

**Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ №3

**МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА
К ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗАНЯТИЮ**

Тема: «АДРЕНО-ГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ»

Код темы: ОД.И.01.3.3.10

Контингент обучающихся: слушатели

Продолжительность занятия: 2 часа

г. Владикавказ, 2016 г.

Методическая разработка к практическому занятию «Адрено-генитальный синдром». – Владикавказ. - 2016.- с.

Составители:

Зав. кафедрой педиатрии ФПДО, д.м.н., профессор **Касохов Т.Б.**

Доцент кафедры педиатрии ФПДО, к.м.н. **Мерденова З.С.**

Ассистент кафедры педиатрии ФПДО, к.м.н. **Туриева С.В.**

Рецензенты:

Калоева З.Д. - д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней №2

Методическая разработка соответствует требованиям Государственного образовательного стандарта и типовой программы по специальности «Педиатрия», разделу «Болезни раннего возраста».

Предназначено для слушателей к практическим занятиям по модулю «Физиология и патология детей раннего возраста».

Утверждено на заседании ЦКУМС ФПДО СОГМА

Протокол заседания № 4 от 24 февраля 2016 г.

Печатается по разрешению ученого совета ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России
протокол № 10 от 26 февраля 2016 г.

«АДРЕНО-ГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ»

- I. Код темы:** ОД.И.01.3.3.10
II. Название темы: «Адрено-генитальный синдром»
III. Контингент обучающихся: слушатели
IV. Продолжительность занятия – 2 часа
V. Цель семинара:

Научно-методическое обоснование темы.

По данным неонатальных скрининговых программ разных стран, популяционная распространенность сольтеряющей формы адреногенитального синдрома (АГС) варьирует от 1 на 10 000 до 1 на 15 000 детей

Высокая распространенность АГС, серьезные медицинские и социально-экономические последствия несвоевременной диагностики, наличие специфического лабораторного маркера — 17-ОНП (17-гидрокси-прогестерона) — обусловили внедрение массового неонатального скрининга во многих странах, в т. ч. в США, Франции, Германии, Италии и др. Он позволяет раньше выявить болезнь, правильно определить половую принадлежность ребенка и зарегистрировать паспортный пол, предотвратить развитие острого надпочечникового криза и летальность. Скрининг — единственно возможный метод доклинической диагностики вириальной формы болезни.

Задача врача — установить пол, не ограничиваясь беглым осмотром; предупредить психологические проблемы и дополнительные терапевтические вмешательства, связанные с необходимостью перемены пола и выраженной низкорослостью пациента; исключить неоправданное назначение глюкокортикоидов.

VI. Задачи семинара:

На обсуждение вынесены следующие вопросы:

- определение «адрено-генитального синдрома»
- генетические аспекты адрено-генитального синдрома
- основные клинические формы адрено-генитального синдрома
- современные методы диагностики адрено-генитального синдрома
- современные принципы лечения адрено-генитального синдрома

VII. Тематика сообщений:

Ординаторам подготовить 3-4 сообщения по теме:

1. Генетические аспекты адрено-генитального синдрома.
2. Неонатальный скрининг адрено-генитального синдрома.
3. Гормонотерапия адрено-генитального синдрома.

VIII. План проведения практического занятия:

Время практического занятия – 2 ч.

После каждого академического часа – перерыв 10 мин

1. Вводный этап – 5 мин. (проверка присутствующих, постановка цели занятия, предоставление информационного блока);
2. Контроль исходного уровня знаний – 10 мин.
3. Разбор тематического больного (или выписки из медицинской карты) - 20
4. Сообщения интернов по теме занятия - 20
5. Обсуждение темы, разбор узловых проблем – 15
6. Контроль конечного уровня знаний – 20 мин.
7. Подведение итогов, ответы на вопросы – 10 мин.

IX. Методическое обеспечение занятия: микротаблицы, слайды, таблицы,

- Иллюстративный материал: мультимедийные слайды, микротаблицы и таблицы, схемы. Демонстрация иллюстративного материала в процессе изложения текста (около 3-5 мин);
- Методическое обеспечение: 2-3 тематических больных или 2-3 выписки из историй болезни детей с адрено-генитальным синдромом, набор анализов (ОАК, электролиты и глюкоза крови, белок и фракции, копрограмма и др.)
- Учебно-методические пособия; учетно-медицинская документация
- Информационный блок по теме; вопросы для программированного контроля (№10), ситуационные задачи (№5), тесты для проведения исходного и заключительного уровня знаний (№20).

X. Материальное обеспечение: доска, оверход, мультимедийный проектор

XI. Перечень учебных знаний и умений

Ординаторам должен знать:

- этиологию, патогенез, клинику, диагностику адреногенитального синдрома
- тактику проведения неонатального скрининга
- принципы лечения, профилактики и диспансеризации адреногенитального синдрома

Ординатор должен уметь:

- собрать генеалогический анамнез
- провести клиническое обследование
- назначить необходимый объем параклинического обследования
- провести интерпретацию полученных результатов обследования
- поставить диагноз
- назначить заместительную гормонотерапию
- оказать неотложную помощь при синдроме потери солей, при острой надпочечниковой недостаточности
- провести реабилитацию и диспансеризацию больного с АГС

XII. Рекомендуемая литература.

1. Детская эндокринология : учеб. пособие / И. Л. Никитина. - Ростов н/Д : Феникс, 2006. - 224 с.
2. Детские болезни: учебник / под ред. А.А.Баранова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1008 с.
3. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков : учеб. пособие / ред. Н. П. Шабалов. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : МЕДпресс-информ, 2009. - 528 с.
4. Лекции по педиатрии. Пособие для студентов медицинских вузов п/ред. М.В.Эрман. СПб "Фолиант" 2001г.
5. Мазурин А.В., Воронцов В.В.Пропедевтика детских болезней. – СПб., 1999.
6. Мкртумян, А. М. Неотложная эндокринология / А. М. Мкртумян. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 128 с. : ил. - (Актуальные вопросы медицины).
7. Педиатрия: Учебник для медицинских вузов. Под ред. Н.П. Шабалова. – СПб: СпецЛит, 2006. – 895 с.
8. Руководство по детской эндокринологии / ред. Ч. Г.Д. Брук. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 352 с.
9. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии /Под общ. ред. А.Д.Царегородцева, В.А.Таболина. - Т. 4. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2004. - 436 с.
10. Эндокринология под ред. Г.А.Мельниченко. - пер. с англ. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 176 с. - (Внутренние болезни по Дэвидсону).

11. Эндокринология детей и подростков / Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов . - СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2004. - 384 с.
12. Эндокринология: национальное руководство / ред. И. И. Дедов. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 1072 с. +1 электрон. опт. диск.

X III. Вопросы для самостоятельной подготовки:

1. Определение адрено-генитального синдрома.
2. Этиология, генетические аспекты и патогенез адрено-генитального синдрома.
3. Основные клинические формы адрено-генитального синдрома.
4. Диагностика АГС.
5. Неонатальный скрининг АГС.
6. Дифференциальная диагностика АГС.
7. Основные принципы лечения АГС.
8. Контроль адекватности лечения АГС.

XIV. Блок информации

«АДРЕНО-ГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ»

Введение

Адреногенитальный синдром (врожденная дисфункция коры надпочечников) - спектр заболеваний, обусловленных дефектом ферментных систем, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов надпочечников. 95% всех случаев заболеваний связано с дефицитом 21-гидроксилазы. Частота встречаемости этого ферментативного дефекта достаточно высока и составляет в среднем 1:14000 новорожденных.

Поздняя диагностика, несвоевременная и некорректная терапия приводят к тяжелым последствиям: гибели ребенка от сольтеряющих кризов, ошибкам в выборе половой принадлежности при выраженной вирилизации наружных гениталий у девочки, нарушениям роста и полового созревания, бесплодию.

Избежать диагностических ошибок позволяет проведение неонатального скрининга на выявление 21-гидроксилазного дефицита. В основе скрининга лежит определение уровня 17ОНП в сухом пятне крови на фильтровальной бумаге. Скрининг является единственно возможным методом доклинической диагностики вирильной формы заболевания у мальчиков. В 2001 г. Рабочая группа Европейского общества педиатров-эндокринологов рекомендовала стандарты по процедуре проведения скрининга и по трактовке его результатов у доношенных и недоношенных детей. В 2002 году на объединенном конгрессе Европейского общества педиатров-эндокринологов и общества педиатров-эндокринологов им. Лоусона Вилкинса (США) был принят стандарт диагностики и лечения 21-гидроксилазной недостаточности. Министерство здравоохранения и социального развития РФ приняло и одобрило Приоритетный национальный проект в сфере здравоохранения по организации и проведению неонатального скрининга на адреногенитальный синдром. И несмотря на то, что этот масштабный проект требует больших усилий и координации действий служб организации здравоохранения, специалистов-неонатологов, генетиков, эндокринологов, эти усилия компенсированы сохранением жизни и здоровья сотням детей с адреногенитальным синдромом.

Определение

Адреногенитальный синдром (АГС), или врожденная гиперплазия коры надпочечников, - группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит

дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. Самой распространенной формой АГС (90-95%) является 21-гидроксилазная недостаточность. Наблюдается преимущественно у детей женского пола.

Синонимы

- Врожденная дисфункция коры надпочечников
- Синдром Апера-Гаме
- Синдром Крука-Апёра-Галле

Этиология

Наследственный дефект в ферментативных системах (в большинстве случаев дефицит или недостаточность 21-гидроксилазы и дефицит 11-гидроксилазы; реже встречаются недостаточность 3-бета-ол-дегидрогеназы, дефицит 18 и 77-гидроксилаз, дефицит 20-22-десмолазы и др.) приводит к снижению содержания в крови кортизола и альдостерона.

Синтез половых гормонов при этом в коре надпочечников не нарушается. Низкий уровень кортизола в крови по принципу обратной связи стимулирует гипоталамо-гипофизарную систему и повышение секреции АКТГ. В свою очередь высокий уровень АКТГ способствует гиперплазии коры надпочечников именно той зоны, в которой не нарушен синтез гормонов - преимущественно андрогенов. Одновременно с андрогенами образуются промежуточные продукты синтеза кортизола.

Генетические аспекты

- Недостаточность 21-гидроксилазы (*201910, КФ 1.14.99.10, 6p21.3, мутации генов CYP21, CA2, CYP21P, p) наблюдают в 95% случаев аденогенитального синдрома. Дефект 21-гидроксилазы может быть обусловлен различными мутациями гена CYP21, кодирующего данный фермент. Ген состоит из 10 экзонов и расположен на коротком плече 6-й хромосомы рядом с главным комплексом гистосовместимости (HLA). В непосредственной близости с геном CYP21 расположен псевдоген CYP21P. Обе нуклеотидные последовательности локализованы в пределах генного кластера размером около 60 kb, в котором также находятся 2 гена четвертого компонента комплемента (C4A и C4B). CYP21 и CYP21P высокогомологичны, однако функционально активным является только CYP21, тогда как CYP21P является псевдогеном, т.к. содержит ряд мутаций, нарушающих нормальный ход транскрипции и последующей трансляции полноценного белка. Тандемная организация высокогомологичных генов создает предпосылки к частым рекомбинациям между ними в виде замещения большого фрагмента гена CYP21 аналогичным фрагментом псевдогена или переноса маленьких фрагментов псевдогена в активный ген (генная конверсия). Подобные мутации могут приводить к полной или частичной потере ферментативной активности 21-гидроксилазы. В настоящее время описаны десятки мутаций CYP21, приводящих к дефекту P450c21. При умеренном недостатке фермента развивается вирильная (неосложнённая) форма синдрома, при которой придают значение исключительно симптомам избытка андрогенов. При полном блоке фермента развивается сольтеряющая (тяжёлая) форма (синдром Дебре-Фибигера). Наряду с уменьшением синтеза кортизола, снижена продукция альдостерона; Эта форма проявляется в первые месяцы жизни, без лечения, заканчивается летально.
- Недостаточность 3-р-де-гидрогеназы (*201810, КФ 1.1.1.210, 1p13.1, мутации генов HSD3B1, HSD3B2, p) приводит к нарушению синтеза кортизола и альдостерона на ранних стадиях их образования. У заболевших развивается сольтеряющая форма заболевания. Летальность высока.
- Недостаточность 18-оксидазы («124080, кортикостерон метил оксидаза I, p) проявляется изолированным нарушением синтеза альдостерона с развитием сольтеряющей формы заболевания. Больные умирают в раннем детстве.
- Недостаточность 11-р-гидроксилазы (*202010, КФ 1.14.15.4, 8q21, мутации генов CYP11B1, CYP11B2, p) вызывает гиперпродукцию минералокортикоида

дезоксикортикостерона, а также надпочечниковых андрогенов (гипертензивная форма аденогенитального синдрома).

- Недостаточность 20,22-десмолазы (*201710, р) проявляется нарушением синтеза кортизола, альдостерона и андрогенов. Это приводит к потере солей, глюкокортикоидной недостаточности и задержке полового маскулинизирующего развития у плодов мужского пола. Больные погибают в раннем детстве.
- Другие формы (к примеру, недостаточность 17-а-гидроксилазы) наблюдают значительно реже.

Патогенез

Этот синдром обуславливается гиперпродукцией андрогенных и эстрогенных гормонов, а также их биохимических метаболитов. Последние имеют разную гормональную активность. Количество выделенных стероидных гормонов напрямую зависит от вида патологоанатомических изменений в коре надпочечников - гиперплазии или опухоли - и от секреторной активности. Чаще всего он вызывается врожденной диффузной гиперплазией сетчатой зоны коры надпочечников, реже - доброкачественной или злокачественной опухолью коры. Синдром может передаваться по наследству как рецессивный признак, при котором носители имеют нарушенный стероидосинтез.

Для врожденной формы этого заболевания характерно то, что признаки его появляются сразу после рождения. Конечно, преобладает секреция андрогенных гормонов, что обуславливает развитие вирилизма. Вследствие этого у женщин андрогенная активность развивается в направлении гетеросексуализма, а у мужчин - изосексуализма. Гораздо реже наблюдается преобладание повышенной продукции эстрогенов, которые обуславливают развитие гомосексуальных явлений у женщин, и гетеросексуальных явлений у мужчин, проявляющиеся феминизации. Известно, что надпочечники начинают функционировать еще в период внутриутробного развития плода. Поэтому при аденогенитальном синдроме выработка избытка андрогенных и эстрогенных гормонов влияет на уже сложившийся в половом отношении плод. Изменения половой системы, первичных и вторичных половых признаков тем явственнее, чем раньше при развитии плода развилась повышенная функция коры надпочечников.

Предполагают, что синтез гормонов коры надпочечников при аденогенитальном синдроме, вызванный гиперплазией сетчатой зоны коры, нарушается, искажается или блокируется из-за недостатка ферментов на определенной стадии стероидогенеза. Вследствие нарушений биосинтеза кортикостероидных гормонов коры надпочечников теряет способность довести синтез к выделению кортизола, что ингибирует влияние на переднюю долю гипофиза. При этом нарушается регуляторная взаимосвязь между корой надпочечников и гипофизом. Аденогипофиз начинает секретировать повышенное количество АКТГ, что приводит к гиперплазии коры надпочечников. Следствием нарушения этих процессов является то обстоятельство, что андрогены и эстрогены не достигают стадии кортизола, и их число резко возрастает. Они подавляют гонадотропную функцию передней доли гипофиза, вызывает гипотрофию и атрофию половых желез. Наступает гипотрофия половой системы. У девочек это проявляется первичной аменореей и бесплодием, а у мальчиков - гипоплазией яичек и аспермагенезом.

Клиническая картина заболевания (симптомы и синдромы)

Клинические проявления аденогенитального синдрома обусловлены степенью блокады ферментативных систем, участвующих в синтезе кортизола - полный или неполный блок.

При полном блоке развиваются три клинические формы врожденного заболевания:

- простая вирилизующая (врожденная)
- сольтеряющая,
- гипертензивная.

При неполном блоке ферментных систем возможны различные клинические варианты - разновидности простой вирилизирующей формы (адреногенитальный синдром АГС периода пубертации и АГС взрослых).

В зависимости от периода жизни, когда манифестировало заболевание, выделяют следующие формы простой вирилизирующей гиперплазии надпочечников.

1. *Простая вирилизирующая форма адреногенитального синдрома* - врожденная патология, обусловленная неполным, генетически детерминированным ферментативным блоком С-21-гидроксилирования, наиболее распространенная форма адреногенитального синдрома. При этой форме степень вирилизации может быть разной - от гирсутизма до гетеросексуализма в зависимости от периода возникшей вирилизации: аномалии развития половых органов, гипертрофия клитора, изменения урогенитального синуса, рост скроталабиальной складки, первичная аменорея, увеличение полового члена, acne vulgaris. У девочек часто наблюдают врождённые изменения гениталий (пенисообразный клитор, урогенитальный синус, мошонкообразные большие половые губы). В постнатальном периоде вирилизация продолжается (рост мышечной массы по мужскому типу, грубый голос, гирсутизм, аменорея, атрофия грудных желез). У младенцев мужского пола вследствие избытка андрогенов во время развития плода - макрогенитосомия. В постнатальном периоде начинается преждевременное половое созревание на фоне недоразвития яичек (сперматогенез отсутствует). Вследствие раннего закрытия зон роста дети остаются низкорослыми, "ребенок-геркулес". Степень выраженности указанных симптомов может варьировать в достаточно широких пределах.
2. *Сольтеряющая форма врожденного адреногенитального синдрома* наблюдается традиционно у новорождённых и малышей первого года жизни. Проявляется срыгиванием, рвотой, диареей, похуданием, артериальной гипотензией и судорогами. Сопровождается вирилизацией и нарушением водно-солевого обмена, вызванная выраженной недостаточностью С-21-гидроксилирования. Наряду с нарушением синтеза кортизола снижается и синтез альдостерона. Дефект ферментативной системы проявляется на этапе превращения прогестерона в 11-дезоксикортикостерон. При этой форме отмечают псевдогермафродитизм у девочек и макрогенитосомия у мальчиков, синдром потери соли: гипонатриемия, гиперкалиемия, дегидратация, гипотензия, гипогликемия. У маленьких детей с сольтеряющим синдромом появляется беспокойство, плохой аппетит, задержка увеличения веса, рвота, симптомы дегидратации - при отсутствии лечения дети погибают от коллапса. Возможны летальные случаи вследствие гиперкалиемии, что даже не сопровождается дегидратацией. Наиболее тяжелое течение адреногенитальный синдром наблюдается при нарушении активности 3 β -оксидегидрогеназы - нарушение солевого обмена, парадоксальные нарушения строения наружных половых органов (типичная, но не тяжелая вирилизация наружных половых органов у девочек и гипоспадия у мальчиков, вызванная нарушением синтеза тестостерона в яичках). Надпочечниковые кризисы протекают очень тяжело, летальные исходы развиваются даже при введении больших доз стероидных гормонов и дегидратационной терапии.
3. *Гипертонический вариант адреногенитального синдрома* характеризуется сочетанием вирилизма и артериальной гипертонии, задержкой натрия и хлоридов. Недостаточность С-11-гидроксилазы в организме больного приводит к гиперпродукции 11-дезоксикортизола и значительному избытку 11-дезоксикортикостерона, имеющих выраженные минералокортикоидные свойства. При этом резко увеличивается выделение с мочой 11-дезоксикортизола и кетопрегнандиола. Клинические проявления заболевания: вирилизация, выраженная гипертензия, нарушения гомеостаза, ацидоз. Возможны эпизоды внезапного повышения температуры, обусловленные массивным поступлением в

кровь метаболита кортизола этиохоланолон. У некоторых больных наблюдается снижение уровня сахара в крови.

Следует отметить, что сольтерьяющая и гипертензионная форма адреногенитального синдрома проявляются в первые дни постнатального периода, сопровождаются угрожающими жизни симптомами, дети погибают в раннем возрасте.

Пубертатные формы адреногенитального синдрома

Обусловлены неполным дефектом ферментативной системы (дефицит С-21-гидроксилазы), заболевание проявляется только в период полового созревания. В пубертатном периоде обнаруживается дефицит гормональных резервов кортизола в организме. Клинические проявления: гипокортицизм при данном варианте отсутствует. До полового созревания организм развивается нормально - внешне больные имеют достаточно выраженные женские признаки. Но при антропометрических исследованиях есть признаки маскулинизации скелета - некоторое увеличение ширины плеч. Наружные половые органы обычно изменены мало - есть только небольшая гипертрофия клитора. Менструации могут появляться своевременно. Замедленное развитие молочных желез.

С началом полового созревания выявляются основные признаки заболевания, вызванные гиперпродукцией андрогенов: гипоменструальный синдром, месячные часто носят ановуляторный характер, возможна вторичная аменорея. Характерно первичное бесплодие.

По мере угнетения функции собственных гонад наблюдается синдром дефеминизации: прекращается дальнейшее развитие молочных желез, появляются симптомы маскулинизации (оволосение лица, бедер, вокруг сосков, по белой линии живота). В отличие от больных с простой вирильной формой адреногенитального синдрома, гирсутизм выражен умеренно, тембр голоса остается нормальным. Характерно появление сальности кожи, сыпи, угрей на лице и груди. Часто присоединяется ожирение.

При адреногенитальном синдроме периода пубертации наблюдается раннее (с 10-12 лет) оволосение на лобке и в подмышечных ямках. Молочные железы гипопластические. Оказывается незначительное увеличение клитора, сужение влагалища, гипоплазия матки. У большинства больных с первых же менструаций наблюдаются задержки от 1 до 4 месяцев, менструальный цикл ановуляторный. У многих больных развивается вторичный склерокистоз яичников, сопровождается более выраженным гирсутизмом и первичным бесплодием.

Диагностика

- Учет семейного анамнеза - наличие в семье детей, погибших в грудном возрасте при явлениях экзикога и наличия неправильной строения наружных половых органов.
- В крови и моче повышены концентрации надпочечниковых андрогенов (тестостерон, андростендион, дегидроэпиандростерон) и предшественников кортизола (17-гидроксипрогестерон)
- В моче повышены концентрации 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) и прегнанетриола (метаболит 17-гидроксипрогестерона)
- Проба с дексаметазоном. Прием дексаметазона в дозе 2 мг 4 р/сут в течение 2 дней подавляет продукцию АКТГ и приводит к снижению суточной экскреции 17-ОКС на 50% и более. При опухолях (андростеромы, адренобластомы) такого снижения не наблюдают
- При сольтерьяющей форме определяют повышенное содержание K^+ , сниженное содержание Na
- С помощью радиоиммунологических методов определяют уровень АКТГ крови.
- Экскреция эстрогенов с мочой обычно повышена, но преобладают физиологически неактивные формы - эстрон и эстрол.
- Данные пневмопельвиографии у больных с пубертатной формой адреногенитального синдрома мало информативны. Возможно развитие вторичного склерокистоза,

рентгенологическая разница в размерах матки и яичников увеличивается. При ранней диагностике пубертатных форм адреногенитального синдрома размеры надпочечников не изменены, у больных с развернутой клиникой определяется их умеренная гиперплазия.

Неонатальный скрининг дефицита 21-гидроксилазы

В основе скрининга лежит определение уровня 17ОНП в сухом пятне крови на фильтровальной бумаге.

Уровень 17ОНП определяется флюороиммунометрическим методом с помощью стандартного набора (Дельфия неонатал 17ОКС, Wallac, Финляндия).

- ✓ *1-й этап - родильный дом*, где образцы капиллярной крови из пятки берутся у доношенного новорожденного на 4-е сутки после рождения (у недоношенного - на 7-е сутки), наносятся на фильтровальную бумагу и отсылаются в специализированную лабораторию. Эта процедура выполняется одновременно для скрининга на врожденный гипотиреоз, галактоземию, муковисцидоз и фенилкетонурию по тем стандартам, которые рекомендованы и уже проводятся. Обязательным условием является тщательная пропитка кровью пятна на фильтровальной бумаге. В сопроводительных документах, отсылаемых в лабораторию, помимо стандартной информации необходимо указать вес новорожденного, срок гестации при недоношенности, прием матерью и/или ребенком дексаметазона, выраженную билирубинемия (> 30 мг/дл), применение в/в трансфузии до взятия крови на пятно.
- ✓ *2-й этап – лаборатория*, где выполняют исследование уровня 17ОНП, проводят выборку положительных результатов и повторно тестируют сомнительные результаты. Для детей, рожденных на различных сроках гестации, используются отдельные нормативные стандарты уровня 17ОНП. Это обусловлено тем, что уровень 17ОНП у недоношенных и маловесных детей значительно выше, чем у детей, рожденных в срок и имеющих нормальный вес. Отсутствие нормативной шкалы значений 17ОНП может приводить к большому числу ложноположительных результатов. В лабораториях, осуществляющих скрининг, необходим постоянный контроль качества проведения гормонального исследования. К 9-10 дню жизни доношенного ребенка лабораторная обработка результатов должна быть закончена. Информация о всех положительных результатах должна быть немедленно направлена в поликлинику по месту жительства ребенка или в стационар, где он еще может находиться.

Интерпретация лабораторных результатов

Уровень 17ОНП (нмоль/л)	Интерпретация
Доношенные дети (срок гестации > 37 недель, вес > 2000 г)	
< 30	Ребенок здоров
30-90	Результат сомнительный, требуется повторное определение 17ОНП в контрольном пятне. При повторном получении аналогичных данных - отправление информации по месту жительства
> 90	Результат положительный, отправление информации по месту жительства
Недоношенные дети (срок гестации 33-36 недель, вес < 2000 г)	
< 60	Ребенок здоров
60-100	Результат сомнительный, требуется повторное определение 17ОНП в контрольном пятне. При аналогичных данных - информации по месту нахождения ребенка (стационар, поликлиника) и проведение повторного взятия и образца

	крови на бумаге. При повышении уровня 17ОНП от исходного - результат положительный инициация обследования эндокринологом. При снижении уровня 17ОНП исходного - диагноз не подтверждается.
> 100	Результат положительный, отправление информации по месту жительства

У детей с глубокой недоношенностью (срок гестации 23-32 недели) результат следует считать положительным при уровне 17ОНП > 150 нмоль/л. В этом случае следует направить информацию в стационар, где находится ребенок, и провести повторное взятие и тестирование образца крови на фильтровальной бумаге. При повышении уровня 17ОНП > 150 нмоль/л - информация в стационар о положительном результате. При снижении уровня 17ОНП - диагноз не подтвержден.

Помимо недоношенности ложноположительные результаты могут определяться у новорожденных детей с тяжелым общим соматическим состоянием, у детей на фоне в/в трансфузии, у детей с высокой билирубинемией (билирубин > 30 мг/дл). Ложноотрицательные результаты могут определяться у детей, матери которых (и/или сам ребенок) получали терапию дексаметазоном с целью профилактики и лечения легочной патологии новорожденных.

- ✓ *3-й этап - поликлиника или стационар по месту жительства.* В случае получения положительного результата ребенок немедленно вызывается для обследования эндокринологом или подготовленными специалистами-неонатологами в стационаре. В идеале инициация обследования ребенка должна быть начата не позднее 14 дня его жизни (для доношенного ребенка). Проводится взятие крови из вены для исследования К, Na, 17ОНП в сыворотке крови ребенка. При наличии клинических симптомов заболевания - лечение назначается немедленно, не дожидаясь результатов взятых анализов.

При отсутствии клинических симптомов лечение не начинают до получения результатов анализа. В том случае, если полученный уровень 17ОНП в сыворотке крови будет соответствовать нормативным значениям (соответственно нормативам для данной лаборатории) и показатели электролитов будут не изменены, диагноз может быть снят. При получении повышенных результатов 17ОНП диагноз подтверждается, следует назначать лечение глюкокортикоидами (кортеф). В том случае, если одновременно выявляется повышение уровня К, дополнительно назначают минералокортикоиды (кортинефф).

Учитывая значительный процент ложноположительных результатов, особенно у недоношенных детей, при отсутствии клинических симптомов следует дважды с интервалом 1-2 недели проводить определение 17ОНП в сыворотке крови, прежде чем начать лечение.

В сомнительных случаях следует направить ребенка в федеральный или региональный специализированный центр для исследования полного профиля стероидов в суточной моче, определения стероидов в ходе теста с препаратами АКТГ (желательно короткого действия).

Всем детям с диагностированным адреногенитальным синдромом необходимо проведение молекулярно-генетического исследования для выявления мутаций в гене СУР21 (в специализированные региональные или федеральные центры может быть направлен образец пятна на фильтровальной бумаге, пропитанный кровью ребенка).

Дифференциальный диагноз

Ятrogenная андрогенизация: аномалия развития половых органов у новорожденных может быть обусловлена приемом матерью во время беременности андрогенов, эстрогенов или прогестерона. В дальнейшем симптомы вирилизации не прогрессируют.

Андростерома вызывает формирование вирильного синдрома у детей старшего возраста или взрослых. Возникновения опухоли у девочек (ранее имели нормальный женский фенотип и половые органы) вызывает формирование прогрессирующего гипертрихоза, увеличение клитора, огрубение голоса, гипертрофию скелетных мышц, ускоренный рост. Возникновение андростеромы у женщин вызывает прогрессирующую дефеминизацию. Больные приобретают мужской фенотип, увеличивается клитор, грубеет голос.

Типичным симптомом гормонально-активной опухоли надпочечников является резкое повышение уровня 17-КС в моче. При инструментальных исследованиях (пневмосупраренография, ультразвуковое сканирование) определяется односторонняя опухоль надпочечников.

Кортикоандростерома вызывает формирование вирильного синдрома и преждевременное половое и соматическое развитие, поскольку наблюдается повышенная секреция как андрогенов, так и глюкокортикоидов.

Опухоли коры надпочечников отличаются "автономностью" - синтез ими гормонов не контролируется АКТГ, поэтому подавление аденокортикотропной функции гипофиза экзогенными глюкокортикоидами не приводит к снижению стероидогенеза опухолью: дексаметазоновые пробы отрицательные. Вирилизующие опухоли яичников исключаются при гинекологическом исследовании, пельвиографии, проведении комбинированных проб (дексаметазон + хориогонин, инфекундин + преднизолон).

Синдром Штейна-Левенталя характеризуется сохранением женского фенотипа, умеренно выраженным гирсутизмом. Доминирующими симптомами являются нарушения менструального цикла, бесплодие, значительное увеличение яичников. Однако следует помнить о возможности вторичного склерокистоза яичников при адреногенитальном синдроме.

При врожденной форме адреногенитальный синдром половые органы могут находиться в интерсексуальных состояниях, и определить пол ребенка бывает очень трудно. Экспертиза половой принадлежности проводится на основании определения генотипа.

Лечение заболевания

Основными принципами лечения врожденной дисфункции коры надпочечников является:

- ✓ заместить дефицит стероидов, секреция которых снижена в результате ферментативного дефекта;
- ✓ снизить уровень стероидов, секреция которых повышена в результате ферментативного дефекта;
- ✓ подавить избыточную секрецию АКТГ при минимально эффективных дозах глюкокортикоидов;
- ✓ оптимизировать рост больных;
- ✓ предотвратить вирилизацию гениталий;
- ✓ обеспечить нормальное половое созревание и фертильность.

Консервативное лечение

Назначение глюкокортикоидов снижает продукцию АКТГ гипофизом и подавляет секрецию андрогенов надпочечниками, что сопровождается регрессией симптомов вирилизации: формируются вторичные женские половые признаки, появляются менструации, развиваются молочные железы и другие признаки женского фенотипа. Половое развитие мальчиков также определяется временем начала лечения. Если прием глюкокортикоидов начат с 3-4-х лет, половое развитие соответствует возрастным нормам. Начало терапии в

пубертатном периоде приведет к увеличению размеров яичек и полового члена только через несколько лет от начала систематической терапии.

Используются различные медикаментозные препараты, обладающие глюкокортикоидной активностью: преднизолон, кортизон, дексаметазон.

Суточные дозы преднизолона определяются возрастом больных (1-3 года - 5 мг, 4-6 лет - 5-7 мг, 7-14 лет - 7-10 мг, 15-18 лет - 10-15 мг). При врожденных формах адреногенитальный синдром преднизолон принимают пожизненно, поскольку даже кратковременная отмена препарата вызывает восстановление проявлений заболевания. В случае присоединения интеркуррентного заболевания дозу глюкокортикоидов увеличивают. Лечение проводят под контролем АД, роста, "костного возраста", уровня экскреции кортикостероидов.

Для детей с открытыми зонами роста, особенно младшего возраста, наиболее оптимальными препаратами следует считать таблетированные аналоги гидрокортизона (кортеф, Pharmacia). Первоначальная суточная доза гидрокортизона, необходимая для подавления АКТГ у детей первого года жизни, может достигать 20-25 мг/кв. м. Однако следует избегать длительного применения этих доз у ребенка. В среднем у детей старше 1 года суточная доза гидрокортизона должна составлять 10-15 мг/кв. м. Препарат дается три раза в день в равных дозах. Более высокие дозы гидрокортизона приводят к стойкой задержке роста и другим кушингоидным проявлениям.

У детей с зонами роста, близкими к закрытию, следует применять пролонгированные глюкокортикоидные препараты, оказывающие более выраженный АКТГ-подавляющий эффект. Суточная доза этих препаратов должна соответствовать эквивалентной дозе гидрокортизона 10-15 мг/кв. м в день (преднизолон - 2-4 мг/кв. м, дексаметазон - 0,25-0,35 мг/кв. м).

Для максимального подавления секреции АКТГ 1/3 суточной дозы преднизолона назначается в утренние часы и 2/3 дозы - перед сном. Дексаметазон назначается однократно в вечерние часы. Кортизона ацетат может оказывать глюкокортикоидный эффект только при условии дополнительной метаболизации в организме, требующей активности фермента 11"бета"-гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа, который осуществляет превращение кортизона в кортизол. Так как этот механизм может быть нарушен или иметь большую индивидуальную вариабельность, применение кортизона ацетата нежелательно.

При сольтерющей форме адреногенитального синдрома кроме глюкокортикоидов необходимо использование и минералокортикоидов - дезоксикортикостерон по 5 мг в сутки. С увеличением возраста пациента возможна компенсация только с помощью преднизолона и обогащенной натрием диеты. При возникновении надпочечникового кризиса доза препаратов и солевых растворов увеличивается.

При врожденном адреногенитальном синдроме целесообразна смена пола в соответствии с биологическим в любом возрасте - гормональная терапия сопровождается выраженной феминизацией больных с женским генотипом. Употребление андрогенов, прекращение приема глюкокортикоидов антифизиологично.

Хирургическое лечение

Лечение врожденных форм адреногенитального синдрома может включать и выполнение пластических операций по формированию наружных половых органов - резекция клитора, вскрытие уrogenитального синуса, формирование малых половых губ. Хирургическая коррекция, феминизация, проводится не ранее, чем через год после начала лечения ГКС. Во время операции дозу гормонов увеличивают. Установление наличия опухоли в надпочечниках с клиническими признаками кортикоэстрома служит абсолютным показанием к хирургическому лечению. Объем операции зависит от размеров и характера роста опухоли. Можно применить удаление опухоли или эпинефректомию.

Контроль адекватности терапии

Контроль адекватности терапии 21-гидроксилазного дефицита основан на показателях физического развития и данных гормонального обследования.

Дети первых двух лет жизни должны осматриваться педиатром-эндокринологом каждые три месяца. Дети старше двух лет обследуются каждые 6-12 месяцев. При осмотре тщательно фиксируются показатели веса и роста. Проводится исследование уровня 17ОНР, электролитов, рениновой активности плазмы крови. У старших детей ежегодно проводится исследование костного возраста, определяется уровень тестостерона.

Адекватная терапия глюкокортикоидными препаратами обеспечивает нормальные темпы роста и костного созревания. Передозировка препаратов негативно влияет на рост ребенка: снижение скорости роста до 4 см в год и менее свидетельствует о хронической передозировке глюкокортикоидов. О передозировке может свидетельствовать быстрая прибавка в весе, повышение аппетита. В процессе терапии следует опасаться снижения уровня 17ОНР до минимальных нормативных показателей. Желательно поддерживать уровень 17ОНР в верхних пределах нормы, а у детей первых 3 лет жизни - несколько выше нормальных для возраста значений. Маркером адекватности терапии минералокортикоидами следует считать показатель рениновой активности плазмы: недостаточная доза приводит к повышению уровня ренина, избыточная - к подавлению рениновой активности.

Прогноз определяется характером патологического процесса.

XV. Контроль конечного уровня знаний.

Тестовый контроль

1. Какие из перечисленных гормонов синтезируются корой надпочечников?

- 1) минералокортикоиды
- 2) андрогены
- 3) глюкокортикоиды
- 4) катехоламины
- 5) глюкагон

2. Для сольтеряющей формы врожденной гиперплазии надпочечников характерны:

- 1) многократная рвота
- 2) гипонатриемия
- 3) частый жидкий стул
- 4) гиперкалиемия
- 5) гипохлоремия

3. Для лечения сольтеряющей формы врожденной гиперплазии надпочечников у детей используют:

- 1) витамин С
- 2) поваренную соль
- 3) кортинефф
- 4) кортизон
- 5) дексаметазон

4. При лечении больных с острой недостаточностью коры надпочечников основными задачами являются:

- 1) борьба с шоком и коллапсом
- 2) ликвидация электролитных нарушений, гипогликемии
- 3) восполнение дефицита минерало- и глюкокортикоидов

- 4) ликвидация гипергликемии
 - 5) ликвидация обезвоживания
- 5. Какие препараты вы выберете для лечения вирильной формы врожденной гиперплазии коры надпочечников?**
- 1) половые гормоны
 - 2) глюкокортикоиды
 - 3) гонадотропины
 - 4) анаболические стероиды
- 6. Для дефицита 21-гидроксилазы (сольтерющей формы врожденной гиперплазии коры надпочечников) характерны следующие синдромы:**
- 1) избытка андрогенов
 - 2) дефицита андрогенов
 - 3) избытка глюкокортикостероидов
 - 4) дефицита глюкокортикостероидов
 - 5) избытка минералокортикоидов
 - 6) дефицита минералокортикоидов
- 7. Для сольтерющей формы врожденной гиперплазии надпочечников характерны:**
- 1) гипонатриемия и гиперкалиемия
 - 2) гипернатриемия и гипокалиемия
 - 3) гипонатриемия и гиперхлоремия
 - 4) гиперхлоремия и снижение щелочных резервов крови
- 8. Врожденная дисфункция коры надпочечников наследуется по типу:**
- 1) аутосомно-рецессивному
 - 2) аутосомно-доминантному
 - 3) сцепленному с X-хромосомой
 - 4) сцепленному с Y-хромосомой
- 9. У детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников отмечается:**
- 1) ускорение костного возраста по отношению к паспортному
 - 2) отставание костного возраста по отношению к паспортному
 - 3) неравномерная оссификация
 - 4) эпифизарный дисгенез
- 10. Для диагностики врожденной дисфункции коры надпочечников необходимым является определение следующих гормонов:**
- 1) лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны
 - 2) 17-оксипрогестерон в крови и 17-кетостероиды в моче
 - 3) инсулин, С-пептид
 - 4) тиреотропный гормон и тироксин
- 11. При инфузионной терапии острой недостаточности коры надпочечников используют все перечисленные растворы, кроме:**
- 1) 0,9% раствор натрия хлорида
 - 2) 10% раствор глюкозы
 - 3) плазма
 - 4) 7,5% раствор калия хлорида
- 12. Симптомы, характерные для простой формы врожденной дисфункции коры надпочечников:**
- 1) гермафродитное строение гениталий у девочек
 - 2) анемия

- 3) гиперпигментация крупных складок и ареол
- 4) запоры
- 5) анорексия
- 6) отеки

13. Симптомы, характерные для сольтеряющей формы врожденной дисфункции коры надпочечников:

- 1) гермафродитное строение гениталий у девочек
- 2) запоры
- 3) гиперпигментация крупных складок и ареол
- 4) рвота после еды
- 5) жидкий стул
- 6) упорная рвота фонтаном, не связанная с приемом пищи

14. Основными клиническими проявлениями острой надпочечниковой недостаточности в крови наблюдается:

- 1) снижение продукции глюкокортикоидов
- 2) повышение продукции глюкокортикоидов
- 3) снижение продукции минералокортикоидов
- 4) повышение продукции минералокортикоидов
- 5) снижение продукции адреналина и норадреналина
- 6) повышение продукции адреналина и норадреналина

15. Для выведения больного из состояния острой надпочечниковой недостаточности в течение 1-х суток жизни показаны:

- 1) преднизолон per os
- 2) раствор Рингера
- 3) изотонический раствор NaCl внутривенно капельно
- 4) гидрокортизон гемисукцинат внутривенно капельно
- 5) ДОКА внутримышечно

16. Основными клиническими проявлениями острой надпочечниковой недостаточности являются:

- 1) гипертонус мышц
- 2) вялость
- 3) гиперемия кожных покровов
- 4) бледность
- 5) мышечная гипотония

17. Длительность курса гормональной терапии при адрено-генитальном синдроме (АГС):

- 1) на срок продолжительности криза
- 2) 2 месяца
- 3) 6 месяцев
- 4) пожизненно

Эталоны тестового контроля

1. 1,2,3
2. 1,2,3,4,5
3. 2,3,4
4. 1,2,3,4,5

- 5. 2
- 6. 1,4,6
- 7. 1
- 8. 1
- 9. 1
- 10. 2
- 11. 4
- 12. 1
- 13. 1,3,6
- 14. 1,3
- 15. 3,4,5
- 16. 2,4,5
- 17. 4

Ситуационные задачи

Задача № 1

Ребенок К., 4 дня, от 1-й беременности, срочных родов, протекавших без особенностей. При рождении масса 3000 г, рост 51 см.

Осмотр: было выявлено неправильное строение наружных гениталий (пенисообразный и гипертрофированный клитор, складчатые большие половые губы), гиперпигментация наружных гениталий, белой линии живота.

С 3-го дня состояние ребенка ухудшилось: кожные покровы бледные с сероватым оттенком, тургор тканей снижен, мышечная гипотония, гипорефлексия. Сосет вяло, появилась рвота фонтаном. Дыхание поверхностное, ослабленное. Тоны сердца приглушены. Живот при пальпации мягкий, печень +2 см. Стул жидкий, обычной окраски.

Общий анализ крови: Нв - 115 г/л. Эр - $5,0 \times 10^{12}$ /л, Лейк- $9,5 \times 10^9$ /л, п/я - 2%, с/я - 50%, э - 2%, л - 38%, м - 8%, СОЭ 6 мм/час.

Биохимический анализ крови: общий белок - 55 г/л. холестерин 4,7 ммоль/л, глюкоза - 4,4 ммоль/л, натрий - 130,0 ммоль/л, калий - 6,0 ммоль/л.

Величина экскреции с суточной мочой:

- 17-КС - 7,5 мкмоль (норма 0-3,45);

- 17-ОКС - 0,5 мкмоль (норма 1,38-2,76).

Кариотип: 46 XX.

Задание

1. Ваш предположительный диагноз?
2. Какая причина нарушения внутриутробного формирования наружных половых органов у девочки?
3. Чем обусловлена тяжесть состояния ребенка на 3 сутки после рождения?
4. При каких заболеваниях может отмечаться рвота "фонтаном"? Дифференциальный диагноз.
5. Какими гормональными препаратами проводится заместительная терапия? Какие возможные осложнения при неадекватно подобранной заместительной терапии?

Эталоны ситуационных задач

Эталон задачи № 1

1. *Ваш предположительный диагноз?* Диагноз: Врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма. Криз надпочечниковой недостаточности. Диагноз поставлен на основании выявленного при осмотре неправильного строения наружных гениталий (вирилизация наружных половых органов) и появившегося с 3-го дня жизни синдрома потери соли (рвота фонтаном, жидкий стул, симптомы эксикоза).
2. *Какая причина нарушения внутриутробного формирования наружных половых органов у девочки?* Нарушение внутриутробного формирования наружных половых органов у девочки (вирилизация) связаны с избыточной секрецией андрогенов корой надпочечников в результате их стимуляции АКТГ, обусловленной дефицитом кортизола из-за отсутствия фермента 21-гидроксилазы – врожденная дисфункция коры надпочечников.
3. *Чем обусловлена тяжесть состояния ребенка на 3 сутки после рождения?* Криз надпочечниковой недостаточности с синдромом потери соли, обусловленный дефицитом глюкокортикостероидов и минералокортикоидов.
4. *При каких заболеваниях может отмечаться рвота "фонтаном"?* Дифференциальный диагноз. Пилороспазм, пилоростеноз, имеющие характерную клиническую и рентгенологическую картину. Провести дифференциальную диагностику сольтеряющей формы ВДКН помогает б/х анализ крови: гипогликемия, гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкалиемия, и гормональное обследование – высокий уровень 17ОН-прогестерона и АКТГ, снижение кортизола.
5. *Какими гормональными препаратами проводится заместительная терапия? Какие возможные осложнения при неадекватно подобранной заместительной терапии? Заместительная терапия проводится глюкокортикостероидами – кортефф и минералокортикоидами – кортинефф. При недостаточной дозе возможны осложнения – криз надпочечниковой недостаточности, преждевременное половое развитие по гетеросексуальному типу у девочек и по изосексуальному – у мальчиков, при избыточной дозе – увеличение массы тела, задержка соли и воды (отеки, повышение АД), преждевременное закрытие зон роста (низкорослость).*