

Хроническая надпочечниковая недостаточность у детей и подростков

В. В. Смирнов, Л. И. Бикбаева

Резюме. В обзорной статье проанализированы современные данные о этиологии, патогенезе, клинике при хронической надпочечниковой недостаточности (ХНН) у детей и подростков. Указывается, что в зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы выделяют первичную (периферическую) ХНН, связанную с патологией надпочечников, вторичную и третичную (центральную) ХНН. Клинические симптомы ХНН возникают при поражении 95% ткани коры надпочечников. Заболевание характеризуется скрытым началом и медленным нарастанием клинических симптомов. Однако в случае врожденной гипоплазии надпочечников симптомы заболевания могут развиваться вскоре после рождения. Описаны синдромы, сочетающиеся с дефицитом гормонов коры надпочечников. Первичная ХНН – гетерогенное заболевание. Имеют место наследственные и приобретенные формы заболевания. Среди приобретенных форм первичной ХНН встречаются инфекционные поражения (сепсис, чаще менингококковой или стрептококковой этиологии, ВИЧ-инфекция, грипп, врожденный сифилис, туберкулез), кровоизлияние в надпочечники, опухолевое их поражение, двусторонняя адреналэктомия. Представлены методы диагностики и тактика лечения. При ХНН проводится пожизненная заместительная терапия глюко- и/или минералокортикоидными препаратами, которые поддерживают жизненно важные функции, обеспечивая адаптацию организма к стрессовым воздействиям внешней среды и сохранение водно-солевого баланса. Дозы препаратов, используемые при заместительной терапии, подбираются индивидуально и адаптируются в зависимости от возраста ребенка. В питании больных рекомендуется дополнительно вводить поваренную соль и аскорбиновую кислоту и уменьшить потребление продуктов, содержащих калий.

Часть 1

Хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН, гипокортицизм) — клинический синдром, обусловленный дефицитом гормонов коры надпочечников в результате нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Последние данные свидетельствуют о растущей распространенности первичной ХНН, что существенно снижает качество жизни и повышает смертность даже в условиях развития современной медицины [1].

Физиология гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

Надпочечники представляют собой парные эндокринные железы, расположенные в забрюшинном пространстве над верхним полюсом почек на уровне XI–XII грудных позвонков. Морфофункционально надпочечники состоят из двух самостоятельных образований — коркового и мозгового веществ.

В коре надпочечника, на долю которой приходится 80–90% ткани всего органа, выделяют три зоны. Непосредственно под капсулой располагается самый тонкий слой — клубочковая зона, секретирующая минералокортикоиды (альдостерон и др.). К клубочковой зоне прилежит пучковая, основными продуктами которой являются глюкокортикоидные гормоны (кортизол и др.). Сетчатая зона, расположенная ближе всего к мозговому слою, продуцирует андрогены (дегидроэпиандростерон и др.).

Мозговое вещество надпочечников однородно, в нем синтезируются катехоламины: дофамин, норадреналин и адреналин.

Функционально надпочечники относятся к гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе. Секреция гормонов происходит под влиянием вышележащих структур.

Ведущую роль в ней играет гипоталамус, именно там вырабатывается кортикотропин-релизинг-гормон (КРГ), под влиянием которого в передней доле гипофиза (аденогипофизе) синтезируется проопиомеланокортин (ПОМК), из него образуются адренкортикотропный гормон (АКТГ), меланостимулирующий гормон (МСГ), а также эндорфины (опиоидные пептиды) и липотропины.

АКТГ, взаимодействуя со специфическими для него рецепторами в коре надпочечников, включает универсальный механизм передачи сигнала — аденилатциклазную систему, активацию G-белка, что приводит к синтезу особых протеинкиназ, под влиянием которых активируется синтез РНК, ДНК и белков. Увеличивается транспорт холестерина в клетки коры надпочечников и синтез из него главного предшественника всех стероидных гормонов — прегненолона.

Глюкокортикоидные гормоны отвечают за мобилизацию энергетических запасов и реакцию организма на стресс.

МСГ вызывает потемнение кожи. Пигментный эффект обусловлен стимуляцией тирозиназы в меланоцитах

эпидермиса и волосяных фолликулах. Увеличивается число и размер меланоцитов.

Минералокортикоиды участвуют в поддержании водно-электролитного гомеостаза. Синтез и секреция альдостерона контролируется несколькими механизмами: активностью ренин-ангиотензиновой системы (РААС), концентрацией K^+ , тогда как АКТГ, ПОМК, Na^+ , вазопрессин, дофамин, предсердный натрийуретический пептид, β -адренергические агенты, серотонин, соматостатин являются второстепенными модуляторами [2].

Главный (самый быстрый) механизм регуляции синтеза и секреции альдостерона связан с колебанием эффективного фильтрационного давления в афферентных сосудах клубочков почек, которое поддерживается РААС. Пусковым звеном последнего является образование в юкстагломерулярных клетках почки и выделение в кровь фермента ренина.

Саморегуляция всей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы осуществляется по принципу отрицательной обратной связи: при увеличении содержания в крови стероидных гормонов надпочечников снижается выработка КРГ в гипоталамусе, а в аденогипофизе — ПОМК и АКТГ и наоборот. При сбое в регуляции одного из звеньев этой цепочки запускаются патологические процессы, что становится причиной ХНН.

Патогенез и клиническая картина ХНН

В зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы выделяют первичную (периферическую) ХНН, связанную с патологией надпочечников, вторичную и третичную (центральную) ХНН, когда снижена секреция АКТГ или КРГ соответственно. Первичная ХНН (ПХНН), как было указано выше, обусловлена нарушением работы самих надпочечников, поэтому патогенез ПХНН объясняется дефицитом в организме глюкокортикоидов, минералокортикоидов и половых гормонов, а при поражении и мозгового вещества надпочечников — катехоламинов.

Клинические симптомы ХНН возникают при поражении 95% ткани коры надпочечников. Заболевание характеризуется скрытым началом и медленным нарастанием клинических симптомов. Пациенты часто не могут определить, когда оно началось. Однако в случае врожденной гипоплазии надпочечников симптомы заболевания могут развиваться вскоре после рождения.

Потеря в весе у новорожденного превышает физиологическую норму на 300–500 г. Дети вялые, срыгивают, плохо прибавляют в весе, вначале обильные мочеиспускания урежаются, тургор ткани снижен, больные жадно пьют подсоленную воду. Эти симптомы связаны с потерей натрия [3].

У детей старшего возраста одними из первых симптомов, на которые они обращают внимание, являются вялость и мышечная слабость. Они непостоянны, но со временем нарастают, особенно в вечернее время или в связи с интеркуррентными заболеваниями, оперативными вмешательствами, психическими стрессами.

В патогенезе данного синдрома основное значение придается тяжелой гипонатриемии, гиперкалиемии, гипогликемии, гипоксии и снижению анаболизма мышечных белков из-за дефицита глюкокортикоидов.

Больные теряют в весе вплоть до кахексии, что связано с отсутствием аппетита, нарушаются функции желудочно-кишечного тракта, что сопровождается тошнотой, рвотой и диареей. Данные симптомы вызваны дефицитом альдостерона, снижением содержания соляной кислоты и пепсина в желудке, нарушается реабсорбция натрия в толстом кишечнике и почках. Увеличение содержания натрия в просвете кишечника повышает осмоляльность содержимого, что препятствует всасыванию воды — развивается осмотическая диарея. У некоторых больных возникает постоянная потребность в соленых продуктах.

Гипонатриемия в свою очередь вызывает понижение осмоляльности крови, так как снижается реабсорбция натрия в собирательных трубочках почек вместе с задержкой калия в организме, что тормозит секрецию антидиуретического гормона и приводит к уменьшению реабсорбции воды в почках и полиурии. Диарея и полиурия влекут за собой развитие тяжелой гипоосмоляльной гипогидратации.

В результате сочетанного дефицита натрия, кортизола и прессорных факторов резко снижается артериальное давление (АД), падает тонус сосудов, снижается сердечный выброс, развивается брадикардия. Систolicеское АД у больных при этом ниже 90 мм рт. ст., диastolicеское — ниже 60 мм рт. ст., что клинически проявляется головокружением и обмороками, однако у больных с сопутствующей артериальной гипертензией АД может быть нормальным или повышенным.

Гиперпигментация является одним из важных первых симптомов заболевания и встречается у подавляющего числа больных. Дефицит гормонов надпочечников по механизму отрицательной обратной связи вызывает повышение продукции КРГ в гипоталамусе и ПОМК в аденогипофизе. В результате больше синтезируется АКТГ, а вместе с ним и МСГ. Повышается синтез меланина в коже и слизистых, что приводит к ее гиперпигментации. Меланина образуется еще больше, если из-за поражения мозгового вещества надпочечников нарушается синтез катехоламинов. Весь тирозин используется в синтезе пигмента.

Гиперпигментация имеет вид диффузного коричневого или бронзового потемнения («бронзовая болезнь») как на открытых, так и закрытых частях тела. Особенно интенсивно она выражена в местах трения одежды, в подмышечной зоне, на ладонных линиях, локтях, коленях, в области послеоперационных рубцов, на слизистых полости рта, в области ареол сосков, анального отверстия, наружных гениталий.

В дебюте заболевания больные отмечают длительную сохранность загара после инсоляции. При иммунных формах ПХНН на фоне гиперпигментации могут появляться депигментированные пятна (витилиго). У таких больных выявляются антитела к надпочечниковой ткани.

Гипогликемия у пациентов ярко выражена и обусловлена преобладанием эффектов инсулина на фоне дефицита контринсулярных гормонов (кортизола, адреналина), ослаблением процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, снижения активности глюкозо-6-фосфатазы, а также уменьшением всасывания глюкозы в кишечнике.

Гипогликемические состояния у больных с ХНН могут возникать как натощак, так и через 2–3 часа после приема пищи, богатой углеводами. Приступы сопровождаются слабостью, чувством голода, потливостью, бледностью, учащенным сердцебиением. Нейрогипогликемия проявляется депрессией, раздражительностью, дремотным состоянием днем и бессонницей по ночам.

Снижение секреции надпочечниковых андрогенов у мужчин мало влияет на состояние половой функции, если сохранена функция тестикул, но у женщин это может определять снижение либидо и играть определенную роль в уменьшении и полном исчезновении подмышечного и лобкового оволосения в связи с тем, что у них надпочечники являются основным источником андрогенов [4].

Вторичная ХНН (ВХНН) сопровождается снижением или отсутствием продукции КРГ, ПОМК и его производных — АКТГ, МСГ, эндорфинов, липотропинов. Поскольку при этом имеется недостаток МСГ, в коже уменьшается синтез меланина — у больных отсутствует гиперпигментация!

Дефицит АКТГ приводит к снижению массы коры надпочечников и нарушению синтеза стероидных гормонов — глюкокортикоидов, половых гормонов и в меньшей степени — минералокортикоидов, так как клубочковая зона контролируется разными механизмами, ведущим из которых является РААС. В связи с этим при центральных формах гипокортицизма отсутствуют или слабо выражены симптомы потери соли. Следовательно, у таких пациентов отсутствуют так называемые «сольтеряющие кризы».

Клиническая картина при ВХНН сходна с ПХНН за исключением гиперпигментации («белый аддисонизм»). Практически всегда имеются клинические признаки недостаточности других тропных гормонов гипофиза — вторичные низкорослость, гипогонадизм, гипотиреоз.

Угрожающим жизни больных с ХНН является развитие острой надпочечниковой недостаточности. Это состояние может возникнуть даже после многолетнего субклинического течения ХНН из-за острой инфекции, нервного срыва, травмы, операции. Перед аддисоническим кризом нарастает общая слабость, аппетит прогрессивно ухудшается вплоть до отвращения к пище, тошнота переходит в рвоту, с развитием криза она становится неукротимой, появляется жидкий стул, прогрессивно снижается масса тела. Усиливается гиперпигментация кожных покровов и слизистых оболочек.

Ведущими клиническими симптомами острой надпочечниковой недостаточности (ОНН) обычно являются: глубокое снижение АД, пульс слабого наполнения, глухие тоны сердца, бледные слизистые, периферический акроцианоз, профузный пот, холодные конечности, гипотермия. Нарастают электролитные нарушения, гипогликемия, гиперазотемия. Гиперкалиемия оказывает токсическое действие на миокард и может привести к остановке сердца.

Нозологические формы

Первичная ХНН — гетерогенное заболевание, причинами которого являются наследственные факторы (они наиболее часты у детей и обусловлены нарушением эмбриогенеза, дефектами стероидогенеза, деструкцией надпочечников), а также приобретенные причины — кровоизлияние в надпочечники, туберкулез, септикопиемия, метастазы, лимфома и ятрогенные последствия.

Наиболее распространенные причины ПХНН — врожденная гиперплазия надпочечников в детском возрасте и их аутоиммунная недостаточность в подростковом. Первичная недостаточность надпочечников — потенциально опасное для жизни состояние, которое требует срочной диагностики и лечения.

Наследственные варианты ПХНН

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПС-1) — моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Причина — дефект в гене аутоиммунного регулятора (AIRE), расположенного на 21-й хромосоме (21q22.3). Установлено более 50 мутаций данного гена. Самые распространенные — R257X, 109del13, R139X. Эти мутации затрагивают области гена, отвечающие за формирование ДНК-связывающих доменов [5].

Встречается у детей в раннем и пубертатном периодах, поэтому болезнь носит название «ювенильная аутоиммунная полиэндокринопатия». В основе ее патогенеза лежит дисфункция иммунной системы организма, включая эндокринные и экзокринные железы.

Комбинация симптомов, сроки проявления и степень их выраженности при АПС-1 у детей значительно варьируют. Долгое время диагноз АПС-1 ставился на основании клинической триады: персистирующего хронического слизисто-кожного кандидоза, гипопаратиреоза (ГПТ) и ХНН. Однако последние данные свидетельствуют о том, что эти критерии являются неполными. Согласно клиническим исследованиям пациентов с мутациями гена AIRE, у больных с АПС-1 может быть как «классическая», так и «неклассическая» картина заболевания [6].

Классический АПС-1 проявляется как минимум двумя из трех основных признаков. В таких случаях выявляют повышенное содержание антител к интерферону.

В большинстве случаев дебют заболевания начинается с умеренного, но рецидивирующего кандидоза, который обычно манифестирует в возрасте до 5 лет. Наблюдается поражение слизистых оболочек полости рта, пищевода, желудочно-кишечного тракта, наружных гениталий, кожи, ногтевых валиков и ногтей.

Вторым проявлением, которое возникает у детей до 10 лет (чаще в 4–5 лет), является аутоиммунный ГПТ. Вследствие дефицита паратиреоидного гормона развивается нарушение фосфорно-кальциевого обмена. Гипокальцемия — основной признак этого заболевания. Симптомы ГПТ могут варьировать от достаточно легких проявлений (чувство онемения, скованности мышц, похолодание конечностей, дрожь и покалывание в кистях, пальцах, мимических мышцах) до тяжелых мышечных спазмов (тетании) и генерализованных судорог. В тяжелых случаях пациенты могут испытывать приступы тетании с изменениями психики [6].

Надпочечниковая недостаточность — второй аутоиммунный компонент синдрома. Первичный гипокортицизм длительное время протекает в латентной форме без выраженной гиперпигментации кожи и слизистых и манифестирует ОНН у большинства пациентов в течение второго десятилетия жизни.

В дополнение к классической триаде (кандидоз, ГПТ и надпочечниковая недостаточность) у пациентов с АПС-1 могут быть другие эндокринные нарушения, в том числе аутоиммунный тиреоидит и гипергонадотропный гипогонадизм. У 10–20% больных женщин встречается первичный гипогонадизм, развивающийся в результате аутоиммунной деструкции яичников (аутоиммунный оофорит), проявляющийся клинически первичной или вторичной аменореей.

Нередко классическим синдромам сопутствуют аутоиммунные неэндокринные заболевания (аутоиммунный гепатит с исходом в цирроз печени, кератоконъюнктивит, пернициозная анемия, мальабсорбция, алопеция и витилиго). Эти болезни могут проявляться как до возникновения основных признаков, так и после них.

Неклассическая форма АПС-1, в отличие от классической, вызвана доминантными гетерозиготными мутациями, локализованными в белке PHD1 AIRE, связывающем участки ДНК; при этом антитела к интерферону фактически не синтезируются [7].

Клинически неклассический АПС-1 отличается более поздним появлением классической триады, а также часто характеризуется возникновением синдрома Шегрена, крапивницы, дисфункции кишечника и гипоплазии эмали, которые могут сочетаться между собой.

Поскольку как классические, так и неклассические фенотипы характеризуются широким разнообразием проявлений, для подтверждения диагноза заболевания необходимо провести комплексное и многопрофильное обследование с генотипированием.

Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа (АПС-2) — гетерогенная группа заболеваний, отличающихся по распространенности и генетическому фону, а также по ассоциациям с болезнями. Манифестирует в среднем между 20 и 50 годами, при этом интервал между клиническим дебютом его отдельных компонентов может составить более 20 лет (в среднем — 7 лет). В детском возрасте встречается редко.

Причины АПС-2 до сих пор не ясны. Заболевание у взрослых встречается спорадически, однако описано немало случаев семейных форм, которые ассоциированы с гаплотипами HLA-B8, HLA-R3, HLA-DR4, HLA-DR5. В 8 раз чаще встречается у женщин. Титр антител к 21 α -гидроксилазе в дебюте заболевания у многих пациентов был высоким [8].

Клинически встречаются различные варианты сочетаний аутоиммунной патологии надпочечников (болезнь Аддисона), щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса) и сахарного диабета 1 типа (СД 1 типа). Кроме того, им могут сопутствовать другие аутоиммунные эндокринные (оофорит) и неэндокринные (витилиго, пернициозная анемия) заболевания.

Основным эндокринным компонентом АПС-2 является ХНН. Примерно в 40–50% случаев вместе с ней возникают дополнительные аутоиммунные эндокринные заболевания любых эндокринных желез. Данный тип в течение

первого года после манифестации симптомов ХНН остается зачастую нераспознанным, так как синдром протекает неспецифично, а дополнительное поражение других органов происходит спустя длительный промежуток времени.

В зависимости от того, какие заболевания входят в состав синдрома, АПС взрослых в настоящее время подразделяют на типы 2, 3 и 4.

Самым частым подтипом аутоиммунного полигландулярного синдрома взрослых является АПС-3 (он встречается в 40% случаев), включающий в себя СД 1 типа и аутоиммунный тиреоидит.

В отличие от АПС-2 и АПС-3, АПС-4 является очень гетерогенным и включает большое разнообразие железистых аутоиммунных заболеваний. Наиболее типичные и частые варианты АПС-4 у взрослых — синдром Шмидта (сочетание первичного гипокортицизма и гипотиреоза в исходе аутоиммунного тиреоидита) и синдром Карпентера (сочетание СД 1 типа и аутоиммунного тиреоидита).

У больных с симптомами нарушения функции 1–2 желез внутренней секреции в крови могут обнаруживаться органоспецифические антитела, в том числе и к антигенам тех органов, которые вовлечены в патологический процесс, но клинические проявления его не обнаруживаются. При микроскопическом исследовании этих органов выявляется массивная лимфоидная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов. Происходит значительное замещение паренхимы органа лимфоидной тканью с последующим фиброзом и атрофией. При этом мозговой слой остается интактным. Обнаруживают цитоплазматические антитела к клеткам коры надпочечников и антитела к 21 α -гидроксилазе [9].

Х-сцепленная адренолейкодистрофия (Х-АЛД, адреномиелонейропатия, болезнь Шильдера) — редкое наследственное заболевание, относящееся к группе пероксисомных болезней с Х-сцепленным рецессивным типом наследования. Обусловлено мутациями гена *ABCD1*, для которого существует более 2707 мутаций (локус Хq28). *ABCD1* кодирует трансмембранный белок ALDP — его дефект приводит к нарушению β -окисления длинноцепочечных жирных кислот и сочетанным поражениям нервной системы и надпочечников [10].

В соответствии с клиническими проявлениями заболевание подразделяют на 4 основные формы: церебральная, адреномиелонейропатия, изолированная надпочечниковая недостаточность, Х-АЛД у гетерозиготных носительниц.

Детская церебральная форма заболевания манифестирует в возрасте 7–9 лет и характеризуется гиперактивным или, наоборот, аутистическим поведением у детей, встречаются эпизоды агрессивности, снижение памяти, дефицит внимания, прогрессирующая деменция и изменение походки. Реже отмечают нарушения зрения и слуха, признаки надпочечниковой недостаточности. По мере прогрессирования заболевания развивается спастический тетрапарез, слепота, глухота, судороги, не поддающиеся антиэпилептической терапии. Смертельный исход наступает на сроке от 1 до 15 лет после дебюта заболевания.

Юношеская церебральная форма отличается от детской лишь возрастом возникновения клинических проявлений (10–21 год), в остальном симптомы похожи.

Адреномиелонейропатия — наиболее частая форма Х-АЛД у взрослых. Возраст начала болезни — от 12 до 50 лет. Гиперпигментация кожи иногда возникает еще в раннем детстве. По мере прогрессирования заболевания развивается спастический тетрапарез, нарушение всех видов чувствительности и функции тазовых органов, иногда формируется тестикулярная недостаточность. У большинства пациентов с течением времени развиваются психические нарушения в виде эмоциональных и депрессивных расстройств. Дополнительным симптомом служит облысение в раннем возрасте. Продолжительность жизни варьирует [11].

Изолированная надпочечниковая недостаточность встречается у мальчиков старше 2 лет и характеризуется срыгиванием, плохой прибавкой в массе, больные жадно пьют подсоленную воду, при этом первоначально страдает продукция глюкокортикоидов, а по мере прогрессирования болезни и минералокортикоидов [12].

Семейный изолированный дефицит глюкокортикоидов (СИДГ) — редкая наследственная аутосомно-рецессивная форма первичной надпочечниковой недостаточности, связанная с резистентностью коры надпочечников к действию АКТГ.

СИДГ является генетически гетерогенным заболеванием, для которого установлена связь с мутациями в нескольких генах рецептора АКТГ (*melanocortin-2-receptor* — *MC2R*) или его вспомогательного белка *MRAP* (*melanocortin-2-receptor accessory protein*). Эти рецепторы находятся в корковом слое надпочечников и стимулируют выработку кортизола [13].

Описаны мутации в других генах — *NNT* (трансдегидрогеназа нуклеотида никотинамида — *nicotinamide nucleotide transhydrogenase*), *MCM4* (белковый комплекс поддержания мини-хромосомы — *Minichromosome Maintenance protein complex*), *STAR* (стероидный регуляторный белок), которые также проявляются надпочечниковой недостаточностью с дефицитом глюкокортикоидов и нормальной минералокортикоидной функцией. У 30% пациентов генетическая причина не установлена [14, 15].

При дефекте генов *MC2R* или *MRAP* заболевание манифестирует в возрасте от 2 месяцев до 16 лет и характеризуется изолированным дефицитом кортизола, который клинически, как правило, впервые проявляется тяжелым гипогликемическим синдромом еще в неонатальном периоде.

СИДГ сопровождается частыми инфекционными заболеваниями в детском возрасте и гиперпигментацией кожи и слизистых. Вместе с тем сохраняется нормальная секреция минералокортикоидов, признаки дефицита альдостерона (сольтеряющие кризы, гипонатриемия, гиперкалиемия) отсутствуют. Прогноз при данном заболевании часто неблагоприятный.

Для других генетических вариантов характерны свои клинические особенности. Так, при дефекте гена *MCM4*, помимо дефицита глюкокортикоидов, присутствуют другие клинические компоненты синдрома: дефицит NK-клеток (цитотоксические противоопухолевые лимфоциты), задержка роста и субклинический вариант анемии Фанкони. При стертых вариантах липоидной надпочечниковой гиперплазии с гомозиготными мутациями в гене *STAR* надпочечниковая недостаточность может проявляться СИДГ с поздней манифестацией при нормальном строении половых органов и сохраненной фертильности или сопровождаться легкими вариантами нарушения формирования пола [16].

Однако остается группа детей с клинической картиной СИДГ и неустановленным генетическим дефектом.

Синдром Олгроува, или синдром «трех А», — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое мутацией гена *AAAS* (синдрома ахалазии — аддисонизма — алакрии — *achalasia* — *addisonianism* — *alacrima syndrome*), картированного на 12-й хромосоме (12q13.13). Генный продукт *AAAS* представляет собой регуляторный белок из 546 аминокислот, который называется *ALADIN* (*alacrima-achalasia-adrenal insufficiency neurologic disorder* — неврологическое расстройство на почве алакрии, ахалазии и надпочечниковой недостаточности).

Данный ген экспрессируется во многих тканях организма, но наиболее интенсивно в надпочечниках, желудочно-кишечном тракте и мозге, что объясняет мультисистемность поражения [17].

Недавно было обнаружено еще два гена, мутация которых вызывает развитие синдрома «трех А», — *GMPPA* [18] и *TRAPPC11* [19].

Как правило, синдром характеризуется триадой признаков: алакриемией, ахалазией, аддисонизмом. Некоторые авторы говорят о синдроме «четырех А» (+ вегетативные нарушения — *Autonomic*), также сообщается о двусиндромных (2A-syndrome), а также пятисиндромных случаях (5A-syndrome), в том числе амиотрофии [20].

Алакрия (гипоалакрия) — самый ранний и постоянный признак, который возникает из-за атрофии (гипоплазии) слезных желез и часто протекает бессимптомно, но иногда может осложниться кератопатией.

Второй по частоте симптом, развивающийся до 15–16 лет, — ахалазия кардии: нарушение моторики пищевода, при котором сфинктер кардии при глотании расслабляется не полностью и перистальтика пищевода отсутствует, что ведет к функциональной обструкции его дистального отдела.

ХНН (аддисонизм) наблюдается у всех пациентов с синдромом Олгроува в связи с резистентностью рецепторов к АКТГ, при этом чаще встречается глюкокортикоидная недостаточность. Дефицит минералокортикоидов наблюдается в 10–15% случаев. Неукротимая рвота и снижение массы тела у таких больных чаще всего обусловлены ахалазией кардии и не являются признаком недостаточности минералокортикоидов. Уровни калия, натрия, активности ренина плазмы (АРП) и альдостерона в крови — в норме. Такие пациенты не нуждаются в заместительной терапии минералокортикоидами.

Обычно ХНН развивается постепенно на первом-втором десятилетии жизни на фоне других симптомов, однако иногда может манифестировать самостоятельно с развитием тяжелой гипогликемии вплоть до комы.

Неврологические проявления синдрома трех «А» многообразны, обычно развиваются гораздо позже других симптомов и прогрессируют медленно. Это могут быть синдром бульбоспинальной амиотрофии, мотосенсорная полинейропатия, нижний спастический парапарез, мозжечковая атаксия, также распространена деформация стоп по типу стопы Фридрейха. Из вегетативных нарушений — анизокория, отсутствие или вялость зрачковых реакций, ортостатическая гипотония с обмороками, нарушение сердечного ритма, гипогидроз, гипосаливация с потерей зубов [21].

Больным с подозрением на синдром Олгроува следует проводить эндокринологическое и неврологическое обследование, а также пробу Ширмера на уровень слезной продукции. Для верификации диагноза важен анализ ДНК с исследованием гена *AAAS*. При подтверждении обследуется вся семья.

Синдром Смита–Лемли–Опица — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, вызванное дефицитом 7-дегидрохолестерин-редуктазы — фермента заключительного этапа пути биосинтеза холестерина, что приводит к снижению уровня холестерина с накоплением токсичного 7-дегидрохолестерина. Указанные нарушения вызваны мутацией гена *DHCR7* (локус 11q12-13) [22].

Пренатальная УЗИ-диагностика плода с синдромом Смита–Лемли–Опица выявляет деформацию лицевой части черепа (чаще всего волчью пасть), пороки сердца, гипоспадию, полидактилию и синдактилию 2–3 пальцев ног.

При рождении внешний вид лица характеризуется узким бифронтальным диаметром, птозом, антимонголоидным разрезом глаз и коротким носом со вдавленной переносицей и открытыми вперед ноздрями. Распространена ретрогнатия. Уши зачастую низко посаженные и повернутые кзади. Шея часто короткая с избыточной кожей на затылке. У некоторых людей характерные изменения лица могут быть едва заметными, фенотипические особенности меняются с возрастом и у взрослых порой становятся трудноразличимыми [23].

Гипохолестеринемия приводит к дефициту гормонов надпочечников с развитием ХНН. Снижается как пренатальный, так и постнатальный уровень тестостерона, что ведет к формированию женского фенотипа наружных гениталий при мужском генотипе. Снижение продукции эстрогена является причиной низкого уровня эстриола в сыворотке крови матери, что может быть обнаружено при скрининге со второго триместра беременности.

Диагноз обычно ставится на основе группы характерных клинических признаков. Подтверждает его очень низкая концентрация холестерина и высокий уровень 7-дегидрохолестерина в плазме или тканях. Сообщения о низком уровне холестерина при различных случаях семейного аутизма позволяют предположить, что стеринный обмен может иметь важное значение для подгруппы пациентов с данным поведенческим синдромом [24].

Синдром IMAGE — наследственное аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией гена *CDKN1C*, картированного на 11-й хромосоме (11p15.4).

Окончание статьи читайте в следующем номере.

References

1. Burger-Stritt S., Pulzer A., Hahner S. Quality of Life and Life Expectancy in Patients with Adrenal Insufficiency: What Is True and What Is Urban Myth? // *Front Horm Res.* 2016; 46: 171–183.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002. 751 с.
[Balabolkin M. I., Klebanova E. M., Kreminskaya V. M. *Differentsialnaya diagnostika i lechenie indokrinnykh zabolevaniy (rukovodstvo)*. [Differential diagnostics and treatment of endocrine diseases (guidelines)]. Moscow: Meditsina, 2002. 751 p.]
3. Клинические рекомендации по ведению и терапии новорожденных с заболеваниями надпочечников (проект). 2016. 47 с.
[Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu i lecheniyu novorozhdennykh s zabolevaniyami nadpochechnikov [Clinical recommendation on management and treatment of newborns with adrenal diseases] (project). 2016. 47 p.]
4. Дедов И. И., Марова Е. И., Вакс В. В. Надпочечниковая недостаточность (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). Методическое пособие для врачей. М., 2000.
[Dedov I. I., Marova E. I., Vaks V. V. *Nadpochechnikovaya nedostatochnost (etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie)*. [Adrenal insufficiency (etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnostics, treatment)] Guidelines for doctors. Moscow, 2000.]
5. Lima K., Abrahamsen T. G., Wol? A. B., Husebye E., Alimohammadi M., Kampe O. et al. Hypoparathyroidism and autoimmunity in the 22q11.2 deletion syndrome // *European Journal of Endocrinology.* 2011; 165 (2): 345–352.
6. Oftedal B. E., Hellesen A., Erichsen M. M., Bratland E., Vardi A., Perheentupa J., et al. Dominant mutations in the autoimmune regulator gene are associated with common organ-specific autoimmune diseases // *Immunity.* 2015; 42: 1185–1196.
7. Mikhina M. S., Molashenko N. V., Troshina E. A., Orlova E. M., Sozaeva L. S., Eystein S. H., et al. Specific clinical features of type 1 autoimmune polyglandular syndrome // *Klin Med.* 2015; 93: 55–59.
8. Kahaly G. J. Polyglandular autoimmune syndromes // *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2009; 161 (1): 11–20.
9. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. Ф. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 432 с: ил.
[Dedov I. I., Melnichenko G. A., Fadeev V. F. *Endokrinologiya*. [Endocrinology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 432 p.: IL.]
10. Turk B. R., Theda C., Fatemi A., Moser A. B. X-linked Adrenoleukodystrophy: Pathology, Pathophysiology, Diagnostic Testing, Newborn Screening, and Therapies // *Int J Dev Neurosci.* 2019, Nov 25, S0736-5748 (19).
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению X-сцепленной? адренолей?кодистрофии. Май 2013. 19 с.
[Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu H-stseplennoy adrenoleykodistrofii [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of H-attached adrenoleukodystrophy]. May 2013. 19 p.]
12. Engelen M., Kemp S., de Visser M. et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management // *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2012; 7: 51.
13. Meimaridou E., Hughes C. R., Kowalczyk J., Guasti L., Chapple J. P., King P. J., Chan L. F., Clark A. J., Metherell L. A. Familial gluco-corticoid deficiency: new genes and mechanisms // *Mol Cell Endocrinol.* 2013; 22 (1–2): 195–200, 371.
14. Metherell L. A., Naville D., Halaby G., Begeot M., Huebner A., Nu?rnberg G., Nu?rnberg P., Green J., Tomlinson J. W., Krone N. P., Lin L., Racine M., Berney D. M., Achermann J. C., Arlt W., Clark A. J. Non classic lipid congenital adrenal

- hyperplasia masquerading as familial glucocorticoid deficiency // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (10): 3865–3871.
15. Meimaridou E., Kowalczyk J., Guasti L., Hughes C. R., Wagner F., Frommolt P., Nu?rnberg P., Mann N. P., Banerjee R., Saka H. N., Chapple J. P., King P. J., Clark A. J., Metherell L. A. Mutations in NNT encoding nicotinamide nucleotide transhydrogenase cause familial glucocorticoid deficiency // *Nat Genet.* 2009; 27 (44): 740–742.
16. Орлова Е. М., Карева М. А., Меликян М. А., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А. Семейный изолированный дефицит глюкокортикоидов: три клинических случая и краткий обзор современной литературы // *Проблемы эндокринологии.* 2013; 59 (3): 30-35.
[Orlova E. M., Kareva M. A., Melikyan M. A., Tyulpakov A. N., Peterkova V. A. Semeyny izolirovanny defitsit glukokortikoidov: tri klinicheskikh sluchaya i kratky obzor sovremennoy literatury [Familial isolated deficit of glucocorticoids: three clinical cases and review of modern literature] // *Problemy endokrinologii.* 2013; 59 (3): pp. 30-35.]
17. Handschug K., Sperling S., Yoon S. J., Hennig S., Clark A. J., Huebner A. Triple A syndrome is caused by mutations in AAAS, a new WD-repeat protein gene // *Hum Mol Genet.* 2001; 10 (3): 283–290.
18. Gold W. A., Sobreira N., Wiame E, et al. A novel mutation in GMPPA in siblings with apparent intellectual disability, epilepsy, dysmorphism, and autonomic dysfunction // *Am J Med Genet A.* 2017; 173 (8): 2246–2250.
19. Koehler K., Milev M. P., Prematilake K, et al. A novel TRAPPC11 mutation in two Turkish families associated with cerebral atrophy, global retardation, scoliosis, achalasia and alacrima // *J Med Genet.* 2017; 54 (3): 176–185.
20. De Carvalho M., Houlden H. Progressive bulbospinal amyotrophy in triple-A syndrome with AAAS gene mutation // *Neurology.* 2002; 59: 1823.
21. Руденская Г. Е., Захарова Е. Ю., Карева М. А. Синдром Олгроува (синдром “трех А”) // *Медицинская генетика.* 2012; 10: 36–42.
[Rudenskaya G. E., Zakharova E. Yu., Kareva M. A. Sindrom Olgrova (Sindrom 3 A) ;Algrove syndrome (triple A syndrome) // *Meditsinskaya genetika.* 2012; 10: pp. 36–42.]
22. Fitzky B. U., Moebius F. F., Aoka H., Waage-Baudet H., Xu L., Xu G., Maeda N., Kluckman K., Hiller S., Yu H., Batta A. K., Shefer S., Chen T., Salen G., Sulik K., Simoni R. D., Ness G. C., Glossmann H., Patel S. B., Tint G. S. 7-Dehydrocholesterol-dependent proteolysis of HMG-CoA reductase suppresses sterol biosynthesis in a mouse model of Smith-Lemli-Opitz/RSH syndrome // *J Clin Invest.* 2001; 108: 905–915.
23. Nowaczyk M. J., Tan M., Hamid J. S., Allanson J. E. Smith-Lemli-Opitz syndrome: Objective assessment of facial phenotype // *Am J Med Genet Part A.* 2012; 158A: 1020– 1028.
24. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Смита–Лемли–Опица. М., 2015. 24 с.
[Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sindroma Smita-Lemli-Opitsa [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of Smith-Lemli-Opitz syndrome]. Moscow, 2015. 24 p.]
25. Bennett J., Schrier Vergano S. A., Deardorff M. A., EditorsIn: Adam M. P., Ardinger H. H., Pagon R. A., Wallace S. E, Bean L. J. H, Stephens K., Amemiya A., editors. IMAGE Syndrome, SourceGeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. 2014 Mar 13 [updated 2016 Sep 8].
26. Тюльпаков А. Н., Калинин Н. О. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 10 случаев врожденной гипоплазии коры надпочечников, обусловленной дефектами фактора ДАХ1 // *Проблемы эндокринологии.* 2010, № 2, с. 3-9.
[Tyulpakov A. N., Kalinchenko N. O. Klinicheskaya i molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika 10 sluchaev vrozhdennoy gipoplazii kory nadpochechenikov, obuslovlennoy defektami faktora DAH1 [// [clinical and molecular-genetic characteristics of 10 cases of congenital hypoplasia of adrenal cortex conditioned by defects of DAH1 factor] *Problemy endokrinologii.* 2010, № 2, pp. 3-9.]
27. Карева М. А., Чугунов И. С. Федеральные клинические рекомендации-протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте // *Проблемы эндокринологии.* 2014, № 2, с. 42-50.
[Kareva M. A., Chugunov I. S. Federalnye klinicheskie rekomendatsii-protokoly po vedeniyu patsientov s vrozhdennoy disfunktsiyei kory nadpochechenikov v detskom vozraste [Federal clinical recommendations-protocols on managing patients with congenital dysfunction of adrenal cortex in childhood] // *Problemy endokrinologii.* 2014, № 2, pp. 42-50.]
28. Sugawara T., Holt J. A., Driscoll D., Strauss J. F., III, Lin D., Miller W. L., Patterson D., Clancy K. P., Hart I. M., Clark B. J., Stocco D. M. Human steroidogenic acute regulatory protein: functional activity in COS-1 cells, tissue-specific expression, and mapping of the structural gene to 8p11.2 and a pseudogene to chromosome 13 // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1995; 92: 4778-4782.
29. Петеркова В. А., Семечева Т. В., Кузнецова Э. С., Карева М. А., Яровая И. С. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей. М., 2003. 45 с.
[Peterkova V. A., Semecheva T.V., Kuznetsova E. S., Kareva M. A., Yarovaya I. S. Vrozhdannaya disfunktsiya kory nadpochechenikov u detey [Congenital dysfunction of adrenal cortex in children]. Moscow, 2003. 45 p.]
30. Geller D. H., Auchus R. J., Mendonça B. B., Miller W. L. The genetic and functional basis of isolated 17,20-lyase deficiency // *Nature Genetics.* 1997; 17 (2): 201–205. DOI: 10.1038/ng1097-201. ISSN 1061-4036. PMID 9326943.
31. Ионова Т. А., Зубкова Н. А., Тюльпаков А. Н., Нижник А. Н., Савельева Л. В. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленная дефицитом 11В-гидроксилазы: описание 3 клинических случаев // *Проблемы эндокринологии.* 2013; 59 (3): 36-44.
[Ionova T. A., Zubkova N. A., Tyulpakov A. N., Nizhnik A. N., Savelyeva L. V. Neklassicheskaya forma vrozhdennoy

- disfunktsii kory nadpochechnikov, obuslovlennoe defitsitom 11 β -gidroksilazy: opisaniye 3 klinicheskikh sluchaev [non-classical form of congenital dysfunction of adrenal cortex conditioned by deficit of 11-hydroxylase: description of 3 clinical cases] // Problemy endokrinologii. 2013; 59 (3): pp. 36-44.]
32. Bertelloni S., Dati E., Hiort O. Diagnosis of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency // Exp Rev Endocrinol Metab. 2009; 4: 53-65.
33. Колодкина А. А., Карманов М. Е., Калинин Н. Ю., Нижник А. Н., Нокель М. А., Файзулин А. К., Тюльпаков А. Н. Клиническая, гормональная и молекулярно-генетическая характеристика трех случаев нарушения формирования пола 46XY, обусловленного дефицитом 5 α -редуктазы 11 типа // Проблемы эндокринологии. 2011, № 3, с. 25-30. [Kolodkina A. A., Karmanov M. E., Kalinchenko N. Yu., Nizhnik A. N., Nokel M. A., Faizulin A. K., Tyulpakov A. N. Klinicheskaya, gormonalnaya i molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika trekh sluchaev narusheniya formirovaniya pola 46XY, obuslovlennogo defitsitom 5 α -reduktazy 11 tipa [Clinical, hormonal and molecular-genetic characteristics of three cases of gender formation disorder 46XY conditioned by deficit of 11 type 5-reductase] // Problemy endokrinologii. 2011, № 3, pp. 25-30.]
34. Дедов И. И., Петеркова В. А. Справочник детского эндокринолога. М.: Литтерра, 2014. 528 с. [Dedov I. I., Peterkova V. A. Spravochnik detskogo endokrinologa [Manual of children's endocrinologist]. Moscow: Litterra, 2014. 528 p.]
35. Arlt W., Walker E. A., Draper N., Ivison H. E., Ride J. P., Hammer F., Chalder S. M., Borucka-Mankiewicz M., Hauffa B. P., Malunowicz E. M., Stewart P. M., Shackleton C. H. L. Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450 oxidoreductase and human androgen synthesis: analytical study // Lancet. 363: 2128-2135, 2004. [PubMed: 15220035].
36. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1112 с. [Endokrinologiya: Natsionalnoye rukovodstvo [Endocrinology: national guidelines] / Edited by I. I. Dedov, G. A. Melnichenko. 2nd edition, revised and amended. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 1112 p.]
37. Dinsen S., Baslund B., Klose M., Rasmussen A. K., Friis-Hansen L., Hilsted L. et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself // Eur J Intern Med. 2013, 24, p. 714-720.
38. Нагаева Е. В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков // Проблемы эндокринологии. 2013; 59 (6): 27-43. [Nagaeva E. V. Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu gipopituitarizma u detey i podrostkov [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of hypopituitarism in children and adolescents] // Problemy endokrinologii. 2013; 59 (6): pp. 27-43.]
38. Tatsumi K., Miyai K., Notomi T., Kaibe K., Amino N., Mizuno Y., Kohno H. Cretinism with combined hormone deficiency caused by a mutation in the PIT1 gene // Nat Genet. 1992; 1 (1): 56-58.
39. Ayse Pinar Cemeroglu, Tarin Coulas, Lora Kleis. Spectrum of clinical presentations and endocrinological findings of patients with septo-optic dysplasia: a retrospective study // J Pediatr Endocr Met. 2015; Feb, p. 1-7.
40. Buslei R., Nolde M., Hofmann B., et al. Common mutations of b-catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumours originating from the sellar region // Acta Neuropathol. 2005; 109: 589-597.
41. Kristjansdottir H. L., Bodvarsdottir S. P., Sigurjonsdottir H. A. Sheehan's syndrome in modern times: a nationwide retrospective study in Iceland // Eur J Endocrinol. 2011; 164: 349-354.
42. Bjerre P. The empty sella. A reappraisal of etiology and pathogenesis // Acta Neurol. Scand. 1990; 130: 1-25.
43. Johnston P. C., Chew L. S., Amir H., Hamrahian, Laurence Kennedy. Lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis: a clinical overview // Endocrine. 2015; 50 (3): 531-536.
44. Орлова Е. М. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей и подростков с первичной? хронической? надпочечниковой? недостаточностью // Проблемы эндокринологии. 2013, № 6, с. 44-49. [Orlova E. M. Federalnye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu detey i podrostkov s pervichnoy khronicheskoy nadpochechnikovoy nedostatochnostyu [Federal clinical recommendations on managing children and adolescents with primary chronic adrenal insufficiency] // Problemy endokrinologii. 2013, № 6, pp. 44-49.]

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор
Л. И. Бикбаева

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

¹ Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.84.24.005

Хроническая надпочечниковая недостаточность у детей и подростков (часть 1) / В. В. Смирнов, Л. И. Бикбаева
Для цитирования: Лечащий врач № 6/2020; Номера страниц в выпуске: 33-37
Теги: подростки, надпочечниковая недостаточность, заместительная терапия

© «Открытые системы», 1992-2020. Все права
защищены.