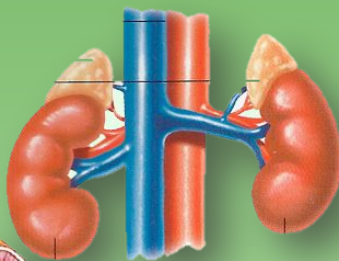


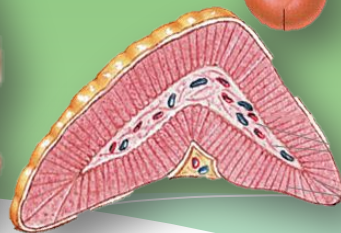
АО «Медицинский университет Астана»
Кафедра детских болезней

СРИ

Тема: « Врожденная дисфункция коры надпочечников»

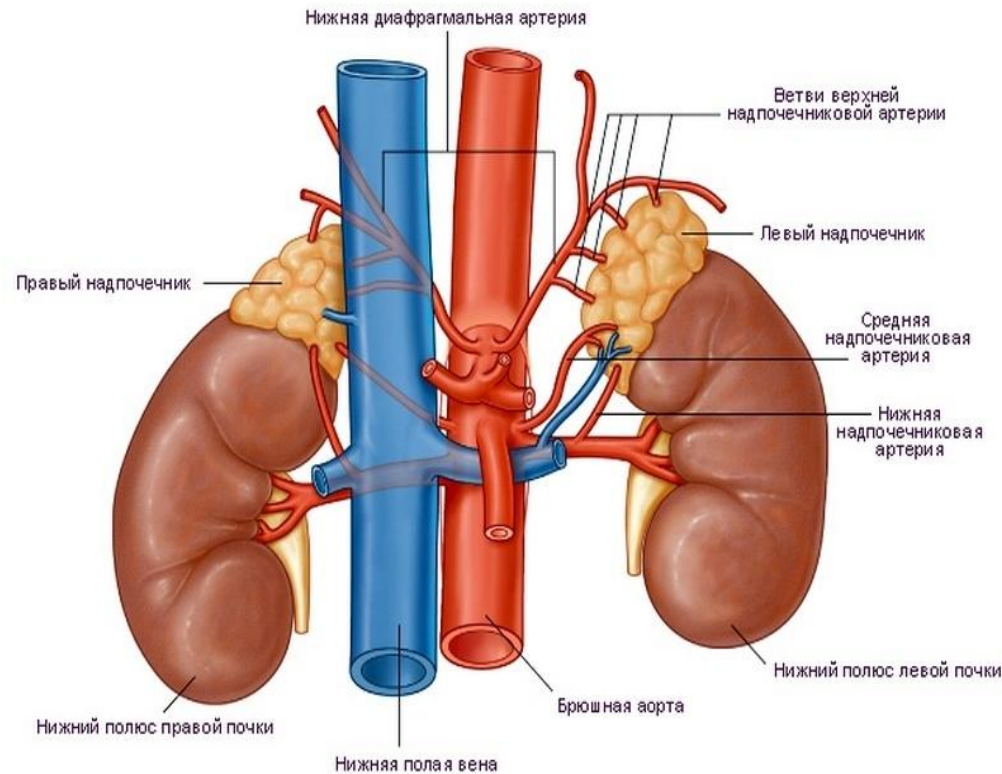


Выполнили: Мурзахметова А.
Катьетова А.
Группа: 683 ОМ



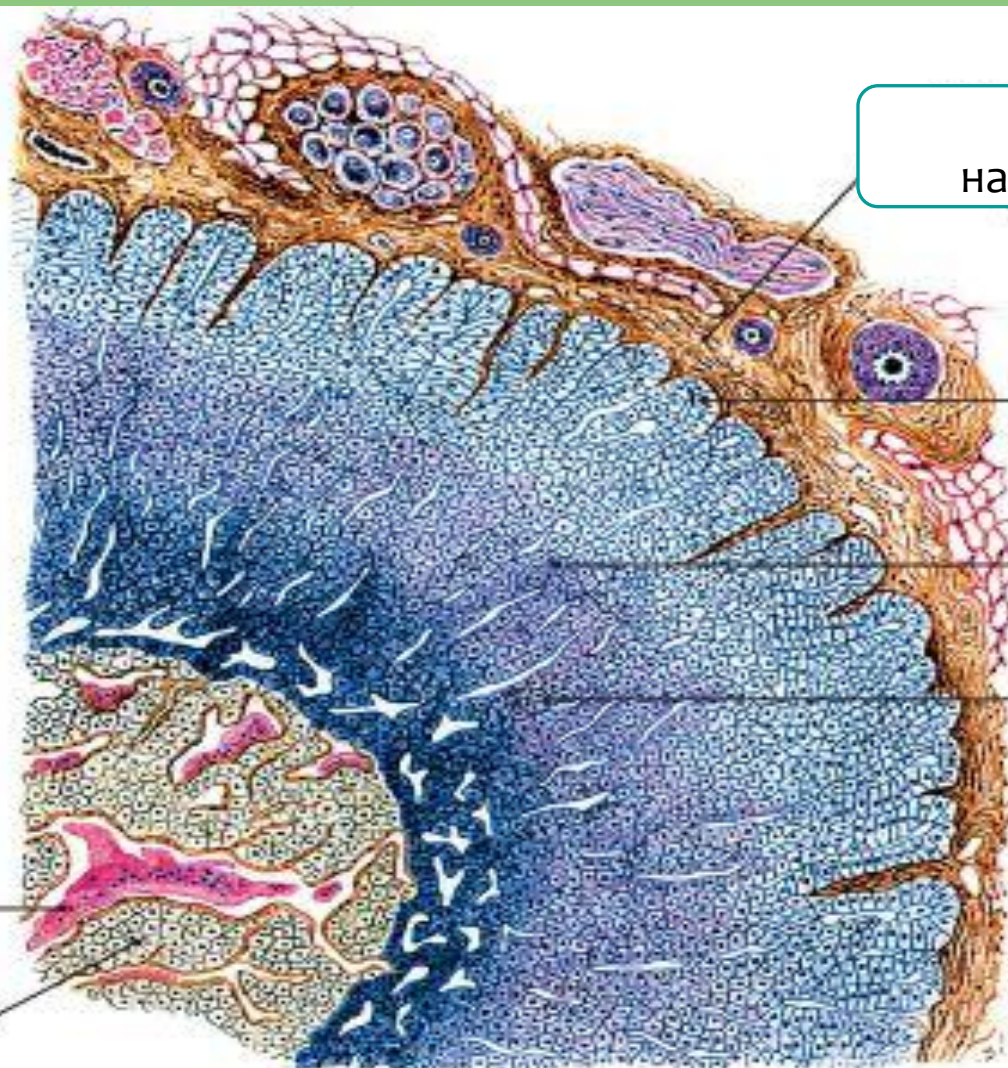
Астана – 2018 г.

Анатомо-морфология надпочечников



- **Закладка корковой части** появляется на 5-й неделе внутриутробного периода в виде утолщений целомического эпителия.
- С 10-й недели внутриутробного периода клеточный **состав первичной коры** постепенно замещается и дает начало **дефинитивной коре** надпочечников, окончательное формирование которой происходит в течение первого года жизни.
- **Мозговая часть надпочечников** закладывается у зародыша человека на 6-7-й неделе внутриутробного периода.

Анатомо-морфология надпочечников



Капсула
надпочечника

Клубочковая
зона

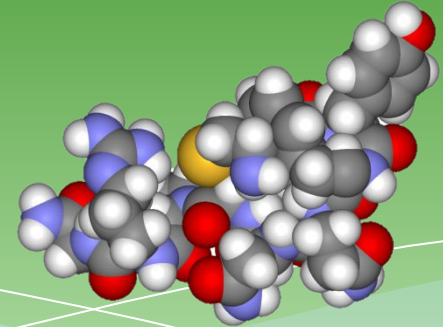
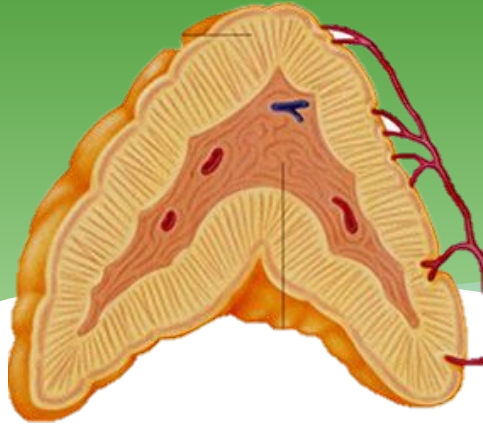
Пучковая зона

Сетчатая зона

Синусоидальный
сосуд

Мозговое
вещество

Гормоны



1) *глюкокортикоиды* (кортикостероиды, оказывающие влияние на обмен углеводов, белков, жиров и нуклеиновых кислот),

2) *минералокортикоиды* (кортикостероиды, оказывающие преимущественное влияние на обмен солей и воды)

3) *андрогены* (являются веществами — предшественниками эстрогенов).

Надпочечники

Гормоны клубочковой зоны:

Минералокортикоиды, основной представитель –
альдостерон:

- Усиливает реабсорбцию ионов Na^+ в почках.
- Усиливает выведение с мочой ионов K^+ .
- возрастает почечная реабсорбция воды.
- увеличивается секреция ионов H^+ в канальцевом аппарате почек

Его синтез регулируется

ренин-ангиотензин-альдостероновой системой

2) Кортикостерон

3) Дезоксикортикостерон

Надпочечники

Гормоны пучковой зоны:

Глюкокортикоиды

1) Влияют на все виды обмена веществ:

- На белковый обмен - стимулируются процессы распада белка (угнетение транспорта аминокислот из плазмы крови в клетки).
- На жировой обмен - усиливают мобилизацию жира из жировых депо и увеличивают концентрацию жирных кислот в плазме крови.
- На углеводный обмен - увеличение содержания глюкозы в плазме крови (стимулирующее действие на процессы глюконеогенеза)

2) Противовоспалительное действие:

- угнетают все стадии воспалительной реакции

3) Противоаллергическое действие

4) Подавление иммунитета

- снижением образования антител и процессов фагоцитоза

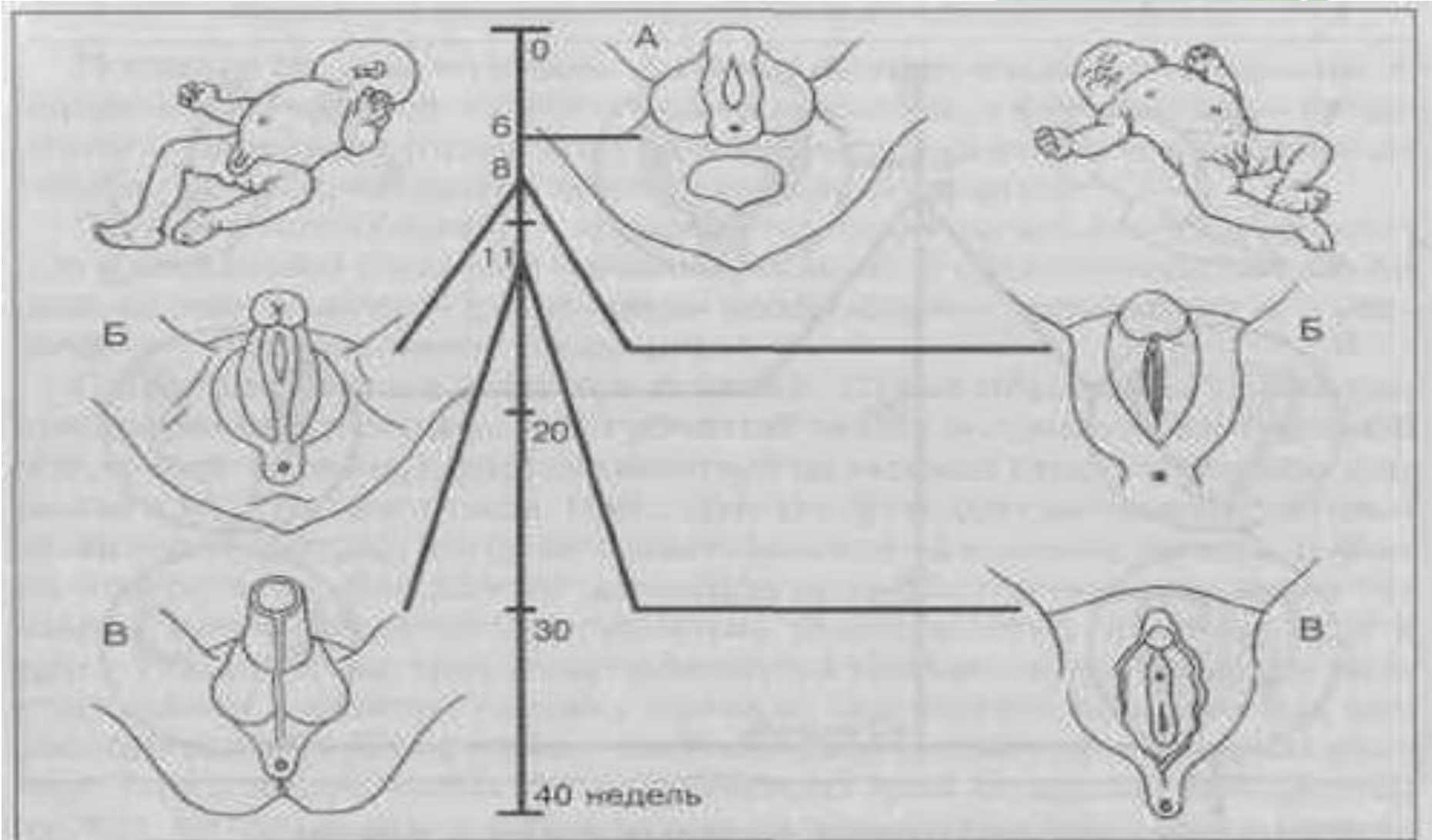
Производство глюкокортикоидов регулируется кортикотропином.

К глюкокортикоидам относятся: кортизол, кортикостерон

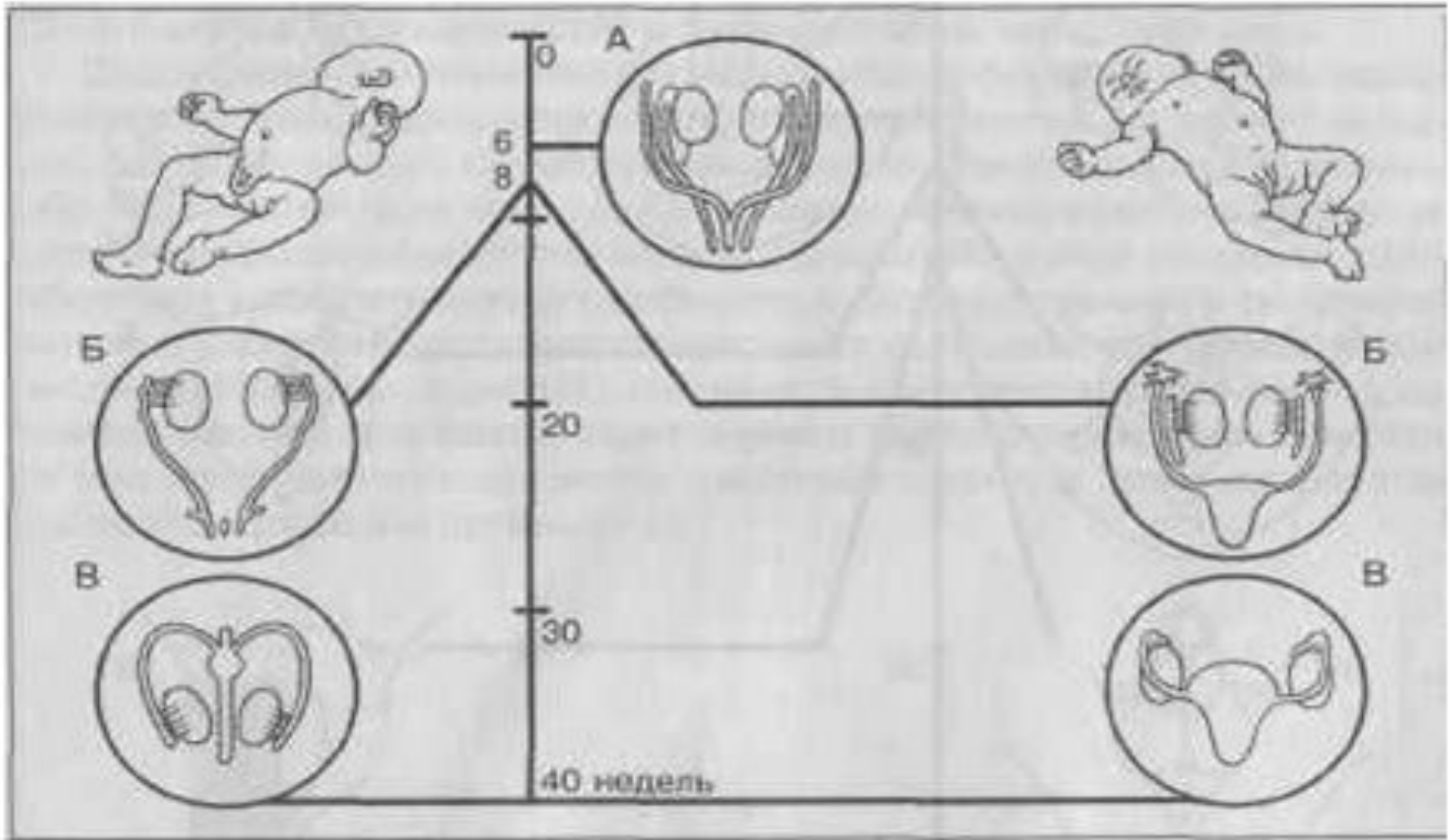
Гормоны сетчатой зоны

В сетчатой зоне производятся половые гормоны (андрогены), являющиеся веществами — предшественниками эстрогенов: предшественник андрогенов — дегидроэпиандростерон и слабый андроген — андростендион, а также небольшое количество тестостерона. Эти стероиды превращаются в более активные андрогены вне надпочечников и при определенной ферментной недостаточности стероидогенеза оказываются патологическим источником андрогенов. Данные половые гормоны активны до полового созревания и после созревания половых желёз; в том числе они влияют на развитие вторичных половых признаков.

Развитие половых органов по мужскому и женскому типам



Развитие половых органов по мужскому и женскому типам



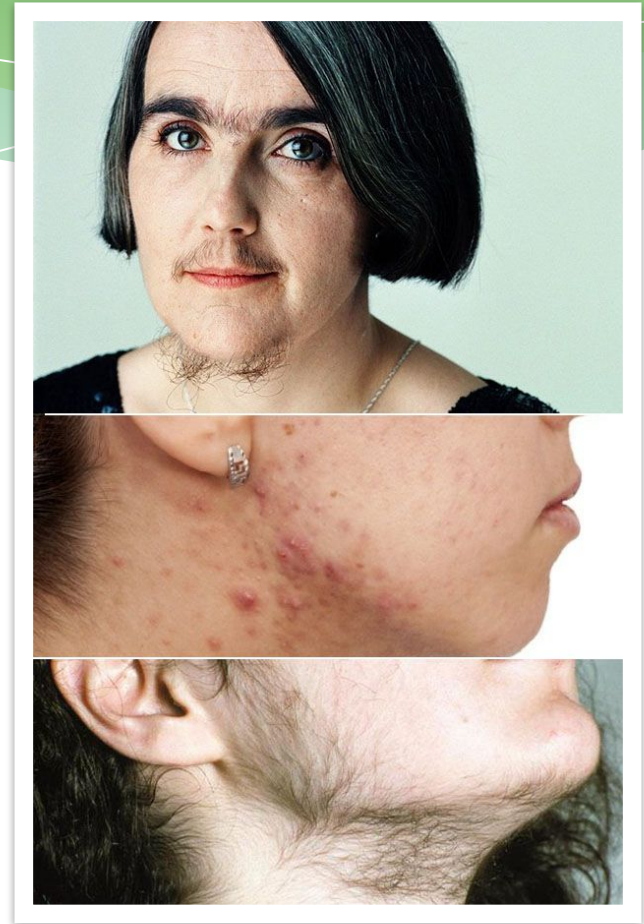
Гормоны мозгового вещества надпочечников (катехоламины):

- 1) **Адреналин** (повышает систолическое давление, усиливает сокращения сердца, расширяет сосуды скелетных мышц, расслабляет гладкую мускулатуру бронхов; вместе с кортикостероидами он способствует теплообразованию в организме);
- 2) **Норадреналин** (повышает диастолическое АД, расширяет венечные артерии сердца, уменьшает частоту сердечных сокращений)
- 3) **Дофамин**

Клетки мозгового слоя вырабатывают также пептиды, выполняющие регуляторную функцию в центральной нервной системе и желудочно-кишечном тракте.

Определение

АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ (врожденная дисфункция коры надпочечников, врожденная гиперплазия коры надпочечников) - группа наследственных болезней, в основе которых лежит недостаточность ферментов на различных уровнях синтеза стероидных гормонов коры надпочечников - кортизола и альдостерона.



Классификация

1. Дефицит 21-гидроксилазы:

- сольтеряющая
- вирильная
- стертая (неклассическая) формы

2. Дефицит 11 бета-гидроксилазы - гипертоническая форма

3. Дефицит 3 бета-ол-дегидрогеназы

4. Дефицит 17 альфа-гидроксилазы

5. Дефицит десмолазы (липоидная гиперплазия)

Актуальность

Тип наследования аутомно-рецессивный.

Частота 1:5000-1 :6500, частота гетерозиготного носительства 1:20-50 человек.

Распространенность адреногенитального синдрома значительно варьирует среди разных национальностей. Среди представителей рас распространенность классических вариантов (сольтеряющий и простой вирильный) дефицита 21-гидроксилазы составляет:

Европеец



1 на 14000 новорожденных

Евреи Ашкенази



до 19 %

Эскимосы



1 на 282 новорожденных.

Этиология

- наличие патологии у родителя;
- родители – носители гена, провоцирующего дефект транспортных белков.

Если в паре у обоих родителей имеется такой ген, то риск проявления заболевания будет в 25% случаев.



Патогенез

дефицит 20-22-
десмолазы

дефицит 3-
бета-ол-
дегидрогеназы

дефицит или
недостаточность
21-гидроксилазы

дефицит 11-
бета-
гидроксилазы

дефицит 18- и
17-альфа-
гидроксилаз

Снижение продукции кортизола и
альдостерона, половые гормоны
в норме

Надпочечниковая
недостаточность

Увеличение продукции АКТГ гипофизом

Гиперплазия надпочечников, гиперандрогения

Вирилизация

Формы заболевания

- - сольтеряющая форма;
- - простая вирильная форма;
- - неклассическая форма.

Клиника

Больные с адреногенитальным синдромом при рождении обычно отличаются большой массой и длиной тела, однако уже в 11 — 12 лет костные зоны роста у таких детей закрываются, и больные остаются низкорослыми с утрированно мужским типом фигуры:

плечи значительно шире таза, туловище крупное, конечности короткие.

Рано, иногда уже в период с 3 до 7 лет, у девочек обнаруживаются признаки вирилизации: понижается голос, на лице и теле появляются волосы, растущие по мужскому типу; у мальчиков с адреногенитальным синдромом в этом возрасте отмечают так называемое ложное раннее половое созревание.

Иногда у больных бывают периоды резкого повышения температуры тела, что объясняют выбросом в кровь избыточного количества одного из надпочечниковых андрогенов — этиохоланолона.



Рисунок 2. Больная 14 лет. Вирильный синдром:
а – гиперандрогения; б – гиперандрогения



Клиника



В 8-10 лет у девочек появляются стержневые волосы на лице. Анаболическое действие андрогенов стимулирует развитие мышечной и костной ткани, телосложение приобретает мужской тип.

К 10-12 годам длина тела достигает 150-155 см, происходит окостенение зон роста костей. Костный возраст в это время соответствует 20 годам. "Маленькие Геркулесы".

В 16 лет полностью исчезает поперечная исчерченность в области слияния эпифизов лучевой и локтевой костей, что свидетельствует о зрелости костной ткани и соответствует возрасту старше 23 лет. Телосложение диспластическое: широкие плечи, узкий таз, короткие конечности, трубчатые кости значительно массивнее, чем у взрослых женщин.

С 5-6 лет на коже лица и спины появляются acne vulgaris. Преждевременное половое созревание начинается рано (3-5 лет). Рано появляется оволосение на лобке - с 2-5 лет. Ближе к пубертату появляется гирсутизм (усы, борода, бакенбарды), увеличивается клитор, понижается тембр голоса (гипертрофия голосовых связок), увеличивается перстневидный хрящ. молочные железы отсутствуют.

Клиника



Рисунок 2. Больная 14 лет. Вирильный синдром:
а - гиперандрогения; б - гиперандрогения

Вирильная форма связана с частичной недостаточностью 21-гидроксилазы (превращение 17-ОН-прогестерона в кортизол)

Как правило, при этом наблюдается компенсация функции коры надпочечников в результате повышенной секреции АКТГ, то есть уровень кортизола определяется на нижней границе нормы. Компенсаторное выделение АКТГ приводит к образованию значительного количества андрогенов, прогестерона, 17-гидроксипрогестерона, которые угнетают сользадерживающую активность на уровне канальцев почек, что ведет к значительному увеличению продукции альдостерона.

У девочек с вирильной формой с рождения имеются признаки ложного гермафродитизма. Клитор гипертрофирован, напоминает по строению половой член, имеющий единое мочепооловое отверстие — урогенитальный синус, открывающийся у корня клитора, мошонкообразные большие половые губы.

Клиника



У мальчиков с рождения отмечается увеличение полового члена, кожа мошонки морщинистая, выражена пигментация шва полового члена, кожи мошонки, передней линии живота, ареолы сосков.

В постнатальном периоде продолжается избыточная секреция андрогенов, усиливаются явления вирилизации. Дети быстрее растут, имеют развитую мускулатуру. Вначале больные обгоняют в росте сверстников, в дальнейшем же, после 9-10 лет, в связи с закрытием зон роста остаются низкорослыми. В возрасте 2–4 лет появляется преждевременное оволосение на лобке, подмышках, туловище, лице. У некоторых мальчиков значительно увеличивается половой член и появляются эрекции. Телосложение девочек мускулиного типа. В пубертатный период менструации не наступают, молочные железы не развиваются, так как повышенная секреция андрогенов надпочечниками по принципу обратной связи тормозит образование и выделение гонадотропинов. У мальчиков по этой причине угнетается развитие яичек — они остаются маленькими.

Клиника



При **сольтеряющей форме** дефицит 21-гидроксилазы более глубокий, дефицит 3бета-ол-дегидрогеназы (превращение прегненолона в прогестерон) поэтому наряду с дефицитом образования кортизола происходит резкое снижение биосинтеза альдостерона.

Если при вирильной форме потеря натрия, обусловленная избыточной продукцией прогестерона, 17-гидроксипрогестерона, компенсируется избыточной секрецией альдостерона, то при сольтеряющей форме снижено образование альдостерона. Результатом такого комбинированного действия является развитие клинической картины по типу острой надпочечниковой недостаточности.

Клиника



У новорожденных при этом синдроме резко выражены симптомы вирилизации, особенно у детей женского пола — полное заращение половой щели и появление мошоночноподобного образования.

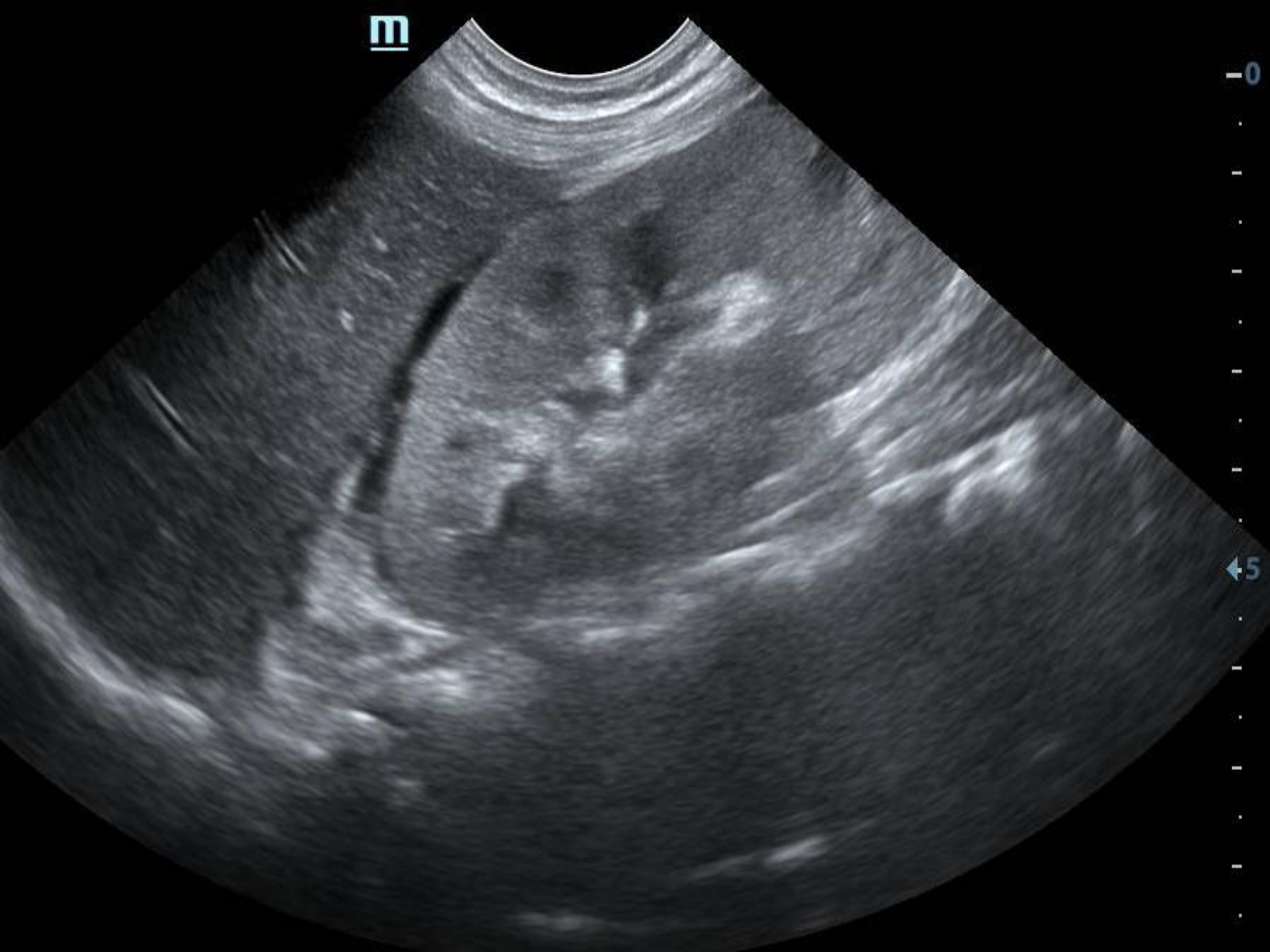
На 5–10-й день наступает быстрое ухудшение состояния, за счет срыгивания, упорной рвоты, потери веса, признаков экзикоза; характерно развитие коллаптоидных кризов с цианозом и бледностью, потливость, потеря сознания, иногда судороги. Характерна внезапность возникновения кризов, длительность которых может варьировать от нескольких минут до получаса. Необходимо отметить, что данные кризы, протекающие с недостаточностью кровообращения, могут приводить к гибели больного. В крови отмечается гиперкалиемия (может быть гипогликемия), метаболический ацидоз, снижается содержание натрия и хлора.

Гипертоническая форма дисфункции коры надпочечников, связанная с дефицитом 11 β -гидроксилазы (превращение дезоксикортикостерона в кортикостерон), встречается реже. В клинической картине, помимо признаков андрогенизации в раннем возрасте, характерно повышение артериального давления. При этой патологии отсутствует гиперплазия юкстагломерулярного аппарата почки и уровень ренина в плазме не повышен.

Диагностика

- 1) **Жалобы и анамнез, физикальное обследование**
- 2) **УЗИ, компьютерная томография.**
Надпочечники увеличены, сохраняют треугольную форму, что свидетельствует о гиперпластическом, а не опухолевом процессе. Размеры матки отстают от нормы.
- 3) **Повышенное содержание 17-КС в моче или тестостерона, ДЭА в крови, нормализующееся после дексаметазоновой пробы. Уровень ФСГ и ЛГ в первое десятилетие жизни при вирильной форме выше, чем у здоровых. Гонадотропная функция гипофиза активизируется раньше.**
- 4) **Результаты рентгенографии кистей рук (ускорение костного возраста) .**
- 4) **Биохимический анализ крови:** гиперкалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия (при сольтеряющей форме заболевания)





Диагностика

Основным маркером ВДКН, вызванной дефектом 21-гидроксилазы является предшественник кортизола — ***17-гидроксипрогестерон (17-ОНРg)***.

Норма 17-ОНРg в крови — до 6 нмоль/л.

Неонатальный скрининг. Он заключается во взятии проб крови из пятки новорожденного на **4-5 сутки** и определении основного маркера этой патологии

Если уровень **17-ОНРg более 30 нмоль/л**, то это подтверждает наличие дефицита фермента 21-гидроксилазы. У пациентов с классическими формами ВДКН уровень 17-ОНРg **больше 45 нмоль/л**.

Диагностика

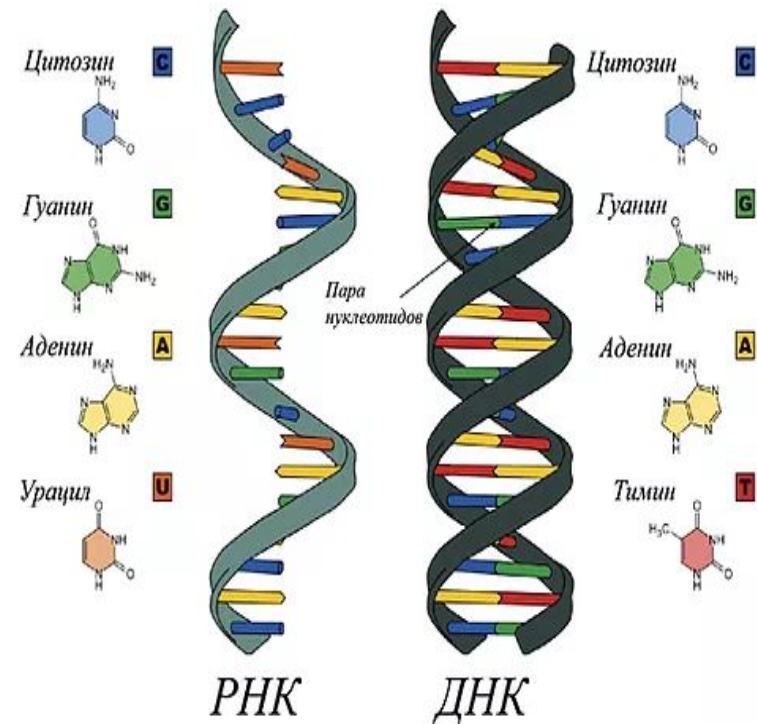
Если уровень 17-ОНРg имеет пограничное значение (6-30 нмоль/л), то рекомендуется проведение **24-часовой пробы с Синактеном (АКТГ)**.

Проводится проба следующим образом. После определения базального уровня 17-ОНРg вводится 1 мг синактена-депо в мышцу, затем повтор 17-ОНРg через 24 часа. Если уровень 17-ОНРg **не превышает 30 нмоль/л**, то этот **диагноз** может быть



Диагностика

Но в последнее время имеются некоторые проблемы с проведением пробы из-за отсутствия препарата, поэтому всем пациентам с сомнительными результатами проводят генетическое исследование на наличие мутаций в гене **CYP21**.



Дифференциальная диагностика с

- * надпочечниковой недостаточностью,
- * гермафродитизмом другого генеза
- * различными вариантами преждевременного полового созревания,
- * андрогенпродуцирующей опухолью надпочечников



Дифференциальная диагностика

- * **При андростероме** отмечаются быстро прогрессирующая вирилизация, значительное повышение экскреции 17-КС, не подавляемой дексаметазоном, односторонняя опухоль при супраренографии, компьютерной томографии и ангиографии. **Преждевременное половое созревание** гипоталамо-гипофизарного генеза или на почве опухоли шишковидной железы всегда истинное и изосексуального типа. **Синдром Штейна-Левенталя** не изменяет женского телосложения и на пневмогинекограмме находят поликистоз яичников.



Дифференциальная диагностика

- * **Солетеряющие формы** адреногенитального синдрома у детей раннего возраста дифференцируют с **пилороспазмом и пилоростенозом**. Однако при этих состояниях отмечается прямая связь рвоты с приемом пищи, запор, видимая перистальтика желудка после еды, задержка эвакуации пищи из желудка при рентгенологических исследованиях. Содержание гормонов не изменено. При адреногенитальном синдроме рвота беспорядочная, стул частый, жидкий, имеется гиперпигментация наружных половых органов и сосков молочных желез.

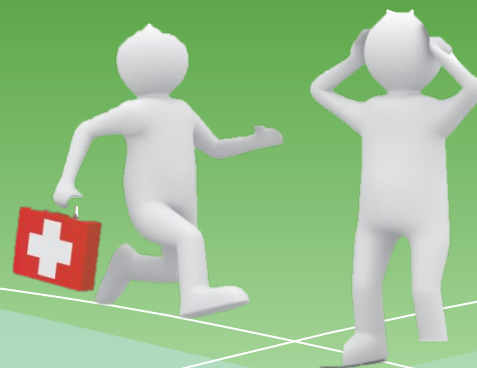


Дифференциальная диагностика

- * **Гипертензивные формы** адреногенитального синдрома следует дифференцировать с **другими гипертензивными состояниями**. Наибольшие трудности возникают при дифференциации адреногенитального синдрома с **гиперальдостеронизмом**, для которого характерна гипокалиемия и нет повышенной экскреции 17-КС, типичной для адреногенитального синдрома.



Лечение



- лечение данной патологии заключается в **пожизненном приеме препаратов**, т. к. дефект ферментов генетический и нет возможности на это повлиять.
- При сольтеряющей форме и простой вирильной форме с целью лечения надпочечниковой недостаточности детям назначается **гидрокортизон** в таблетках в суточной дозе **15-20 мг на квадратный метр** поверхности тела или же **преднизолон — 5 мг на квадратный метр** поверхности тела. Дозы разбиваются таким образом, чтобы был прием **1/3 утром, а 2/3 на ночь** для максимального подавления АКТГ.



Сольтертяющая форма:

Кроме терапии глюкокортикоидами, необходимо введение внутрь поваренной соли и минералокортикоидов (**флудрокортизон** в дозе 50-200 мг/сут.

либо таблетированный препарат **кортинеф (0,1 мг)**, который в 5–10 раз активнее).

Обязательный контроль за весом, артериальным давлением, калием, натрием, ЭКГ.

Гипертоническая форма:

При присоединении интеркуррентных заболеваний дозу глюкокортикоидов увеличивают в 1,5–2 раза.

В случае развития острого криза недостаточности коры надпочечников показано внутривенное капельное введение жидкости (физиологический раствор и 5%-ный раствор глюкозы 100-200 мл/кг массы тела в сутки) в 4 приема, **ДОКА** 2–3 мг/кг массы тела в сутки. В последующие дни доза глюкокортикоидов быстро снижается и больной переводится на пероральный прием преднизолона.





Лечение

- **хирургическое вмешательство** для пластики наружных половых органов при поздней диагностике
- Удаление нежелательных волос производится различными методами эпиляции.
- **Неклассическая форма** лечится, когда имеются выраженные клинические проявления в виде косметических дефектов (повышенного оволосения или акне), а также при снижении репродуктивной функции.
- При этой форме назначается 0,25-0,5 мг **дексаметазона** или 2,5-5 мг **преднизолона** на ночь для подавления продукции АКТГ гипофизом. Также акне и гирсутизм хорошо поддаются лечению у женщин с помощью антиандрогенов, таких как ципротерон, который входит в состав оральных контрацептивов, например, Диане-35.
- **Психотерапия.**
- Прогноз при своевременно начатом лечении относительно благоприятный.

Лечение



До операции



После операции

Профилактика - медико-генетическое консультирование.