

Хроническая надпочечниковая недостаточность у детей и подростков (Часть 2)

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 2. [Начало статьи читайте в № 6, 2020 г.](#)

Это редкий синдром, в который входят задержка внутриутробного развития, метафизарная дисплазия, врожденная гипоплазия надпочечников и аномалии развития мочеполовой системы (у мальчиков).

Клиническая картина заболевания у плода обнаруживается при скрининге беременной. Это различные аномалии скелета (чаще всего гипоплазия костей, метафизарная и эпифизарная дисплазия различной степени тяжести), задержка роста. Большинство детей и после рождения значительно отстают в росте от своих сверстников. У некоторых больных наблюдаются патологические искривления позвоночника или выраженный остеопороз.

Врожденная надпочечниковая недостаточность обычно проявляется на первом месяце жизни ребенка в виде аддисонического криза, но иногда она протекает бессимптомно и манифестирует в более позднем детском возрасте. Нередко выявляют снижение уровня глюкозы в крови, сопровождающееся слабостью, потливостью, бледностью, выраженной гипотонией. Генитальные аномалии встречаются лишь у мальчиков (крипторхизм, недоразвитие полового члена (микропенис) и гипоспадия) [25].

Врожденная гипоплазия коры надпочечников — редкая форма их недостаточности, которая бывает спорадической, аутосомно-рецессивной и X-связанной и проявляется у новорожденных в виде синдрома потери соли. Эта патология встречается в основном у мальчиков и обусловлена мутацией гена *DAX1* (на хромосоме Xp21), участвующего в синтезе ядерных гормональных рецепторов в гипоталамусе и гипофизе. X-связанная форма врожденной гипоплазии надпочечников часто сочетается с мышечной дистрофией Дюшенна и недостаточностью глицеринкиназы.

Клиника заболевания связана с нарушением синтеза всех групп кортикостероидов — минералокортикоидов, глюкокортикоидов, андрогенов.

При тяжелой надпочечниковой недостаточности в первые часы и дни жизни ребенок вялый, аппетит снижен, появляются срыгивание, рвота, жидкий стул, вздутие живота. Нарастает экзикоз, цианоз, мраморность кожи, тахикардия, глухость сердечных тонов, гипотермия, возможны потеря сознания и судороги.

Клинические проявления болезни обусловлены снижением биосинтеза альдостерона. Это приводит к потере натрия через почки, кишечник, потовые железы. Данные симптомы являются ведущими, из-за чего часто ставится ошибочный диагноз острого кишечного токсикоза и экзикоза как инфекционного, так и ферментативного характера (лактазная недостаточность). У таких детей с рождения можно заметить пигментацию срединного шва пениса, кожи мошонки, срединной линии живота, ореолы сосков. У мальчиков мутация гена *DAX1* является

причиной вторичного гипогонадизма, тестикулы в мошонке отсутствуют [26].

При легкой форме клинические симптомы появляются в любом возрасте в виде задержки роста, отставания в массе тела, слабости, гиперпигментации. Физическое или психическое перенапряжение, вирусные и бактериальные инфекции, оперативные вмешательства могут провоцировать у таких больных аддисонический криз.

При гормональном обследовании обнаруживается повышенный уровень АКТГ и активности ренина плазмы, снижение содержания альдостерона, кортизола и андрогенов в крови.

Изучение родословной больного позволяет заподозрить гипоплазию коры надпочечников. Похожие симптомы встречаются у родственников мужского пола (братьев, дядей), но решающую роль в диагностике играет молекулярно-генетический анализ.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванных дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола и/или альдостерона. Разнообразие клинических форм ВДКН обусловлено дефицитом гормонов, синтез которых нарушен из-за генетического дефекта и избытка стероидов, предшествующих ферментативному блоку.

Дефицит кортизола по принципу отрицательной обратной связи стимулирует секрецию АКТГ. Это служит причиной гиперплазии и гипертрофии коры надпочечников. В настоящее время выделяют 7 форм ВДКН [27].

Липоидная гиперплазия надпочечников связана с дефектом STAR-протеина (мутация в гене *STAR* — 8p11.2). Этот транспортный белок, обеспечивающий доставку холестерина в митохондрии клеток коры надпочечников и гонад [28], играет ключевую роль в начальной ферментативной реакции превращения холестерина в прегненолон. Дефект STAR-протеина блокирует синтез альдостерона, кортизола, андрогенов как в надпочечниках, так и в гонадах. Повышен уровень АКТГ и АРП.

Заболевание манифестирует в первые недели жизни симптомами солевой недостаточности. Практически все больные умирают в первые дни после рождения. У девочек наружные и внутренние гениталии соответствуют генетическому полу. У мальчиков из-за сниженной активности тестостерона во внутриутробном периоде нарушается маскулинизация наружных гениталий (ложный мужской гермафродитизм).

На аутопсии выявляются гипертрофированные надпочечники с высоким содержанием липидов (преобладает холестерин). Гормональных маркеров при этой патологии нет. Для верификации диагноза необходимо молекулярно-генетическое исследование гена *STAR*.

В основе дефицита 11 α -гидроксилазы (20, 22-десмолазы) лежат дефекты гена *CYP11A1* (15q23-q24), кодирующего фермент P450c11 α , экспрессируемый во всех стероидогенных тканях. Он необходим для биосинтеза первого этапа стероидных гормонов — превращения холестерина в прегненолон.

При дефиците P450c11 α прерывается синтез всех классов стероидов как в надпочечниках, так и в гонадах. Механизм развития заболевания и клиническая картина сходны с дефицитом белка *STAR* [29].

При рождении пациенты независимо от кариотипа имеют женский фенотип наружных гениталий. Болезнь обычно проявляется у новорожденных тяжелой надпочечниковой недостаточностью (возможно ее развитие до 6 месяцев). Примерно треть грудных детей с этим ферментативным дефицитом выживает.

Гормональных маркеров нет. Диагноз ставится на основании молекулярно-генетического исследования гена *CYP11A1*. Лечение заключается в заместительной гормональной терапии. Корректируется уровень глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

Причина такой формы ВДКН, как дефицит фермента 17- α -гидроксилазы/17, 20-лиазы, — инактивирующая мутация в гене *CYP17* (10q24.3), что и вызывает дефицит фермента [30], который катализирует присоединение гидроксильной группы к прегненолону и прогестерону, превращая их соответственно в 17-гидроксиpregненолон и 17-гидроксиprogестерон (17-ОНП). Данный фермент также необходим для превращения стероидов в дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и андростендион (А).

При рождении у мальчиков наружные гениталии сформированы по женскому типу, тестикулы гипоплазированы. В пубертатном периоде выражены признаки первичного гипогонадизма (мужской псевдогермафродитизм). У девочек наружные и внутренние гениталии соответствуют гендерному полу, но в пубертатном возрасте также формируется гипергонадотропный гипогонадизм.

В результате избыточной секреции кортикостерона и 11-дезоксикортикостерона возникают гипернатриемия и артериальная гипертензия.

Диагноз подтверждают сниженные показатели кортизола, тестостерона, эстрадиола и резкое увеличение АКТГ, высокое содержание кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона. Уровень альдостерона нормальный или слегка снижен, поскольку его образование из кортикостерона в клубочковой зоне надпочечников происходит под контролем РААС, которая блокирована высоким уровнем 11-дезоксикортикостерона.

Терапия при этом заболевании аналогична принципам лечения других форм ВДКН, однако для нормализации АД может потребоваться более высокая доза глюкокортикоидов.

Дефицит фермента 11 β -гидроксилазы (P450c11 β), локализованного в митохондриях клеток пучковой зоны надпочечников, превращает 11-дезоксикортизол в кортизол и 11-дезоксикортикостерон (11-ДОК) в кортикостерон. Без участия 11 β -гидроксилазы избыточно вырабатываются 11-ДОК, ДГЭА и А [31]. Этот белок кодируется геном *CYP11B1* (8q21).

Врожденная недостаточность 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназы приводит к развитию синдрома мнимого избытка минералокортикоидов. Развиваются симптомы, типичные для гипертонической болезни с поражением органов-мишеней: расширение границ сердца, изменение сосудов глазного дна, поражение почек. При неглубоком дефекте гена *CYP11B1* гипертензия выявляется в старшем или подростковом возрасте (неклассическая форма).

Недостаточность 11 β -гидроксилазы приводит к выраженной гиперандрогении. К моменту рождения наружные гениталии девочек имеют бисексуальное строение: клитор гипертрофирован, половые губы могут напоминать мошонку. У мальчиков при рождении наружные гениталии соответствуют полу ребенка, после рождения быстро прогрессирует преждевременное половое и физическое развитие [31].

Диагноз устанавливают с помощью измерения базального и стимулированного АКТГ, уровня 11-дезоксикортизола, 11-ДОК и андрогенов. Содержание 11-ДОК повышено в 10–40 раз, а базальный уровень 11-ДОК — в 10–15 раз. Для подтверждения диагноза определяют содержание основных метаболитов 11-ДОК. Показатели альдостерона и АРП часто снижены, может наблюдаться гипокалиемия. УЗИ, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) надпочечников выявляют их гиперплазию.

Основной метод терапии 11 β -гидроксилазного дефицита — назначение глюкокортикоидов, которые подавляют выработку АКТГ. Адекватно подобранная доза этих препаратов нормализует АД и обеспечивает правильный темп роста и костного созревания.

Дефицит P450c17 (3 β -гидроксистероиддегидрогеназы/17, 20-лиазы) приводит к снижению синтеза кортизола, альдостерона, а также половых гормонов. Этот митохондриальный фермент кодируется геном *HSD3B2* (1p13.1) и экспрессируется во всех органах [32], обладающих стероидогенной активностью (надпочечниках, гонадах и др.). Фермент катализирует образование прогестерона, 17-ОНП и А.

Недостаточность фермента 3 β -HSD у детей раннего возраста проявляется клиникой сольтеряющего синдрома различной степени тяжести (экзикоз, быстрое развитие нарушений центральной гемодинамики). Секретируемый в избытке ДГЭА обладает слабой андрогенной активностью, однако в периферических тканях возможен его частичный переход в андростендион и тестостерон. В связи с этим у мальчиков внутриутробно нарушается половая дифференцировка — от мужского фенотипа с гипоспадией до почти нормального женского фенотипа. В пубертатном периоде вторичные половые признаки могут развиваться нормально, но обычно отмечается гинекомастия [33]. У новорожденных девочек вирилизация наружных гениталий (гипертрофия клитора без формирования уrogenитального синуса) обусловлена повышенной секрецией ДГЭА надпочечниками во внутриутробном периоде.

Лабораторные признаки классической сольтеряющей формы: гиперкалиемия, гипонатриемия и гипогликемия. Уровни АКТГ, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, прегненолон, 17-гидроксипрегненолон, ДГЭА, АРП в крови значительно повышены. Содержание прогестерона, 17-ОНП, кортизола, альдостерона, тестостерона снижено. При ультразвуковой визуализации обнаруживается двусторонняя гиперплазия надпочечников, внутренние гениталии гипоплазированы. Диагноз подтверждает мутация в гене *HSD3B2*.

Дефицит фермента 21-гидроксилазы (P450c21) — самая частая причина ВДКН (более 90% случаев), обусловленная мутацией в гене *CYP21* (*CYP21A2*, *CYP21B*). По данным неонатального скрининга в РФ распространенность составляет 1:9500. Дефицит 21-гидроксилазы приводит к недостаточной продукции кортизола, повышению уровня АКТГ, гиперплазии коры надпочечников и усилению секреции надпочечниковых андрогенов, биосинтез которых не зависит от дефицита данного фермента. Нарушение синтеза 11-дезоксикортикостерона из прогестерона вызывает дефицит альдостерона. Минералокортикоидная недостаточность различной степени выраженности встречается у 75% новорожденных [34].

Тяжелая форма болезни (сольтеряющая) манифестирует с первых недель после рождения и представляет угрозу жизни ребенку вследствие формирования типичной картины аддисонического криза. Клинически это характеризуется рвотой, расстройством стула, дегидратацией, снижением АД, потемнением кожи, слизистых оболочек, низкой температурой, быстрым снижением массы тела.

При рождении наружные половые органы девочек имеют бисексуальное строение: различная степень гипертрофии клитора, сращенные большие половые губы напоминают мошонку, что формирует единое мочеполовое отверстие у основания клитора (урогенитальный синус).

Формирование наружных половых органов у мальчиков происходит по изосексуальному типу: половой член увеличен, мошонка морщинистая, пигментированы ее кожа, срединный шов пениса, ореолы сосков. В последующей жизни повышенная надпочечниковая андрогенизация приводит к клинической картине ложного преждевременного полового развития как у мальчиков, так и у девочек.

Гормональные маркеры дефицита 21-гидроксилазы — высокий уровень 17-ОНП, АКТГ, ДГЭА-сульфата, тестостерона. Для сольтеряющего варианта типична гипонатриемия, гиперкалиемия, гипогликемия. На УЗИ выявляют гиперплазию надпочечников. Генетическое тестирование применяется как второй этап, в сомнительных случаях и в качестве семейного генетического консультирования.

Лечение: глюкокортикоидами и минералокортикоидами подавляют избыточную секрецию АКТГ.

Дефицит Р450-оксидоредуктазы вызывается мутацией гена *POR*, расположенного на длинном плече 7-й хромосомы в локусе 7q11.23. Он отвечает за перенос электронов от NADPH ко всем белкам суперсемейства цитохрома Р450, включая р450с21и р450с17, что имеет решающее значение для синтеза холестерина и стероидных гормонов. Встречается редко. Клиническая картина малоспецифична, поэтому трудна в практической диагностике [35].

Диагноз подтверждают повышенные уровни 17-ОНП, 17-гидроксипрегненолона, прогестерона, прегненолона. Окончательное заключение — после исследования гена *POR*. Некоторым пациентам показана заместительная терапия глюкокортикоидами и минералокортикоидами. Дозы препаратов подбираются индивидуально на основании клинических данных, показателей АКТГ и АРП.

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. Эти заболевания могут вызывать деструкцию эндокриноцитов. Клиническая картина напрямую зависит от участка поражения, поэтому может быть разнообразной [36].

Длительное применение высоких доз глюкокортикоидов по поводу различных заболеваний, прием медикаментозных препаратов, блокирующих стероидогенез (кетоназол, рифампицин, барбитураты) также способны провоцировать надпочечниковую недостаточность [37].

Вторичная и третичная ХНН — центральные формы ХНН, которые развиваются в результате снижения выработки АКТГ гипофизом, объединяют в связи с трудностью их распознавания в клинике. К выпадению функции эндокринных желез гипофиза могут приводить одни и те же факторы [38]:

- врожденные аномалии гипоталамо-гипофизарного отдела ЦНС;
- опухоли sellarной и parasellarной области (аденомы гипофиза, краниофарингиома, менингиома, глиома, мукоцеле);
- аутоиммунный лимфоцитарный гипопизит;
- инфильтративные поражения (гемохроматоз, гистиоцитоз Х);
- ятрогенные факторы (облучение гипофиза, хирургические вмешательства);
- пороки развития внутренней сонной артерии;
- системные васкулиты;
- травмы и кровоизлияния;
- синдром «пустого» турецкого седла и др.

Изолированный дефицит АКТГ встречается редко. Обычно он сочетается с недостаточностью соматотропного гормона (СТГ), реже — лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) и тиреотропного (ТТГ).

Вторичный гипокортицизм — наиболее серьезная из всех гипофизарных недостаточностей, поскольку способен привести к угрожающему жизни состоянию. Симптоматика вторичного гипокортицизма обычно отсутствует или проявляется минимально — слабостью, повышенной утомляемостью, склонностью к гипотонии. На фоне интеркуррентных заболеваний (инфекции, травмы, хирургические вмешательства) и стрессорных ситуаций дефицит АКТГ/кортизола может вызвать криз острой надпочечниковой недостаточности, который (при отсутствии адекватной терапии) угрожает летальным исходом.

Нозологические формы

Рассмотрим генетические дефекты формирования аденогипофиза. Более десятка генных мутаций могут вызвать гипоплазию гипофиза. Наиболее частым из всех известных в настоящее время генетических дефектов, лежащих в основе врожденного гипопитуитаризма, является патология генов *PROP-1* и *PIT-1* [39]. Они регулируют

формирование гипопиза в периоде эмбрионального развития, а также экспрессию и функцию генов-мишеней в онтогенезе. Мутации этих генов вызывают тотальный или парциальный дефицит АКТГ, ТТГ, СТГ, ЛГ и ФСГ. В отличие от лиц с дефектом PIT-1 пациенты с мутацией *PROP-1* имеют сопутствующий гипогонадизм и гипокортицизм. Последний развивается постепенно и манифестирует, как правило, не ранее подросткового возраста, чаще на третьем десятилетии жизни, хотя могут встречаться случаи с дебютом в раннем детстве. В пубертатном периоде диагностируется отставание в половом развитии.

Симптоматика вторичного гипокортицизма отсутствует или имеет минимум проявлений: слабость, повышенная утомляемость, склонность к гипотонии. На фоне интеркуррентных заболеваний (инфекции, травмы, хирургические вмешательства) и стрессорных ситуаций дефицит АКТГ/кортизола может вызвать криз острой надпочечниковой недостаточности. Таких пациентов важно наблюдать всю жизнь [38].

Септо-оптическая дисплазия (мутация гена *HESX1*, синдром Morsier) — генетическое заболевание, вызванное мутацией гена *HESX1*, кодирующего белок, который играет важную роль в раннем развитии мозга. Описано четыре мутации этого гена. Заболевание встречается с частотой 1:10 000 новорожденных. Признаки и симптомы данного синдрома варьируют, но существуют три характерные черты: гипоплазия зрительного нерва, нарушение формирования структур вдоль средней линии мозга и гипоплазия гипопиза [40].

Недоразвитие гипопиза приводит к дефициту тропных гормонов, необходимых для нормального роста, полового развития и других важных функций. С возрастом нарастает отставание в физическом развитии и низкорослость. В пубертатном периоде развивается гипогонадизм. В тяжелых случаях пангипопитуитаризма, когда гипопиз не производит никаких гормонов, в крови сохраняется постоянная гипогликемия.

Гипоплазия зрительного нерва вызывает нарушение зрения в одном или обоих глазах. Клинические симптомы в виде косоглазия, нистагма, снижения остроты зрения и атрофии зрительного нерва при исследовании глазного дна выявляются уже на первом году жизни. Вследствие задержки визуального развития у младенцев, которые кажутся слепыми, зрение может улучшиться в течение первых нескольких месяцев жизни. У детей с односторонней или асимметричной двусторонней гипоплазией зрительного нерва снижение зрения стойкое и необратимо.

Симптомы септико-оптической дисплазии могут существенно различаться. Некоторые исследователи предполагают, что они проявляются группой связанных синдромов, а не каким-то одним. У около трети людей с диагнозом дисплазии сочетаются все три группы симптомов, у большинства — две главные особенности.

Дети с пангипопитуитаризмом должны получать соответствующую заместительную гормональную терапию.

Краниофарингиома чаще развивается у детей 5–10 лет, редко у взрослых, и довольно часто на протяжении многих лет она остается нераспознанной и становится случайной находкой. В настоящее время описаны хромосомные нарушения с участием 2-й и 12-й хромосом. Более 70% краниофарингиом содержат мутацию гена b-катенина [41].

Основные симптомы вызваны сдавлением опухолью гипоталамо-гипофизарной области, что может сопровождаться снижением секреции гормонов гипопиза.

У детей проявления заболевания связаны с дефицитом соматотропного гормона, но может развиваться клиника полигландулярной недостаточности. Ранними симптомами являются жалобы на головные боли, тошноту, рвоту, нарушение зрения. Поражение нейрогипопиза и оптической хиазмы вызывает симптомы несахарного диабета и нарушение зрения.

КТ или МРТ позволяют определить точные размеры краниофарингиом, соотношение их узловых и кистозных частей, размеры и локализацию.

Краниофарингиома не имеет тенденцию к росту, поэтому необходима выжидательная тактика. Однако при выраженных неврологических проявлениях применяют современные высокотехнологичные методы удаления (хирургические и лучевые).

Синдром Шихана — заболевание, развивающееся в результате некротических изменений в гипопизе, возникающих на фоне спазма сосудов передней доли гипопиза после кровотечений или бактериального шока при родах или абортах [42].

Клиническая картина складывается из различной степени гипофункции эндокринных желез, прежде всего щитовидной и половых, а также надпочечников. В зависимости от недостаточности гормонов гипопиза выделяют следующие формы: глобальную (недостаточность тиреотропного гормона, гонадотропинов, АКТГ), частичную (гипосекреция одного из этих гормонов), комбинированную (недостаточность двух из них).

Выделяют три степени тяжести заболевания. При легкой пациенток беспокоят головная боль, утомляемость, зябкость, тенденция к гипотензии. Тяжелая сопровождается стойкой аменореей, гипотрофией половых органов и молочных желез. Из-за дефицита тиреотропного гормона развиваются симптомы гипотиреоза и нарастают

признаки ХНН.

Синдром «пустого» турецкого седла (ПТС) — пролабирование супраселлярной цистерны в полость турецкого седла, сопровождающееся клинической картиной головной боли, нейроэндокринных и зрительных расстройств. Условиями формирования ПТС являются недостаточность диафрагмы и внутричерепная гипертензия [43].

Клиническая картина ПТС отличается динамичностью, сменяемостью одного синдрома другим, спонтанными ремиссиями.

Самый частый симптом — головная боль различной интенсивности без четкой локализации, которая вследствие дисфункции гипоталамуса из-за компрессии сопровождается вегетативными кризами с ознобом, резким подъемом артериального давления, кардиалгиями, одышкой, чувством страха, болями в животе, в конечностях, подъемом температуры, нередко синкопальными состояниями.

Наряду с вегетативными нарушениями больные с синдромом ПТС подвержены эмоционально-личностным и мотивационным расстройствам. Также отмечаются изменения со стороны зрительной системы: ретробульбарные боли, сопровождаемые слезотечением, хемозом, диплопией, фотопсиями, «затуманиванием».

Эндокринные симптомы при ПТС обусловлены нарушением тропной функции гипофиза, проявляются гипо- или гиперсекрецией и варьируют по степени тяжести от субклинических форм до тяжелых. Причиной эндокринных расстройств при ПТС принято считать не компрессию секреторных клеток гипофиза, которые продолжают функционировать даже при значительной гипоплазии, а нарушение гипоталамического контроля над гипофизом в результате затруднения поступления нейrogормонов гипоталамуса. Гипокортицизм из всех гипофизарных недостаточностей встречается реже, но является наиболее серьезной проблемой.

Высококчувствительным методом визуализации хиазмально-селлярной области в настоящее время является МРТ. Всем пациентам с ПТС следует контролировать тропные гормоны гипофиза.

Лимфоцитарный гипофизит (ЛАГ) отмечается во время беременности и в послеродовом периоде вследствие, предположительно, увеличения гипофизарного кровотока из-за гиперплазии и гипертрофии клеток, продуцирующих лактотропный гормон. При этом может формироваться аутоиммунный процесс. Под влиянием гипертрофии аденоцитов возможно развитие дефектов полей зрения и снижения продукции гормонов передней доли гипофиза, в том числе АКТГ, что и приводит к развитию надпочечниковой недостаточности [44].

Внутричерепная аневризма инфраклиноидного или супраклиноидного отделов внутренней сонной артерии (ВСА) — обычно врожденный порок развития в форме мешотчатого тонкостенного выпячивания, реже встречаются веретенообразные (фузиформные) аневризмы ВСА [9]. Иногда аневризмы формируются вторично на фоне воспаления сосудистой стенки вследствие первичных либо системных васкулитов. По характеру клинической картины выявляют бессимптомные (случайная нейровизуализация), разорвавшиеся аневризмы, сопровождающиеся симптомами субарахноидального, внутримозгового или внутрижелудочкового кровоизлияния, и неразорвавшиеся (протекающие с симптомами сдавления черепных нервов и головного мозга).

Наиболее частая причина третичной ХНН — длительное применение подавляющих доз глюкокортикоидов при лечении различных системных заболеваний соединительной ткани. Кортизол снижает чувствительность кортикотрофов гипофиза к КРГ и ингибирует его секрецию. Дефицит кортиколиберина и АКТГ приводит не только к функциональным, но и морфологическим изменениям коры надпочечников: развивается атрофия пучковой и сетчатой зон. Клубочковая зона и секреция минералокортикоидов страдают в меньшей степени.

Лабораторная диагностика

При подозрении на гипокортицизм проводят исследование уровня кортизола, АКТГ, альдостерона и АРП (в 8:00 утра), содержания калия, натрия, хлоридов и глюкозы в крови.

Диагноз ПХНН базируется на повышении содержания АКТГ, АРП, калия (≥ 6 мэкв/л) и снижении уровня кортизола, альдостерона, натрия (≤ 130 мэкв/л), хлоридов.

Наличие центрального гипокортицизма можно предположить на основании низких концентраций утреннего кортизола, АКТГ, АРП, СТГ.

При сомнительных результатах проводится простой и надежный короткий стимулирующий тест с АКТГ (Синактеном^{*}). У здоровых людей под действием АКТГ выброс кортизола увеличивается в 2 раза и более. Уровень кортизола более 550 нмоль/л после стимуляции исключает первичный гипокортицизм. Отсутствие адекватного выброса кортизола (более 500 нмоль/л) в ответ на введение АКТГ может также наблюдаться при врожденных формах центрального гипокортицизма, при этом базальный уровень АКТГ будет нормальным или сниженным.

Для диагностики центрального гипокортицизма используют тест с инсулином, метирапоном^{**} и стимуляционную пробу с КРГ.

Для исключения дефицита минералокортикоидов показано проведение пробы с фуросемидом. Она основана на том, что в норме гиповолемия, вызванная фуросемидом, стимулирует секрецию альдостерона. У пациентов с дефицитом минералокортикоидов адекватного выброса альдостерона не происходит [44].

Топическая диагностика различных нозологических форм ПХНН проводится с помощью КТ или МРТ, особенно для выявления причин центральных форм ХНН (опухоли, инфильтративные заболевания, гранулематозные заболевания гипоталамуса и гипофиза и т. д.). При отсутствии патологических изменений по результатам МРТ рекомендуется проведение этого исследования в динамике.

Электрокардиограмма выполняется для исключения гиперкалиемии. Для нее характерны низкий вольтаж, высокий заостренный зубец Т, замедление проводимости, удлинение интервала ST и комплекса QRS.

У детей и подростков с ПГА и отягощенным семейным анамнезом следует проводить генетические исследования для исключения семейных форм заболевания.

Лечение

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. Монотерапия глюкокортикоидами или минералокортикоидами проводится в небольшом проценте случаев. Центральная форма ХНН чаще требует компенсации только глюкокортикоидными препаратами, обладающими как глюкокортикоидным, так и минералокортикоидным действием. Дозы препаратов, используемые при заместительной терапии, подбираются индивидуально и адаптируются в зависимости от возраста ребенка.

Для детей раннего возраста с открытыми зонами роста препаратом выбора является таблетированный гидрокортизон (Кортеф), который назначается 8–10 мг/м²/сут в равных дозах через 8 часов. Имея короткий период полужизни, гидрокортизон оказывает минимальное супрессивное воздействие на процессы роста ребенка. У больных старшего возраста с зонами роста, близкими к закрытию, возможно применение пролонгированных препаратов — преднизолона и дексаметазона. Преднизолон используется в дозировке 3 мг/м² тела/сут 2 раза в сутки, дексаметазон — 0,25–0,35 мг/м² 1 раз в сутки вечером.

Все пациенты с сольтеряющей формой нуждаются в заместительной терапии минералокортикоидами. Начальная доза флудрокортизона (Кортинефф) составляет 0,05–0,2 мг/сут. Потребность новорожденных в этих препаратах высокая — 0,1–0,3 мг/сут. В большинстве случаев требуется двукратный прием кортинеффа в утренние часы (7:00) и в дневное или раннее вечернее время (15:00–18:00). С возрастом потребность в минералокортикоидах снижается [44].

В питание больных рекомендуется дополнительно вводить поваренную соль и аскорбиновую кислоту и уменьшить потребление продуктов, содержащих калий (чернослив, изюм, картофель и др.).

При присоединении интеркуррентных заболеваний, психической или физической травмы (оперативное вмешательство и др.) дозу глюкокортикоидов увеличивают в 2–3 раза. В дальнейшем переходят к адаптированной заместительной дозе, которую пациент принимал до болезни.

При формировании острой надпочечниковой недостаточности больного немедленно госпитализируют. Срочно начинают инфузионную терапию изотоническим раствором хлорида натрия с 5% раствором глюкозы из расчета 450–500 мл/м² в течение первого часа. Одновременно вводят внутривенно или внутримышечно гидрокортизон (100 мг/м²). В первые сутки продолжают введение глюкозосолевых растворов в объеме 2–3 л/м² и парентеральное введение гидрокортизона — 100–200 мг/м²/сут 4–6 раз. Следует мониторировать уровень калия, натрия, глюкозы, АД [44].

По мере улучшения состояния переходят на внутримышечное введение гидрокортизона по 25–50 мг на прием 4 раза в сутки. Затем постепенно уменьшают его дозу и удлиняют интервал между введениями. При стабилизации болезни можно перевести пациента на таблетированный гидрокортизон.

Наблюдение за пациентом с ХНН состоит в контроле адекватности заместительной терапии, поддержании уровня калия, натрия, АРП. Больным с ХНН рекомендуется иметь при себе браслет или карточку с информацией о заболевании и контактным телефоном близких.

Своевременная диагностика ХНН и правильно подобранная заместительная терапия являются залогом профилактики аддисонического криза и нормального развития ребенка.

Литература/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 аденолейкодистрофии. Май 2013. 19 с. [Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu X-stseplennoy adenoileykodistrofii [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., Nurnberg G., Nurnberg 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., Nurnberg 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., Aaoka 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 nadpochechnikov, obuslovennoy defektami faktora DAN1 [// [clinical and molecular-genetic characteristics of 10 cases of congenital hypoplasia of adrenal cortex conditioned by defects of DAN1 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 disfunktsiei kory nadpochechnikov 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. Vrozhdennaya disfunktsiya kory nadpochechnikov 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, obuslovennoe defitsitom 11B-gidroksilazy: opisanie 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 17beta-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 5α-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, obuslovennogo defitsitom 5α-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: Natsionalnoe 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.]
39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Bjerre P. The empty sella. A reappraisal of etiology and pathogenesis // Acta Neurol. Scand. 1990; 130: 1–25.
44. Johnston P. C., Chew L. S., Amir H., Hamrahian, Laurence Kennedy. Lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis: a clinical overview // Endocrine. 2015; 50 (3): 531-536.
45. 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 России не зарегистрирован.

** В России не зарегистрирован.

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

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

1 Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.84.24.005

Хроническая надпочечниковая недостаточность у детей и подростков (часть 2)/ В. В. Смирнов, Л. И. Бикбаева

Для цитирования: Лечащий врач № 7/2020; Номера страниц в выпуске: 52-57

Теги: подростки, надпочечниковая недостаточность, заместительная терапия