МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

*Проф. д-р **М. Боянов**, дмн, гл. редактор*
*Проф. д-р **Цв. Танкова**, дмн, Доц. д-р **И. Цинликов**, дм*
*Доц. д-р **К. Тодорова**, дм*

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.
Endokr. zabol.

Год. XLVIII **2019** **Брой 1**

РЕФЕРАТИ

ВРОДЕНА НАДБЪБРЕЧНОКОРОВА ХИПЕРПЛАЗИЯ, ДЪЛЖАЩА СЕ НА 21-ХИДРОКСИЛАЗЕН ДЕФИЦИТ: ПРЕПОРЪКИ НА ЕНДОКРИННОТО ДРУЖЕСТВО (2018 Г.)

Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103(11):4043-4088.

Препоръките целят обновяване на вече публикуваните по темата от същото дружество през 2010 год.

Вродената надбъбречнокорова хиперплазия (ВНКХ) е автозомно-рецесивно заболяване, характеризиращо се с нарушен кортизолов синтез. Честотата му е 1:14 000 – 1:18 000. Много почесто се установява в малки, затворени общества (генетично изолирани общества). При 95% от случаите се касае за мутация в CYP21A2 гена, който кодира ензима 21-хидроксилаза (P450 c21). Ензимът конвертира 17-OH-прогестерон в 11-деоксикортизол и прогестерон в 11-деоксикортикостерон, а това са прекурсорите на кортизола и алдостерона. Блокирането на кортизоловия синтез води до повишаване на АКТХ, хипертрофия на надбъбречната кора и повишен синтез на кортизолови прекурсори и отклоняване в посока на по-голям синтез на полови стероидни хормони. Типичната проява на тежката вирилизираща проста (класическа) форма на ВНХК е абнормно сформиране на гениталиите на новородените момиченца, които наподобяват мъжки. В някои случаи липсата на палпируеми тестиси двустранно при привидно добре оформен полов член поражда съмнение относно пола на новороденото и налага търсене на ВНКХ. По принцип при момчетата ВНКХ може да се пропусне след раждането, защото външните гениталии изглеждат привидно добре оформени. В 75% от случаите на тежък ензимен дефицит липсва и синтез на алдостерон. Новородените губят сол, като е налице риск от потенциално фатален хиповолемичен шок. Разпознаването и на класическите форми е важно – оставени неразпознати и нелекувани, тези състояния водят до много бърз растеж, ранно затваряне на епифизарните фуги с краен нисък ръст, а при момичетата – тежка вири-

лизация. Освен класическата и сол-губещата форма на ВНКХ, дължаща се на 21-хидроксилазен дефицит, има и некласическа, лека, или късна форма, която се смята за много по-честа (1:500-1:1000) и обичайно е асимптомна, или се проявява с неспецифични признаци, свързани с лекото и непълно блокиране на кортизоловия синтез. При нея по правило няма риск от адисонова криза. Известни са около 300 мутации в CYP21A2. Освен това много пациенти са носители на повече от една мутация, на едния или и на двата алела. Това прави възможностите толкова много, че при генетичното консултиране трябва да се изследва задължително поне единият родител.

След въвеждането на универсалния скрининг на новородените с изследване на 17-ОН-прогестерон от периферна кръв върху филтърна хартия, се установява, че съотношението между двата пола е еднакво. Преди това се е смятало, че момичетата се засягат по-често от ВНКХ.

Новородени

Препоръка: Препоръчва се всички новородени да бъдат скринирани за вродена надбъбречнокорова хиперплазия, дължаща се на дефицит на ензима 21-хидроксилаза. При първото определяне на нивото на 17-ОН-прогестерон трябва да се ползват стандартизирани методи (за скрининг може да се използва и имуноаналитичен метод) и лабораторията да предостави референтни граници според гестационната възраст на новороденото (1,+++). Имуноанализите са източници на фалшивоположителни резултати и затова, ако първото измерване на 17-ОН-прогестерон показва високо ниво, при второто измерване се препоръчва използването на по-точни методи (течна хроматографска тандем мас спектрометрия, ТХ/ТМ). Този метод се предпочита пред генотипизирането (1,++).

Важно е клиничните лекари да разберат, че имуноанализите често водят до фалшивоположителни резултати поради кръстосана реактивност с ендогенни и екзогенни продукти. Ето защо препоръката е, при повишен 17-ОН-прогестерон, измерен с имуноаналитичен анализ, да се направи и стимулационен тест с косинтропин (Synacthen) за потвърждаване на диагнозата и едва тогава да се пристъпи към лечение с глюкокортикоиди. Ако лабо-

раторията използва ТХ/ТМ, измерването се смята за вярно и тази препоръка отпада.

Нивата на 17-ОН-прогестерон нормално са високи при раждането у здрави новородени и спадат след 48-ия час от раждането. Обратно, ако детето има ВНКХ, те се повишават с времето. Следователно скринингът трябва да се прави след втория ден от раждането на детето. По принцип средното ниво на 17-ОН-прогестерон е малко по-ниско при жени спрямо мъже и това слабо намалява чувствителността на скрининга при момичета. Това не е съществен проблем, защото при новородените момичета има обикновено повече насочващи клинични белези, което предизвиква назначаване на допълнителни изследвания.

При новородени, родени преждевременно, след протрахирано раждане или с инфекция, нивото на 17-ОН-прогестерон е повисоко, отколкото при родените на термин. Ето защо препоръката на Ендокринното дружество е да се използват референтни граници, съответни за гестационната възраст на новороденото, а не съответни на теглото му, както е било доскоро. Родените преждевременно е добре да бъдат изследвани повторно на 2-ра и 4-та седмица след раждането, за да се потвърди диагнозата или за да се постави при някое от повторните измервания.

Накрая, при преждевременно родени деца, може да има и функционален ензимен блок на няколко ензима от стероидогенезата, най-изразен към 29-та г.с., който се преодолява с израстването им. Тогава субстратите за кръстосана реактивност на имуноаналитичните методи са повече и дават повече фалшивоположителни резултати. Всички тези особености трябва да се имат предвид, когато се прави скрининг на новородени за ВНКХ.

За практиката – има още една причина за неточен резултат от скрининга за ВНКХ. Приложението на глюкокортикоиди на новороденото с цел стимулиране на съзряването на белия му дроб може да доведе до фалшивонегативен резултат от скрининга. Решението е просто да се изчака да отмине ефектът им и тогава да се направи тестът. Също полезно е да се знае, че около 40% от положителните резултати при първоначалния скрининг с имуноанализ, се оказват нормални при второ изследване с тандем мас спектометрия. Някои са опитвали да измерват съотношения между няколко стероидни прекурсора с цел повишаване на чувствителността на изследването – например сбор от нивата на 17-

ОН-прогестерон и андростендион, разделено на нивото на кортизола, всичко измерено с ТХ/ТМ. Това е правено в щата Минесота в продължение на три години, но не е повишило чувствителността на теста. По-практично се оказало да се извърши повторно измерване на 17-ОН-прогестерон, дори да е с имуноанализ.

За подобряване на чувствителността на скрининговото изследване в друг колектив са изследвали сбора от нивата на 17-ОН-прогестерон и 21-деоксикортизол, разделен на нивото на кортизола, всичко измерено с ТХ/ТМ. 21-деоксикортизолът се получава при 11-бета-хидроксилирането на 17-ОН-прогестерон и при ВНКХ е значително повишен. Освен това той по принцип не се секретира във високи количества при новороденото, дори ако е преждевременно родено. Това прави изследването толкова чувствително – с 0% фалшивоположителни резултати и 100% положителна предиктивна стойност. Друг метод с висока специфичност е измерването на уринните метаболити прегнантриол и 6-алфа-ОН-тетрахидрокортизон с газ хроматография или тандем мас спектометрия.

Пренатално лечение на ВНКХ

Препоръка. Клиничният лекар трябва да е добре запознат с факта, че пренаталното лечение на бременни с ВНКХ се счита за **експериментално** и следователно *членовете на Ендокринното дружество в САЩ не могат да дадат препоръка какво да бъде то (препоръка, базирана на добра клинична практика)*. Ако има риск плодът също да има ВНКХ, лечебният протокол, приложен при бременната, трябва да е утвърден в център, в който се проследяват много бременни жени с тази диагноза и има данни от резултатите, свързани с него, т.е. бременните и техните новородени да се проследяват след това (1,+++). Добре е в проучванията в тази насока да се има предвид **изследване на майчината кръв за ДНК от Y-хромозома, за да се изключат мъжките фетуси от потенциално ненужно лечение** *(препоръка, базирана на добра клинична практика)*.

Пренаталното лечение с дексаметазон има за цел да намали вирилизацията на женския плод, ако той е засегнат също от болестта, да намали необходимостта от реконструктивна хирургия и дистреса, свързан с раждането на дете с атипично развитие на половите органи. Пренаталното лечение не е уместно при плодове

от мъжки пол, но полът няма как да се уточни по-рано от 10-12-а г.с., когато се извършва хорионната биопсия (биопсия на хорионни въси от развиващата се плацента, при която се доказват хромозомни аномалии и генетични заболявания у фетуса; инвазивно изследване, носещо също някакъв риск от усложнения). Пренаталното лечение не намалява необходимостта от заместително лечение с глюкокортикоиди при плода с ВНКХ след раждането му, нито премахва необходимостта от редовното му проследяване, като се има предвид и рискът от животозастрашаваща сол-губеща криза, ако лечението бъде спряно. Има проучвания, според които пренаталното лечение с дексаметазон намалява андрогенизацията на мозъка на женския фетус, но подобни ефекти няма как да бъдат измерени, нито въпросът е проучен систематично.

Пренаталното лечение се предлага при жени, които вече са имали една бременност, родили са дете с ВНКХ и сега отново са бременни *от същия партньор*. Фетусът ще има риск 1:4 да има ВНКХ и 1:2 да е момиче, т.е. общо рискът фетусът да е момиче и да има ВНКХ е 1:8. Рискът женските гениталии да бъдат вирилизирани започва от 6-ата г.с. и точно тогава трябва да започне и лечението. Хорионната биопсия се прави през 10-12 г.с. и следователно от 6-ата до 10-12-ата седмица всички фетуси трябва да бъдат лекувани, макар лечението да е насочено само към една осма от тях (става дума за риск, не абсолютен брой). Ако се направи тест на майчината кръв и тя е положителна за ДНК от Y-хромозома, лечението се спира. (Тези тестове не са легализирани в много страни. Тяхната точност е близо 99% и могат да се прилагат след 7-а г.с.). След провеждане на този тест, ако се окаже, че плодът ще е женски, лечението продължава и вече е насочено към една четвърт от тях (риск).

За разлика от хидрокортизона и преднизолона, дексаметазонът преминава през плацентата, без да се инактивира от плацентарната 11-бета-хидроксистероиддехидрогеназа тип 2. Следователно ***всички*** протоколи за пренатално лечение на бременни с ВНКХ **използват дексаметазон**. Обичайните дози са 20 μg/kg (използва се теглото на бременната преди бременността) до максимална доза 1,5 mg дневно. Физиологично, при здрави бременни, кортизолът е нисък в ранна бременност и се повишава от 8-ата до 12-ата г.с., когато е времето на оформяне на външните полови органи. Феталният кортизол е само 10% от майчиния в средата на

бременността. След това нараства през трети триместър. Ако цялата доза от 20 μg/kg тегло дексаметазон преминава през плацентата, то тя превишава около 60 пъти типичната за средата на бременността концентрация на фетален кортизол. *Никое проучване досега не е оценило дали дозата дексаметозон трябва да се коригира през втори и трети триместър на бременността.*

Изходът от пренаталното лечение както за майката, така и за новороденото, е изследван в много малко плацебо-контролирани проучвания и следователно доказателства за *ефикасността на лечението* с дексаметазон на практика липсват или са много малко. В едно проучване 325 бременни с ВНКХ са лекувани с дексаметазон и новородените момиченца имат по-малко отклонения в развитието на външните полови органи (по скалата на Prader). В друго проучване са проследени 63 бременни с класическа ВНКХ, лекувани с дексаметазон. От новородените момичета 15 са с нормално полово развитие, 26 имат леки признаци на андрогенизация (степен по Prader 1 и 2), а 17 – тежка вирилизация (степени 3-5). В 10-годишно френско проучване са проследени 112 новородени момиченца на лекувани с дексаметазон майки с ВНКХ. От тях 14 имали 21-хидроксилазен дефицит и 3 – дефицит на 11-хидроксилазата. От тези 17 момичета 12 били с нормални гениталии при раждането, 3 имали умерена вирилизация и само 2, при които пренаталното лечение се е забавило, имали високостепенна вирилизация. Изводът на авторите е, че по-лошите резултати обикновено се дължат на липса на съучастие от страна на бременната или на много късното начало на лечението.

Безопасност за майката

Някои проучвания съобщават за по-голямо наддаване на тегло на бременните, поява на стрии, оток, гастроинтестинални оплаквания, промени в настроението. Честотата на гестационния диабет и на хипертонията нарастват минимално. **При някои жени се забелязват кушингоидни прояви.** Съответно, много бременни изказват мнение, че при следваща бременност не биха се съгласили да проведат отново това лечение. Като цяло то обаче се смята за безопасно за майката.

Безопасност за плода

Дексаметазонът е медикамент от категория „С“ и безопасността му при бременни не е добре проучена. Известна е неговата тера-

тогенност – при прилагане през първи триместър на бременността се повишава рискът за вродена аномалия на устната и небцето на плода („заешка устна“, „вълча уста“). При животински модели дексаметазонът, прилаган по време на бременност, води до следните рискове за плода – бъбречна дисгенезия, намален брой на панкреасните бета-клетки, нарушен глюкозен толеранс, повишена честота на артериалната хипертония. Има данни и за нарушено развитие на щитовидната жлеза. Трябва да се отбележи обаче, че едва наскоро е описан първият случай на новородено момиче с ВНКХ с вроден дефект на устната и небцето, след като майката е била лекувана с дексаметазон по време на бременността.

Теглото на новородените, получили лечение с дексаметазон, е малко по-ниско при раждането (с около 400 g). Известно е, че ниското телесно тегло при раждането е свързано с по-висок риск от развитие на захарен диабет тип 2, артериална хипертония и други заболявания като възрастен. Тези данни са познати от литературата и не касаят само ниското телесно тегло, причинено от приложение на глюкокортикоиди по време на бременността, а изобщо. Обсъжда се обаче, че не само ниското телесно тегло при раждането, а и самото хронично излагане на фетуса на високи концентрации дексаметазон може да е причина за неговото пренатално „препрограмиране“ и изява след години на всички тези хронични заболявания.

Влиянието на дексаметазона върху развитието на мозъчното вещество на фетуса е документирано in vitro и in vivo. Потиска се узряването на невроните в хипокампуса (при плъхове). При хора данните са непълни и разнопосочни. В малко шведско проучване се намира намалена работна памет при децата, лекувани пренатално. В друго проучване, проследяващо същите лекувани пренатално деца, се съобщава, че интелигентността и работната памет може да се засегнат слабо, но това се наблюдава само при момичетата, лекувани с дексаметазон, но не и при момчетата (**полово-специфични** неблагоприятни ефекти на дексаметазона върху феталния мозък). Момчетата пък имат по-слаба маскулинизация и по-неутрален тип поведение, което може да се отрази и на сексуалната им ориентация. Систематични обзори и метаанализи обаче не потвърждават горните твърдения.

Добре е известно, че при недоносени новородени се прилага дексаметазон или бетаметазон за стимулиране на съзряването

на феталния бял дроб. Дългосрочните ефекти от прилагането на глюкокортикоиди по този повод са добре документирани – промяна в хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос, промени в психиката, намалена памет, намален обем на хипокампуса, повишена честота на психопатологията и понижено качество на живот.

Дългосрочните ефекти върху плода са описани в епидемиологични проучвания – след прилагане на глюкокортикоиди антенатално за стимулиране на съзряването на феталния бял дроб се увеличава рискът за детето да отключи астма или алергия до 5-6-годишна възраст.

Може би най-съществено негативно влияние на синтетичните глюкокортикоиди, приложени пренатално, е, че изменят метилирането на ДНК. Така се засягат и следващите поколения, т.е. ефектите са дългосрочни. Както и самите автори отбелязват обаче, и силният стрес на майката по време на бременността може да доведе до същите последици. И накрая, метилирането на ДНК е доказано само при плъхове, но не и при хора.

След като изброяват всички тези факти и противоречиви данни, авторите на настоящите препоръки правят изводите, че **рисковете** при пренаталното лечение с **дексаметазон са повече от ползите**; че рискът 1:8 не си заслужава лечението, като се има предвид, че и единият фетус, към който то е насочено, няма да има неоспорима и дефинитивна полза от него; че да помогнеш на майката да роди дете с нормални полови органи не си заслужава риска и намаляването на нейния дистрес е по-малко важно от това да се избегнат дългосрочните ефекти и рискове, свързани с такова лечение.

Етичните въпроси, стоящи зад позицията на Ендокринното дружество, са много. Затова препоръките са написани премерено, а решението е оставено в ръцете на лекаря. Авторите предлагат, ако жена с ВНКХ смята да забременее чрез ин витро процедури, да заложи на предимплантационната генетична диагностика и да избере дали да бъде имплантиран ембрионът, или не. Тази алтернатива поражда други етични проблеми, а и също носи своите рискове.

Поставяне на диагноза ВНКХ

Препоръка. При позитивен скринингов тест на новороденото се препоръчва потвърдителен тест с косинтропин. При по-големи

деца и възрастни, при които има клинично съмнение за ВНХК, се препоръчва измерване на базален 17-ОН-прогестерон в 9 часа сутринта с течна хроматография-мас спектометрия (ТХ-МС/МС) (1,+++). Ако резултатът е граничен, се препоръчва да се направи пълен надбъбречнокоров профил (изследване на няколко крайни продукта на стероидогенезата), за да се прецизира точният ензимен дефект (1,+++). Стероидният профил се прави в хода на косинтропинов тест. Ако след него резултатите не са ясни, се препоръчва генетичен тест. Генетичен тест се препоръчва и ако косинтропиновият тест не може да се направи – например пациентът приема синтетични кортикостероиди. Генетичният тест намира място и при генетична консултация при планирана бременност (2,+++). Трябва да се изследва поне единият родител. Това се налага поради сложността на CYP21A2 локуса.

Технически бележки

При новородени положителният скрининг с имуноаналитичен метод (повишен 17-ОН-прогестерон) се последва от изследване на периферна кръв върху филтърна хартия и резултатът се анализира заедно с резултатите от биохимията. Ако резултатите са извън норма, се провежда косинтропинов тест с 0,25 mg косинтропин венозно (ако новороденото е с много ниско телесно тегло при раждането, дозата може да се намали на 0,125 mg, но референтните граници за 17-ОН-прогестерон и другите стероиди са валидни за дозата от 0,25 mg). Цели се максимална стимулация на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос и тук нискодозираният тест с 1 μg косинтропин не се препоръчва. На 0-ва и 60-а минута се вземат проби венозна кръв от новороденото за серумен кортизол и 17-ОН-прогестерон. Ако това е проблем (труден достъп), може да се вземат само пробите на 60-ата минута. В идеалния случай обаче на 60-ата минута трябва да се изследват освен кортизол и 17-ОН-прогестерон, също 11-деоксикортикостерон, 11-деоксикортизол, 17-ОН-прегненолон, ДХЕА и андростендион, като се използва ТХ-МС/МС анализ (прави се т.нар. стероиден профил след стимулация). Причината е, че 17-ОН-прогестеронът може да е повишен в хода на теста с косинтропин не само при 21-хидроксилазен дефицит, а и при дефицит на 11-бета-хидроксилаза, и много рядко – при дефицит на 3-бета-хидроксистероид дехидрогеназа или дефицит на P450 оксидоредуктаза. **Съотношението**

между стероидните хормони в хода на стимулацията с 0,25 mg косинтропин може да разграничи 21-хидроксилазния дефицит от 17-хидроксилазния дефицит например. В единични специализирани центрове се изследват и уринните фракции на тези хормони (използват се газ-хроматография/МС или ТХ-МС/МС). Уринният стероиден профил е алтернатива при невъзможност за вземане на кръв и има същата диагностична стойност. При дефицит на 21-хидроксилаза базалните нива на 21-деоксикортизол, андростендион и тестостерон също са повишени.

Тестът с косинтропин при новородени се прави поне 48 часа след раждането, за да се избегнат фалшивоположителни и фалшивоотрицателни резултати.

При деца и подрастващи с клиника на ВНХК за скрининг се ползва базалното ниво на 17-ОН-прогестерон, изследван преди 8 часа сутринта с ТХ-МС/МС. При менструиращи жени изследването се прави в самото начало на фоликуларната фаза.

Диагнозата ВНХК, дължаща се на 21-хидроксилазен дефицит, се поставя при базално ниво на 17-ОН-прогестерон > 30 nmol/l. При ниво на 17-ОН-прогестерон < 6 nmol/l, диагнозата се изключва. При попадане в „сивата зона“ между 6 и 30 nmol/l е показан тест с косинтропин. Ако в хода на теста на 60-ата минута 17-ОН-прогестерон е < 30 nmol/l, диагнозата се изключва. Ако е > 30 nmol/l, диагнозата се потвърждава.

При пациент на лечение със синтетични кортикостероиди тестът не може да се извърши и може да помогне генетичният тест. Хормоналната констелация много добре корелира с отделните генетични варианти, зад които стои обобщаващата диагноза ВНКХ. Ето защо авторите препоръчват генетичният тест да се запази само за специфични ситуации (планиране на бременност, лечение със синтетични кортикостероиди, непозволяващи косинтропинов тест и др.). Генетичните тестове са нужни при търсене на хетерозиготно носителство. Хетерозиготните носители на ген за ВНКХ не подлежат на лечение, но подлежат на генетично консултиране, когато решат да имат деца. **Хетерозиготните носители показват покачване на 17-ОН-прогестерон в хода на стимулационния тест със синактен, но част от здравите лица реагират по същия начин.**

Лечение на класическа ВНКХ

Препоръка. При подрастващи лечението да се провежда с хидрокортизон (1,+++). Не се препоръчва използването на дългодействащи синтетични кортикостероиди (1,+++). При новородени и в ранна детска възраст да се включи и лечение с флудрокортизон и суплементация със сол (1,+++), независимо че става дума за класическа, а не за сол-губеща форма. При завършили растежа си пациенти с класическа форма на ВНКХ могат да се дават дългодействащи кортикостероиди, със или без минералкортикоиди, в зависимост от индикациите (1,+++). При всички пациенти трябва да се следи за предозиране на кортикостероидите и за признаци на недостатъчно потискане на андрогенния излишък (1,+++). При всички с класическа форма на ВНКХ трябва да се следи и за признаци на минералкортикоиден дефицит или излишък (1,+++).

При правилно проведено лечение с глюкокортикоиди децата с ВНКХ израстват относително нормално, достигат нормален краен ръст, предпазени са от надбъбречни кризи и вирилизация. Изкуството е в постигането на баланс между недопускането на предозиране на глюкокортикоидите и недостатъчната им доза, непотискаща достатъчно андрогенния излишък.

При новородени клиницистът може да надхвърли препоръчваната доза глюкокортикоиди с цел по-бързо нормализиране на хормоналните нива, но щом се достигнат нормални нива, глюкокортикоидите бързо трябва да се намалят. Нужен е чест лабораторен контрол. Опитите да се нормализира напълно нивото на 17-ОН-прогестерон обикновено водят до свръхдозиране на глюкокортикоидите и кушингоидни прояви. При новородени с класическа ВНКХ е необходимо и лечение с минералкортикоиди, както и прием на солева добавка. Нуждата от сол при нормално растящи новородени е около 1 mmol/kg тегло на ден, колкото се доставя при кърменето. При сол-губеща форма на ВНКХ количеството, доставяно от кърмата, е недостатъчно и се налага даване на добавка на сол. Добавка на сол може да не се дава, ако се прилага достатъчно висока доза флудрокортизон. В този случай е много важно да се следи артериалното налягане на новороденото, защото високите дози флудрокортизон могат да причинят покачването му (бъбречните тубули на новородени не са достатъчно зрели и реабсорбцията на натрий е много променлива). Дозата на

флудрокортизона и на солната добавка се преценява по артериалното налягане, серумния натрий, серумния калий и плазмената ренинова активност (ПРА).

За практиката е важно, че известен **субклиничен дефицит на алдостерон има при всички форми на 21-хидроксилазен дефицит**, не само при сол-губещата форма, където той е клинично изявен. Това може да се оцени чрез измерване на съотношението алдостерон/плазмена ренинова активност. Съответно всички пациенти с класическа форма на ВНКХ ще имат нужда от лечение с флудрокортизон и добавка на сол от раждането. Така се поддържа еуволемия, намаляват се АДХ и АКТХ и има възможност за намаляване дозата на глюкокортикоида (ГК) и за осигуряване нормален линеен растеж на костите. По време на израстването поддържащата терапия е с хидрокортизон. Той има най-кратък полуживот и най-малко неблагоприятни ефекти върху растежа. Всички останали по-мощни синтетични глюкокортикоиди потискат нормалния растеж, например преднизолонът се смята за около 15 пъти по-потентен от хидрокортизона, а дексаметазонът е 70-80 пъти по-потентен от хидрокортизона. Таблетките хидрокортизон могат да се стрият с малко вода преди приема. Това е по-добре, отколкото да се дават течни препарати с хидрокортизон, защото не се постига задоволителен контрол на децата с ВНКХ поради неравномерното разпределение на активната съставка в тях. Данните от литературата са оскъдни, за да се препоръча точен режим или разпределение на дозата на хидрокортизон. В табл. 1 е показан най-честият режим при подрастващи пациенти.

Таблица 1. Поддържаща терапия при подрастващи с ВНКХ

Лекарства	Обща дневна доза	Разпределение
ГК: хидрокортизон	10-15 mg/m^2 на ден	3 пъти дневно
МК: флудрокортизон	0,05-0,2 mg на ден	1-2 пъти дневно
Добавка на сол	1-2 g на ден при новородени	Разпределен при всяко хранене

Когато дозата на глюкокортикоида надхвърли 20 mg/m^2 на ден при новородени или 15-17 mg/m^2 на ден при юноши, крайният ръст се намалява. Лечението може да се компрометира поради разлики в абсорбцията на хидрокортизон при отделните индивиди или разлики в полуживота му при лечение с различните пре-

парати в обращение. По време на пубертета клирънсът на кортизола е повишен и контролът на ВНКХ може да се влоши. Това се наблюдава и дори ако дозата на хидрокортизон е достатъчна и има добро съучастие на пациента в лечението. След завършване на растежа може да се премине към лечение с дългодействащ глюкокортикоид (табл. 2), въпреки че хидрокортизонът остава най-предпочитаното средство за лечение.

Таблица 2. Поддържаща терапия при възрастни, завършили растежа си

ГК	Обща дневна доза	Разпределение
Хидрокортизон	15-25 mg/ден	2-3 пъти
Преднизон	5-7,5 mg/ден	2
Преднизолон	4-6 mg/ден	2
Метилпреднизолон	4-6 mg/ден	2
Дексаметазон	0,25-0,5 mg/ден	1
Флудрокортизон	0,05-0,2 mg/ден	1-2

Няма рандомизирани клинични проучвания, които да оценяват различните терапевтични режими с дългодействащи глюкокортикоиди при възрастни с ВНКХ. Същото се отнася и за лечението с флудрокортизон. Знае се, че необходимостта от флудрокортизон намалява с възрастта. Освен това съдържанието на сол в храната по принцип е високо в повечето национални кухни. Все пак повечето възрастни пациенти с класическа ВНКХ ще имат полза от лечение с флудрокортизон, при условие че нямат артериална хипертония. Дали да продължи субституцията с флудрокортизон, се преценява при преминаването на пациента от проследяване от детски ендокринолог към специалист по ендокринология след 18-годишна възраст.

Контролът на хиперандрогенизма при жени налага добавяне на антагонист на андрогенния рецептор към терапията с глюкокортикоид и минералкортикоид. Оралните контрацептиви, съдържащи дроспиренон, ефективно намаляват надбъбречнокоровия и яйчниковия синтез на андрогени. Те нямат ефект върху РААС, калиемията, артериалното налягане и нивото на кортизола и се считат за допълваща терапия към лечението с глюкокортикоид и минералкортикоид. При некласическите, късни форми на ВНКХ някои жени могат да предпочетат да се лекуват само с орални

контрацептиви. Даването на спиронолактон с цел намаляване на андрогенния излишък е противопоказано при лечение на пациенти със сол-губеща форми на ВНКХ заради антагонизиращия му ефект спрямо РААС. Лечението на хирзутизма при жени с ВНКХ е разгледано по-подробно в препоръките на Ендокринното дружество за лечение на хирзутизма.

Дозиране при стресови състояния

Препоръка. При всички пациенти с ВНКХ, лекувани с глюкокортикоиди, се препоръчва удвояване на дозата им при ситуации на стрес: фебрилитет – температура над 38,5° С; гастроентерит, усложнен с дехидратация; голяма операция с нужда от прилагане на обща анестезия; голяма травма (1,+++). Не се препоръчва удвояване на дозата на глюкокортикоидите при ежедневен емоционален и психически стрес или при леко заболяване без фебрилитет; също дозата не трябва да се повишава преди обичайно физическо натоварване (1,++). Всички пациенти трябва да носят обозначителни знаци/документи, че имат надбъбречна недостатъчност; да бъдат обучени, как да предотвратят надбъбречна криза с удвояване на дозата на кортикостероида (но не и на минералкортикоида) при тежко заболяване и при нужда, за прилагане на ГК парентерално; пациентите трябва да бъдат снабдени с инжекционни глюкокортикоидни препарати за спешни нужди, които да бъдат винаги с тях; близките на пациентите също трябва да бъдат обучени (1,+++).

Пациентите с тежки форми на 21-хидроксилазен дефицит не могат да произвеждат достатъчно кортизол в условия на стрес. При фебрилни състояния, гастроентерит с дехидратация, голяма операция или травма дозата на ГК трябва да се удвои (табл. 3) и да се разпредели вече не на три приема, а на шест (при лечение с хидрокортизон). При здрави деца е измерено доколко се покачва кортизолът по време на малки операции, направени с обща анестезия, и се установява, че кортизолът не надвишава 276 nmol/l. Затова при по-малки операции може да се прецени според ситуацията нужно ли е увеличаване на дозата на кортикостероида.

Сред най-честите причини за отключване на надбъбречна криза са респираторните и гастроинтестиналните инфекции. Най-често са надбъбречните кризи през първите 4 години от живота,

като повечето са при сол-губещите форми на ВНКХ. Хипогликемията също е често усложнение през първите години от живота.

Таблица 3. Стресова доза на глюкокортикоидите при надбъбречна криза

Възраст на пациента	Първоначална парентерална доза хидрокортизон
Новородени и деца в предучилищна възраст	25 mg
Деца от 7 до 18 години	50 mg
Възрастни	100 mg

Бел.: На всеки 6 часа се добавя допълнително по ¼ от първоначалната доза парентерален хидрокортизон

Обичайната доза глюкокортикоиди се възстановява след овладяване на вметнатата инфекция/стреса, свързан с операцията. При малки деца при вметнати инфекции има риск от електролитен дисбаланс и хипогликемия. Те трябва да приемат повече бързи въглехидрати и много течности. Ако не толерират прием на течности и лекарства през устата, се вливат изотонични разтвори на физиологичен разтвор и се започва парентерален ГК. Около 27% от надбъбречните кризи са в детска възраст, с пик до около 4-годишна възраст, най-вече при сол-губещите форми (това са и формите с по-тежък ензимен дефицит), но също така 20% от кризите са при възрастни. Рискът от надбъбречна криза е доживотен и глюкокортикоид за парентерално приложение трябва да се носи винаги, за да е наличен в случай на тежка болест.

Проследяване на терапията

Препоръка. При новородени с ВНКХ на възраст < 18 месеца е необходим чест лекарски контрол. Най-интензивен трябва да е контролът през първите три месеца от живота, след това през 3 месеца; след 18-месечна възраст – на 4 месеца. Проследяват се скоростта на растежа, телесното тегло, кръвното налягане, прави се физикален преглед, измерват се биохимични и хормонални показатели, за да се прецени адекватността на лечението с глюкокортикоиди и минералкортикоиди (1,++). При деца под 2-годишна възраст се следи костната възраст всяка година (*препоръка на базата на опит*). При възрастни с ВНКХ проследяването е един път годишно – измерват се индекс на телесна маса, арте-

риално налягане, следи се за поява на кушингоидни признаци и се измерват биохимични и хормонални показатели (1,++). Измерването на хормоналните показатели трябва да става в подходящо време и да е съобразено с приеманите лекарства (1,++). При пациенти с ВНКХ, завършили растежа си, няма нужда от пълно потискане на АКТХ (1,+++).

През първата година от живота чувствителността към минералкортикоидите нараства постепенно. Затова може да е трудно да се определи точната доза на флудрокортизон, без тя да причини артериална хипертония при новороденото. В едно проучване повече от 50% от новородените са с повишено артериално налягане на фона на лечението с минералкортикоиди. Този риск може да се намали, ако плазмената ренинова активност се измерва достатъчно често и дозата на минералкортикоида (МК) се регулира спрямо нея.

Анамнезата трябва да включва на каква възраст се е появило пубисното окосмяване, имало ли е необяснимо бързо израстване на ръст, израстване на половия член, поява на миризма, характерна за възрастните (повишена секреция на потните жлези), имало ли е глад за сол и надбъбречни кризи. Физикалният преглед при децата трябва да оцени скоростта на израстване на височина, има ли ускорен растеж, признаци на вирилизация, напреднала костна възраст. Всичко това насочва към продължително лечение с твърде ниски дози глюкокортикоиди и минералкортикоиди. Обратно, ако лечението дълго време е предозирано, се забелязват наддаване на тегло или затлъстяване, повишено кръвно налягане, намалена растежна скорост. Ако костната възраст достигне твърде бързо очакваната за пубертета, трябва да се помисли за преждевременен пубертет с централен генезис (повишен гонадотропин рилийзинг хормон).

За практиката е важно, че обичайно се проследяват 17-ОН-прогестерон и андростендион, които са показателни за адекватността на кортикостероидната терапия. Стероидите в кръвта и слюнката се измерват с ТХ/ТМ, а в урината – с газ хроматография/мас-спектрометрия. Пълната супресия на 17-ОН-прогестерон не означава идеално титрирана доза, а е признак на предозиране на терапията. Нивото на 17-ОН-прогестерон трябва да се намали, не да се нормализира. При определянето на нивото на андростендион трябва да се използват възрастово-специфични и полово-специфични референтни граници. Измерването на АКТХ не

носи никаква информация при пациентите с ВНКХ. Обичайната хормонална констелация при добре лекуван пациент с ВНКХ включва леко повишени 17-ОН-прогестерон и андростендион (или на горна граница на нормата). Оценката на терапията трябва да се основава на цялостната клинична картина и оплакванията на пациента, а не само на базата на лабораторни показатели. Затова авторите на препоръките не дават прицелни нива за 17-ОН-прогестерон и другите стероидни прекурсори.

Остатък от надбъбречна тъкан се намира в тестисите при някои момчета, по-често след 10-годишна възраст. Редовното ултразвуково изследване на тестисите трябва да започне в юношеска възраст и да се прави веднъж годишно или на 1-2 години, а при оплаквания от страна на пациента – по-често. **Повишаването на дозата на глюкокортикоида може да помогне за изчезването на тази тъкан**, намерена достатъчно рано чрез редовен ултразвуков скрининг на тестисите; така тя не се уголемява с времето и няма да стане причина за инфертилитет.

При възрастните пациенти вниманието на лекаря се измества от костната възраст и правилния линеарен растеж към репродуктивните нужди на пациента и недопускането на хронични усложнения, свързани с лечението. Няма оптимален набор от лабораторни показатели, които да се следят, нито има ясно установени прицелни нива на обичайно измерваните показатели. Решението на лекаря относно дозата на ГК е базирано повече върху клиничната картина и физикалния преглед на пациента, отколкото върху конкретен показател. **При жените измерването на нивото на тестостерона и на андростендиона е добро**, но не и единствен **маркер за успеха от лечението**. При менструални нарушения и признаци на андрогенен излишък се назначават допълнителни изследвания. **Ако една жена с ВНКХ желае бременност, но не успява да забременее, дозата на прилагания ГК трябва да допринесе за постигане на прогестерон, измерен във фоликуларна фаза < 0,6 ng/ml (< 2 nmol/l), т.е. нужен е много по-стриктен контрол и най-вероятно ще се наложи включване на вечерна доза преднизолон.** При жени, които не желаят бременност, контролът може да е по-малко стриктен.

Дозата на прилагания **флудрокортизон**, със или без солна добавка, се оценява на базата на **кръвното налягане в изправено положение** (тест за постурална хипотония), на **серумния**

калий и плазмената ренинова активност, за която има възрастово-специфични референтни граници.

Таблица 4. Показатели, измервани при проследяване на лечението на пациенти с ВНКХ

Пациенти	Показател	Физиология	Цели и коментари
Всички възрасти	Плазмен ренин	Показва еуволемия	Да се поддържа нисък или нормален, освен при високо АН
	Калий	Доза на МК	Целта е да е нормален
	Натрий	Доза на ГК и МК	Целта е да е нормален
	Тестостерон	Дава представа общо за андрогените	Целта е да е нормален или почти нормален
	Андростендион	Предимно надбъбречен произход	Целта е да е нормален или почти нормален
	Секс хормон-свързващ глобулин	За изчисляване на свободен тестостерон	За изчисляване на бионаличен тестостерон
	17-ОН-прогестерон	Променливи нива	Нормални стойности = предозирано лечение с ГК
Мъже	Тестостерон	Произход от надбъбреците и от тестисите	Отклоненията в нивата му да се интерпретират в контекста на гонадотропините и нивото на андростендиона
	Гонадотропини	Статус на половата ос	Ниски нива на ЛХ и ФСХ = лош контрол на болестта
	Андростендион	Предимно от надбъбреците	Целта е < 0,5 х тестостерон
	Спермограма	фертилитет	Целта е да е нормална
Жени	Прогестерон, измерен във фоликуларна фаза	Предимно надбъбречен произход, когато е повишен	Целта е да е < 0,6 ng/ml (< 2 nmol/l) за жени, желаещи бременност

При мъже, желаещи да имат деца, се измерват и ЛХ, и ФСХ. Потиснатите гонадотропини означават инфертилитет. Повишеното ниво на ФСХ е показателно за тестикуларна увреда, дължаща се на остатък от надбъбречна тъкан в тестисите. Ако тъканта се разрасне много, може да се увредят и лайдиговите клетки, произвеждащи тестостерон (*тогава и ЛХ ще се повиши вторично*). В такъв случай сутрешният тестостерон (измерен на гладно) е нисък. **При еугонадни мъже със запазени репродуктивни възможности съотношението андростендион/тестостерон е < 0,5. Стойност на съотношението андростендион/тестостерон > 2 означава**

лош контрол на ВНКХ при мъжа, с много голяма фракция на тестостерона, идваща от надбъбрека. **Наличието или отсъствието на остатъчна надбъбречна тъкан в тестисите не корелира с контрола на заболяването и не може да се ползва като такъв индикатор.** Наличието на такава остатъчна тъкан в тестисите предсказва инфертилитет при мъжа. Тя обикновено е билатерално разположена, малка е и не се палпира, но много лесно се визуализира на ултразвук. Тази тъкан няма малигнен потенциал, но ако се уголеми и достигне по-значими размери, става причина за азоспермия и инфертилитет. Потискането на андрогените при недобър контрол на болестта също е причина за инфертилитет при мъжа. При съотношение алдостерон/тестостерон > 2 контролът е лош. При жените с ВНКХ, които искат да забременеят, дозата на ГК и МК трябва да се титрира така, че нивото на прогестерона във фоликуларна фаза да бъде < 2 nmol/l. Както и при жените без ВНКХ, трябва да се изключат други причини за инфертилитет като обструкция на фалопиевите тръби и ендометриоза. Остатъчната надбъбречна тъкан в яйчниците се среща значително по-рядко, отколкото при мъжете. В табл. 4 са изброени най-често проследяваните показатели при мъже и жени с ВНКХ.

Лечение на некласическа ВНКХ

Препоръка. При деца и юноши с некласическа форма на ВНКХ с необяснимо ранно начало на пубархе и бързо увеличаване на пубисното окосмяване или на костната възраст и при подрастващи с признаци на вирилизация, може да се започне лечение с ГК (2,++). Рисковете и ползите от такова лечение трябва да се обсъдят с родителите на детето. При индивиди с некласическа форма на ВНКХ, които нямат симптоми, според авторите не бива да се провежда лечение с ГК (1,+++). При пациенти с некласическа ВНКХ, които преди това са провеждали лечение, трябва да се даде възможността да се прекрати това лечение, щом крайният ръст е достигнат и растежът е завършен и ако пациентът е асимптомен (2,+++). При жени с некласическа ВНКХ, които имат значим хиперандрогенизъм или инфертилитет, се предлага започване на лечение с ГК (2,++). При повечето мъже с некласическа ВНКХ не се налага ежедневен прием на глюкокортикоиди (2,+). Изключенията са следните: инфертилитет, ектопична надбъбреч-

на тъкан в тестисите, надбъбречен тумор или фенотип, който е граничен между класическата и некласическата форма на ВНКХ. При некласическите форми на ВНКХ стресова доза на ГК се налага по време на операция, при голяма травма и по време на раждане само ако в хода на стимулация с косинтропин кортизолът не се повишава достатъчно (< 400-500 nmol/l). Също ако надбъбречните жлези са потиснати ятрогенно, се налага стресова доза (2,+).

Според мнението на експертите асимптомните пациенти с некласическа ВНКХ нямат нужда от лечение. Ако при дете с тази диагноза се забележи прекалено рано повишено окосмяване или повишена потна секреция, лечение се започва само ако и костната възраст е ускорена и нормалният растеж е застрашен. Ако има само преждевременно пубархе, но костната възраст е съответна за възрастта, лечението може да се спре и детето да остане под внимателно проследяване. **Така костната възраст е най-важният ориентир нужно ли е, или не лечение при некласическа ВНКХ преди завършване на растежа.** От друга страна, прекомерното излагане на рентгеново облъчване в детска възраст трябва да се избягва.

При подрастващи момичета в пубертетна възраст акнето и менструалните нарушения за около 3 месеца се повлияват от лечението с ГК. За хирзутизма е нужно повече време (дълъг цикъл на растеж на космения фоликул – вж. препоръките за справяне с хирзутизма на същата организация в предходни броеве на сп. „Ендокринни заболявания“). Особено трудно се повлиява хирзутизмът, ако се разчита само на монотерапия с ГК. Както при други състояния на хиперандрогенизъм и тук даването на орален контрацептив изглежда най-ефективната терапевтична опция. Когато подрастващото момиче или момче с некласическа форма на ВНКХ е лекувано през пубертета и почти е достигнало крайния очакван ръст, лечението с ГК може постепенно да се намали и да се спре.

Ако жена в репродуктивна възраст с некласическа ВНКХ забременее спонтанно, без да се е лекувала с глюкокортикоиди, тя не се нуждае от лечение и по време на бременността. Две ретроспективни проучвания на бременни жени с некласическа ВНКХ намират, че повечето бременности настъпват, преди да се постави диагнозата. В двете проучвания лечение с ГК е прилагано само за възстановяване на фертилитета съответно при 23 и 42% от жените. **Честотата на абортите** е по-висока при жените с

некласическа ВНКХ: 6%, ако фертилитетът е стимулиран с лечение с ГК, и **25%, ако не е прилаган ГК**. В трето проучване не се намира разлика в честотата на абортите между лекуваните и нелекуваните с ГК жени, но лекуваните с ГК забременяват по-бързо. Следователно **при жени с некласическа ВНКХ с намален фертилитет, лечението с ГК води до по-лесно забременяване и по-малко спонтанни аборти.**

Лечение на жени с класическа и некласическа ВНКХ по време на бременността

Препоръка. Жените с некласическа ВНКХ, които не могат да забременеят или са имали спонтанен аборт при предходните опити, трябва да се лекуват с ГК. Трябва да се ползва такъв синтетичен глюкокортикоид, **който не преминава** през плацентата (1,++). **При жени с класическа ВНКХ, когато забременеят, се продължава лечението с хидрокортизон/преднизолон и флудрокортизон, в същите дози отпреди забременяването, а впоследствие дозата трябва да се коригира при признаци на надбъбречна недостатъчност (1,++). През втория и третия триместър на бременността може да се наложи повишаване на дозата на ГК.** Стресови дози ГК се прилагат по време на самото раждане. **При жени с класическа ВНКХ, които се опитват да забременеят или са бременни**, Ендокринното дружество е **против лечението с ГК, които преминават през плацентата, какъвто е дексаметазонът** (1,++). Във всички случаи такива пациенти трябва да се лекуват и проследяват от ендокринолог, който има опит в лечението на ВНКХ, с участието на акушер-гинеколог.

И кортизолът, и андрогените се повишват в хода на една нормална бременност. Това се дължи на повишаването на секс хормон-свързващия глобулин. В плацентата ензимът ароматаза предпазва развиващия се фетус от вирилизиращото действие на майчините андрогени. Майчиният 17-ОН-прогестерон също се повишава при нормална бременност при здрави жени. Следователно той не може да се използва като ориентир при титриране на дозата на ГК. През бременността нивото на прогестерона силно нараства, като в такива високи концентрации прогестеронът се съревновава за свързване с минералкортикоидния рецептор. На теория това означава, че дозата на флудрокортизона трябва да

се повишава в хода на бременността. Дали на практика е така, не е проучвано досега.

При бременни с ВНКХ не бива да се ползват глюкокортикоиди, които не се инактивират от плацентарната 11-бета-хидроксистероид дехидрогеназа тип 2, какъвто е дексаметазонът. Каква трябва да бъде дозата на използвания КС, не е добре проучено. Признаците на надбъбречна недостатъчност като ортостатична хипотония и отпадналост могат да означават недостатъчност на дозата КС, но това не са специфични за ВНКХ симптоми и се наблюдават и при нормално протичаща бременност при здрави жени. Все пак дозата на ГК и/или на МК трябва да се повиши, ако се появят такива симптоми, особено ако не са преходни. **Обикновено дозата на кортикостероида се повишава с 20 до 40% от 24-ата г.с. нататък.** По време на самото раждане се прилагат високи дози кортикостероиди, както при голяма операция, но липсват проучвания каква е оптималната доза при раждане. Жените с ВНКХ са с по-висок риск от развитие на гестационен диабет и лекарят трябва да прецени кога и колко често да провежда тестове в тази насока.

Жените с ВНКХ обикновено раждат с цезарово сечение, защото при повечето жени с класическа форма на 21-хидроксилазен дефицит са правени различни реконструктивни операции на външните полови органи, непозволяващи безпроблемно нормално раждане. Също често се наблюдава диспропорция между размера на таза на жената и диаметъра на главата на плода, което е основание за пристъпване към оперативно родоразрешение. Ако бременната има класическа ВНКХ, без солева загуба, може да се обсъди и нормално раждане. По литературни данни към такова пристъпват между 16 и 42% от жените с ВНКХ, като почти 100% от тях са били с не солгубещ фенотип на ВНКХ.

За авторите на тези препоръки е трудно да дадат твърди насоки **какво да се прави при жени с некласическа, късна форма на ВНХК**. Дали е необходимо да се провежда лечение с ГК, преди да забременеят, за индуциране на фертилитета и намаляване на риска от аборти? Дали лечението трябва да продължи и по време на самата бременност? Това са важни въпроси от гледна точка на практиката. Данните от литературата са оскъдни, **но изглежда, ползите от ГК са по-големи от вредите, ако жената не може да забременее и ако вече е имала един аборт. Същите жени вероятно ще имат полза от продължаване на това ле-**

чение през цялата бременност. Накрая, стрес-доза ГК ще се приложи на тези, при които базалният кортизол не се покачва достатъчно в хода на теста със синктен или пък към края на бременността се дава толкова висока доза ГК, че надбъбречните жлези на майката са ятрогенно потиснати. *От практическа гледна точка възниква въпросът как ще се проведе тест със синактен, без да се спира ГК лечение? Дори ако използваният ГК не е дексаметазон, което е една от новостите в поведението при бременни жени с ВНКХ, появяваща се за първи път именно в настоящите препоръки, то и на фона на преднизолон имуноаналитичните методи няма да уловят коректно базалния кортизол. Освен това по време на бременност кортизол-свързващият глобулин е висок, още една пречка за правилното интерпретиране на резултатите за базалния кортизол.*

Що се отнася до мъжете с некласическа форма на ВНКХ, при тях остатъчна надбъбречна тъкан в тестисите се намира много рядко. Следователно не се препоръчва да се прилагат профилактично ГК, с цел да не се развие такава тъкан.

При асимптомни пациенти не се налага лечение с ГК. Рискът от надбъбречна криза при некласическа форма на ВНКХ е приблизително нулев, така че дори при по-сериозен стрес като вметнати инфекции, не се налага даване на стресова доза ГК, освен ако в хода на теста със синактен базалният кортизол не се повиши с по-малко от 400-500 nmol/l до 60-ата минута.

Съществува популация пациенти, към които фенотипното представяне и лабораторните резултати насочват към гранична форма между класическа и некласическа ВНКХ. При тях може да е полезно даването на ниска доза хидрокортизон.

Дългосрочно лечение на пациентите с ВНКХ

Преминаване от детски ендокринолог към ендокринолог за лица > 18-годишна възраст

Препоръка. Смяната на проследяващия лекар трябва да започне няколко години преди навършване на 18-годишна възраст (2,+) и да се провеждат съвместни консултации, включващи педиатър, лекар по репродуктивна медицина/генетичен консултант, уролог и ендокринолог. При момичетата се прави гинекологичен преглед, при който се документира дали половите органи са

нормално представени и дали функционират нормално (липса на вагинална стеноза и менструални нарушения) (2,++).

Момичетата с вирилизираща форма на ВНКХ трябва да бъдат насочени към гинеколог или детски хирург с цел изследване на генитоуринарната система. То може да се направи със седация или под обща анестезия. Решава се има ли нужда от реконструктивна хирургия. Трябва да се обсъдят и въпроси, свързани с особеностите на половия акт, използването на контрацепция и необходимостта от генетично консултиране на партньорите при желание за бременност. След това преглед при гинеколог или детски хирург може да се наложи в следните случаи: при настъпило менархе, но болезнена менструация; при олигоаменорея; при планиране на сексуален акт; при планиране на бременност.

Честотата на бременностите при жени с ВНКХ е около 90%, близка до тази на здрави жени. Честотата на износените и живородени деца обаче е много по-ниска от тази в общата популация – 0,25 живи раждания на жена срещу 1,8 в общата популация. При некласическите, късни форми на ВНКХ, около 72% от бременностите завършват с раждане на живо новородено.

Придържането към терапията с ГК се понижава при раздялата с детския ендокринолог, понякога заради липса на доверие в новия лекар (ако преходът не е плавен, както е описано) и депресия, характерна за този период от живота на младежите.

Прави се изходно измерване на костната минерална плътност, а при момчетата – и ултразвуково изследване на тестисите.

Генетично консултиране и репродуктивни консултации

Препоръка. Генетичната консултация се прави при деца с класическа/сол-губеща форма на ВНКХ; при юноши и млади жени при смяна на педиатъра с лекар след 18-годишна възраст; при възрастни пациенти с новопоставена диагноза некласическа ВНКХ; при партньорите на пациентите с класическа ВНКХ (1,++). Добре е при планиране на бременност пациентката с ВНХК да бъде насочена към лекар по репродуктивна медицина/специалист по репродуктивна ендокринология (2,++).

Изчислява се, че ако честотата на класическата ВНКХ в общата популация е 1:10 000–1:20 000, то хетерозиготно безсимптомно носителство имат 1:60 (всеки 60-и човек, или 2%). Следо-

вателно на теория рискът един пациент с класическа ВНКХ да има дете с класическа ВНКХ е 1:120. Относно некласическата, късна форма, около 70% от пациентите са хетерозиготни носители – имат един алел, характерен за некласическата форма, и един алел, характерен за класическата. При тях фенотипната изява е като при некласическа ВНКХ, но вероятността детето да унаследи алел за класическа ВНКХ е 50%. На теория рискът за пациент с некласическа ВНКХ да има дете с класическа ВНКХ е 1:250 (около 0,4%). В две ретроспективни проучвания обаче се документира значително по-висока честота – рискът за жени с некласическа ВНКХ да родят дете с класическа ВНКХ е 1,5-2,5%. Рискът може да се предскаже много по-точно, ако се направи генотипизиране на партньорите при планиране на бременността.

Проследяване за усложнения, свързани със заболяването и неговото лечение

Препоръка. Пациентите с ВНКХ трябва да бъдат информирани за здравословния начин на хранене и живот, с цел поддържане на нормален ИТМ (2,+), което е особено важно заради по-високата честота на въглехидратните отклонения. При всички пациенти с ВНХК, продължително излагани на по-високи дози ГК, трябва да се направи остеодензитометрия. КМП се изследва и при всички, преживели нетравматична фрактура (2,+). При класическата ВНКХ **не се налага** да се правят периодично образни изследвания на надбъбречните жлези (1,+). Изключенията са следните – пациент с класическа ВНКХ и съмнение за надбъбречно образувание; необяснимо лош контрол на болестта, независимо от лечението; липса на лечение в продължение на няколко години; липса на отговор към терапията. При мъже с класическа ВНХК се препоръчва периодично ултразвуково изследване на тестисите за търсене на остатък от надбъбречна тъкан (1,++). При пациенти с класическа ВНКХ скринингът за сърдечно-съдови заболявания и метаболитни отклонения се извършва по същите правила като този за общата популация. Не се налага по-чест скрининг (1,++), но преценката е на лекаря спрямо конкретния случай.

Реконструктивна хирургия

Препоръка. При деца с ВНКХ с минимални клинични признаци на вирилизация решението за реконструктивна хирургия

може да се отложи, докато детето стане по-голямо. Може дотогава детето да остане под наблюдение (препоръка, основаваща се на клиничен опит). При силно вирилизирани момичета (общо урогенитално отвърстие) операцията трябва да се направи още в детска възраст (*препоръка, основаваща се на клиничен опит*).

Заключение

В настоящите препоръки се акцентира върху следното: при неонатален скрининг да се ползват референтни стойности за 17-ОН-прогестерон, съответни на гестационната възраст на плода; за потвърждаване на диагнозата при новородени да се ползват възможно най-чувствителните лабораторни методи; в бъдеще може би все по-често ще се изследват и други стероидни прекурсори при доказването и проследяването на ефекта от лечението при ВНКХ; авторите се обявяват против използването на дексаметазон при бременни с класическа форма на ВНКХ, въпреки че дълготрайните неблагоприятни ефекти, свързани с пренаталното му приложение, не са добре документирани в международни регистри; препоръките подробно разглеждат казуса „бременност и ВНКХ" и дават по-детайлни насоки за поведение; предлага се да не се прекалява с удвояването на дозата на глюкокортикоидите по време на стрес, особено при пациенти с некласически форми. Относно реконструктивната хирургия не са намерени достатъчно доводи в литературата, за да се твърди, че по-ранната хирургия е по-добрата опция, но има изключения – когато анатомичните особености създават клиничен проблем при жената. Все пак авторите подчертават, че най-важно е да се запази нормалното функциониране на половата и отделителната система и да се осигури нормална способност за създаване на потомство. Метаанализите не показват по-висока заболяемост и смъртност от сърдечно-съдови заболявания и метаболитни нарушения при пациентите с ВНКХ, сравнено с общата популация, и скринингът в тази насока не се различава. Тук се установява едно малко противоречие, тъй като в същите препоръки се акцентира върху ролята на здравословното хранене и поддържането на нормален индекс на телесна маса при пациентите с ВНКХ. Авторите не забравят да напомнят и за ролята на психиатъра за подсигуряване на психичното здраве на пациентите.

М. Боянова