

Преждевременное половое созревание (ППС)

Профессор Е.В.Уварова

Основные критерии ППС

- Появление вторичных половых признаков у девочек белой расы в возрасте до 7 лет, негроидной расы – до 6 лет
- Ускорение линейного роста (150-155 см в 8-10 лет)
- Ускоренное созревание костной ткани (опережение костного возраста более чем на 2 года)

Классификация ППС

ГТ-зависимое (истинное) ППС	ГТ-независимое (ложное) ППС	
	Изосексуальное	Гетеросексуальное
- полное первичное ППС: – идиопатическое – церебральное – синдром Рассела-Сильвера	- частичное ППС: – преждевременное телархе; – преждевременное пубархе; – преждевременное телархе и менархе: а) при синдроме Ван Вика-Громбаха; б) при синдроме Мак Кьюна-Олбрайта-Брайцева; в) на фоне развития опухоли, секретирующей эстрогены, ХГ или гонадотропины; - полное вторичное ППС	- частичное ППС: – преждевременное пубархе: а) на фоне нелеченной ВГКН; б) на фоне развития опухоли, секретирующей андрогены или АКТГ - полное вторичное ППС

Полная форма ППС – наличие всех признаков зрелости репродуктивной системы и ускоренное закрытие зон роста у девочек младше 7 лет при сохранении физиологической скорости созревания других органов и систем вследствие преждевременной активации импульсной секреции гонадотропинов

**При полной форме ППС возможно
ускоренное появление
(в течение 0,5–1 года от начала заболевания)
вторичных половых признаков
в физиологической последовательности**

***Неполное (парциальное) ППС -
развитие молочных желез при
отсутствии менархе
(преждевременное телархе),
появление циклических маточных
кровотечений
(преждевременное менархе)
и/или полового оволосения
(преждевременное пубархе)
без развития других половых
признаков***

**У 90% девочек полная
форма ППС
обусловлена
патологией ЦНС,
в том числе на фоне
объемных образований
мозга (45%)**

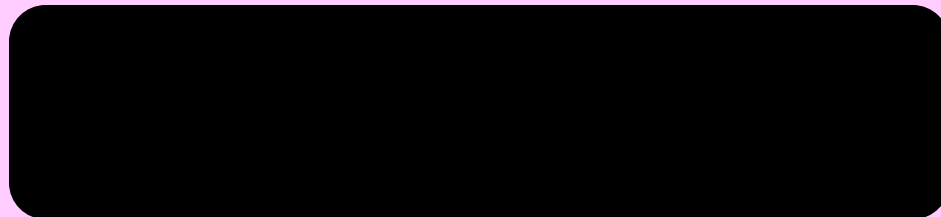


Центральное ППС

(истинное, полная форма)

**Церебральный
вариант**

**Идиопатический
вариант**



Идиопатический вариант - полное ГнРГ-зависимое ППС, возникшее в отсутствие явной органической церебральной патологии

- **Указания на ППС или РПС у ближайших родственников**
- **Транзиторное увеличение малых половых губ в младенческом возрасте**
- **Нормальная последовательность появления вторичных половых признаков**
- **Увеличение молочных желез до Ma₃₋₄ по Таннеру, раннее половое оволосение в возрасте 3-5 лет**
- **В 70% случаев при МРТ головного мозга увеличение размеров гипофиза**

Истинное ППС церебрального генеза

- **Последствие перенесённых ранее черепно-мозговых травм, повышения внутричерепного давления**
- **Последствия внутриутробной инфекции (герпес, ЦМВ, токсоплазмоз, туберкулёз, саркоидоз, сифилис)**
- **Опухоли и доброкачественные образования ЦНС**

Опухоли и доброкачественные образования ЦНС

- Опухоли нейроглии (глиомы, астроцитомы, субэпиндимомы)
- Опухоли и врождённые образования заднего гипоталамуса, срединного возвышения, серого бугра, дна III желудочка в том числе:
 - без гормональной активности (глиомы, астроцитомы, арахноидальные кисты)
 - с гормональной активностью (гамартомы, герминомы)

Глиомы

- Часто манифестируют только симптомами ППС (при небольших размерах опухоли)
- Нередко сочетание ППС с несхарным диабетом, дефицитом ГР, признаками повышения внутричерепного давления (при больших размерах опухоли)
- Возможны множественные очаговые разрастания в ядрах гипоталамуса при сочетании с болезнью Реклингхаузена (нейрофиброматоз)
- Частое сочетание ППС с потерей зрения (множественные очаги глиом)



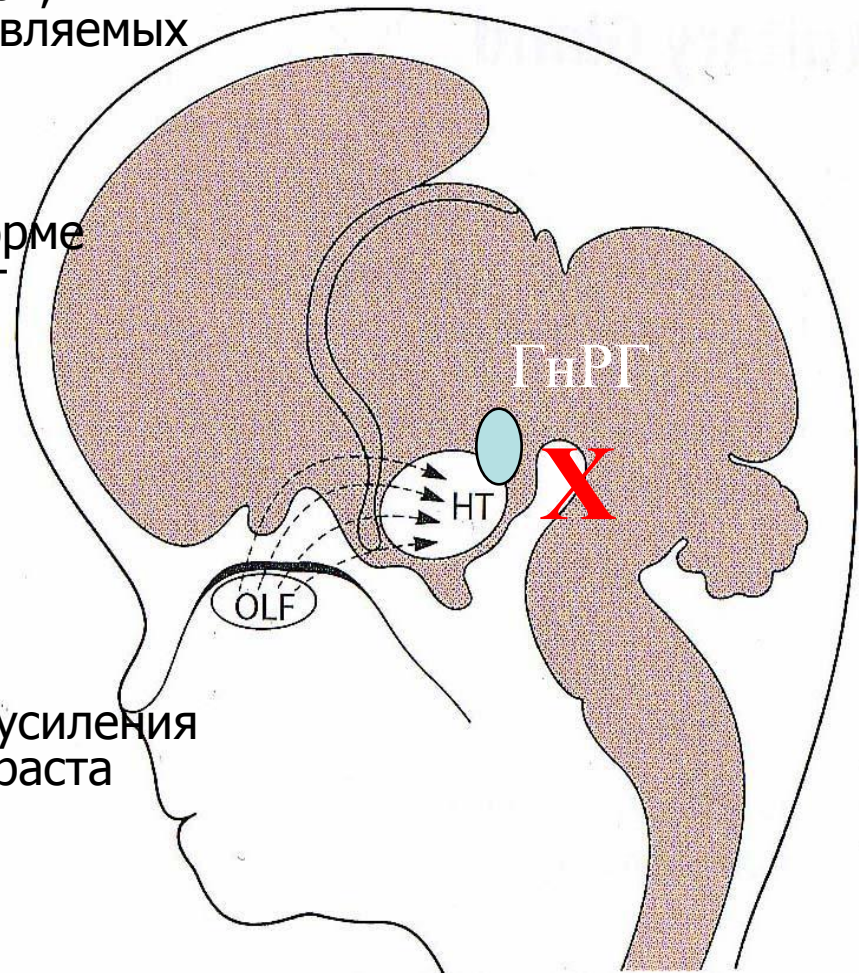
MP – томограмма астроцитомы
хиазмально – селлярной области и дна 3-го желудочка

Арахноидальные кисты

- Формируются в периоде эмбриогенеза, как патология развития паутинной оболочки мозга
- Образование не накапливает контраст и по плотности соответствует цереброспинальной жидкости.
- Хорошо дифференцируется при МРТ и КТ исследовании
- Инициация ППС обусловлена раздражением клеток, секретирующих либерины (ГнРГ) или фактор, ингибирующий секрецию статинов.

Гипоталамическая гамартома

- Эктопическое скопление нейронов, секретирующих ГнРГ, но не управляемых естественными ингибирующими механизмами
- Не имеет тенденции к росту
- У 74% девочек ППС в полной форме проявляется в возрасте 1,5-3 лет
- В клинике могут присутствовать церебральные нарушения (головная боль, общая слабость, вычурная поза вследствие децеребрационной ригидности, насильственный смех и пр.)
- Диагностируется только в МР-T2 взвешенном режиме, плотность изоинтенсивна ткани мозга, нет усиления изображения при введении контраста



При отсутствии неврологической симптоматики оперативное лечение не показано



MP – томограмма гипоталамической гамартомы (сессильный тип)

MP – томограмма гипоталамической гамартомы (педункулярный тип)



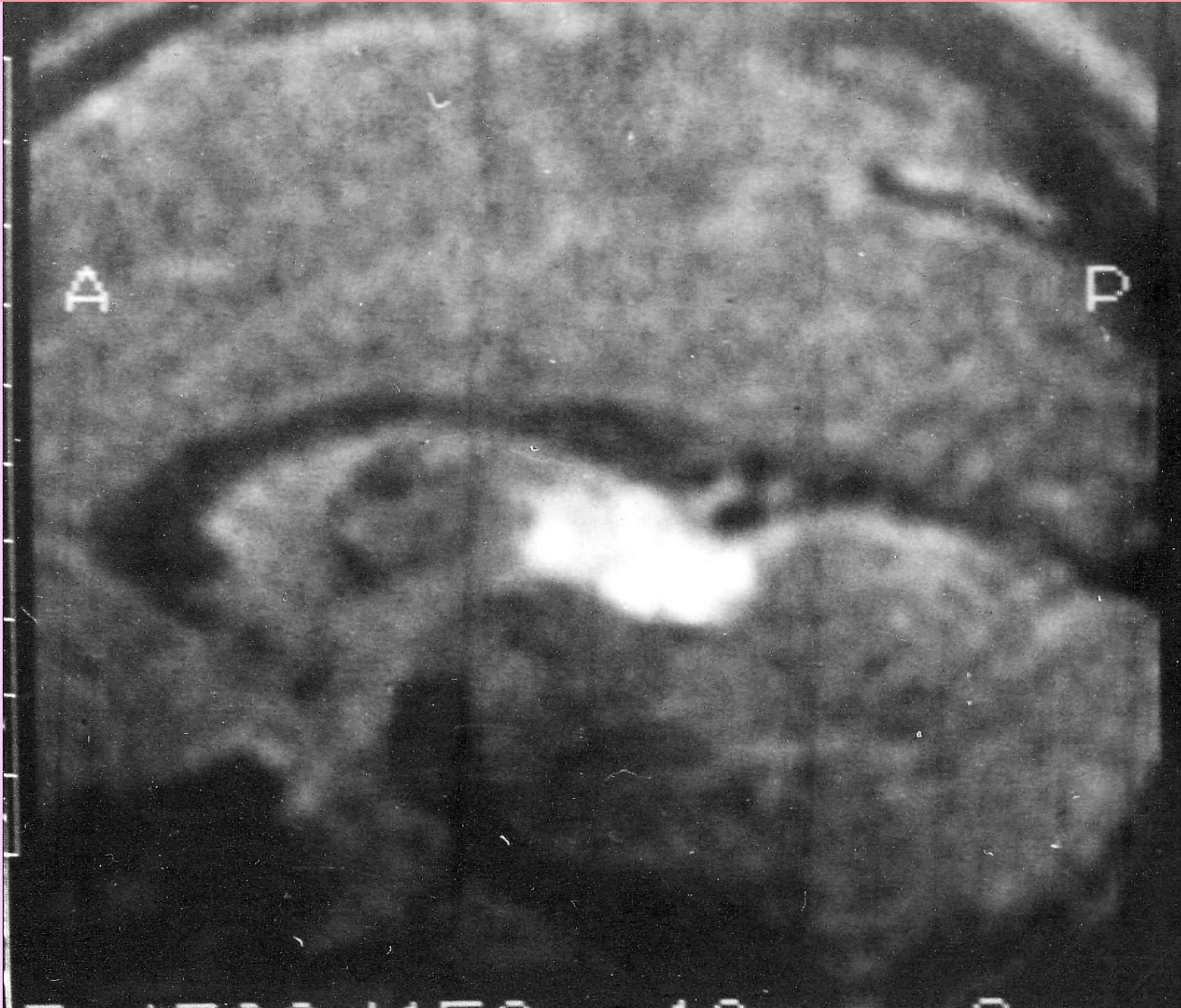


**Девочка 1,5 лет.
Преждевременное половое развитие.
Гипоталамическая гаммартома.**

ХГЧ- секретирующие опухоли

- Могут исходить из яичников, печени, почек, кишечника
- Могут представлять интракраниальные герминативно-клеточные опухоли, опухоли пинеальной области
- Манифестация клинических симптомов до 10 летнего возраста
- Высокая частота малигнизации опухоли
- Высокая радиационная чувствительность,
↑накопление контрастных веществ при МРТ
- Маркёры: альфа фетопротеин, ХГЧ
- Синдром четверохолмья «Paramaund»:
 - нистагм
 - парез взора вверх, анизокория
 - симптомы повышения внутричерепного давления

MR – томограмма ХГЧ – секретирующей герминомы эпифиза



ППС на фоне церебральной патологии функционального характера

- Нередко дебют ППС умеренно опережает начало физиологического пубертата
- Сочетание симптомов ППС с вегетативными нарушениями (гипергидроз, акроцианоз конечностей, субфибрилитет, нестабильность артериального давления) и не резко-выраженным ожирением
- Признаки ППС, как правило, возникают при отсутствии неврологической симптоматики

синдром Рассела-Сильвера

- **Наследственное заболевание**
- **Внутриутробная задержка развития**
- **Нарушение формирования костей черепа и скелета в раннем детстве**
- **Умеренно избыточная продукция гонадотропинов**
- **Недостаточная длина и масса тела при рождении (обычно менее 2000 г)**
- **Отставание от своих сверстников в росте на всех этапах жизни**
- **Совпадение костного и календарного возраста**
- **Своеобразное треугольное лицо и выраженная асимметрия туловища и конечностей**
- **Появление полной формы ППС к 5-6 годам жизни**

Ложное (периферическое) ППС – гонадотропин-независимое

Изосексуальное

**(признаки
преждевременного
телархе и менархе при
кариотипе 46,XX)**

Гетеросексуальное

**(признаки
преждевременного
пубархе и врожденной
вирилизации при
кариотипе 46,XX)**

Основные причины ложного (периферического), изосексуального ППР

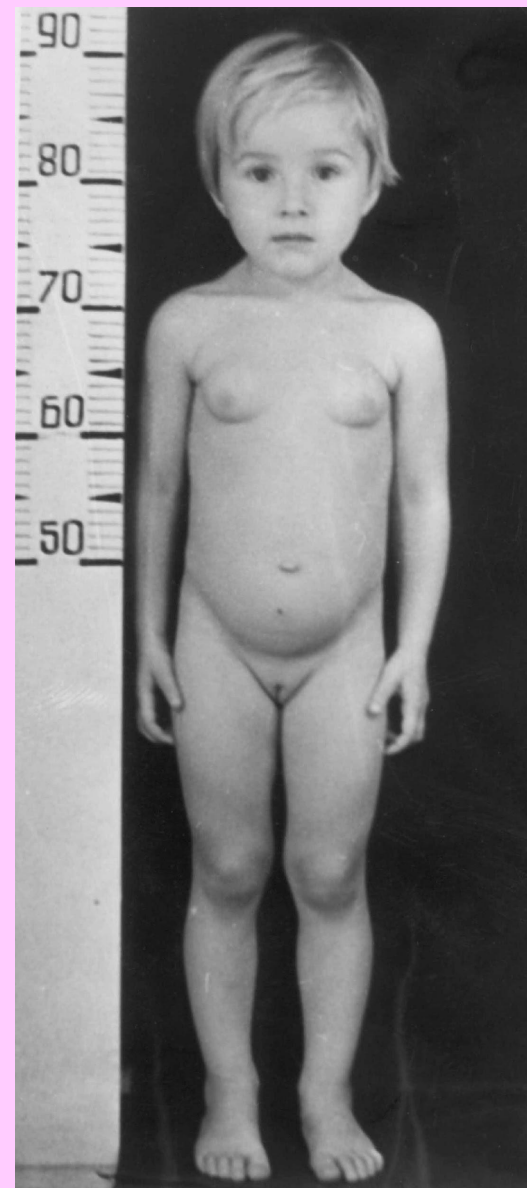
- **Эстрогенпродуцирующие опухоли яичников**
(гранулёзноклеточные, хорионэпителиомы, липидоклеточные опухоли, карциномы);
- **Опухоли надпочечников**
(кортикоэстромы)
- **Овариальные фолликулярные кисты**
- **Ятрогенного генеза**
(длительное использование кремов и мазей, содержащих эстрогены более 1 раза в сутки)
- **Алиментарный фактор**
(Частое употребление в пищу мяса птицы, молока недавно отелившихся коров и коз, животных получающих анаболические стероиды)

Ложное (периферическое), изосексуальное ППР

- Клинические симптомы (ациклические маточные кровотечения и преждевременное телархе) обусловлены гиперэстрогемией
- Недостаточное развитие вторичных половых признаков (нарушение последовательности их появления)
- Отсутствие выраженного опережения костного возраста на этапе первых клинических проявлений

Изолированное телархе

- У девочек 3 лет (1%) или старше 6 лет (нередко в анамнезе недоношенность)
- Увеличение размеров молочных желез при отсутствии развития сосков и вторичного полового оволосения
- Возможно транзиторное повышение E_2 в сыворотке крови в следствие появления овариальных кист 0,5-1,5 см
- В 90% случаев регресс, в 10% переход в полную форму ППР
- КВ опережает паспортный не более чем на 2 года



Дифференциальный диагноз изолированного телархе

Истинное ППР

- увеличение Ма с первых лет жизни
- увеличение размеров яичников
- ЛГ, ФСГ допубертатного, реже пубертатного уровня
- при пробе с ЛГ-РГ пубертатный уровень ЛГ, ФСГ
- клинические признаки эстрогенизации

Изолированное телархе

- увеличение Ма с первых месяцев жизни
- яичники не увеличены
- допубертатные уровни ЛГ и ФСГ
- при пробе с ЛГ-РГ допубертатные значения ЛГ, иногда пубертатное повышение только ФСГ
- отсутствие клинических признаков эстрогенизации

Преждевременное менархе- циклические кровяные выделения у девочек младше 10 лет

- Причины истинного преждевременного менархе неизвестны
- Часто сочетается с телархе
- Рост и КВ соответствуют паспортному возрасту
- При постановке диагноза необходимо обязательно исключить патологию влагалища и шейки матки, эстрогенподуцирующие опухоли яичников и надпочечников

Преждевременное изолированное пубархе

- **Возможные причины:**

- неклассическая форма ВГКН (5-15%)
- активация адреналового стероидогенеза, за счёт повышение секреции АКТГ (повышенный синтез кортизола на пробе с синактеном)
- избыток секреции гликопротеида Mr 603кДа, изолированного из гипофиза?
- избыток секреции, либо повышенная чувствительность к инсулину (увеличение ответа надпочечников на АКТГ, стимуляция ферментов стероидогенеза в коре надпочечников)?
- Повышение активности 5 α -редуктазы

Преждевременное изолированное пубархе

- Отсутствуют признаки эстрогенизации наружных половых органов, КВ опережает паспортный не более чем на 2 года
- Повышение в сыворотке крови уровня надпочечниковых андрогенов (дегидроэпиандростерона-сульфата, андростендиона)
- Девочки с ПП составляют группу риска по развитию СПКЯ в репродуктивном возрасте



Синдром Мак-Кьюн-Олбрайта-Брайцева

- Пигментные изменения кожи (светло-кофейного цвета неправильной формы, асимметричные)
- Автономно функционирующие фолликулярные кисты яичников («волнообразное» течение)
- Полиоссальная фиброзно-кистозная дисплазия трубчатых костей (по типу «пастушьего посоха») и костей лицевого скелета, частые переломы
- Гиперфункция эндокринных желёз (ППС, тиреотоксикоз, гиперплазия коры надпочечников, акромегалия с гиперсекрецией СТГ)
- ППС манифестирует маточными кровотечениями

Патогенез синдрома МОБ

- Мутация гена G-протеина (Gsa, Gia), расположенного на длинном плече 20 хромосомы
- Gs активирующие мутации (замещение в 201 положении аргинина на цистеин или гистидин) → повышение активности аденилатциклазы → ↑внутриклеточного цАМФ → фосфорилирование и дефосфорилирование внутриклеточных белков-мишеней, участвующих в специфических клеточных реакциях (эффекты гликопротеидных гормонов, АДГ, глюкагона)

Синдром МОБ – «музей патологии развития»

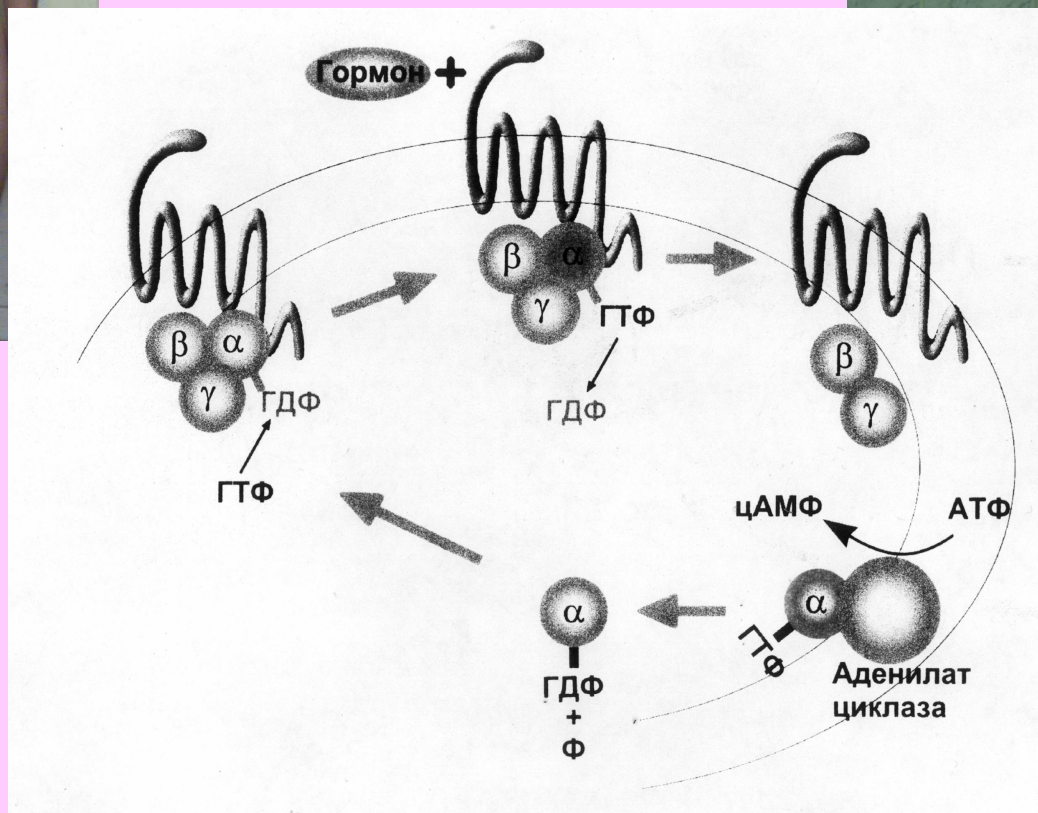
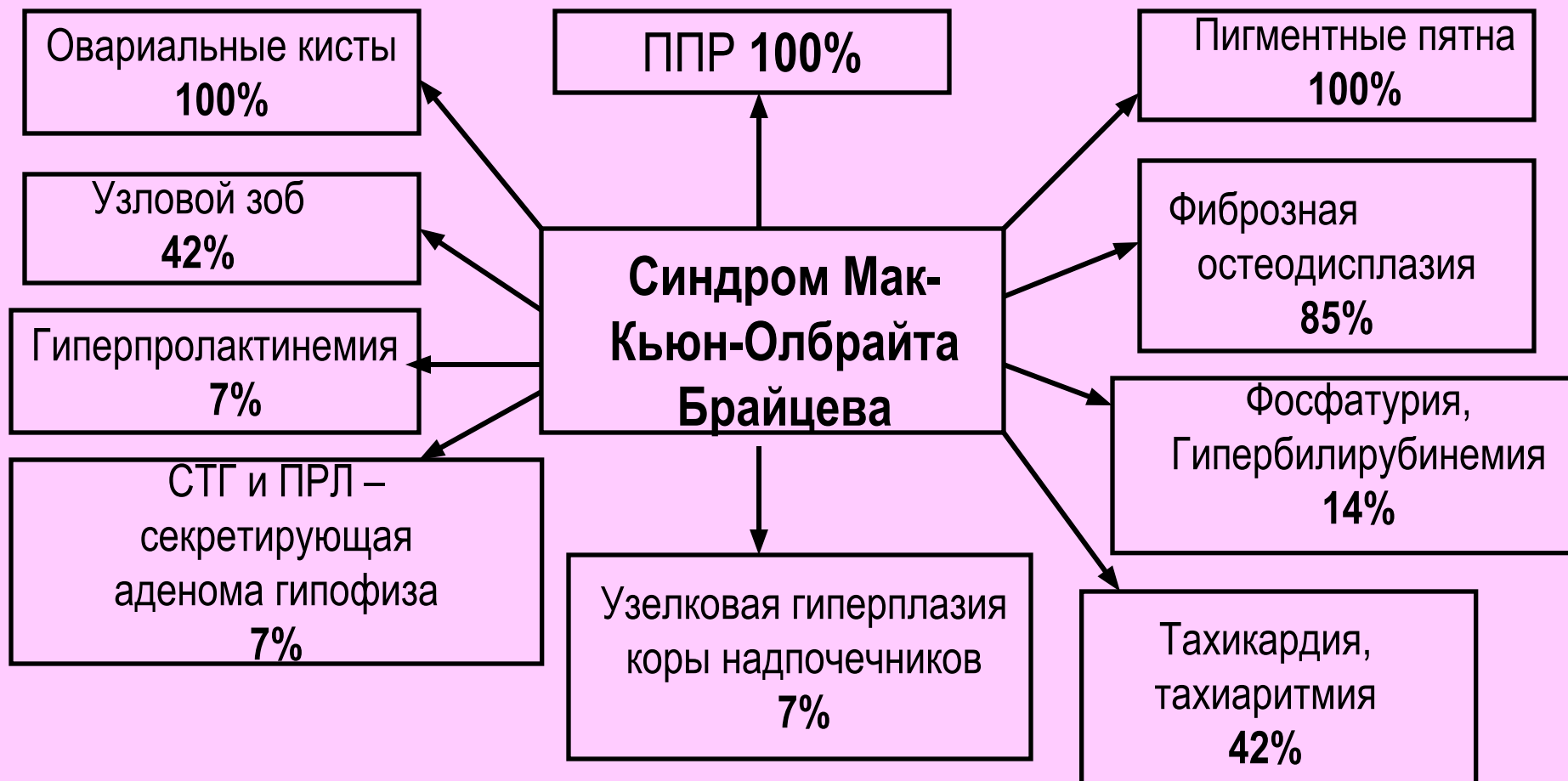


Рис. 6 Схема передачи сигнала от активированного G-протеин – связанного трансмембранного рецептора к внутриклеточному цАМФ(ГТФ-азный цикл)

Частота эндокринных и неэндокринных нарушений при синдроме Мак-Кьюн-Олбрайта-Брайцева



Т.В.Семичева, В.А.Петеркова и др. 2003г.

Синдром Ван-Вика Громбаха

- ППС у детей с некомпенсированным первичным гипотиреозом
- Особенности анамнеза (при рождении макроглоссия, пупочные грыжи, замедленное раннее психомоторное развитие, позднее прорезывание и смена молочных зубов) клинические признаки гипотиреоза
- Диспропорциональное телосложение, отставание в развитии костей лицевого черепа (широкая западающая переносица, недоразвитие нижней челюсти, крупный лоб, увеличение малого родничка), задержка умственного развития вплоть до кретинизма

Синдром Ван-Вика Громбаха

- Рецидивирующие овариальные кисты, галакторея, возможен гипертрихоз, менструации (иногда по типу маточных кровотечений)
- ППС нередко протекает при отсутствии полового оволосения и незначительном опережении КВ
- При пробе с ЛГ-РГ отсутствует «пубертатное» повышение ЛГ и ФСГ
- Повышение в сыворотке крови ПРЛ, ТТГ
- Основная терапия – заместительная гормональная терапия тиреодными гормонами 10-15 мкг/кг/сут

Клинические формы ВГКН у девочек

- ❖ **Вирильная форма** - умеренный дефицит 21-гидроксилазы, обуславливающий врожденную вирилизацию наружных половых органов девочки без проявлений глюкокортикоидной и минералкортикоидной недостаточности
- ❖ **Сольтеряющая форма (Синдром Дебре-Фибигера)** - выраженная недостаточность 21-гидроксилазы, обуславливающая выраженный дефицит образования минералкортикоидов при значительной вирилизации наружных половых органов девочки
 - выраженная недостаточность 3 β -ол-дегидрогеназы или 18-оксигеназы, обуславливающая глубокий дефицит альдостерона и, как следствие, гипонатриемию, гиперкалиемию, нарушение сердечной деятельности и обезвоживание без андрогенизации и вирилизации
- ❖ **Гипертоническая форма** - дефицит 11 β -гидроксилазы коры надпочечника с проявлениями гипертензии, связанной с поступлением в кровь дезоксикортизола (ДОК), и вторичной вирилизации за счет усиления секреции АКТГ в ответ на низкий уровень кортизола

Этапы биосинтеза половых стероидов



Клинические формы ВГКН:

Простая -25%

Глюкокортикоидная недостаточность на фоне стресса
внутриутробная и постнатальная андрогенизация

Сольтеряющая- 75%

Глюкокортикоидная и минералокортикоидная
недостаточность в обычной жизни
внутриутробная и постнатальная андрогенизация

Неклассическая

Постнатальная андрогенизация

Врожденная гиперандрогения у плодов генетически женского пола

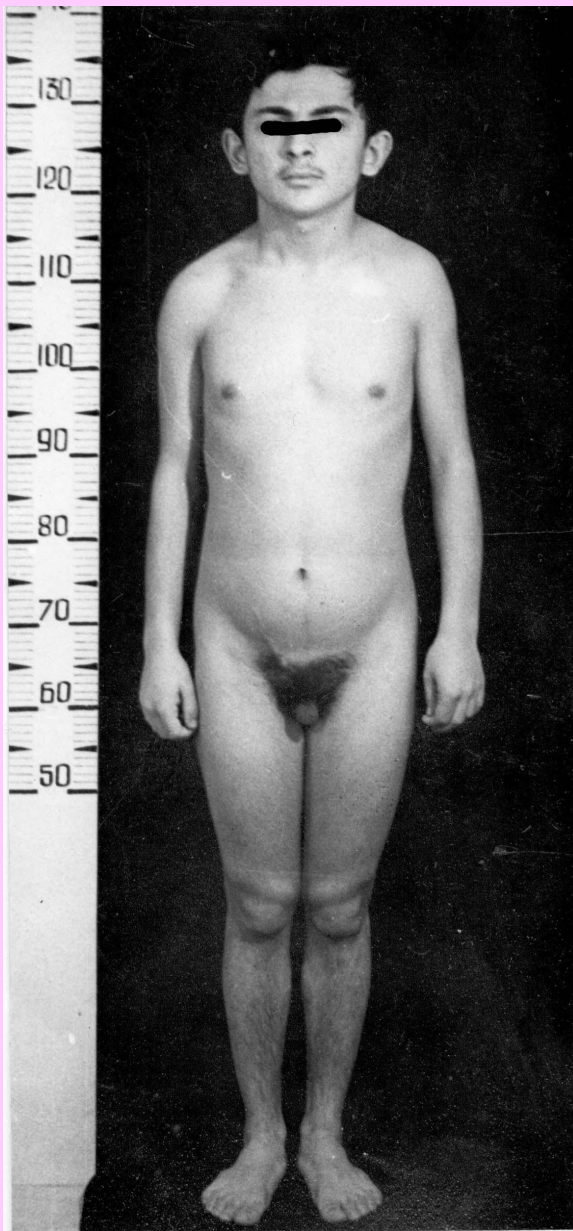
До 14 недель гестационного процесса:
нарушение формообразования наружных половых органов (гипертрофия клитора, вплоть до микропениса, увеличение больших половых губ и их срастание, атрезия гимена или влагалища, урогенитальный синус

После 14 недель гестационного процесса:
гипертрофия клитора без изменения формы и размеров половых губ и гимена

Вирильная форма ВГКН у девочки 5 лет



(архив НЦ Э и Х РАМН)



Вирильная форма врожденной гиперплазии коры надпочечников у девочки (46XX) 11 лет, ошибочно воспитанной в мужском социальном поле

Цели общей и дифференциальной диагностики ППС

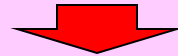
- Определение формы заболевания (полная, парциальная)
- Выявление характера активации половой системы (гонадотропинзависимое, гонадотропиннезависимое)
- Определение источника повышенного уровня половых и гонадотропных гормонов

Диагностика ППС

- Анамнез жизни, семейный анамнез
- Осмотр и оценка степени полового развития
- Сопоставление результатов определения костного возраста с паспортным возрастом ребёнка
- Пальпация (при необходимости УЗИ) печени
- УЗИ органов малого таза, надпочечников
- ЭЭГ, осмотр глазного дна
- Определение гормонов в сыворотке крови (ЛГ, ФСГ, эстрадиол, ПРЛ, ТТГ, свободного T_4)
- Проба с ГнРГ

Алгоритм диагностики ППС

Обязательные методы обследования
(анамнез, осмотр, КВ, ЭЭГ, краниограмма, УЗИ гениталий,
пальпация печени, гормоны крови
(ЛГ,ФСГ,Э2, ПРЛ,ТТГ,св.Т4, проба с ГнРГ)



Дополнительные методы

ППС центрального генеза:
•МРТ головного мозга в МР-T2 взвешенном режиме с контрастированием

Изолированное адренархе:
УЗИ, МРТ надпочечников
Суточный ритм (ДГАС, Т, F)
Ночной тест, малый тест

Изолированное менархе:
Вагиноскопия
Кольпоскопия
Онкомаркёры (СА-125, РЭА)

Изолированное телархе:
УЗИ молочных желёз
УЗИ щитовидной железы

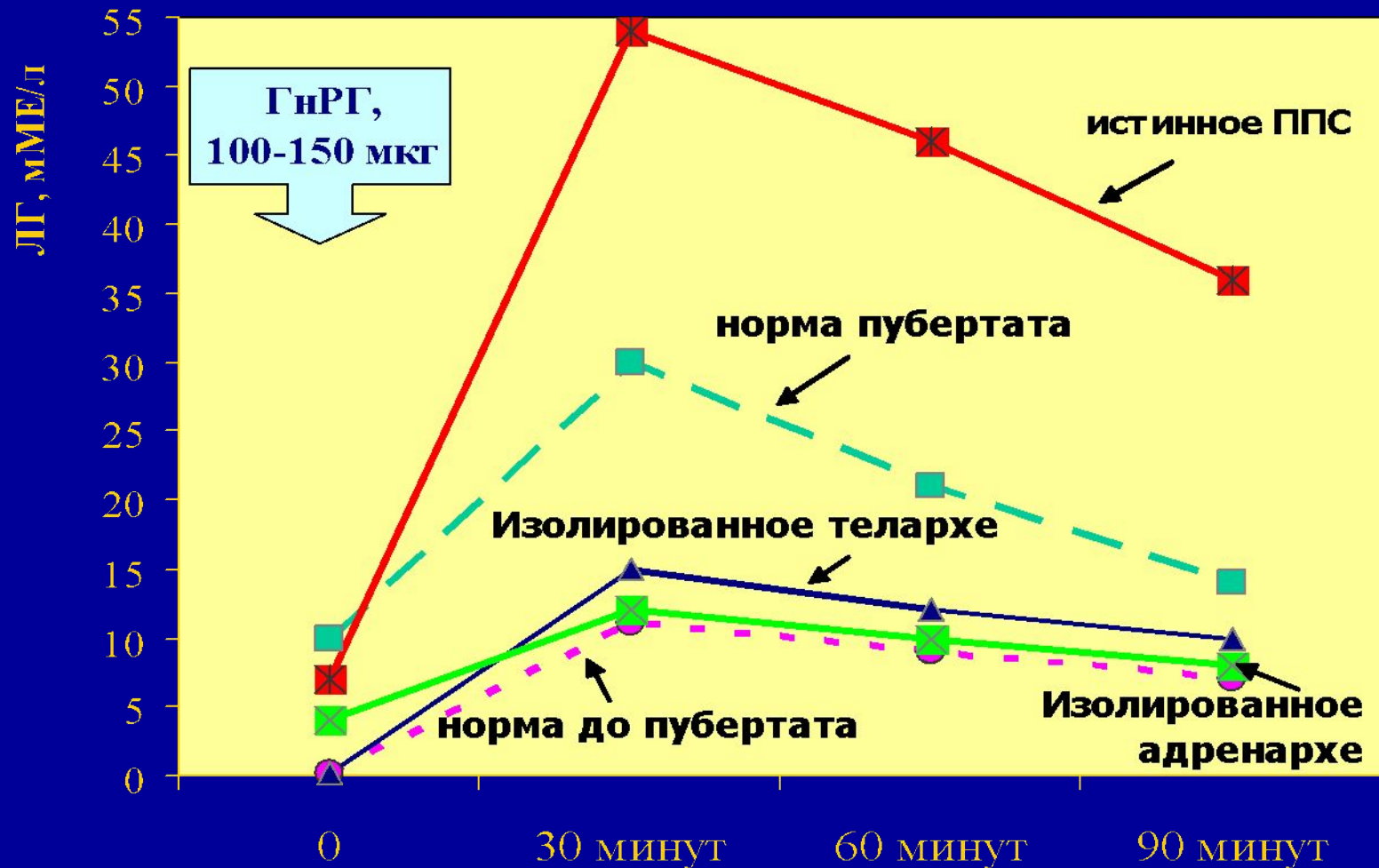
Проба с гонадолиберином

- Препарат, содержащий аналог ГнРГ для ежедневного использования (трипторелин), вводится быстро однократно внутривенно в дозе 25-50 мкг/м² (обычно 100 мкг) с последующим забором венозной крови 2 раза исходно (-15 и 0 минут), через 30, 45, 60 и 90 минут.
- Сравнивают исходный уровень с любыми 3-мя наивысшими стимулированными значениями.

Результаты пробы с аналогами ГнРГ (диферелин, бусерелин)

- ↑ ЛГ в 2-4 раза – препубертатный тип секреции,
- ↑ ↑ ЛГ в 8-10 раз – пубертатный (ЛГ 10Ме/л и больше)

Динамика секреции ЛГ в ответ на пробу с ГнРГ у здоровых девочек и при различных формах ППС



Дополнительная диагностика при изолированном телархе

- УЗИ щитовидной железы
- УЗИ молочных желёз
- Гормоны крови (ТТГ, ПРЛ, свободного T_4 , свободного T_3 , антитела к ТПО)
- Отличительная особенность пробы с ГнРГ (преимущественное повышение секреторного ответа ФСГ)

Дополнительная диагностика при изолированном пубархе

- УЗИ яичников, надпочечников, по показаниям МРТ надпочечников
- Динамическое определение суточного ритма гормонов крови (ДГАС, 17ОНР, андростендион, тестостерон, кортизол)
- Проведение диагностических проб с глюкокортикоидами

Изолированное пубархе при сочетании с маскулинизацией НПО

- Гормоны крови ДГА, ДГАС, 17 ОНР, Т, кортизол
- Измерение АД
- Определение электролитов в сыворотке крови (Na, Cl, K)
- Генетическое консультирование с определением (полового хроматина, кариотипа), HLA – типирование
- Проба с тетракозактидом (Синактен)

Гетеросексуальное ППР у девочек



Диагностические маркеры классических форм ВГКН

- ***Патогенетический маркер***

Базальный уровень 17-ОНР в сыворотке крови более чем в 10 раз превышает нормативные для возраста ребенка показатели

- ***Генетический маркер***

мутации гена CYP21 (делеция, конверсия гена на псевдоген, нарушения сплайсинга, точечные мутации)

Диагностические маркеры неклассической формы заболевания

- **Патогенетический маркер**
 - базальный уровень 17-ОНР в сыворотке крови **>7 нмоль/л**
 - стимулированный уровень 17-ОНР в сыворотке крови **> 51 нмоль/л**
- **Генетический маркер**
 - точечные мутации гена CYP 21

Диагностические пробы с глюкокортикоидами

- **«Ночной тест»:**

- в 23.00 однократно приём преднизолона (дети до 5 лет 10мг/кг, 5-8 лет 15 мг/кг), утром в 8.00 забор крови для определения содержания гормонов (Т, ДГАС, 17-ОНР, кортизол)

- **«Малый» тест Лидлла:**

- в 8.00 забор крови (кортизол, ДГАС, 17-ОНР), дексаметазон –по 0,5 мг через 6 часов в течение 2 дней, на 3 день утром в 8.00 забор крови для определения содержания (кортизол, 17-ОНР, ДГАС)

ПРОБА С СИНАКТЕНОМ (АКТГ)

$$Д = [0,052 \cdot (17\text{-ОП}_2)] + [0,005 \cdot (К_1) : (17\text{-ОП}_1)] - [0,018 \cdot (К_2) : (17\text{-ОП}_2)],$$

где Д – индекс дискриминации,

$К_1$ и 17-ОП_1 – исходные уровни кортизола и $17\text{-ОН-прогестерона}$,

$К_2$ и 17-ОП_2 – уровни гормонов через 9 часов после введения тетракозаксида.

Этот рассчитанный по формуле показатель отражает преобладание выработки $17\text{-ОН-прогестерона}$ (предшественника) над кортизолом (конечным продуктом) в условиях стимуляционной пробы при индексе дискриминации, превышающим 0,069.

ПРОБА С СИНАКТЕНОМ (АКТГ)

- Исходно (8.00-9.00) – гормоны крови: кортизол, 17-ОНР
- Синактен-депо – 36 мкг/кг (но не более 1000 мкг) подкожно
- Контрольный забор крови через 9 часов, определение уровня гормонов: кортизол, 17 - ОНР
- Подсчёт коэффициента дискриминации (**Д**)

Диагностика при изолированном менархе

- Вагиноскопия
- Гомоны крови (эстрадиол, ЛГ, ФСГ)
- Определение онкомаркёров СА-125, РЭА
- Исключение гормонально активных опухолей яичников (↑↑↑ эстрадиол, содержание ЛГ, ФСГ – соответствует нормативам либо понижено)

Принципы терапии ГТ-зависимых форм ППС

- Достижение регресса вторичных половых признаков с подавлением функции яичников и обязательной последующей нормализацией психологического статуса ребёнка
- Подавление ускоренных темпов костного созревания

Терапия ППС

- Оперативное лечение (опухоли яичников, надпочечников, интракраниальные (кроме гамартомы), персистирующие более 3 месяцев кисты яичников диаметром более 3- 4 см)
- Агонисты ГнРГ (диферелин) (при динамическом прогрессировании костного возраста, начало терапии не позднее 11,5 лет, т.е. до начала периода физиологического пубертата)
- Альтернативное лечение (ципротерона ацетат, медроксипрогестерона ацетата, даназол)

Изолированное телархе

(основные принципы ведения)

- Динамическое наблюдение 1 раз в 4-6 месяцев
- Особенности питания (исключить из рациона мясо бройлерной птицы, молоко недавно отелившихся коров и коз)
- Обязательный отвод от прививок и ограничение активной инсоляции

Терапия ППС (продолжение)

Синдром Мак-Кьюн-Олбрайта-Брайцева

- ингибиторы ароматазы (тестолактон)
- Агонисты ЛГ-РГ (при трансформации в полную форму ППР)
- Селективные ингибиторы эстрогеновых рецепторов (SERM) – тамоксифен, ралоксифен

Синдром Ван-Вика-Громбаха

- заместительная терапия тиреодными гормонами 10-15 мкг/кг/сут, динамический контроль (ТТГ, св. Т4) через 2-3 недели, затем 1 раз в 2-3 месяца

Принципы терапии классических форм ВГКН

- Заместительная глюкокортикоидная терапия
- Заместительная минералокортикоидная терапия (при симптомах потери соли)
- Профилактика острой надпочечниковой недостаточности
- Терапия агонистами ГнРГ
- Феминизирующая пластика

Цель лечения ВГКН

**Подавление избыточной секреции
адпочечниковых андрогенов**

Реализация

**Назначение глюкокортикоидов в дозе,
подавляющей секрецию АКТГ** (расчет дозы по
эквиваленту гидрокортизона: $15-20\text{мг/м}^2$)

Выбор тактики

**Избегать применение препаратов с
длительным сроком действия** (преднизолон,
дексаметазон)

Осложнения

Подавление роста (Доза гидрокортизона $> 25\text{мг/м}^2$
обуславливает выраженную задержку роста)

Феминизирующая пластика наружных гениталий

Показания:

- **Наличие симптомов внутриутробной вирилизации у девочки**

Условия производства операции:

- **На 1-году жизни**
- **Не ранее чем через 6 месяцев от старта глюкокортикоидной терапии**
- **На фоне парентерального введения глюкокортикоидов-100мг/кв.м**

Принципы профилактики острой надпочечниковой недостаточности

- Повышение дозы глюкокортикоидов в 1,5-2 раза на фоне острых заболеваний и стрессов легкой и умеренной степени выраженности
- Повышение дозы и переход на парентеральное введение глюкокортикоидов не менее чем в 3-5 раз на фоне тяжелых травм, оперативных вмешательств
- Обучение больных

Принципы заместительной глюкокортикоидной терапии при ВГКН

- **Препаратом выбора является
естественный глюкокортикоид -
кортеф**
- **Препараты глюкокортикоидов
назначаются пожизненно**

Лечение врожденной гиперплазии коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы)

Дети 1-2-го года жизни

- При вирильной форме
Кортеф 20мг/м^2 в сутки
в три приема
- При сольтеряющей
форме
Кортинеф $0,1-0,2\text{ мг}$
в сутки в два приема

Дети старше 2-х лет

- При вирильной форме
Кортеф 15мг/м^2 в
сутки
в три приема
- При сольтеряющей
форме
Кортинеф $0,05\text{мг}-0,15$

**При закрытых зонах роста
следует заменить кортеф
преднизолоном (4мг/м^2) или дексаметазоном ($0,3\text{мг/м}^2$)**

Принципы заместительной глюкокортикоидной терапии при ВГКН

**В целях имитации суточного ритма
секреции кортизола целесообразно
следующее распределение суточной
дозы:**

**рано утром - 50%,
обед - 25%,
рано вечером - 25%**

**3 часа - 30%,
6 часов -
30%,
12 часов -
25%,
17 часов - 15%**

Критерии адекватности заместительной глюкокортикоидной терапии

- Отсутствие жалоб и клинических симптомов, характерных для глюкокортикоидной недостаточности
- Нормативный уровень 17-гидроксипрогестерона
- Нормализация темпов роста и «костного» возраста
- Нормализация объема и размеров надпочечников
- Отсутствие прогрессирования симптомов андрогенизации

