

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 1.— С. 60—68.

Диагностический поиск причин развития первичной надпочечниковой недостаточности у детей

**А. В. Солнцева¹, Н. В. Волкова²**¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск² Вторая городская детская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

Первичная надпочечниковая недостаточность редко встречается в педиатрической практике. Низкая специфичность симптомов в детском возрасте часто приводит к несвоевременной диагностике этой патологии. Гипокортицизм необходимо дифференцировать от сходных по симптоматике или лабораторным изменениям эндокринопатий. Одним из наиболее постоянных лабораторных признаков надпочечниковой недостаточности у детей является гипонатриемия, в то время как гиперкалиемия выявляется у половины пациентов с гипокортицизмом. Выявление низких показателей натрия на фоне отсутствия гиперкалиемии нередко вводит врачей в заблуждение, приводя к ошибочному диагнозу «синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона». Увеличение уровня тиреотропного гормона характерно для манифестации гипокортицизма, при этом исследование тиреоидного статуса проводится в клинической практике чаще, по сравнению с определением уровня адреналовых гормонов. Поэтому случается, что проявления болезни Аддисона ошибочно принимают за гипотиреоз. В то же время назначение левотироксина при нераспознанном гипокортицизме опасно, так как может спровоцировать развитие адреналового криза.

В детском возрасте доминируют генетические причины развития хронической надпочечниковой недостаточности. Гипокортицизм у детей может быть первым проявлением аутоиммунных и наследственных заболеваний с полиорганным поражением, поэтому от верификации диагноза может зависеть тактика лечения, дальнейшего обследования пациента и спектр показателей, которые подлежат мониторингу. Выяснение причины развития надпочечниковой недостаточности у детей часто является сложной задачей и требует совместной работы специалистов в разных областях. В статье приведен обзор литературы по дифференциально-диагностическому поиску причин развития первичной надпочечниковой недостаточности у детей в разные возрастные периоды.

Ключевые слова: первичная надпочечниковая недостаточность, дети, дифференциальная диагностика.

Более 150 лет назад Томас Аддисон впервые установил связь между поражением надпочечников и симптомокомплексом, включающим похудение и гиперпигментацию. Первичная надпочечниковая недостаточность (ПНН) — это синдром, обусловленный дефицитом продукции стероидных гормонов надпочечниками (глюко- и минералокортикоидов) [14]. Различают хроническую и острую ПНН. Адреналовый криз может развиваться и как исход декомпенсации хронической недостаточности надпочечников (ХНН) [19].

К настоящему времени полностью уточнен патогенез врожденных и приобретенных форм ПНН. Но в рутинной клинической практике заболевание часто пропускается и диагностируется несвоевременно [27]. Так, по данным P. J. Simm (2004), у половины детей с хроническим течением ПНН медиана длительности болезни от появления первых симптомов до постановки диагноза составила 2 года [28]. S. Tep и соавт. отметили, что 60 % взрослых пациентов с недостаточностью надпочечников обращались к двум и более специа-

Стаття надійшла до редакції 14 січня 2019 р.

Волкова Наталія Василівна, лікар-педіатр, міське дитяче амбулаторне ендокринологічне відділення
220020, Республіка Білорусь, м. Мінськ, вул. Нарочанська, 17
Тел. + (37529) 148-17-58. E-mail: Volkova_nv@tut.by

Таблица 1
Клинические проявления ПНН [6]

Жалобы	Патофизиологический механизм
Слабость, снижение мышечной силы	Глюкокортикоидная недостаточность
Анорексия, потеря веса, задержка физического развития у детей	Глюкокортикоидная недостаточность
Тошнота, рвота, боль в животе	Глюкокортикоидная и минералокортикоидная недостаточность
Миалгия, боль в суставах	Глюкокортикоидная недостаточность
Сонливость	Глюкокортикоидная и минералокортикоидная недостаточность
Пристрастие к соленому	Минералокортикоидная недостаточность
Физикальные данные	
Пигментация кожи	Избыточная секреция производных проопиомеланокортина
Лихорадка	Глюкокортикоидная недостаточность
Низкое артериальное давление, ортостатическая гипотензия, дегидратация, гиповолемический шок	Глюкокортикоидная и минералокортикоидная недостаточность
Лабораторные данные	
Гипонатриемия	Глюкокортикоидная и минералокортикоидная недостаточность
Гиперкалиемия	Минералокортикоидная недостаточность
Анемия, лимфоцитоз, эозинофилия	Глюкокортикоидная недостаточность
Гипогликемия	Глюкокортикоидная недостаточность
Метаболический ацидоз	Минералокортикоидная недостаточность
Повышение концентрации сывороточного креатинина	Минералокортикоидная недостаточность

листам до верификации диагноза [30]. Позднее выявление ПНН обусловлено малой специфичностью симптомов на начальных стадиях заболевания [27].

Клиника и диагностика ПНН

Характеристика клинической картины первичной надпочечниковой недостаточности представлена в табл. 1.

Диагностика ПНН основывается на определении низкой секреции кортизола надпочечниками [17]. В качестве скринингового метода при подозрении на адреналовую недостаточность рекомендовано исследование уровня кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) в 8 часов утра. Регистрация концентрации кортизола ниже 108 нмоль/л на фоне повышенного (более 100 пг/мл) значения АКТГ свидетельствует в пользу ПНН с чувствительностью 83 % и специфичностью 99 % [21]. При уровне кортизола в 8.00 выше 381 нмоль/л надпочечниковая недостаточность маловероятна. В сомнительных случаях проводят динамические пробы, повышающие чувствительность и специфичность исследования базальной секреции кортизола. Для этого используют следующие тесты:

- 1) стандартная проба с аналогом АКТГ (синактеном);
- 2) низкодозная проба с синактеном;
- 3) тест на толерантность к инсулину;
- 4) проба с метирапоном [21].

Оценка продукции минералокортикоидов основана на изучении уровней ренина и альдостерона.

Как правило, при аутоиммунной деструкции надпочечников лабораторные изменения развиваются в следующем порядке: повышение рениновой активности плазмы — снижение концентрации альдостерона — электролитные нарушения [6]. При заборе крови для определения уровня ренина необходимо соблюдать определенные требования. Рекомендуется заморозить плазму в течение 10 минут после центрифугирования (если анализ проводится не сразу). В противном случае хранение при температуре 4–5 °С может привести к криоактивации проренина в ренин и исказить результаты. Пациент должен бодрствовать и находиться в вертикальном положении не менее 1 часа перед забором образца крови [17].

Дифференциальная диагностика ПНН

1. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

Одним из наиболее постоянных признаков надпочечниковой недостаточности является гипонатриемия (наблюдается у 90% пациентов детского возраста) [15].

В ее развитии задействованы следующие механизмы:

- 1) Повышенная продукция антидиуретического гормона (АДГ). Установлено, что кортизол ингибирует продукцию вазопрессина как прямую, так и посредством отрицательной обратной связи с кортикотропин-релизинг гормоном

Таблица 2

Дифференциальная диагностика СНСАДГ и ПНН [12]

Критерии	ПНН	СНСАДГ
Волемический статус	Гиповолемиа, реже нормоволемиа	Нормоволемиа
Уровень мочевины и мочевой кислоты в сыворотке крови	Нормальный или повышенный (вследствие гиповолемии)	Нормальный или пониженный (вследствие разведения)
Показатели кислотно-основного состояния	Метаболический ацидоз	Норма
Кетонурия	Характерна	Не характерна

(КТ-РГ). АДГ и КТ-РГ вырабатываются в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса и имеют содружественный характер секреции. Кроме того, нарушения системной гемодинамики, обусловленные дефицитом глюкокортикоидов (артериальная гипотензия, гиповолемиа, снижение сердечного выброса), приводят к стимуляции барорецепторов и выбросу вазопрессина. Результатом действия АДГ является задержка жидкости и дилуционная гипонатриемия [12].

2) Дефицит минералокортикоидов, который приводит к нарушению реабсорбции натрия в почках [12].

По данным S. Hsieh (2011), гиперкалиемия выявляется у 50 % детей с ПНН [15]. Отсутствие повышения уровня калия у многих пациентов может быть связано с экстраренальными потерями (во время повторяющейся рвоты) [30], низким потреблением калия, изолированной глюкокортикоидной недостаточностью (например, когда аутоиммунная деструкция индуцирована антителами с избирательным сродством к пучковой зоне коры надпочечников) [12].

Выявление низких показателей натрия на фоне отсутствия гиперкалиемии нередко вводит врачей в заблуждение, приводя к ошибочному диагнозу «синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона» (СНСАДГ) вместо надпочечниковой недостаточности. Основные отличия при дифференциальной диагностике этих состояний перечислены в табл. 2 [12].

2. Гипотиреоз

Согласно данным литературы, увеличение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) часто встречается при манифестации гипокортицизма [5, 9]. Предполагается, что на фоне дефицита глюкокортикоидов снижается чувствительность щитовидной железы к стимулирующему действию ТТГ [9]. Концентрация тиреотропина редко превышает 10 мМЕ/мл. Как правило, показатель ТТГ нормализуется спонтанно после начала заместительной терапии глюкокортикоидами при ПНН [13]. Однако описаны случаи, когда проявления болезни Аддисона ошибочно принимались за гипотиреоз [7, 20, 33]. Несколько факторов способствуют пропуску диагноза надпо-

чечниковой недостаточности при выявлении гипотиреоза:

- малая специфичность и схожесть симптоматики у этих заболеваний [20];
- необязательное наличие гиперпигментации кожи и слизистых при первичном гипокортицизме, слабая ее выраженность, незаметное постепенное прогрессирование либо появление в летний сезон, когда пигментация воспринимается как загар [2];
- исследование тиреоидного статуса дешевле, доступнее и легче для интерпретации по сравнению с обследованием по поводу подозрения на ПНН [20].

Назначение левотироксина при нераспознанном гипокортицизме опасно, так как может спровоцировать развитие адреналового криза. Известно, что тиреоидные гормоны ускоряют общий метаболизм и повышают клиренс кортизола, тем самым увеличивая потребность в кортикостероидах [20, 32].

Дифференциальная диагностика причин ПНН у детей

За последнее столетие произошли значительные изменения в распространенности и этиологической структуре первичной недостаточности надпочечников. Так, в Европе частота ПНН возросла с 40–70 случаев в 1960-х годах до 93–144 случаев на 1 млн человек в конце XX ст. Заболеваемость составляет 4,4–6,0 новых случаев на 1 млн населения в год [6]. Если в первой половине прошлого века главным этиологическим фактором заболевания у взрослых был туберкулез [11], то в настоящее время аутоиммунная деструкция является самой распространенной причиной приобретенного гипокортицизма. По данным исследования С. Betterle (2011, Италия), за период 1969–2009 гг. у 615 пациентов с ХНН аутоиммунный процесс был выявлен у 82 % обследованных, туберкулез – у 9 %, другие причины – у 8% [3].

У детей нозологическая структура ХНН кардинально отличается от взрослой популяции. В детском возрасте доминируют наследственные факторы. По результатам 20-летнего периода наблюдения группой канадских исследователей

Таблица 3

Этиология первичной надпочечниковой недостаточности

Причины	Гены/тип наследования	Сопутствующие состояния
I. Генетические		
1. Нарушение стероидогенеза		
1) Нарушение транспорта холестерина: врожденная липоидная гиперплазия надпочечников (дефицит стероидогенного острого регуляторного белка)	StAR/AP	46,XY, нарушение половой дифференцировки (НПД), первичный гипогонадизм
2) Врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие дефицита ферментов или кофакторов стероидогенеза:		
а) дефицит 21-гидроксилазы	CYP21A2/AP*	46,XX, НПД, гиперандрогения
б) дефицит 17 α -гидроксилазы	CYP17A1/AP	46,XY, НПД, первичный гипогонадизм, артериальная гипертензия
в) дефицит 11 β -гидроксилазы	CYP11B1/AP	46,XX, НПД, гиперандрогения, артериальная гипертензия
3) Дефекты синтеза холестерина:		
а) болезнь Смита—Лемли—Опица;	DHCR7/AP	Задержка умственного развития, черепно-лицевые мальформации, низкие темпы роста
б) абеталипопротеинемия;	MTP/AP	Атаксия, ретинопатия, акантоцитоз, нарушение усвоения жиров
в) семейная гиперхолестеринемия	LDLR/AD*	Сухожильные ксантомы, конусовидная роговица
2. Дисгенезия/гипоплазия надпочечников		
1) Несиндромальные:		
а) X-сцепленная врожденная гипоплазия надпочечников	DAX1/ X-сцепленное рецессивное	Гипогонадотропный гипогонадизм у мальчиков, иногда гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие
б) дефицит стероидогенного фактора 1	NR5A1 (SF-1)/AD, AP	46,XY, НПД, у обоих полов часто первичный гипогонадизм
2) Синдромальные: синдромы MIRAGE, IMAGE, Паллистера—Холла, Мекеля, Пена—Шокера и др.		
Выраженная задержка внутриутробного развития, мальформации пальцев, головного мозга, черепа, неврологический дефицит		
3. Резистентность к АКГГ		
1) Семейный дефицит глюкокортикоидов 1 типа	MC2R/AP	Обычно изолированный дефицит глюкокортикоидов без минералокортикоидной недостаточности, высокий рост, субклинический гипотиреоз, характерные черты лица (гипертелоризм, медиальный эпикант, выступающий лоб)
2) Семейный дефицит глюкокортикоидов 2 типа	MRAP/AP	Обычно изолированный дефицит глюкокортикоидов без минералокортикоидной недостаточности, нормальный рост
4. Деструкция надпочечников		
1) Дефекты ядерной оболочки: тройной синдром (AAA) (синдром Олгрова)		
AAAS/AP		Алакрия, ахалазия, дисфункция автономной нервной системы, дополнительные симптомы: глухота, задержка умственного развития, гиперкератоз
2) Дефекты митохондрий:		
а) дефицит никотинамиднуклеотид-трансгидрогеназы	NNT/AP	Обычно изолированный дефицит глюкокортикоидов, субклинический гипотиреоз, инсулинозависимый сахарный диабет, микардидистрофия
б) дефицит тиоредоксинредуктазы	TXNRD2/AP	Изолированный дефицит глюкокортикоидов
3) Дефекты метаболизма липидов (пероксисом):		
а) X-сцепленная адренолейкодистрофия	ABCD1, ABCD2/ X-сцепленная рецессивная	Прогрессирующая дегенерация нервной системы, нарушения мышления и памяти, прогрессирующая потеря зрения и слуха, деменция, спастика, судороги
б) неонатальная адренолейкодистрофия	PEX1/AP	Тяжелая гипотония, судороги, энцефалопатия, слепота, глухота, печеночная недостаточность
в) синдром Зельвегера	PEX1, 2, 3, 5, 6, 12, 14, 26/AP	Выраженная задержка физического и психомоторного развития, гипотония, глухота, слепота, гепатомегалия в раннем возрасте
г) синдром Рефзума	PHYH, PEX7/AP	Множественная эпифизарная дисплазия, кардиомиопатия, anosmia, нейропатия, глухота, атаксия

Продолжение табл. 3

4) Дефекты лизосом: болезнь Вольмана	LIPA/AP	Диффузная кальцификация надпочечников, ксантоматозные изменения в печени, надпочечниках, селезенке, лимфоузлах, красном костном мозге и тимусе
5) Дефекты эндоплазматического ретикула: дефицит сфингозин-1-фосфатазы	SGPL1/AP	Стероид-резистентный нефротический синдром, лимфопения, задержка нервно-психического развития, первичный гипотиреоз, крипторхизм
II. Аутоиммунные заболевания		
1. Изолированный аутоиммунный адреналит	CLTA-4, HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-B8	—
2. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа	AIRE	Гипопаратиреоз, кандидоз, аутоиммунный гипергонадотропный гипогонадизм, алопеция, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, хронический аутоиммунный гепатит, пернициозная анемия, витилиго
3. Аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа	CLTA-4, HLA-DR3, HLA-DR4	Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, сахарный диабет 1 типа, преждевременная недостаточность яичников, пернициозная анемия, целиакия
4. Аутоиммунный полигландулярный синдром 4 типа		Другие комбинации аутоиммунных заболеваний, не вошедшие в вышеперечисленные полигландулярные синдромы
III. Приобретенные состояния		
1. Кровоизлияния		У новорожденных после осложненных родов, при коагулопатиях
2. Инфекции		Септический шок, синдром Уотерхауса—Фридериксена, туберкулез, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ-инфекция
3. Травмы, послеоперационные состояния		Двусторонняя адреналэктомия
4. Инфильтрация		Метастазы, лимфомы, амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз
5. Лекарственно-индуцированные		Резкая отмена глюкокортикоидов, кетоконазол, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал

*Примечание. АД — аутосомно-доминантный, AP — аутосомно-рецессивный типы наследования.

(2005), самой частой причиной ПНН у детей является врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — 72 %, другие генетические причины составили 6 %, аутоиммунная деструкция надпочечников зарегистрирована в 13 % случаев [22]. S. Hsieh (2011, США) целенаправленно исследовала отличительные от ВДКН причины ПНН среди 42 детей. Установлено, что в 42,9% случаев заболевание было обусловлено изолированным аутоиммунным адреналитом, 11,9% — двусторонней адреналэктомией, аутоиммунными полигландулярными синдромами 1, 2 и 4 типов — у 9,5 %, резистентностью к АКТГ — у 9,5 %, X-сцепленной аденолейкодистрофией — у 7,3 %, врожденной гипоплазией надпочечников — у 4,8 %, кровоизлиянием в надпочечники в послеродовом периоде — у 4,8 % обследованных [15]. По данным китайской группы ученых (2018), в группе 427 детей с ПНН диагноз ВДКН установлен у 82,2 % пациентов. Среди остальных причин (48 пациентов) отмечены аденолейкодистрофия (28,9 %), мутация гена DAX1 (25 %), аутоиммунные полигландулярные синдромы (3,9 %), синдром трех А (2,6 %), мутация SF1

(1,3 %), адреналэктомия (1,3 %). В 36,8 % случаев диагноз не был верифицирован [18].

Выяснение нозологической причины развития ПНН у детей является сложной задачей. Различают наследственные и приобретенные формы ПНН. Генетически детерминированные заболевания надпочечников можно разделить на четыре группы:

- нарушения стероидогенеза;
- аномалии развития адреналовых желез;
- прогрессирующая деструкция надпочечников;
- устойчивость к АКТГ (семейные формы глюкокортикоидной недостаточности) [17].

Подробная этиологическая структура наследственных и приобретенных форм ПНН представлена в табл. 3 [17].

В детской популяции манифестация ПНН наиболее часто приходится на период новорожденности (нарушения стероидогенеза, аномалии развития надпочечников, резистентность к АКТГ) и возраст 9—15 лет (аутоиммунная деструкция желез, у мальчиков X-сцепленная аденолейкодистрофия) [15, 22]. Наследственные заболевания надпочечников не всегда проявляются с рожде-

ния. Поэтому при поиске возможной этиологии адреналовой недостаточности у старших детей необходимо рассмотреть болезни, манифестация которых происходит в разные возрастные периоды, начиная с неонатального.

Период новорожденности и грудной возраст

В неонатальном периоде большинство случаев ПНН обусловлено ВДКН, более 95% случаев которой приходится на дефицит 21-гидроксилазы [24].

Второй значимой причиной (1,5–5%) у новорожденных является гипоплазия надпочечников [24]. Наиболее часто встречается мутация гена DAX1, которая имеет X-сцепленный рецессивный тип наследования и характеризуется врожденным недоразвитием коры надпочечников и гипогонадотропным гипогонадизмом [17]. Делеция гена DAX1 может сочетаться с некоторыми другими X-сцепленными заболеваниями, такими как мышечная дистрофия Дюшена, дефицит глицеролкиназы и карбоилтрансферазы [24]. В 40% случаев надпочечниковая недостаточность развивается в течение первых 2 месяцев жизни, в остальных случаях — на протяжении детского возраста. Описаны поздние формы врожденной гипоплазии надпочечников, которые могут манифестировать у молодых взрослых мужчин [29]. Еще одним вариантом врожденной дисгенезии надпочечников является мутация гена фактора стероидогенеза 1 (SF1). Этот ген необходим для дифференциации гонад у обоих полов, особенно у мальчиков, и надпочечников. В отличие DAX1, мутации SF1 редко приводят к развитию надпочечниковой недостаточности. У детей с кариотипом 46,XY наблюдается дисгенезия тестикул и разная степень нарушения дифференцировки пола: от гипоспадии до полного женского фенотипа с сохранением производных Мюллеровых протоков [8]. Поэтому у детей с амбисексуальным строением гениталий и фенотипических девочек с ПНН (при исключении ВДКН) рекомендуется исследование кариотипа для дифференциальной диагностики нарушений стероидогенеза в гонадах и надпочечниках (дефекты StAR, SF1, ферментов отщепления боковой цепи (P450scc)) [17]. У пациенток с кариотипом 46,XX гипокортицизм может сопутствовать первичная или приобретенная недостаточность яичников. Возможно развитие адреналовой недостаточности после периода новорожденности — описаны случаи манифестации ПНН у детей с мутацией гена SF1 старше 1 года [4].

Другие наследственные синдромы, включающие гипоплазию надпочечников (MIRAGE, IMAGE, Паллистера—Холла, Мекеля, Пена—Шокера, псевдотрисомии 13 и др.) сопровождаются выраженной задержкой внутриутробного развития, мальформациями пальцев и черепа [17].

В случаях изолированной глюкокортикоидной недостаточности необходимо исключать синдромы резистентности к АКГГ. Семейные формы глюко-

кортикоидной недостаточности 1 и 2 типов (вследствие мутаций в генах рецептора АКГГ — MC2R и MRAP) характеризуются гипогликемическими состояниями, судорогами, гиперпигментацией в периоде новорожденности или раннем возрасте [17]. Одной из причин изолированного дефицита глюкокортикоидов являются мутации генов NN (никотинамид-нуклеотид-трансгидрогеназы) и TXNRD2 (триоредоксин-редуктазы-2), приводящие к нарушению регуляции окислительно-восстановительных реакций стероидогенеза. При мутации гена NNT надпочечниковая недостаточность проявляется в раннем возрасте — от 1,5 месяца до 4 лет (медиана 11,5 месяца) [25]. Дефект триоредоксин-редуктазы-2 приводит к изолированному дефициту глюкокортикоидов с манифестацией в возрасте от 1-го месяца жизни до 7 лет [23]. Характерной чертой резистентности к АКГГ является высокая концентрация этого гормона и гиперпигментация, которая сохраняется на фоне адекватной заместительной терапии глюкокортикоидами. Поэтому при лечении этих форм ПНН не рекомендуется подавление уровня кортикотропина до нормальных значений [17].

Возраст старше 1 года

При манифестации надпочечниковой недостаточности в старшем возрасте необходимо обследовать пациентов на наличие антител к 21-гидроксилазе. При аутоиммунном адреналите эти антитела положительны у 90% пациентов. Возможно выявление антител к CYP17, CYP11A1 [17]. Поражение надпочечников развивается как изолированно, так и в сочетании (до 50% случаев) с патологией других органов: аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, аутоиммунным гастритом, пернициозной анемией, сахарным диабетом 1 типа, витилиго, преждевременным истощением яичников, целиакией и др. [16]. Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) 1 типа редко манифестирует с надпочечниковой недостаточностью. По данным Е. Орловой (2017), в российской когорте из 138 обследованных пациентов с АПС 1 типа ПНН была выявлена у 84 человек (64%), при этом только у 2 этот компонент синдрома зарегистрирован первым [1]. Чаще всего ПНН развивается в 10–15 лет после выявления кандидоза (как правило, до 5 лет) и/или гипопаратиреоза (в 5–10 лет) [30]. Для ранней диагностики этого синдрома рекомендуют проводить определение антител к интерферону- ω [17].

У мальчиков при отрицательном тесте на антитела к 21-гидроксилазе необходимо обследование для исключения аденолейкодистрофии [17]. Аденолейкодистрофия — это наследственное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, которое характеризуется прогрессирующей демиелинизацией нервных волокон головного и спинного мозга и надпочечниковой

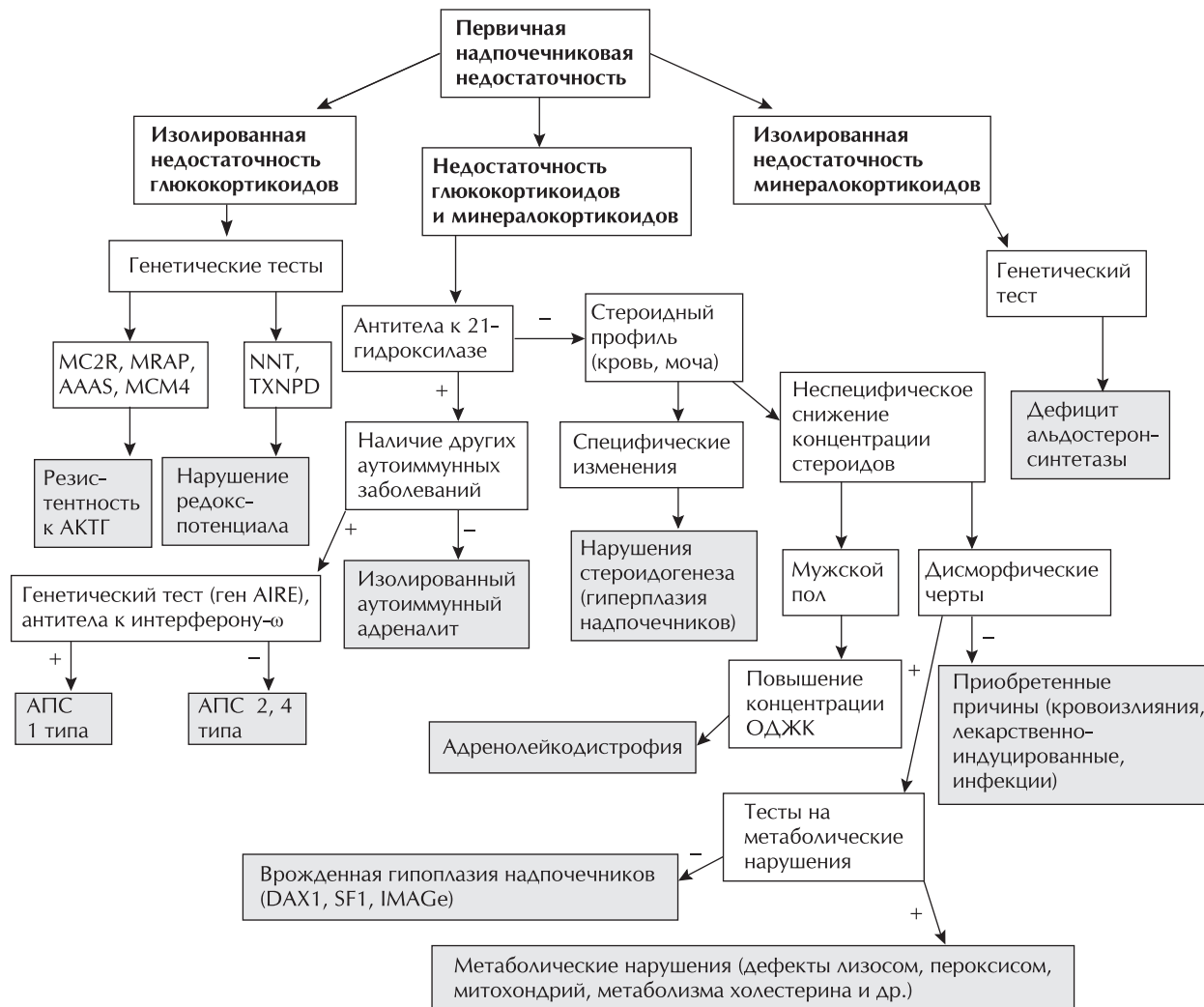


Рисунок. Алгоритм дифференциальной диагностики причин первичной надпочечниковой недостаточности [19]

недостаточностью вследствие нарушения окисления длинных жирных кислот в пероксисомах. В 80 % случаев заболевание манифестирует с ХНН [10]. Для верификации диагноза рекомендуется исследование гена ABCD1 или определение концентрации очень длинных жирных кислот (ОДЖК) (общего уровня C26 и соотношения C26/C22 в плазме) [17].

Тройной синдром (AAA) представляет собой сочетание врожденной алакрии, ахалазии и болезни Аддисона вследствие резистентности к АКТГ, а также включает в себя прогрессирующие неврологические нарушения. Самым ранним и постоянным компонентом синдрома является алакрия. ХНН (в 85 % случаев изолированная глюкокортикоидная недостаточность) развивается в возрасте 5–10 лет (средний возраст 6,3 года) и в 50% случаев является первым симптомом, с которым пациенты обращаются за медицинской помощью [25].

Нарушения метаболизма пероксисом, лизосом, эндоплазматического ретикулума, помимо нарушения стероидогенеза в надпочечниках, проявля-

ются выраженной неэндокринной симптоматикой: тяжелым неврологическим дефицитом, задержкой физического развития, гематологической и скелетной патологией [17].

Алгоритм диагностики причин ПНН представлен на рисунке.

Заключение

1. Пигментация кожных покровов и гиперкалиемия являются непостоянными признаками ПНН, и их отсутствие не должно быть поводом для исключения этого диагноза. При изолированной гипонатриемии необходимо проводить дифференциальную диагностику с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона.

2. Субклинический гипотиреоз часто выявляется при манифестации надпочечниковой недостаточности. Прием левотироксина до назначения глюкокортикоидов может спровоцировать развитие адреналового криза.

3. У детей преобладают генетические причины первичной адреналовой недостаточности. Наследственные заболевания надпочечников имеют два пиковых возраста манифестации: неонатальный и после 9–10 лет. Недостаточность надпочечников может являться первым проявлением некоторых заболеваний с полиорганным поражением (таких как адренолейкодистрофия, полигландулярные аутоиммунные симптомы), наследственных болезней с нарушением дифференцировки

пола, гипогонадизмом (дефекты ферментов стероидогенеза, гипоплазия надпочечников). Это обуславливает актуальность выяснения нозологической формы заболевания.

4. Диагностика причины развития надпочечниковой недостаточности у детей представляется сложной задачей, требующей совместной работы специалистов в области педиатрии, эндокринологии, генетики, лабораторной и ультразвуковой диагностики, гинекологии и урологии.

Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Н. В. Волкова, А. В. Солнцева; сбор и обработка материала, написание статьи — Н. В. Волкова; редактирование статьи — А. В. Солнцева.

ЛИТЕРАТУРА

- Орлова Е. М. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа: клинические варианты, генетические основы, иммунологические маркеры, лечение и прогноз: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.02 / Науч. мед. исслед. центр эндокринологии. — М., 2017. — 50 с.
- Barnett A. H., Espiner E. A., Donald R. A. Patients presenting with Addison's disease need not be pigmented // *Postgrad Med J.* — 1982. — N 58. — P. 690.
- Betterle C., Morlin L. Autoimmune Addison's disease // *Endocr. Dev.* — 2011. — N 20. — P. 161–72.
- Biason-Lauber A., Schoenle E. J. Apparently normal ovarian differentiation in a prepubertal girl with transcriptionally inactive steroidogenic factor 1 (NR5A1 / SF-1) and adrenocortical insufficiency // *Am. J. Hum. Genet.* — 2000. — N 67 (6). — P. 1563–1568.
- Burke C. W. Adrenocortical insufficiency // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 1985. — N 14. — P. 947–976.
- Charmandari E., Nicolaidis N. C., Chrousos G. P. Adrenal insufficiency // *The Lancet.* — 2014. — N 383 (9935). — P. 2152–2167.
- Davis J., Sheppard M. Acute adrenal crisis precipitated by thyroxine // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* — 1986. — N 292. — P. 1595.
- Domenice S., Machado A. Z., Ferreira F. M. Wide spectrum of NR5A1-related phenotypes in 46,XY and 46,XX individuals // *Birth. Defects. Res. C. Embryo Today.* — 2016. — N 108 (4). — P. 309–320.
- Dosh S. R. Relative Adrenal insufficiency masquerading hypothyroidism // *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* — 2010. — N 4 (4). — P. 2907–2909.
- Dubey P., Raymond G. V., Moser A. B. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening // *J. Pediatr.* — 2005. — N 146. — P. 528–532.
- Dunlop D. Eighty-six cases of Addison's disease // *BMJ.* — 1963. — N 2. — P. 887–891.
- Filippatos T. D., Liamis G., Lontos A., Elisaf M. S. Hyponatremia in Primary Adrenal Insufficiency: An Often Overlooked Cause of Decreased Sodium Levels // *Int. J. Nephrol. Kidney Failure.* — 2016. — N 2 (3). — P. 1–5.
- Gharib H., Hodgson S. F., Gastineau C. F., Scholz D. A. Reversible hypothyroidism in Addison's disease // *Lancet.* — 1972. — P. 734–736.
- Güran T. Latest Insights on the Etiology and Management of Primary Adrenal Insufficiency in Children // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* — 2017. — N 30; 9 (Suppl. 2). — P. 9–22.
- Hsieh S., White P. C. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — N 96 (6). — P. 925–928.
- Husebye E. S., Allolio B., Arlt W. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency // *J. Intern. Med.* — 2014. — N 275 (2). — P. 104–115.
- Kirkgoz T., Guran T. Primary adrenal insufficiency in children: Diagnosis and management // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2018. — N 32 (4). — P. 397–424.
- Ma H., Zhang J., Guo S. Etiology of Primary Adrenal Insufficiency in Children: a 29-year Single Center Experience // *ESPE Abstracts.* — 2018. — P. 89.
- Malikova J., Flück C. E. Novel insight into etiology, diagnosis and management of primary adrenal insufficiency // *Horm. Res. Paediatr.* — 2014. — N 82 (3). — P. 145–157.
- Murray J. S., Jayarajasingh R. Deterioration of symptoms after start of thyroid hormone replacement // *BMJ.* — 2001. — N 323 (7308). — P. 332–333.
- Park J., Didi M., Blair J. The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency during childhood and adolescence // *Arch. Dis. Child.* — 2016. — N 101 (9). — P. 860–865.
- Perry R., Kecha O., Paquette J., Huot C. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — N 90 (6). — P. 3243–3250.
- Prasad R., Chan L. F., Hughes C. R., Kaski J. P. Thioredoxin Reductase 2 (TXNRD2) mutation associated with familial glucocorticoid deficiency (FGD) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — N 99 (8). — P. 1556–1563.
- Proust-Lemoine E., Reynaud R., Delemer B., Tabarin A. Group 3: Strategies for identifying the cause of adrenal insufficiency: diagnostic algorithms // *Annales d'Endocrinologie.* — N 78 (6). — P. 512–524.
- Roucher-Boulez F., Brac de la Perriere A., Jacquez A. Triple-A syndrome: a wide spectrum of adrenal dysfunction // *Eur. J. Endocrinol.* — 2018. — N 178 (3). — P. 199–207.
- Roucher-Boulez F., Mallet-Motak D., Samara-Boustani D. NNT mutations: a cause of primary adrenal insufficiency, oxidative stress and extra-adrenal defects // *Eur. J. Endocrinol.* — 2016. — N 175 (1). — P. 73–84.
- Shulman D. I. Adrenal Insufficiency: Still a Cause of Morbidity and Death in Childhood. *Pediatrics.* — 2007. — N 119 (2). — P. 484–494.
- Simm P. J., McDonnell C. M., Zacharin M. R. Primary adrenal insufficiency in childhood and adolescence: advances in diagnosis and management // *J. Paediatr. Child. Health.* — 2004. — N 40. — P. 596–599.
- Suntharalingham J. P., Buonocore F., Duncan A. J. DAX-1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) in human disease // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015. — N 29 (4). — P. 607–619.
- Ten S., New M., MacLaren N. Clinical review 130: Addison's disease 2001 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — N 86. — P. 2909–2922.
- Thompson M. D., Kalmar E., Bowden S. A. Severe hyponatraemia with absence of hyperkalaemia in rapidly progressive Addison's disease // *BMJ Case Rep.* — 2015. — P. 1–4.
- Upala S., Yong W. C., Sanguankeo A. Primary Adrenal Insufficiency Misdiagnosed as Hypothyroidism in a Patient with Polyglandular Syndrome // *N. Am. J. Med. Sci.* — 2016. — N 8 (5). — P. 226–228.
- Wang G., Cai C., Wu B. Thyroid hormones precipitate subclinical hypopituitarism resulted in adrenal crisis // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2010. — N 58. — P. 2441–2442.

Діагностичний пошук причин розвитку первинної надниркової недостатності у дітей

А. В. Солнцева¹, Н. В. Волкова²

¹ Білоруський державний медичний університет, Мінськ, Республіка Білорусь

² Друга міська дитяча клінічна лікарня, Мінськ, Республіка Білорусь

Первинна недостатність кори надниркових залоз рідко зустрічається в педіатричній практиці. Низька специфічність симптомів у дитячому віці часто призводить до несвоєчасної діагностики цієї патології. Гіпокортицизм необхідно диференціювати від подібних за симптоматикою або лабораторними змінами ендокринопатій. Однією з найбільш постійних лабораторних ознак недостатності кори надниркових залоз у дітей є гіпонатріємія, в той час як гіперкаліємія виявляється у половини пацієнтів з гіпокортицизмом. Виявлення низьких показників натрію на тлі відсутності гіперкаліємії нерідко вводить лікарів в оману, призводячи до помилкового діагнозу «синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону». Збільшення рівня тиреотропного гормону характерно для маніфестації гіпокортицизму, при цьому дослідження тиреоїдного статусу проводиться в клінічній практиці частіше порівняно з визначенням рівня адреналових гормонів. Тому трапляється, що вияви хвороби Аддісона помилково приймають за гіпотиреоз. Водночас призначення левотироксину при нерозпізаному гіпокортицизмі небезпечно, оскільки може спровокувати розвиток адреналової кризи.

У дитячому віці домінують генетичні причини розвитку хронічної недостатності кори надниркових залоз. Гіпокортицизм у дітей може бути першим виявом аутоімунних та спадкових захворювань з поліорганним ураженням, тому від верифікації діагнозу можуть залежати тактика лікування, подальшого обстеження пацієнта і спектр показників, які підлягають моніторингу. З'ясування причини розвитку недостатності кори надниркових залоз у дітей часто є складним завданням і вимагає спільної роботи фахівців різних галузей. У статті наведено огляд літератури щодо диференційно-діагностичного пошуку причин розвитку первинної недостатності кори надниркових залоз у дітей у різні вікові періоди.

Ключові слова: первинна надниркова недостатність, діти, диференційна діагностика.

Diagnostic search for causes of primary adrenal insufficiency in children

A. V. Solntsava¹, N. V. Volkava²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic Belarus

² 2th City Children's Clinical Hospital, Minsk, Republic Belarus

Primary adrenal insufficiency rarely occurs in pediatric practice. The clinical diagnosis of the disease is frequently delayed or missed because of nonspecific symptoms early in the course. Hypocorticism should be differentiated from other diseases with similar symptoms or laboratory changes. Hyponatremia is one of the most consistent laboratory signs of adrenal insufficiency in children, while hyperkalemia is detected in half of patients. Detection of low sodium levels in the absence of hyperkalemia often misleads doctors, leading to false diagnosis of «syndrome of inadequate secretion of antidiuretic hormone». Increased thyroid-stimulating hormone level is characteristic of the manifestation of hypocorticism, meanwhile evaluation of the thyroid status is carried out more frequently than the level of adrenal hormones. Therefore, manifestations of Addison's disease would be suggested to be the symptoms of hypothyroidism. At the same time, intake of levothyroxine in unrecognized hypocorticism is dangerous, as it can trigger an adrenal crisis.

In children genetic causes of chronic adrenal insufficiency are the most prevalent. Hypocorticism in children may be the first manifestation of autoimmune and hereditary diseases with multiorgan lesions, so the precise diagnosis may influence the treatment decisions, further examination of the patient and the range of indicators to be monitored. Searching the cause of adrenal insufficiency in children is often a challenge and requires joint work of specialists in different fields. The article presents a review on the diagnostic search for causes of primary adrenal insufficiency in children of different ages.

Key words: primary adrenal insufficiency, children, differential diagnosis.