

## СИМПОЗИУМ «НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ»

**Проводит:** Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького.

**Рекомендован:** эндокринологам, терапевтам, педиатрам, семейным врачам.

ПАНЬКИВ В.И.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины

### НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

#### Введение

##### **Физиологическая роль натрия**

Натрий является одним из основных биологически значимых химических элементов для всех животных (включая человека) и некоторых видов растений. В живом организме ионы натрия необходимы для осуществления следующих биологических функций:

- создания электростатического заряда на поверхности клеточных мембран (мембранный потенциал);
- поддержания осмотического баланса между клетками и интерстициальной жидкостью;
- поддержания кислотно-щелочного и водного балансов;
- обеспечения мембранного транспорта;
- активации ферментов.

Натрий является основным катионом, находящимся во внеклеточной жидкости (экстрацеллюлярном пространстве), при этом внутри клеток содержится относительно небольшое его количество. Так, у человека при массе тела 70 кг объем внеклеточной жидкости составляет около 15 л, в котором содержится 50 г натрия, что составляет 90 % от общего количества макроэлемента в организме.

##### **Регуляция баланса натрия**

Основное количество натрия человек получает в виде хлорида из поваренной соли. Натрий содержится практически во всех продуктах (особенно животного происхождения), поэтому в норме алиментарный дефицит этого макроэлемента практически не встречается. Возможны, однако, ситуации, при которых возникает резкая потеря

натрия, например повышенное потоотделение, употребление больших объемов жидкости, не содержащей соль, диарея, рвота. С другой стороны, вследствие распространенных вкусовых пристрастий человек обычно потребляет с пищей во много раз больше натрия, чем это необходимо исходя из физиологической потребности, которая составляет от 600 до 1700 мг натрия для детей и от 1200 до 2300 мг для взрослых. Несмотря на возможные значительные колебания количества потребляемого с пищей натрия, его уровень в крови находится в относительно узком диапазоне, варьируя в норме у человека от 130 до 150 ммоль/л. Это достигается при участии нескольких регуляторных систем. Основную роль в поддержании баланса натрия играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС).

##### **Ренин-ангиотензин-альдостероновая система**

Ренин синтезируется и хранится в неактивной форме (проренин) в юкстагломерулярных клетках почек. Юкстагломерулярные клетки представляют собой измененные клетки гладкой мускулатуры, располагающиеся в стенках афферентных артериол непосредственно перед их впадением в клубочки. При снижении артериального давления (АД) происходит расщепление молекулы проренина в юкстагломерулярных клетках и высвобождение ренина. Основная часть ренина затем поступает в систему почечного кровотока, откуда проникает в системную циркуляцию. Сам ренин не является вазоактивной субстанцией, а представляет собой фермент, действующий на другой белок плазмы — ангиотензиноген и отщепляющий от последнего декапептид ангиотензин I. Ангио-

тензин I обладает незначительной вазоконстрикторной активностью, которой недостаточно для оказания заметного эффекта на циркуляторную функцию. Данный пептид подвергается дальнейшему превращению: от него отщепляются 2 дополнительных аминокислотных остатка и образуется октапептид ангиотензин II. Это превращение происходит практически исключительно в легких и катализируется специфическим конвертирующим ферментом, экспрессированным в эндотелии легочных сосудов. Ангиотензин II является чрезвычайно мощным вазоконстриктором, вызывая сокращение преимущественно артериол, что приводит к быстрому, но кратковременному повышению периферической резистентности и увеличению АД. Помимо этого, ангиотензин II снижает экскрецию натрия и воды почками, что приводит к медленному и продолжительному увеличению объема внеклеточной жидкости и повышению АД. Частично задержка соли и воды почками происходит за счет прямого эффекта ангиотензина II на почки, однако основной эффект осуществляется посредством стимуляции синтеза и секреции альдостерона в коре надпочечников. Ангиотензин II подвергается дальнейшему расщеплению под влиянием аминопептидазы A, в результате чего образуются 7-ангиотензин III (7 аминокислот) и ангиотензин IV (6 аминокислот). Ангиотензин III обладает сходной с ангиотензином II альдостеронстимулирующей активностью, но значительно менее выраженной вазоконстрикторной активностью. Ангиотензин IV похож по биологическому эффекту на ангиотензин III, но обладает меньшей активностью.

**Альдостерон** является основным минералокортикоидным гормоном у человека. Он синтезируется в клубочковой зоне коры надпочечников. Связываясь с ядерным минералокортикоидным рецептором в цитоплазме клеток дистальной извитой трубочки и собирательного протока нефрона, альдостерон повышает экспрессию и активирует натриево-калиевые насосы, что происходит посредством стимуляции гидролиза АТФ и фосфорилирования насоса с изменением его конформации и перемещением кнаружи ионов натрия. Фосфорилированная форма натриево-калиевого насоса имеет низкую аффинность к ионам натрия, что приводит к реабсорбции ионов натрия и воды и экскреции с мочой ионов калия. Альдостерон также увеличивает экспрессию эпителиального натриевого канала (ENaC), что приводит к повышению проницаемости апикальной мембраны для ионов натрия, что также ведет к реабсорбции натрия и экскреции калия. Параллельно с реабсорбцией катионов натрия происходит пассивная реабсорбция хлоридных анионов.

Таким образом, результатом активации РААС, происходящей в ответ на снижение АД и снижение уровня натрия, является кратковременная вазоконстрикция с последующим повышением реабсорбции натрия и воды, что в итоге ведет к восстановлению водно-солевого ба-

ланса и повышению АД. Помимо альдостерона важную роль в регуляции водно-солевого обмена играют еще два гормона: предсердный натрийуретический пептид (ПНП) и аргинин-вазопрессин (АВП).

### **Предсердный натрийуретический пептид**

В целом ПНП оказывает эффект, обратный эффекту альдостерона, т.е. он способствует экскреции натрия и снижению объема внеклеточной жидкости. Данный гормон, состоящий из 28 аминокислот, синтезируется и накапливается в клетках миоцитов предсердий. Повышение напряжения в стенке предсердия, вызванное повышением центрального венозного давления, стимулирует высвобождение ПНП, который ингибирует реабсорбцию натрия в дистальных извитых трубочках и собирательных протоках нефрона. Он также подавляет секрецию антидиуретического гормона (АДГ), альдостерона и ренина и повышает скорость клубочковой фильтрации, тем самым увеличивая количество натрия, проходящее через почки. Суммарным эффектом является снижение объема внеклеточной жидкости.

В норме именно баланс натрия определяет объем внеклеточной жидкости и, следовательно, артериальное и перфузионное давление в системе циркуляции. Повышение объема внеклеточной жидкости стимулирует экскрецию натрия и воды под влиянием ПНП. И наоборот, его снижение вызывает задержку натрия и воды под влиянием альдостерона. Следует подчеркнуть, что натрий, являясь основным компонентом солевых растворов плазмы, на 90 % определяет ее осмоляльность. Таким образом, изменения натриевого баланса ведут к изменению осмоляльности. Важная роль в регуляции осмоляльности принадлежит также АДГ.

### **Антидиуретический гормон**

АДГ приводит к снижению бессолевого клиренса воды почками (т.е. задержке воды без электролитов). Повышение осмоляльности плазмы регистрируется осморекцепторами в гипоталамусе, что является сигналом для активации синтеза и секреции АДГ. АДГ (или аргинин-вазопрессин (АВП)) синтезируется в форме прогормона нейрофизин-вазопрессина в магноцеллюлярных нейросекреторных клетках супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. По аксонам нейросекреторных клеток прогормон перемещается в заднюю долю гипофиза, где происходит его расщепление с высвобождением активного АДГ (9 аминокислот) и секреция последнего в системную циркуляцию. Точкой приложения АДГ являются клетки дистальных извитых трубочек и собирательных канальцев нефрона. Активируя расположенный на мембране спаренный с G-белком рецептор (рецептор АВП II типа, AVPR2), АДГ инициирует каскад внутриклеточных реакций, результатом которых явля-

ется фосфорилирование и встраивание в люминальную мембрану порообразующего белка аквапорина, через который и происходит реабсорбция воды. При понижении осмоляльности плазмы происходит подавление секреции АДГ, что ведет к снижению реабсорбции воды и увеличению диуреза.

Секреция АДГ также зависит от объема внеклеточной жидкости. Активация сенсорных рецепторов низкого давления, экспрессируемых в предсердии и легочных сосудах, ведет к стимуляции секреции АДГ, а активация сенсорных рецепторов высокого давления, расположенных в стенке дуги аорты, каротидном синусе и афферентных артериолах почек, наоборот, приводит к ее подавлению. Таким образом, в то время как АДГ контролирует бессолевой баланс воды, поддерживая осмоляльность и объем внеклеточной жидкости, альдостерон и ПНП регулируют объем внеклеточной жидкости посредством контроля баланса натрия.

### Возрастные особенности регуляции солевого баланса

Для новорожденных и детей раннего возраста характерен отрицательный баланс натрия, что обусловлено относительной резистентностью к минералокортикоидам. В пользу резистентности к минералокортикоидам свидетельствуют значения активности ренина в плазме и концентрации альдостерона в сыворотке, которые значительно повышены у новорожденных и сохраняются на высоком уровне (по сравнению с показателями у взрослых) до конца первого года жизни. Этот феномен, по-видимому, связан с незрелостью компонентов базолатерального натриево-калиевого насоса и эпителиального натриевого канала почечных канальцев. Другим объяснением является повышенная секреция незрелой корой надпочечников производных стероидных гормонов (например, 17-гидроксипрегненолон-сульфата), которые конкурируют с альдостероном и, таким образом, потенцируют натрийурез. Как результат, в раннем возрасте отмечается наиболее высокая потребность в минералокортикоидах.

### Биосинтез альдостерона

Альдостерон синтезируется в коре надпочечников. Кора надпочечников анатомически представлена 3 зонами: наружная — клубочковая зона, срединная — пучковая зона и внутренняя (прилежащая к мозговому слою надпочечников) — сетчатая зона. Функционально клетки клубочковой зоны отвечают за синтез минералокортикоидов, в пучковой зоне происходит синтез глюкокортикоидов и в сетчатой зоне — надпочечниковых андрогенов. Синтез всех кортикостероидных гормонов, включая альдостерон, осуществляется из общего предшественника холестерина посредством каскада ферментативных реакций. Первый этап —

активный транспорт холестерина на внутреннюю поверхность митохондриальной мембраны — идет при участии транспортного белка StAR (острый стероидогенный регулятор). Дальнейшие этапы синтеза альдостерона включают 5 ферментативных реакций: холестерин → прегненолон (фермент CYP11A1), прегненолон → прогестерон (фермент HSD3B2), прогестерон → дезоксикортикостерон (фермент CYP21A2), дезоксикортикостерон → кортикостерон (фермент CYP11B1), кортикостерон → альдостерон (фермент CYP11B2).

Основным регулятором синтеза альдостерона является ренин-ангиотензиновая система. Клетки клубочковой зоны коры экспрессируют трансмембранные рецепторы (рецепторы ангиотензина II типа 1 (AT1)), обладающие специфичностью к ангиотензинам II и III. Стимуляция рецептора ангиотензина приводит к активации цАМФ-опосредованных внутриклеточных реакций, результатом которых является повышение экспрессии фермента CYP11B2 (альдостеронсинтаза). Кроме ангиотензина на синтез альдостерона влияют также ионы калия, прямой эффект которого связывают с реполяризацией мембраны клубочковых клеток. Адренкортикотропный гормон (АКТГ), напротив, практически не оказывает эффекта на синтез альдостерона. В ответ на острую стимуляцию АКТГ уровень альдостерона в крови увеличивается не более чем на 10–20 %. При длительно сохраняющемся повышении АКТГ уровень альдостерона либо вообще не меняется, либо отмечается его снижение. Последнее связывают с подавлением ренин-ангиотензиновой активности за счет повышения уровня АКТГ-зависимых кортикостероидов, обладающих минералокортикоидным эффектом (кортизол, ДОК, кортикостерон). Дофамин и предсердный натрийуретический пептид подавляют секрецию альдостерона.

#### Этиология гипоальдостеронизма:

— Сочетанный дефицит глюко- и минералокортикоидов:

1. Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН):

- а) дефицит белка StAR;
- б) дефицит CYP11A1;
- в) дефицит HSD3B2;
- г) дефицит CYP21A2;
- д) дефицит POR.

2. Врожденная гипоплазия надпочечников:

- а) дефицит белка DAX1K;
- б) дефицит белка SF1;
- в) неуточненные;
- г) адренолейкодистрофия;
- д) аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС).

3. Изолированный дефицит минералокортикоидов:

- а) дефицит CYP11B2.

## Врожденная дисфункция коры надпочечников

ВДКН (врожденная гиперплазия надпочечников, адреногенитальный синдром) — это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. Общим в патогенезе данных состояний является снижение синтеза кортизола, ведущее к гиперпродукции АКТГ и, как следствие, развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза.

В настоящее время принято выделять 7 вариантов ВДКН: 1) дефицит белка StAR (острый стероидогенный регулятор); 2) дефицит CYP11A1 (P450<sub>sc</sub>, фермент отщепления боковой цепи; 20,22-десмолаза); 3) дефицит HSD3B2 (3β-HSD, 3β-гидроксистероиддегидрогеназа/Δ<sup>5</sup>→Δ<sup>4</sup>-изомераза); 4) дефицит CYP17 (P450<sub>c17</sub>, 17α-гидроксилаза/17,20-лиаза); 5) дефицит CYP21A2 (P450<sub>c21</sub>, 21-гидроксилаза); 6) дефицит CYP11B1 (P450<sub>c11</sub>, 11β-гидроксилаза); и 7) дефицит POR (цитохром P450-оксидоредуктаза). При дефиците CYP17 (17α-гидроксилаза/17,20-лиаза) не затрагиваются этапы биосинтеза, необходимые для синтеза альдостерона. При данном состоянии уровень альдостерона в пределах нормы или умеренно снижен (последнее связывают с избытком минералокортикоидов и, как следствие, подавлением ренин-ангиотензиновой системы), тогда как клинически отмечаются проявления гиперальдостеронизма. При всех других вариантах ВДКН имеет место та или иная степень нарушения синтеза альдостерона.

### Дефицит белка StAR (липоидная гиперплазия надпочечников)

В основе заболевания лежат дефекты гена *STAR*, кодирующего белок StAR (острый стероидогенный регулятор). Белок экспрессируется в клетках коры надпочечников и гонадах и необходим для перемещения холестерина с наружной на внутреннюю мембрану митохондрии, где затем и осуществляется первый этап биосинтеза стероидных гормонов — отщепление боковой цепи холестерина. Таким образом, при данном заболевании имеет место полное нарушение синтеза всех классов стероидов как в надпочечниках, так и в гонадах.

Вследствие нарушения синтеза тестостерона в яичках уже на ранних этапах эмбриогенеза у генетических мальчиков не происходит маскулинизации наружных гениталий, при этом, однако, происходит регресс дериватов женских внутренних гениталий (нарушение формирования пола 46XY). У девочек формирование наружных и внутренних гениталий не нарушено. Гипофункция яичников может проявиться лишь на фоне стимуляции тропными гормонами в пубертатном периоде.

*Клиническая картина.* Как правило, заболевание манифестирует симптомами сольтертяющего криза уже в течение первых двух недель жизни. Отмечаются срыгивание, рвота, анорексия, потеря веса, пигментация кожи. Возможны также проявления синдрома дыхательных расстройств. В биохимическом анализе крови определяются гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, метаболический ацидоз, гипогликемия и повышение уровня мочевины. Повышена экскреция натрия с мочой.

Как и при других вариантах ВДКН, описаны неполные (неклассические) формы заболевания, при которых наружные гениталии у мальчиков могут иметь смешанное или даже правильное мужское строение, а симптомы гипокортицизма проявляются в более старшем возрасте.

Диагноз ставится на основании сочетания клиники надпочечниковой недостаточности, нарушения формирования пола (у генетических мальчиков) и выраженного снижения секреции всех стероидных гормонов. Уровни глюкокортикоидов, минералокортикоидов и андрогенов в крови и моче (как базальные, так и после стимуляции АКТГ), как правило, не поддаются детекции. Наружные гениталии как у генетических мальчиков, так и девочек в большинстве случаев сформированы полностью по женскому типу. Единственным достоверным методом подтверждающей диагностики является молекулярно-генетические исследования, при которых выявляются мутации в гене *STAR*.

*Лечение.* Проводится лечение глюко- и минералокортикоидами. При женском строении наружных гениталий генетических мальчиков целесообразно адаптировать в женском паспортном поле и яички должны быть удалены. При смешанном строении наружных гениталий возможна адаптация в мужском поле. В пубертате пациентам обоих полов показана заместительная терапия половыми гормонами.

### Дефицит P450<sub>c11a1</sub>

В основе заболевания лежат дефекты гена *CYP11A1*, кодирующего фермент P450<sub>c11a1</sub> (фермент отщепления боковой цепи холестерина, P450<sub>sc</sub>; 20,22-десмолаза). Данный белок, экспрессируемый во всех стероидогенных тканях (надпочечники, гонады, плацента), необходим для осуществления первого этапа биосинтеза стероидных гормонов — превращения холестерина в прегненолон. При дефиците P450<sub>c11a1</sub> имеет место полное нарушение синтеза всех классов стероидов как в надпочечниках, так и в гонадах.

Механизм развития заболевания сходен с патогенезом липоидной гиперплазии надпочечников вследствие дефицита белка StAR.

*Клиническая картина.* Сходна с дефицитом белка StAR. Описаны случаи удовлетворительной маскулинизации наружных гениталий при НФП 46XY и позднего проявления надпочечниковой недостаточности. Диагноз



ставится на основании сочетания клиники надпочечниковой недостаточности, НФП 46XY (у генетических мальчиков) и выраженного снижения секреции всех стероидных гормонов. Ввиду снижения уровня всех стероидных гормонов достоверные гормональные маркеры заболевания отсутствуют. Диагноз верифицируется при молекулярно-генетическом исследовании — анализе гена *CYP11A1*.

*Лечение.* Такое же, как при дефиците белка StAR.

## Дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (3 $\beta$ -HSD)

В основе заболевания лежат дефекты гена *HSD3B2*, кодирующего фермент 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу/ $\Delta^5$ - $\Delta^4$ -изомеразу II типа. 3 $\beta$ -HSD необходим для превращения  $\Delta^5$ -стероидов прегненолона, 17-гидроксипрегненолона и дегидроэпиандростерона в соответствующие им  $\Delta^4$ -стероиды прогестерон, 17-гидроксипрогестерон и андростендион. Ген *HSD3B2* экспрессирован в гладком эндоплазматическом ретикулуме клеток коры надпочечников и гонадах.

Недостаточность 3 $\beta$ -HSD приводит к нарушению синтеза всех классов стероидов в надпочечниках и гонадах. Секретируемый в избытке дегидроэпиандростерон обладает слабой андрогенной активностью, однако в периферических тканях возможен его частичный переход в андростендион и тестостерон. Суммарное количество андрогенов при этом недостаточно для адекватной маскулинизации наружных гениталий у плода с генетически мужским полом, однако является избыточным для плода женского пола и приводит к внутриутробной вирилизации у девочек.

*Клиническая картина.* К типичным проявлениям относится тяжелая надпочечниковая недостаточность, манифестирующая на первом месяце жизни. Наружные гениталии как у мальчиков, так и у девочек сформированы, как правило, по смешанному типу. У мальчиков определяются недоразвитый половой член, гипоспадия II или III степени, частичное сращение лабиоскротальных складок, урогенитальный синус и слепо заканчивающееся влагалище. Яички, как правило, пальпируются в мошонке. Дериваты мюллеровых протоков отсутствуют. У девочек отмечается вирилизация наружных гениталий, выраженность которой, как правило, соответствует степени II–III по Прадеру.

Описаны неполные формы заболевания, при которых функция надпочечников относительно сохранна, а в большей степени страдает биосинтез стероидов в гонадах (например, НФП 46XY без клинически значимого гипокортицизма), а также неклассические варианты, проявляющиеся в пубертате у девочек гиперандрогенией и дисменореей.

Биохимически *диагноз* недостаточности 3 $\beta$ -HSD устанавливается на основании повышения сывороточ-

ных уровней  $\Delta^5$ -стероидов (прегненолон, 17-гидроксипрегненолон, дегидроэпиандростерон), дегидроэпиандростерон-сульфата и соотношения « $\Delta^5$ -стероиды/ $\Delta^4$ -стероиды». Диагноз подтверждается при выявлении мутаций в гене *HSD3B2*.

*Лечение.* В большинстве случаев показана сочетанная заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами.

Генетические мальчики в зависимости от степени маскулинизации наружных гениталий могут быть адаптированы как в мужском, так и женском паспортном поле. У генетических девочек проводится феминизирующая пластика наружных гениталий.

## Дефицит P450c21 (21-гидроксилаза)

Более 90 % всех случаев ВДКН приходится на дефицит P450c21. Популяционная частота классического варианта данного заболевания варьирует в разных странах от 1 : 15 000 до 1 : 7000, достигая в отдельных генетических изолятах 1 : 280 (эскимосы Юпик) и 1 : 2000 (остров Реюньон в Индийском океане). По данным неонатального скрининга, в России (2008–2010 гг.) популяционная частота классического варианта дефицита P450c21 составляет около 1 : 8000.

В основе заболевания лежат мутации гена *CYP21A2*, кодирующего фермент P450c21 (21-гидроксилаза). P450c21 отвечает за 21-гидроксилирование прогестерона и 17-гидроксипрогестерона соответственно в дезоксикортикостерон и 11-дезоксиортизол. Фермент экспрессирован в гладком эндоплазматическом ретикулуме клеток коры надпочечников.

При дефиците P450c21 нарушен синтез глюкокортикоидов и минералокортикоидов в коре надпочечников. Дефицит кортизола приводит к АКТГ-опосредованному повышению активности интактных этапов стероидогенеза и, как следствие, избыточной продукции субстанций, для синтеза которых не нужно 21-гидроксилирование, преимущественно 17-гидроксипрогестерона. Последний является субстратом для синтеза основного надпочечникового андрогена — **андростендиона**. Избыточная секреция андрогенов надпочечниками плода с генетически женским полом ведет к вирилизации наружных гениталий, степень которой может варьировать от умеренно выраженной клиторомегалии (стадия I по Прадеру) до полного сращения больших половых губ и формирования пениальной уретры (стадия V по Прадеру). Внутренние половые органы у девочек при этом не изменены. У мальчиков внутриутробный избыток надпочечниковых андрогенов не оказывает заметного эффекта на формирование гениталий.

Несмотря на то что P450c21 участвует в синтезе как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов, у части больных (от 30 до 50 %, по разным данным) заболевание не проявляется явной надпочечниковой недостаточностью. Исходя из этого, клинически принято выделять две

основные формы дефицита P450c21: **сольтеряющую и простую вирильную**.

*Клиническая картина.* При рождении у девочек при недостаточности P450c21 отмечается различная степень вирилизации наружных гениталий (от стадии I до стадии V по Прадеру). У мальчиков наружные гениталии не изменены. В последующем избыток надпочечниковых андрогенов как у мальчиков, так и девочек приводит к развитию синдрома ложного преждевременного полового развития. При сольтеряющей форме помимо указанных выше симптомов заболевание проявляется также надпочечниковой недостаточностью. Как правило, со второй недели жизни отмечаются потеря веса, срыгивания, рвота, анорексия, пигментация кожи. В последующем состояние прогрессивно ухудшается, развиваются гиповолемия, сосудистый коллапс и шок. Без лечения больные погибают. На фоне сольтеряющего криза в биохимическом анализе крови определяются гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, метаболический ацидоз, гипогликемия и повышение уровня мочевины.

Так же как и при других вариантах ВДКН, клиническая картина может в значительной степени варьировать, что обусловлено неодинаковой патологической значимостью мутаций гена *CYP21A2* и, как результат, различной степенью снижения активности фермента. Достаточно широко распространена неклассическая форма заболевания, которая может манифестировать лишь в пубертатном возрасте и проявляться у девочек симптомами гиперандрогении различной степени выраженности. У мальчиков такие формы могут проявляться синдромом неправильного пубертата или протекают бессимптомно.

*Диагностика.* Наиболее значимым биохимическим маркером заболевания является повышение уровня 17-гидроксипрогестерона в крови. Следует, однако, отметить, что интерпретация изменений данного показателя в некоторых ситуациях может быть сопряжена с определенными трудностями. Во-первых, концентрация 17-гидроксипрогестерона может быть повышена (хотя и в меньшей степени) при трех других вариантах ВДКН (дефицитах 3 $\beta$ -HSD, P450c11, POR). Во-вторых, при использовании иммунохимического метода анализа возможна неспецифическая перекрестная детекция других стероидов, что особенно актуально при обследовании новорожденных, незрелая кора которых может синтезировать повышенное количество так называемых фетальных стероидов, прежде всего 17-гидроксипрегненолон-сульфата. Таким образом, при подозрении на другие формы ВДКН и при обследовании новорожденных (в том числе при выявлении сомнительных результатов в ходе неонатального скрининга) предпочтительнее определение 17-гидроксипрогестерона параллельно с другими стероидами (мультистероидный анализ) методом хромато-масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС). При использовании ЖХ-МС/МС дополнительную диагностическую ценность для

диагностики дефицита P450c21 имеет также повышенный уровень 21-дезоксикортизола.

К типичным изменениям гормонального профиля относится также повышение активности ренина в плазме (или прямого ренина), что свидетельствует о потере соли (скрытой или явной) и, следовательно, дефиците минералокортикоидов.

Подтверждающая диагностика осуществляется путем выявления мутаций в гене *CYP21A2*. Молекулярная диагностика может быть начата с анализа 8 наиболее распространенных мутаций с помощью аллель-специфической ПЦР, однако более универсальным методом является полное секвенирование гена.

*Лечение.* При дефиците *CYP21A2* необходима заместительная терапия глюкокортикоидами, направленная на возмещение дефицита кортизола и подавление АКТГ-зависимого синтеза предшественников надпочечниковых андрогенов. Лечение минералокортикоидами необходимо проводить при сольтеряющей форме дефицита P450c21, а также у тех больных с простой вирильной формой, у которых выявляется повышение активности ренина в плазме.

У девочек при наличии выраженной вирилизации проводится феминизирующая пластика наружных гениталий.

## Дефицит P450c11 (11 $\beta$ -гидроксилаза)

Причина заболевания — дефекты гена *CYP11B1*, кодирующего фермент P450c11 (11 $\beta$ -гидроксилазу). P450c11 необходим для 11 $\beta$ -гидроксилирования 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон и 11-дезоксикортизола в кортизол.

При дефиците P450c11 нарушен синтез кортизола, что приводит к стимуляции секреции АКТГ и избыточной продукции предшественников, образующихся проксимально к данному этапу стероидогенеза. Имеет место также дефицит альдостерона, однако избыток дезоксикортикостерона, обладающего минералокортикоидной активностью, ведет чаще к задержке натрия, повышению АД и подавлению активности РААС. Кроме этого, при недостаточности P450c11 происходит накопление предшественников андрогенов, что является причиной развития ложного женского гермафродитизма и преждевременного полового развития надпочечникового генеза.

*Клиническая картина.* При недостаточности P450c11 у девочек при рождении отмечается вирилизация наружных гениталий. Степень вирилизации может быть столь значительной (стадии IV–V по Прадеру), что пациенты ошибочно регистрируются в мужском поле и воспитываются как мальчики. У генетических мальчиков формирование наружных гениталий не нарушено. Клиника ложного ППР похожа на проявления простой вирильной формы дефицита P450c21, однако, как правило, отличается более быстрой прогрессией и, как результат, более выраженным

дефицитом конечного роста. У большинства больных заболевание сопровождается также повышением АД, при этом уровень калия в крови, как правило, умеренно снижен или находится ближе к нижней границе нормы.

Следует отметить, что, несмотря на то что для данного варианта ВДКН характерен избыток минералокортикоидов, иногда у детей раннего возраста заболевание может проявляться синдромом потери соли. Данный феномен объясняется наличием первичного дефицита альдостерона на фоне избыточной секреции стероидов-предшественников, обладающих натрийуретическим эффектом, что у детей раннего возраста какое-то время может преобладать над относительно слабым минералокортикоидным эффектом дезоксикортикостерона.

Неклассические формы дефицита P450c11 встречаются относительно редко. У девочек они характеризуются отсутствием выраженной вирилизации, преждевременным адренархе и/или гиперандрогенией с манифестацией в пубертатном периоде, у мальчиков — синдромом неправильного пубертата. Артериальная гипертензия при неклассической форме, как правило, отсутствует или минимально выражена.

**Лабораторная диагностика.** Диагноз подтверждается при выявлении повышенных уровней 11-дезоксикортизола и дезоксикортикостерона в крови (предпочтительнее проведение мультистероидного анализа методом ЖХ-МС/МС). Активность ренина в плазме снижена. Диагноз верифицируется на молекулярном уровне при исследовании гена *CYP11B1*.

**Лечение.** При дефиците P450c11 необходима заместительная терапия глюкокортикоидами, направленная на возмещение дефицита кортизола и подавление АКТГ-зависимого синтеза дезоксикортикостерона и предшественников надпочечниковых андрогенов. При проявлениях синдрома потери соли у детей раннего возраста показано кратковременное назначение минералокортикоидов. Необходимость назначения минералокортикоидов может возникнуть на начальном этапе заместительной терапии глюкокортикоидами и у пациентов без предшествующей потери соли. В этом случае клиника гипоальдостеронизма может быть спровоцирована резким подавлением уровня дезоксикортикостерона.

Так же как и при дефиците P450c21, у девочек проводится феминизирующая пластика наружных гениталий.

## Дефицит P450-оксидоредуктазы

Причина заболевания — дефекты гена *POR*, кодирующего фермент P450-оксидоредуктазу. P450-оксидоредуктаза представляет собой флавопротеин, снабжающий молекулами кислорода все микросомальные ферменты семейства цитохрома P450, включая P450c21, P450c17, P450c19a1 (ароматаза) и P450c51a1. Как результат, при недостаточности P450-оксидоредуктазы можно ожидать проявлений гипокортицизма (при этом изменения

стероидного профиля будут соответствовать сочетанному дефициту P450c21 и P450c17), нарушения функции гонад, а также недостаточности ароматазы. P450c51a1 (ланостерол-14 $\alpha$ -деметилаза) необходим для синтеза холестерина в костной ткани, и его дефицит может приводить к нарушениям развития костно-хрящевой системы.

**Клиническая картина.** При недостаточности P450-оксидоредуктазы у части пациентов отмечаются умеренно выраженные проявления сочетанного дефицита глюко- и минералокортикоидов. Как результат нарушения функции ароматазы, у девочек при рождении может отмечаться умеренная вирилизация наружных гениталий (как правило, не превышающая стадию III по Прадеру), при этом постнатально прогрессирования вирилизации нет. У мальчиков формирование наружных гениталий либо не нарушено, либо они имеют смешанное строение. В пубертате как у мальчиков, так и у девочек могут быть проявления гипогонадизма. У части больных отмечаются изменения костно-хрящевой системы, напоминающие проявления синдрома Антли — Бикслера (брахицефалия, широкая переносица, атрезия хоан, узкая грудная клетка, краниосиноз, плечелучевой синоз и др.).

Биохимически **диагноз** подтверждается при выявлении повышенных уровней 17-гидроксипрогестерона, 17-гидроксипрегненолона, прогестерона, прегненолона, дезоксикортикостерона и кортикостерона. Диагноз верифицируется на молекулярном уровне при исследовании гена *POR*.

**Лечение.** При дефиците P450-оксидоредуктазы части больных показана заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами. Потребность в лечении устанавливается индивидуально, исходя из клинических проявлений и показателей АКТГ и активности ренина в плазме. При необходимости проводится корригирующая пластика наружных гениталий, а также заместительная терапия половыми стероидами.

## Врожденная гипоплазия надпочечников

Врожденная гипоплазия надпочечников — группа заболеваний, характеризующихся врожденным нарушением формирования и/или развития коры надпочечников. Патогенетически гипоплазия коры надпочечников может развиваться как вследствие недостаточной ее стимуляции АКТГ, что, например, имеет место при врожденном гипопитуитаризме или резистентности к АКТГ, так и в результате первичного дефекта закладки надпочечниковой коры. К последним относится и наиболее распространенная форма врожденной гипоплазии надпочечников, обусловленная дефектами гена *NROB1*, расположенного на хромосоме Xp21 и кодирующего белок DAX1. DAX1 — фактор транскрипции, выполняющий ключевую роль в развитии коры надпочечников и гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Как следствие,

дефицит белка DAX1 проявляется надпочечниковой недостаточностью и гипогонадотропным гипогонадизмом. Как и другие заболевания с рецессивным X-сцепленным наследованием, ВГН вследствие дефицита DAX1 проявляется клинически только у мальчиков.

**Клиническая картина.** Как правило, заболевание манифестирует на первом месяце жизни симптомами первичной надпочечниковой недостаточности с потерей соли. Отмечаются снижение аппетита, частые срыгивания, рвота, плохая прибавка в весе, гиперпигментация, снижение тургора тканей. При лабораторном обследовании определяются гипонатриемия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз и гипогликемия. Следует подчеркнуть, что точно такие же клинические и биохимические проявления заболевания будут отмечаться у мальчиков с сольтеряющей формой дефицита 21-гидроксилазы. В редких случаях первые проявления надпочечниковой недостаточности отмечаются позже — у детей старше 3 лет или даже у взрослых. У части больных при рождении выявляется крипторхизм, что может быть отнесено к проявлениям врожденного гипогонадотропного гипогонадизма. Как правило, однако, гипогонадизм может быть заподозрен лишь в пубертатном возрасте.

**Лабораторная диагностика.** Гормональные проявления надпочечниковой недостаточности при данном заболевании неспецифичны и характеризуют наличие первичного сочетанного дефицита глюко- и минералокортикоидов. Отмечается снижение уровней кортизола и альдостерона в сыворотке, а также повышение АКТГ и активности ренина в плазме. Диагноз может быть верифицирован с помощью молекулярно-генетического исследования — анализа гена *NR0B1*.

**Лечение.** При дефиците DAX1 показана заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами. Потребность в лечении устанавливается индивидуально, исходя из клинических проявлений и показателей АКТГ и активности ренина в плазме. По достижении пубертатного периода начинают заместительную терапию андрогенами.

## X-сцепленная адренолейкодистрофия

Причина заболевания — дефекты гена *ABCD1*, расположенного на хромосоме Xq28 и кодирующего белок (белок ALD). Белок ALD предположительно является транспортным белком и отвечает за перенос жирных кислот с алифатической цепью длиной более 22 атомов углерода (жирные кислоты с очень длинной цепью — very long chain fatty acids (VLCFA)) внутрь клеточных пероксисом, где в последующем происходит их β-окисление. Дефекты гена *ABCD1* приводят к накоплению VLCFA во всех тканях организма, при этом в первую очередь поражаются клетки коры надпочечников, миелиновые волокна ЦНС и клетки Лейдига в яичках. Частота встречаемости адренолейкодистрофии 1 : 42 000–1 : 20 000 новорожденных мальчиков.

**Клиническая картина.** Клинически различают две основные формы адренолейкодистрофии: церебральную и адреномиелонеуропатическую. Церебральная форма представляет собой прогрессирующее заболевание головного мозга и характеризуется такими симптомами, как изменение поведения (эмоциональная лабильность, гиперактивность, дурашливость, регресс приобретенных навыков), снижение остроты зрения и мышечная гипотония. Данные симптомы обычно проявляются в возрасте 6–7 лет и в течение 2–3 лет прогрессируют до развития деменции, слепоты и тетрапареза. Смерть наступает от остановки дыхания вследствие пареза дыхательных мышц. Адреномиелонеуропатия проявляется первоначально периферической нейропатией и характеризуется более медленной прогрессией. Дебют заболевания при данной форме, как правило, наблюдается в начале 3-й декады жизни. При обеих формах адренолейкодистрофии может иметь место первичная надпочечниковая недостаточность, дебют которой иногда на несколько лет опережает неврологическую симптоматику. Таким образом, у части больных гипокортицизм в течение определенного времени может быть единственным проявлением заболевания. Как правило, на первый план выступает клиника дефицита глюкокортикоидов (гиперпигментация, гипогликемия), однако при длительном процессе у большинства пациентов отмечается скрытая или явная потеря соли.

**Лабораторная диагностика.** Гормональные проявления надпочечниковой недостаточности при данном заболевании неспецифичны и при развернутой картине характеризуют наличие первичного сочетанного дефицита глюко- и минералокортикоидов (снижение уровней кортизола и альдостерона, повышение АКТГ и активности ренина в плазме). Специфическая диагностика адренолейкодистрофии основана на выявлении в сыворотке крови повышения уровней тетракозановой (C24 : 0) и гексакозановой (C26 : 0) жирных кислот, а также повышения соотношений концентраций этих жирных кислот к уровню докозановой жирной кислоты (C22 : 0). Дальнейшая верификация, а также выявление носительства и дородовая диагностика адренолейкодистрофии могут быть проведены при молекулярно-генетическом анализе гена *ABCD1*.

**Лечение.** При ассоциированной с адренолейкодистрофией надпочечниковой недостаточности показана заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами. Потребность в лечении устанавливается индивидуально, исходя из клинических проявлений и показателей АКТГ и активности ренина в плазме.

## Аутоиммунные формы надпочечниковой недостаточности

Аутоиммунные формы первичного гипокортицизма чаще встречаются среди детей старшего возраста и взрослых. В этой группе можно выделить 3 заболевания: аутоим-



мунные полигландулярные синдромы (АПС) I и II типов (АПС I и АПС II), а также изолированную аутоиммунную форму болезни Аддисона. Последние два заболевания в большей степени распространены у взрослых.

АПС I (кандидо-полиэндокринный синдром) — моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. В основе заболевания лежат дефекты гена *AIRE*, расположенного на хромосоме 21q22 и кодирующего одноименный белок, экспрессируемый преимущественно в медуллярных эпителиальных клетках вилочковой железы. Белок *AIRE* (аутоиммунный регулятор) предположительно отвечает за экспрессию в клетках тимуса пула антигенов, являющихся специфичными для различных периферических тканей и органов. Такая экспрессия периферических белков в центральном органе иммунной системы необходима для элиминации (негативной селекции) популяции аутореактивных Т-клеток, способных в последующем взаимодействовать с данными периферическими антигенами и, как результат, вызывать аутоиммунную реакцию.

Этиология АПС II (синдром Шмидта) и аутоиммунной формы болезни Аддисона точно не установлена. Предположительно эти два заболевания имеют полигенный тип наследования. При наличии семейных случаев АПС II выявляются ассоциации с генами основного комплекса гистосовместимости (преимущественно *HLA-DR3* и *HLA-DR4*) и рядом других генов.

Как и при других заболеваниях с аутосомно-рецессивным типом наследования, АПС I одинаково часто встречается у лиц обоих полов. АПС II чаще наблюдается у женщин.

**Клиническая картина.** Аутоиммунное поражение коры надпочечников проявляется симптомами сочетанного дефицита глюко- и минералокортикоидов. Клинические проявления вариабельны, могут отмечаться гиперпигментация кожи и слизистых, слабость, чувство голода, тошнота, рвота, снижение АД. Полная клиническая картина определяется наличием (или отсутствием) сопутствующих аутоиммунных процессов.

АПС I чаще манифестирует в детском возрасте, иногда на первом году жизни. Помимо надпочечниковой недостаточности наиболее типичными составляющими синдрома являются кожно-слизистый кандидоз и гипопаратиреоз (последние два состояния, как правило, предшествуют манифестации гипокортицизма), реже отмечаются такие компоненты, как алопеция, мальабсорбция, пернициозная анемия, сахарный диабет, витилиго, кератоконъюнктивит, аутоиммунный тиреоидит и др.

При АПС II первые симптомы чаще отмечаются после 20 лет. Клинически АПС II диагностируется, как правило, при наличии следующих двух или более аутоиммунных заболеваний: первичный гипокортицизм, диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет I типа, первичный гипогонадизм, ми-

астения и целиакия. Могут также отмечаться алопеция, пернициозная анемия, серозиты и витилиго.

Диагноз изолированной аутоиммунной формы болезни Аддисона правомочен при отсутствии компонентов АПС I и АПС II и наличии лабораторного подтверждения аутоиммунной деструкции надпочечников. По данным литературы, приблизительно в 50 % случаев аутоиммунное поражение надпочечников может протекать как изолированный процесс. Так же как и при АПС II, заболевание манифестирует чаще после 20 лет.

**Лабораторная диагностика.** Гормональные проявления надпочечниковой недостаточности при аутоиммунных формах гипокортицизма неспецифичны и при развернутой картине характеризуют наличие первичного сочетанного дефицита глюко- и минералокортикоидов (снижение уровней кортизола и альдостерона, повышение АТКГ и активности ренина в плазме).

Специфическая диагностика АПС I основана на выявлении дефектов в гене *AIRE*. В популяции наиболее часто обнаруживается мутация R257X в экзоне 6, что позволяет начинать диагностический поиск с анализа именно данного фрагмента гена. При АПС II и изолированной аутоиммунной форме болезни Аддисона определяется повышенный титр сывороточных антител к надпочечниковому ферменту P450c21 (21-гидроксилаза).

## Другие формы сочетанного дефицита глюко- и минералокортикоидов

В развивающихся странах наиболее частой причиной первичного гипокортицизма по-прежнему являются *инфекции*. К числу инфекционных заболеваний, ведущих к развитию сочетанного дефицита глюко- и минералокортикоидов, относятся туберкулез, грибковые инфекции (гистоплазмоз, криптококкоз), цитомегаловирусная инфекция и СПИД. Поражение надпочечников при *туберкулезе* возникает вследствие гематогенного распространения инфекции из ее первичного очага. Первоначально надпочечники увеличиваются в размерах за счет образования эпителиоидных гранулем и казеозной ткани, которые в последующем заменяются фиброзной тканью и кальцинатами (у части больных), что приводит к уменьшению размеров надпочечников. При СПИДе развитие надпочечниковой недостаточности происходит постепенно и может быть спровоцировано использованием препаратов, подавляющих синтез кортизола (кетоконазол) или усиливающих его метаболизм (рифампицин). При раке легких и раке грудной железы может происходить *метастазирование* опухоли в ткань надпочечника, что, однако, редко проявляется клинически, так как разрушение более 90 % коры предшествует симптомам гипокортицизма. Тяжелые инфекции, травмы и коагулопатия являются факторами риска кровоизлияния в надпочечники. У детей самой частой причиной кровоизлияния является сепсис, вызывае-

мый синегнойной палочкой и менингококком. Повреждение ткани коры надпочечников происходит также при *амилоидозе* и *гемохроматозе*.

### Изолированный дефицит минералокортикоидов (дефицит P450aldo (альдостеронсинтазы))

Причина заболевания — дефекты гена *CYP11B2*, локализованного на хромосоме 8q21 и кодирующего фермент P450aldo (альдостеронсинтазу). P450aldo обладает тремя ферментативными активностями: гидроксирование дезоксикортикостерона в позиции 11 с образованием кортикостерона (соединение В), С18-гидроксирование кортикостерона с образованием 18-гидроксикортикостерона 18ОНВ (кортикометилоксидазная активность 1 (СМО I)) и его последующее 18-окисление (кортикометилоксидазная активность 2 (СМО II)) путем перевода С18 гидроксильной группы в альдегидную. P450aldo, активирующий последний этап биосинтеза альдостерона, экспрессируется исключительно в клубочковой зоне, поэтому при его дефиците биосинтез глюкокортикоидов и андрогенов не нарушен.

**Клиническая картина.** Клинически дефицит альдостеронсинтазы проявляется синдромом потери соли, манифестирующим в большинстве случаев в течение первых 2 недель жизни. Заболевание характеризуется срыгиваниями, потерей веса, вялостью, гипотонией, гипонатриемией и гиперкалиемией. При прогрессировании состояния развивается сосудистый коллапс. Неспецифичность симптоматики (рвота, потеря веса, вялость, гипотония) диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики с пилоростенозом и различными формами врожденного гипокортицизма. В первом случае диагноз может быть заподозрен на основании выявления гипокалиемии и метаболического алкалоза, что нехарактерно для синдрома потери соли. Дифференциальная диагностика с состояниями, протекающими с сочетанным дефицитом глюко- и минералокортикоидов, требует детального гормонального обследования.

Несмотря на то что дефицит альдостеронсинтазы, особенно у детей раннего возраста, может представлять собой угрозу для жизни, как правило, проявления синдрома потери соли выражены при данном заболевании не столь значительно и не прогрессируют столь стремительно, как при сочетанной недостаточности глюко- и минералокортикоидов (например, дефиците 21-гидроксилазы), что объясняется сохранным синтезом кортизола и предшественников минералокортикоидов, прежде всего дезоксикортикостерона. В ряде случаев даже у детей первых лет жизни заболевание проявляется лишь плохой прибавкой веса и замедлением роста. Характерной особенностью течения заболевания является то, что с возрастом оно может перейти в асимптоматическую форму. Возможно, это связано с тем, что в процессе пост-

натального созревания почки и увеличения потребления соли в пищу происходит уменьшение потребности в альдостероне. Между тем декомпенсация заболевания может происходить при состояниях, при которых возможна потеря натрия (обильное потовыделение, применение диуретиков и др.).

**Лабораторная диагностика.** Изменения лабораторных показателей характерны для дефицита минералокортикоидов. В биохимическом анализе крови выявляются гипонатриемия и гиперкалиемия, в гормональном профиле характерно снижение уровня альдостерона и повышение активности ренина в плазме. При этом концентрации кортизола и АКТГ в норме. Специфическим гормональным маркером дефицита альдостеронсинтазы является повышение соотношения 18-гидроксикортикостерона к альдостерону. Диагноз может быть также верифицирован молекулярно-генетически при выявлении мутаций в гене *CYP11B2*.

**Лечение.** При дефиците альдостеронсинтазы необходима заместительная терапия минералокортикоидами. Подбор дозы, а также вопрос о введении в пищевой рацион дополнительного количества соли решаются индивидуально, ориентируясь на клинику, показатели электролитов, а также активность ренина в плазме. В большинстве случаев потребность в минералокортикоидах с возрастом уменьшается.

### Псевдогипоальдостеронизм

К псевдогипоальдостеронизму относится группа заболеваний, в основе которых лежит нарушение чувствительности почечных канальцев к действию альдостерона. Принято выделять псевдогипоальдостеронизм (ПГА) I типа (подразделяемый на подтипы с аутосомно-рецессивным и доминантным типами наследования) и II типа (синдром Гордона). В контексте состояний, характеризующихся минералокортикоидной недостаточностью, следует остановиться прежде всего на ПГА I типа, так как эта группа заболеваний клинически имеет определенные сходства с описанным выше изолированным дефицитом альдостерона.

#### Псевдогипоальдостеронизм I типа, аутосомно-рецессивный

Причина заболевания — дефекты генов, кодирующих одну из трех субъединиц эпителиального натриевого канала (ENaC): *SCNN1A*, *SCNN1B* и *SCNN1G*. Состоящие из трех гомологичных субъединиц (альфа-, бета- и гамма-) ENaC экспрессированы в апикальной мембране эпителиальных клеток, выстилающих дистальные отделы нефрона, дыхательные пути, толстую кишку, а также протоки потовых и слюнных желез. При дефектах ENaC функция эпителия во всех указанных органах изменяется и происходит нарушение реабсорбции натрия и хлоридов, а также задержка калия.

**Клиническая картина.** Клинически ПГА I типа с аутосомно-рецессивным наследованием проявляется тяжелым синдромом потери соли, манифестирующим, как правило, вскоре после рождения. Заболевание характеризуется срыгиваниями, потерей веса, вялостью, гипотонией, гипонатриемией и гиперкалиемией. При прогрессировании состояния развивается сосудистый коллапс. Помимо этого, вследствие нарушения секреторной функции эпителия дыхательных путей типичны частые респираторные инфекции, что нередко ошибочно связывают с муковисцидозом.

**Лабораторная диагностика.** В биохимическом анализе крови выявляются гипонатриемия и гиперкалиемия. Характерен метаболический ацидоз. В биохимическом анализе мочи определяется повышенная экскреция натрия. В гормональном профиле характерно повышение уровня альдостерона на фоне высокой активности ренина в плазме. При этом концентрации кортизола и АКТГ в норме. Верификация диагноза проводится молекулярно-генетически при выявлении мутаций в одном из генов субъединиц эпителиального натриевого канала (*SCNNA*, *SCNNIB* или *SCNNIG*).

**Лечение.** При дефиците ПГА I типа заместительная терапия минералокортикоидами неэффективна. Назначается хлорид натрия из расчета 1,2–2,4 г/кг/сут. Доза подбирается индивидуально по клинике, уровню электролитов, а также показателям альдостерона и активности ренина в плазме. У детей первых 2 лет жизни дозы хлорида натрия, как правило, варьируют от 8 до 12 г/сут. Терапия проводится пожизненно, однако с возрастом потребность в соли может незначительно уменьшаться.

### **Псевдогипоальдостеронизм I типа, аутосомно-доминантный**

Причина заболевания — дефекты гена *NR3C2*, кодирующего рецептор минералокортикоидов. Рецептор минералокортикоидов экспрессирован преимущественно в дистальных отделах нефрона, поэтому заболевание затрагивает исключительно почечную реабсорбцию натрия.

**Клиническая картина.** Клинически ПГА I типа с доминантным типом наследования проявляется синдромом потери соли. Фенотип может значительно варьировать: от тяжелых форм, при которых клиника почечной потери соли не отличается от ПГА, обусловленного дефектами эпителиальных натриевых каналов, до бессимптомных вариантов, выявляемых лишь при лабораторном обследовании.

**Лабораторная диагностика.** При тяжелых формах в биохимическом анализе крови выявляются гипонатриемия и гиперкалиемия. Характерен метаболический ацидоз. В биохимическом анализе мочи определяется повышенная экскреция натрия. В гормональном профиле характерно повышение уровня альдостерона на фоне вы-

сокой активности ренина в плазме. Бессимптомные формы могут проявляться лишь повышением альдостерона и гиперренинемией. Верификация диагноза проводится молекулярно-генетически при выявлении мутаций в гене *NR3C2*.

**Лечение.** При дефиците ПГА I типа с доминантным наследованием заместительная терапия минералокортикоидами неэффективна. Назначается хлорид натрия из расчета 0,6–2,4 г/кг/сут. Доза подбирается индивидуально по клинике, уровню электролитов, а также показателям альдостерона и активности ренина в плазме. У детей первых 2 лет жизни дозы хлорида натрия, как правило, варьируют от 4 до 12 г/сут. В большинстве случаев с возрастом потребность в соли значительно снижается, и часть больных уже к концу первого года жизни обходятся без дополнительного введения соли.

### **Гипонатриемия при изолированном дефиците глюкокортикоидов**

Как уже отмечалось, основным регулятором синтеза и секреции альдостерона является РААС. В связи с этим при дефиците АКТГ (вторичном гипокортицизме) и первичном изолированном дефиците глюкокортикоидов (АКТГ-резистентности) гипоальдостеронизм не является ожидаемым проявлением заболевания. Между тем у части больных с изолированным первичным дефицитом глюкокортикоидов, обусловленным дефектом рецептора АКТГ (*MC2R*) или дефектом гена *AAAS* (синдром AAA — алакримия, ахалазия, болезнь Аддисона), отмечаются проявления минералокортикоидной недостаточности, и они требуют сочетанной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами. Как правило, при этих состояниях дефицит минералокортикоидов отмечается у детей раннего возраста и носит транзиторный характер. Предполагается, что на фоне повышенной потребности в минералокортикоидах в дебюте заболевания отсутствие эффекта АКТГ может способствовать дисрегуляции альдостеронсинтазы и, как следствие, транзиторной недостаточности альдостерона. Другим важным клиническим феноменом является так называемый синдром мнимого дефицита минералокортикоидов, выявляемый у части пациентов с вторичным гипокортицизмом. Клинически данный синдром может проявляться слабостью, тошнотой, рвотой, болями в животе, в тяжелых случаях — спутанностью сознания и комой. Характерной особенностью данного состояния является сочетание гипонатриемии (описаны случаи со снижением сывороточного уровня натрия ниже 110 ммоль/л) с нормальным уровнем калия и отсутствием повышения активности ренина в плазме. Предполагается, что данное состояние связано с неадекватной секрецией вазопрессина (в норме подавляется под влиянием глюкокортикоидов) и, как следствие, задержкой жидкости. Состояние нормализуется на фоне терапии глюкокортикоидами и ограничения жидкости.

## Общие принципы заместительной гормональной терапии первичной надпочечниковой недостаточности

Характеристика основных препаратов, обладающих глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью, представлена в табл. 1.

### Терапия глюкокортикоидами

Имеется широкий диапазон препаратов, обладающих глюкокортикоидным действием. Основу заместительной терапии гипокортицизма у детей составляют препараты гидрокортизона, который по химическому строению полностью идентичен естественному глюкокортикоиду кортизолу. Между тем часть из представленных в табл. 1 кортикостероидов входит в состав препаратов, широко используемых в аллергологии и при лечении ревматоидных заболеваний, поэтому при дополнительном назначении указанных препаратов пациентам с гипокортицизмом в связи с сопутствующими заболеваниями необходимо принимать во внимание их активность для расчета общей дозы глюкокортикоидов.

При проведении заместительной терапии доза глюкокортикоидов подбирается с учетом физиологического уровня секреции кортизола. Показано, что в норме среднее количество секретируемого кортизола составляет  $12,5 \pm 3,0$  мг/м<sup>2</sup> поверхности тела/сут, а по некоторым данным оно еще ниже —  $6,8 \pm 1,9$  мг/м<sup>2</sup> поверхности тела/сут. Исходя из этого, поддерживающая доза глюкокортикоидов при перерасчете на гидрокортизон составляет, как правило, 10–15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела/сут. Между тем при проведении терапии следует учитывать особенности заболевания и возраст пациента. Так, при большинстве форм ВДКН одной из главных задач заместительной терапии является подавление АКТГ-зависимой продукции предшественников стероидогенеза

в коре надпочечников, особенно это касается дефицита 21-гидроксилазы и 11 $\beta$ -гидроксилазы. В связи с этим при данных заболеваниях у детей старшего возраста чаще назначаются дозы около 15 мг/м<sup>2</sup>, при этом у детей первого года жизни адекватной супрессии АКТГ, как правило, удается добиться на дозах 6–10 мг/м<sup>2</sup>. При таких заболеваниях, например, как врожденная гипоплазия надпочечников, АПС I и аутоиммунная форма болезни Аддисона, добиваться стойкого подавления уровня АКТГ необязательно, и, как правило, даже у детей старшего возраста достаточно назначение дозы глюкокортикоидов из расчета 10 мг/м<sup>2</sup> по гидрокортизону. Доза гидрокортизона распределяется поровну на три приема, интервалы между которыми составляют около 8 часов. Обычно препарат назначается в 6.00, 14.00 и 22.00.

У детей старшего возраста, которые уже реализовали свой ростовой потенциал, и у взрослых могут быть использованы пролонгированные препараты глюкокортикоидов. Чаще используется преднизолон, который назначается в два приема (рано утром и в вечерние часы) в дозе 3–3,5 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела/сут. Взрослые иногда могут быть переведены на одноразовый прием дексаметазона.

На фоне стресса (интеркуррентные заболевания, подготовка к хирургическому вмешательству и др.) доза глюкокортикоидов увеличивается в 2–3 раза.

Важно отметить, что надежных гормональных или биохимических маркеров адекватности заместительной терапии глюкокортикоидами не существует. Стойкая нормализация уровня АКТГ (или, например, 17-гидроксипрогестерона при дефиците 21-гидроксилазы), как правило, сопровождается симптомами передозировки глюкокортикоидов, среди которых у детей на первый план выходит снижение скорости роста. В связи с этим при подборе дозы в расчет принимается целый комплекс клинических и лабораторных

**Таблица 1. Характеристика основных препаратов, обладающих глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью**

Название	Активность		Длительность действия (t <sub>1/2</sub> , ч)
	Глюкокортикоидная	Минералокортикоидная	
Гидрокортизон	1	1	6–8
Кортизона ацетат	0,8	0,8	8
Преднизон	3,5–5,0	0,8	16–36
Преднизолон	4	0,8	16–36
Метилпреднизолон	5,0–7,5	0,5	18–40
Дексаметазон	25–80	0	36–54
Бетаметазон	25–30	0	36–54
Триамцинолон	5	0	12–36
Беклометазон	1,75		
Флудрокортизона ацетат	15	200	24



показателей, и наряду с гормональными показателями оцениваются скорость роста, наличие или отсутствие гипогликемии, выраженность гиперпигментации, проявления гиперандрогении и динамика костного возраста. У детей обязательно ведение ростовых кривых с отражением показателей костного возраста. При этом если, по данным гормонального обследования, полной нормализации уровня гормонов не достигнуто (например, уровень 17-гидроксипрогестерона при дефиците 21-гидроксилазы в 2–3 раза выше нормы), но клинически ребенок компенсирован, увеличение дозы глюкокортикоидов необязательно.

### Терапия минералокортикоидами

Заместительная терапия минералокортикоидами показана всем пациентам с проявлениями синдрома потери соли. Препаратом выбора является таблетированный минералокортикоид флудрокортизона ацетат (кортинаефф). Следует подчеркнуть, что общепринятые клинико-лабораторные признаки сольтеряющего синдрома (потеря веса, срыгивания, рвота, снижение артериального давления, повышенная потребность в соли, гиперкалиемия и гипонатриемия) отмечаются только при выраженном дефиците минералокортикоидов или на фоне декомпенсации заболевания. Нередко мы имеем дело с так называемой скрытой потерей соли, которая может либо никак не проявляться клинически, либо сопровождаться лишь замедлением темпов физического развития (отставание в росте является, например, одним из признаков декомпенсированного дефицита альдостеронсинтазы). Вопрос о назначении минералокортикоидов, таким образом, должен решаться при оценке состояния РААС. Именно активность ренина в плазме (а не концентрации электролитов в сыворотке, которые могут изменяться уже при выраженной декомпенсации заболевания) используется в качестве критерия адекватности применяемой дозы флудрокортизона ацетата.

В зависимости от особенностей заболевания и возраста доза кортинаеффа может варьировать от 0,025 до 0,35 мг/сут. Препарат, как правило, дается в 2 приема. Большие дозы требуются для компенсации пациентов с сольтеряющей формой дефицита 21-гидроксилазы. Большая потребность в минералокортикоидах при этом заболевании помимо первичного дефицита альдостерона может, по-видимому, объясняться секрецией стероидов (в первую очередь 17-гидроксипрогестерона), обладающих натрийуретическим эффектом. Необходимо также подчеркнуть, что у детей первых лет жизни абсолютная доза минералокортикоидов, как правило, такая же или даже выше, чем в более старшем возрасте, что обусловлено возрастной резистентностью к минералокортикоидам. При сольтеряющей форме дефицита 21-гидроксилазы на первом году жизни доза кортинаеффа в большинстве случаев составляет 0,1–0,2 мг/сут, но иногда может достигать 0,3–0,35 мг/сут. При других формах первичного гипокор-

тицизма доза кортинаеффа редко превышает 0,1 мг/сут. На фоне адекватной терапии минералокортикоидами, как правило, отсутствует необходимость дополнительного назначения хлорида натрия (сверх физиологической потребности). Дополнительное введение соли (около 18 мэкв/сут) может быть, однако, показано в процессе насыщения минералокортикоидами. При использовании кортинаеффа и нормализации активности ренина в плазме у пациентов с сочетанным дефицитом глюко- и минералокортикоидов обычно удается добиться компенсации заболевания при использовании относительно низких доз глюкокортикоидов, что благоприятно сказывается на ростовом прогнозе.

### Лечение криза надпочечниковой недостаточности

На фоне криза надпочечниковой недостаточности гормональная терапия проводится в интенсивном режиме. Параллельно проводится инфузионная терапия, целью которой является увеличение объема циркулирующей крови, повышение артериального давления и предотвращение развития гипогликемии. В состав инфузионного раствора входит физиологический раствор на 5% или 10% растворе глюкозы. Суточный объем инфузии составляет 75–120 мл/кг, при этом в течение первых 2 ч терапии вводят 25 % этого объема. Используется водорастворимая форма гидрокортизона — гидрокортизона натриевый сукцинат. Препарат первоначально вводится в/в струйно в дозе 25 мг/м<sup>2</sup>. В зависимости от состояния ребенка повторные в/в струйные введения препарата проводят каждые 4–8 ч или переходят на в/м инъекции. Считается, что каждые 20–35 мг водорастворимого гидрокортизона эквивалентны 0,1 мг флудрокортизона ацетата (кортинаефф), что покрывает потребность в минералокортикоидах. Между тем при возможности перорального приема препаратов дозу гидрокортизона целесообразно уменьшить и начать прием кортинаеффа.

### Список литературы

1. Эндокринология / Под ред. проф. П.Н. Боднара. — Винница: Новая книга, 2007. — 233 с.
2. Тюльняков А.Н., Калинин Н.Ю. Недостаточность минералокортикоидов (этиопатогенез, диагностика, лечение): Пособие для врачей. — М., 2011. — 48 с.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. — М.: Медицина, 2002.
4. Рига Е.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников // 100 избранных лекций по эндокринологии. — Харьков, 2009. — С. 882–894.
5. Наказ МОЗ України від 27.04.2006 № 254 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "дитяча ендокринологія"». □