерантный тест.

6. Уровень АКТГ при АКТГ-зависимом синдроме Кушинга:

- а) повышен; в) не изменен.
- б) снижен;

7. Укажите наиболее распространенную форму патологического ГК в детском возрасте:

- а) БИК;
- б) кортикостерома;
- в) узелковая гиперплазия надпочечника.

8. Укажите основной вид лечения БИК у детей:

- а) хирургическое; в) РТ;
- б) медикаментозное; г) радиойодтерапия.

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

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Мохорт, Т. В.* Эндокринология : учеб. / Т. В. Мохорт, З. В. Забаровская, А. П. Шепелькевич. Минск : Выш. школа, 2015. С. 263–281, 290–293.

Дополнительная

2. *Руководство по детской эндокринологии* / под ред. Ч. Г. Д. Брука, Р. С. Браун ; пер. с англ. В. А. Петерковой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 152–157.

3. *Физиология эндокринной системы* / под ред. Дж. Гриффина, С. Охеды. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 387–421.

4. *Эндокринология по Вильямсу. Заболевания коры надпочечников и эндокринная гипертензия* / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. Москва : Практика, 2010. С. 21–137.

5. *Ranke, M. B.* Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents / M. B. Ranke. Leipzig : Heidelberg, 1996. P. 370-414.

6. *Sperling, M. A.* Pediatric Endocrinology / M. A. Sperling. New York : Alan R. Liss, 2014. P. 385–439.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Мотивационная характеристика темы.....	3
Определение понятия	5
Классификация.....	5
Этиопатогенез	6
Клинические критерии диагноза.....	7
План обследования пациента с гиперкортицизмом	11
Лечение	14
Самоконтроль усвоения темы	16
Список использованной литературы	17

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ

Учебное издание

Солнцева Анжелика Викторовна

ГИПЕРКОРТИЦИЗМ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало
Редактор Ю. В. Киселёва
Компьютерная вёрстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 05.06.20. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 0,9. Тираж 50 экз. Заказ 299.

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

ISBN 978-985-21-0596-5



9 789852 105965

Розвиток
Зиторий БГМУ