

И.И. Дедов
В.А. Петеркова
О.А. Малиевский
Т.Ю. Ширяева

Детская ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Учебник

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ФГАУ «Федеральный институт развития образования»
в качестве учебника для использования в учебном процессе
образовательных организаций, реализующих программы
высшего образования по специальностям 31.05.01 «Лечебное дело»,
31.05.02 «Педиатрия»

Регистрационный номер рецензии 54 от 18 марта 2016 года



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	6
Введение	8
Глава 1. Нарушения роста у детей	9
Гипопитуитаризм (дефицит соматотропного гормона)	9
Врожденный дефицит соматотропного гормона	10
Приобретенный дефицит соматотропного гормона	11
Синдром Шерешевского—Тернера	18
Задержка внутриутробного развития	20
Остеохондродисплазия	21
Ахондроплазия	22
Гипохондроплазия	23
Резистентность к гормону роста	23
Дефекты рецептора гормона роста (синдром Ларона)	24
Лечение дефицита соматотропного гормона	25
Лечение пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза	26
Высокорослость и быстрые темпы роста	28
Акромегалия и гигантизм	30
Глава 2. Половое развитие у детей: норма и патология	36
Физиология дифференцировки пола	36
Физиология полового созревания	37
Нарушения половой дифференцировки	39
Гипогонадизм	42
Преждевременное половое созревание	51
Глава 3. Заболевания щитовидной железы	57
Классификация болезней щитовидной железы	57
Врожденный гипотиреоз	59
Вторичный врожденный гипотиреоз	63
Транзиторный гипотиреоз	72
Диффузный токсический зоб	73
Тиреотоксический криз	92
Тиреоидиты	93
Острый тиреоидит	94

Узловой зоб	100
Эндемический зоб.	103
Зоб, обусловленный зобогенными веществами, содержащимися в пище	106
Рак щитовидной железы	107
Глава 4. Болезни паращитовидных желез.	109
Физиология фосфорно-кальциевого обмена.	109
Гипопаратиреоз.	112
Гиперпаратиреоз.	120
Глава 5. Сахарный диабет	132
Сахарный диабет 1-го типа	135
Неотложные состояния	154
Гипогликемия	159
Специфические осложнения сахарного диабета у детей	163
Ограниченная подвижность суставов	170
Липоидный некробиоз.	172
Сахарный диабет 2-го типа	172
Сахарный диабет с аутосомно-доминантным типом наследования (тип MODY)	174
Глава 6. Ожирение у детей и подростков	178
Глава 7. Болезни надпочечников.	195
Гипокортицизм (надпочечниковая недостаточность)	197
Первичная недостаточность коры надпочечников	197
Врожденная дисфункция коры надпочечников	202
Гиперкортицизм	206
Приложение 1. Задачи	209
Сахарный диабет.	209
Заболевания щитовидной железы	211
Заболевания паращитовидных желез	214
Патология роста	216
Ожирение	218
Заболевания надпочечников.	220
Патология полового развития.	222

Приложение 2. Тесты	224
Сахарный диабет	224
Осложнения сахарного диабета	227
Несахарный диабет	228
Заболевания щитовидной железы	229
Патология роста. Ожирение	233
Заболевания надпочечников	235
Патология пола	237
Приложение 3. Перцентильные кривые роста, массы тела и индекса массы тела	240
Предметный указатель	248

Глава 7

БОЛЕЗНИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Физиология надпочечников

Надпочечники — парная железа, расположенная в брюшной полости у верхнего полюса почек. Паренхима надпочечников состоит из коркового и мозгового веществ, которые имеют разное происхождение, разный клеточный состав и разные функции. Мозговое вещество располагается внутри надпочечника, составляя всего 10% его массы, и представлено хромафиноцитами, которые, по сути, являются видоизмененными симпатическими нейронами, вырабатывающими катехоламины (адреналин и норадреналин). Секреторная активность этих клеток регулируется симпатической нервной системой.

Корковое вещество состоит из трех зон, каждая из которых вырабатывает определенные гормоны: клубочковой — минералокортикоид альдостерон; пучковой — глюкокортикоид кортизол и сетчатой — половые стероиды тестостерон и эстрадиол. Общий предшественник глюкокортикоидов — холестерин, из которого при участии различных ферментов происходит синтез кортизола, альдостерона и тестостерона.

Глюкокортикоиды стимулируют синтез глюкозы путем активации глюконеогенеза и усиления катаболизма белка; активируют липолиз. Также они обладают противовоспалительным и иммунодепрессивным эффектами. Синтез кортизола подчиняется механизму отрицательной обратной связи: при его снижении повышается уровень АКТГ гипофиза и кортиколиберина гипоталамуса, что приводит к усилению продукции кортизола.

Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия и воды в почках, что способствует увеличению объема циркулирующей крови и повышению АД. Он также снижает реабсорбцию калия. Таким образом, альдостерон повышает уровень натрия и снижает уровень калия в крови. Синтез альдостерона регулируется юкстагломерулярным аппаратом почек: при снижении АД активируется ренин-ангиотензиновая система, что сопровождается усилением секреции альдостерона. Половые стероиды

участвуют в формировании вторичных половых признаков. Клиническую значимость имеет лишь избыток надпочечниковых половых стероидов. Их дефицит не сопровождается какими-либо значимыми последствиями, так как основным местом их синтеза являются гонады (яички, яичники).

Методы исследования функции и визуализации надпочечников

Для оценки уровня глюкокортикоидов исследуют уровень кортизола в сыворотке и АКТГ в плазме крови в 8 ч утра. Также возможно исследование уровня свободного кортизола в слюне и суточной моче. При подозрении на гиперкортицизм исследование уровня кортизола и АКТГ проводят в 8:00 и 20:00. Для диагностики нарушений стероидогенеза (врожденной дисфункции коры надпочечников) определяют различные промежуточные продукты синтеза глюкокортикоидов (17-оксипрогестерон, андростендион, андростендиол и др.). Для этого применяют метод тандемной масс-спектрометрии.

Нормальные значения кортизола — 83–580 нмоль/л, АКТГ — менее 46 пг/мл в утренние часы. В вечерние часы уровень АКТГ и кортизола должны быть по крайней мере в 2 раза ниже утренних показателей.

Секрецию минералокортикоидов оценивают по уровню альдостерона и активности ренина плазмы. Забор крови для исследования минералокортикоидов производят утром в 8:00–9:00 натошак лежа, после ночного сна пациент не должен принимать вертикальное положение до момента забора крови или лежать в течение 2 ч перед процедурой забора крови. При невозможности забора крови лежа применяют другие нормативы для оценки активности ренина.

Нормальные значения в горизонтальном положении: альдостерон — 15–150 пг/мл, активность ренина плазмы — 0,2–1,9 нг/ (мл×ч), 0,8–5,0 нг/ (мл×ч); в вертикальном положении: альдостерон — 35–350 пг/мл, активность ренина плазмы — 0,8–5,0 нг/ (мл×ч). Косвенно по уровню калия и натрия.

Андрогенную функцию надпочечников оценивают по уровню тестостерона и дегидроэпиандростерона-сульфата. Их значения зависят от возраста и стадии полового созревания.

В целях визуализации надпочечников в первую очередь проводят УЗИ. В норме надпочечники не визуализируются или видны в виде полоски. Методом УЗИ можно выявить их гиперплазию (при врожденной дисфункции коры надпочечников), опухоли, кисты, гематомы. Минимальный размер образования, выявляемого при УЗИ, составляет 1–2 см.

КТ надпочечников позволяет оценить их положение, контуры, форму, структуру, плотность, размеры, дополнительные образования и увеличенные лимфатические узлы. С высокой степенью вероятности КТ позволяет дифференцировать характер новообразования (аденома, киста, феохромоцитомы, аденокортикальный рак, метастазы и т. д.).

МРТ надпочечников хорошо выявляет мельчайшие очаговые образования, поэтому она показана при поиске небольших гормонопродуцирующих опухолей надпочечников. Информативность КТ и МРТ надпочечников для диагностики опухолей повышается при проведении внутривенного контрастного усиления.

ГИПОКОРТИЦИЗМ (НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ)

Определение и эпидемиология

Надпочечниковая недостаточность — синдром, обусловленный дефицитом синтеза и секреции кортизола в коре надпочечников. В зависимости от уровня поражения в системе «гипоталамус—гипофиз—надпочечники» надпочечниковая недостаточность бывает первичной, обусловленной патологией самих надпочечников; центральной (вторичной), связанной со сниженной секрецией АКТГ гипофиза; или третичной, связанной с нарушением секреции кортикотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе. Самый частый вариант — первичная недостаточность коры надпочечников.

ПЕРВИЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Синоним: хроническая первичная надпочечниковая недостаточность. Этиологически гетерогенное заболевание.

Этиология

Первичная недостаточность коры надпочечников (ПНКН) как компонент одного из наследственных заболеваний, таких как:

- врожденная дисфункция коры надпочечников;
- аутоиммунные полигландулярные синдромы (типа 1 или 2);
- X-сцепленная аденолейкодистрофия;

- врожденная гипоплазия надпочечников, дефект гена *DAX-1*;
- врожденная гипоплазия надпочечников (IMAG-синдром);
- синдром Олгроува (триплет А);
- семейный изолированный дефицит глюкокортикоидов;
- дефицит минералокортикоидов (дефицит альдостерон-синтетазы);
- синдром Смита—Лемли—Опица;
- синдром Кернса—Сейра.

Приобретенное состояние, связанное:

- с аутоиммунной деструкцией;
- двусторонней адреналэктомией;
- кровоизлиянием в надпочечники;
- метастатическим или опухолевым поражением надпочечников (лимфомой и др.);
- инфекционным поражением надпочечников (септикопиемией, туберкулезом).

Острая и хроническая надпочечниковая недостаточность

Острая надпочечниковая недостаточность развивается, как правило, вследствие двустороннего кровоизлияния в надпочечники. В детском возрасте это бывает при ДВС-синдроме в стадии гипокоагуляции (тяжелые генерализованные инфекции, особенно менингококковая и грам-отрицательная) и патологии гемостаза с выраженной тромбоцитопенией (острые лейкозы, апластическая анемия). Хроническая ПНКН чаще бывает следствием аутоиммунной деструкции коры надпочечников, в том числе как одно из проявлений аутоиммунного полигландулярного синдрома типа 1 или 2.

Клиническая картина

При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на два аспекта. Если ПНКН — одно из проявлений какого-либо наследственного заболевания (в том числе аутоиммунного полигландулярного синдрома), то могут быть диагностированы какие-либо патологические состояния, обусловленные данным заболеванием. К примеру, у ребенка с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа могут быть ранее диагностированы слизисто-кожный кандидоз и гипопаратиреоз, при синдроме триплета А — ахалазия пищевода или алакрия (отсутствие слезной жидкости). Также необходимо вычислить близких

родственников, страдающих наследственными формами хронической надпочечниковой недостаточности.

Клиническая картина, в первую очередь, определяется симптомами, связанными с дефицитом альдостерона и снижением АД, такими как постоянная слабость, повышенная утомляемость, снижение аппетита, потеря массы тела, повторная рвота, тошнота, диарея на фоне заболеваний, высокой температуры тела, стресса, тяга к соленой пище, обморочные состояния, артериальная гипотензия. При переходе в вертикальное положение АД может резко снизиться и привести к обмороку. Пульс учащен, слабого наполнения. Вследствие дефицита кортизола повышается уровень АКТГ и одновременно меланоцитстимулирующего гормона, что приводит к диффузной гиперпигментации кожных покровов с более выраженной гиперпигментацией на открытых участках тела и в области естественных складок (рис. 7.1). Судорожный синдром обусловлен низким уровнем глюкозы в крови (гипогликемией), чаще развивается



Рис. 7.1. Гиперпигментация кожи при первичной хронической надпочечниковой недостаточности

после длительного ночного перерыва в приемах пищи. Из всех вышеперечисленных симптомов самыми характерными для ПНКН являются гиперпигментация кожи и пристрастие к соленой пище, однако ни одно из них не может служить диагностическим критерием, необходимо обязательное лабораторное подтверждение.

При вторичном (центральном) гипокортицизме никогда не бывает гиперпигментации, так как уровень АКТГ всегда низкий. Также нехарактерен дефицит минералокортикоидов (альдостерона), следовательно, симптомов потери соли и пристрастия к соленой пище у таких пациентов не будет. Остальные клинические признаки будут общими для первичной, вторичной и третичной надпочечниковой недостаточности.

Диагностика

Определяют уровень базального кортизола и АКТГ рано утром, в 6:00–9:00, что соответствует физиологическому пику секреции глюкокортикоидов. Критерием гипокортицизма служит уровень кортизола менее 80 нмоль/л. При уровне 80–150 нмоль/л его считают вероятным, 150–500 нмоль/л — сомнительным, при уровне более 500 нмоль/л гипокортицизм исключают. Одновременно с низким уровнем кортизола при первичной надпочечниковой недостаточности определяют высокий уровень АКТГ в плазме (как правило, >150 пг/мл). Лабораторным подтверждением минералокортикоидной недостаточности служат гипонатриемия, гиперкалиемия и повышение активности ренина плазмы. В сомнительных случаях проводят АКТГ-стимуляционный тест. При первичной надпочечниковой недостаточности уровень кортизола после введения синтетического АКТГ меньше 500 нмоль/л.

Для диагностики центрального гипокортицизма используют тест с инсулином (одновременно исследуют уровень СТГ). У пациентов с подтвержденной ПНКН дальнейшее обследование направлено на диагностику причины заболевания. У пациентов обоего пола исследуют антитела к 21-гидроксилазе для исключения аутоиммунного гипокортицизма, у мальчиков — уровень очень длинноцепочечных жирных кислот для исключения X-сцепленной адренолейкодистрофии. Также проводят генетические исследования для выявления мутаций в различных генах, ответственных за развитие надпочечниковой недостаточности.

Лечение

Препарат выбора для заместительной терапии ПНКН — гидрокортизон (Кортеф*), который, помимо глюкокортикоидного эффекта, оказывает и минералокортикоидное действие. Препарат назначают в дозе 8–10 мг/м² в сутки в 3 приема. Реже используют преднизолон в дозе 2–3 мг/м² в сутки в 2 приема. Дозу подбирают только на основании клинической картины. При присоединении интеркуррентных заболеваний, стресса (психологических или тяжелых физических нагрузок) дозу глюкокортикоидов увеличивают в 2–3 раза на время острой фазы заболевания или момент воздействия стресса. В дальнейшем рекомендуют возврат к обычной заместительной дозе, которую пациент принимал до болезни.

Для замещения минералокортикоидной недостаточности назначают флудрокортизон (Кортинеф*) в дозе 0,05–0,2 мг/сут. Адекватность дозы определяют по нормализации АД, уровня калия, натрия и активности ренина плазмы.

На фоне интеркуррентных заболеваний, стресса возможно развитие острого адреналового криза, который фактически представляет собой острую надпочечниковую недостаточность. Незамедлительно на догоспитальном этапе начинают инфузионную терапию изотоническим раствором натрия хлорида и 5–10% раствором декстрозы из расчета 450–500 мл/м² в течение первого часа, затем одновременно вводят гидрокортизон в дозе 100 мг/м² внутримышечно или внутривенно. В последующем продолжают инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами в объеме 2–3 л/м² в сутки и парентеральное введение гидрокортизона в дозе 200–300 мг/м² в сутки в 4–6 приемов. После стабилизации состояния, нормализации АД, уровня калия и натрия переходят на внутримышечное введение гидрокортизона с постепенным снижением его дозы и переходом на прием препаратов внутрь.

Прогноз

Прогноз зависит от адекватной заместительной терапии и своевременной неотложной помощи при развитии адреналового криза, что требует обучения пациента и членов семьи. Каждого пациента и родителей, а также ближайшее его окружение инструктируют, как увеличивать дозу гидрокортизона в 2–3 раза в стрессовой ситуации, при инфекционных за-

болеваниях с температурой тела выше 38 °С, обязывают иметь в домашней и походной аптечке гидрокортизон для внутримышечного или внутривенного введения. Лицо, сопровождающее ребенка в поездке, должно уметь самостоятельно сделать ему внутримышечную инъекцию гидрокортизона до приезда медицинской помощи при резком ухудшении состояния, рвоте, потере сознания, судорогах. Всем пациентам с ПНКН рекомендуют носить браслет или карточку с указанием имени, необходимости постоянной терапии глюко- и минералокортикоидами и рекомендациями по оказанию экстренной медицинской помощи, телефоном доверенного лица.

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Определение и эпидемиология

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — группа заболеваний, обусловленных дефектом ферментных систем, участвующих в синтезе стероидных гормонов надпочечников.

Клинически гетерогенность заболевания определяется, во-первых, дефицитом стероидов, синтез которых нарушен вследствие мутации того или иного гена, во-вторых, биологическим эффектом повышенного количества стероидов, синтез которых не нарушен. Более 90% случаев ВДКН обусловлено дефицитом 21-гидроксилазы, среди которых выделяют классические (сольтеряющая и вирильная) и неклассическую формы. Частота классической формы в России составляет 1:7500 новорожденных, 2/3 случаев приходится на сольтеряющую форму, а 1/3 — на вирильную. Значительно реже встречаются дефицит STAR-протеина (липоидная гиперплазия надпочечников), 17-гидроксилазы/17,20-лиазы, 3β-гидроксистероиддегидрогеназы, 11β-гидроксилазы, оксидоредуктазы.

Этиология и патогенез

21-гидроксилаза — ключевой фермент синтеза глюко- и минералокортикоидов в коре надпочечников. Степень снижения активности фермента зависит от степени повреждения гена *CYP21*. Делеция гена, большие конверсии или мутации во втором интроне приводят к полной потере ферментативной активности, что проявляется выраженной ви-

рилизацией вследствие избытка андрогенов и клинической картиной глюко- и минералокортикоидной недостаточности (сольтеряющая форма). Точечные мутации чаще приводят к вирильной форме заболевания, при которой уровень кортизола и альдостерона остается в норме. На рис. 7.2 приведена схема синтеза гормонов коры надпочечников и показаны блоки их синтеза при различных формах ВДКН.

Клиническая картина

Общая черта для классических форм ВДКН — выраженный избыток андрогенов внутриутробно, что приводит к вирилизации наружных половых органов у девочек различной степени выраженности.

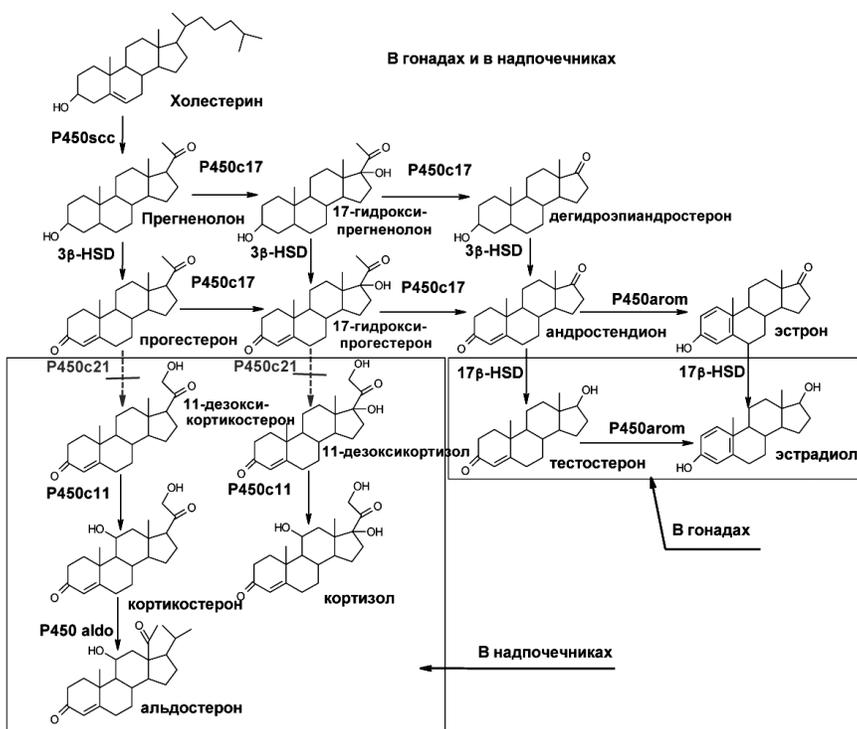


Рис. 7.2. Схема стероидогенеза в надпочечниках и гонадах

Согласно классификации Прадера, I степень вирилизации клинически проявляется гипертрофией клитора, нормальным входом во влагалище. Для II степени характерны гипертрофия клитора, частичное сращение больших половых губ; III степень характеризуется сформированной головкой клитора, наличием уrogenитального синуса; IV степень вирилизации сопровождается формированием пенисообразного клитора с фиксацией к промежности, уrogenитального синуса, открывающегося на стволе (иногда детей регистрируют в мужском паспортном поле с диагнозом «гипоспадия, крипторхизм»). Для V степени характерны пенисообразный клитор, пениальная уретра, мошонкообразные половые губы (детей регистрируют в мужском поле с диагнозом «двусторонний крипторхизм»).

До внедрения неонатального скрининга после рождения при отсутствии лечения симптомы андрогенизации нарастали у детей обоего пола и становились более выраженными после 1,5 лет. Появлялось лобковое и аксиллярное оволосение, грубел голос, гипертрофировалась мускулатура, увеличивалась скорость роста. Ускорение костной дифференцировки приводило к закрытию зон роста к 9–10 годам, вследствие чего дети оставались низкорослыми. У девочек увеличивались размеры клитора, отмечалось его напряжение, у мальчиков увеличивались размеры полового члена, появлялись эрекции.

При вирильной форме клинические проявления ограничиваются вышеуказанными симптомами избытка андрогенов.

При сольтеряющей форме вследствие выраженного дефицита не только кортизола, но и альдостерона через 3–4 дня после рождения появляется гиперкалиемия, затем гипонатриемия. На 2–4-й неделе жизни развиваются обезвоживание, потеря массы тела, частая многократная рвота (сольтеряющий криз). При отсутствии лечения наступает летальный исход вследствие острой надпочечниковой недостаточности.

Неклассическую форму ВДКН отличают латентное течение и сложность диагностики, так как клинические симптомы могут отсутствовать или быть стертыми. В детском возрасте эта форма может проявляться изолированным адренархе (лобковым и аксиллярным оволосением), в подростковом — первичной или вторичной аменореей, олигоменореей, у взрослых — бесплодием, гирсутизмом, вторичным синдромом поликистозных яичников. Вследствие большого количества бессимптомных пациентов точная распространенность неклассической формы остается неизвестной, но, по расчетным данным, она составляет 1 случай на 2200 новорожденных.

Диагностика

У девочек заподозрить ВДКН можно уже при рождении по вирилизации наружных половых органов. С 2006 г. в России проводится неонатальный скрининг в целях выявления врожденной дисфункции коры надпочечников. Внедрение скрининга было обусловлено поздней диагностикой заболевания у мальчиков, так как у них не было нарушения формирования наружных половых органов, в результате чего мальчики с сольтеряющей формой погибали от сольтеряющего криза, а вирильную форму диагностировали, когда у них начиналось преждевременное половое развитие. Некоторых девочек с выраженной вирилизацией наружных половых органов ошибочно регистрировали в мужском паспортном поле. Неонатальный скрининг позволил избежать диагностических ошибок, диагностировать заболевание до развития сольтеряющего криза и тем самым снизить летальность, особенно среди мальчиков. В основе скрининга лежит определение уровня 17-оксипрогестерона (17-ОНП) в сухом пятне цельной крови. Пороговые значения 17-ОНП зависят от срока гестации. Если у новорожденного с повышенным уровнем 17-ОНП выявляют гиперкалиемию и гипонатриемию, диагностируют сольтеряющую форму ВДКН. В сомнительных случаях (в первую очередь это касается мальчиков, особенно недоношенных) необходимо повторное определение уровня 17-ОНП в сыворотке крови. Учитывая высокую частоту ложноположительных значений 17-ОНП, на следующем этапе скрининга необходимо проводить молекулярно-генетическое исследование, жидкостную хроматографию или тандемную масс-спектрометрию. Определение типа мутации в гене 21-гидроксилазы позволяет не только подтвердить диагноз, но и верифицировать его форму и тем самым определить объем заместительной гормональной терапии.

Лечение

Базовая терапия обеих классических форм ВДКН (вирильной и сольтеряющей) — прием глюкокортикоидов, которые, подавляя по механизму отрицательной обратной связи уровень АКТГ, уменьшают гиперплазию надпочечников и связанную и ней гиперпродукцию андрогенов. У мальчиков это позволяет предупредить преждевременное половое развитие, а девочек — прогрессирование вирилизации наружных половых органов. Препарат выбора — гидрокортизон (Кортеф[®]), который назначают в дозе 20 мг/м² в грудном возрасте и 10–15 мг/м² в последующие

годы жизни 3 раза в сутки в равных дозах (7:00, 15:00, 22:00). Критериями эффективности служат снижение уровня 17-ОНП (не более 5 нмоль/л), нормальные показатели массы тела и скорости роста ребенка. После закрытия зон роста возможен перевод на синтетические глюкокортикоиды: преднизолон в дозе 2–4 мг/м² в 2 приема или дексаметазон в дозе 0,25–0,35 мг/м² в 1 прием.

При сольтеряющей форме дополнительно назначают минералокортикоид флудрокортизон (Кортинефф[®]) в суточной дозе у грудных детей 0,1–0,3 мг в 3 приема, у старших детей — в дозе 0,05–0,15 мг в 2 приема. Критериями эффективности заместительной терапии флудрокортизоном служат отсутствие сольтеряющего синдрома, нормализация уровня активности ренина плазмы, калия и натрия. При интеркуррентных заболеваниях с гипертермией (>38,5 °С), стрессах, травмах, как и при других вариантах надпочечниковой недостаточности, необходимо увеличение дозы глюкокортикоидов в 2–3 раза, а при появлении рвоты, оперативных вмешательствах переходить на их парентеральное введение в дозе 100 мг/м².

Девочкам с вирилизацией наружных половых органов необходима пластика. На первом году жизни проводят резекцию гипертрофированного клитора и рассечение урогенитального синуса. В подростковом возрасте формируют вход во влагалище (интроитопластика).

Неклассическая форма ВДКН в большинстве случаев не требует назначения гормональной терапии. Лишь при появлении и прогрессировании симптомов гиперандрогении назначают глюкокортикоиды.

ГИПЕРКОРТИЦИЗМ

Гиперкортицизм — симптомокомплекс, обусловленный гиперсекрецией глюкокортикоидов. Выделяют АКТГ-зависимый гиперкортицизм (болезнь Кушинга, синдром эктопической секреции АКТГ) и АКТГ-независимый синдром Кушинга. Синдром Иценко–Кушинга — первичное поражение надпочечников; чаще всего это опухоли, секретирующие кортизол.

Определение и эпидемиология

Синдром Иценко–Кушинга — симптомокомплекс, обусловленный АКТГ-независимой избыточной секрецией глюкокортикоидов надпочечником (не путать с медикаментозным кушингоидным синдромом

и болезнью Иценко–Кушинга, при которой причиной избытка глюкокортикоидов является гиперсекреция АКТГ гипофизом). Опухоли надпочечников, секретирующие глюкокортикоиды, объединяют термином «кортикостеромы».

Причинами синдрома Иценко–Кушинга могут быть карциномы или аденомы надпочечника, а также первичная пигментированная нодулярная гиперплазия надпочечников.

Клиническая картина

Наиболее характерные симптомы синдрома Иценко–Кушинга (как и любого другого варианта гиперкортицизма) — специфическое (кушингоидное) ожирение с повышенным отложением жира в области лица и туловища при относительно худых конечностях, а также задержка роста. У детей с ожирением и нормальной скоростью роста гиперкортицизм маловероятен. К часто встречающимся, но необязательным симптомам данного заболевания относят артериальную гипертензию, ярко-красные стрии на животе, бедрах, ягодицах, гипертрихоз. В отличие от АКТГ-зависимого гиперкортицизма, нет гиперпигментации кожных покровов. С течением времени развиваются нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, остеопороз.

Диагностика

В первую очередь, подозрение на гиперкортицизм должно возникать при осмотре детей с ожирением и низкоростостью, так как при первичном (экзогенно-конституциональном) ожирении рост, как правило, нормальный или опережает возрастную норму. Лабораторные критерии гиперкортицизма — повышенный уровень кортизола в крови в утренние и вечерние часы, при этом нет двукратного снижения уровня кортизола вечером по сравнению с утром. Другой специфический критерий гиперкортицизма — повышение экскреции свободного кортизола с мочой.

Дифференциация причины гиперкортицизма основана на измерении уровня АКТГ. На синдром Иценко–Кушинга будут указывать близкие к нулевым значения АКТГ, тогда как повышенные или нормальные уровни АКТГ свидетельствуют об АКТГ-зависимом варианте гиперкортицизма. После лабораторной верификации синдрома Иценко–Кушинга

необходима топическая диагностика. С этой целью используют УЗИ, КТ и/или МРТ надпочечников.

Дифференциальная диагностика гиперкортицизма с первичным (экзогенно-конституциональным) ожирением достаточно проста: нормальный или ускоренный рост позволяет исключить гиперкортицизм. Сочетание ожирения с низкорослостью у пациентов с гиперкортицизмом требует дифференциальной диагностики с гипопитуитаризмом, так как при дефиците гормона роста, особенно в школьном возрасте, также имеется сочетание ожирения с задержкой физической развития. С этой целью могут понадобиться рентгенография кистей и лучезапястных суставов (при СТГ-дефиците отмечают выраженное отставание костного возраста от паспортного) и проведение стимуляционных проб с определением уровня СТГ.

Лечение

В случае обнаружения опухоли надпочечника подлежит оперативному удалению. При карциномах в случае неэффективности оперативного лечения (частичное удаление опухоли, неоперабельная опухоль) или при наличии метастазов назначают блокаторы синтеза стероидов (аминоглутетимид). Прогноз зависит от вида опухоли, сроков диагностики и оперативного лечения.