



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.

СЪДЪРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

<i>Т. Веков, Д. Цанова и М. Драганова. Анализ разход/ефективност на комбинираните терапии (SGLT2 инхибитори/DPP-4 инхибитори) за лечение на захарен диабет тип 2 в България</i>	3
---	---

РЕФЕРАТИ

Вродена надбъбречнокорова хиперплазия, дължаща се на 21-хидроксилазен дефицит: препоръки на Ендокринното дружество (2018 г.)	13
Синдром на Клайнфелтър – генетика, невропсихология и ендокринология, съчетани в един синдром (обзор на литературата)	39

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ 1/2019

ISSN 0324-1475 УДК 616.4

Уредник д-р *М. Боянова*

Стилова редакция и корекция *И. Митева, В. Цъклева*

Страниране *М. Александрова, Д. Александрова*

Централна медицинска библиотека

1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1

☎ 02 952 05 16, e-mail: miravankova@abv.bg

Реклама *В. Герчева* ☎ 0888 282 422; e-mail: vania_gercheva@abv.bg

**АНАЛИЗ РАЗХОД/ЕФЕКТИВНОСТ НА КОМБИНИРАНИТЕ
ТЕРАПИИ (SGLT2 ИНХИБИТОРИ/DPP-4 ИНХИБИТОРИ)
ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 В БЪЛГАРИЯ****Т. Веков¹, Д. Цанова² и М. Драганова²**¹Факултет по фармация, МУ – Плевен²Факултет по обществено здраве, МУ – Плевен

Резюме. Цел на изследването е моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на алтернативните терапии с инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, DPP-4i) и инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2 (sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i) при диабет тип 2 (type 2 diabetes mellitus, T2DM). Косвеното сравнение, базирано на мрежов метаанализ, установява, че ertugliflozin + sitagliptin (ERTU/SITA) доминира dapagliflozin + saxagliptin (DAPA/SAXA) и empagliflozin + linagliptin (EMPA/LINA) с подобрени терапевтични резултати и по-нисък разход за годишно лечение на пациенти с T2DM. DAPA/SAXA е разходно ефективна терапия в сравнение с EMPA/LINA (ICER 16 500 лв./QALY) от гледна точка на общоприетия праг за разходна ефективност от трикратно увеличения брутен вътрешен продукт на човек от населението. Съществува вероятност съответно < 18% и < 26% лекарствените терапии DAPA/SAXA и EMPA/LINA да бъдат разходно ефективни в сравнение с ERTU/SITA само при хипотеза, че годишните разходи за лечение бъдат намалени съответно с 15% и 8%. Резултатите от настоящата оценка на здравните технологии за лечение на T2DM се потвърждават от оценка на същите технологии, проведена в САЩ.

Ключови думи: захарен диабет тип 2, комбинирани терапии, SGLT2 инхибитори, DPP-4 инхибитори, анализ разход/ефективност

A COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF COMBINED THERAPIES (SGLT2 INHIBITORS/DDP-4 INHIBITORS) FOR TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN BULGARIA

T. Vekov¹, D. Tsanova² and M. Draganova²

¹*Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven*

²*Faculty of Public Health, Medical University – Pleven*

Abstract. The aim of the study is to model local data on costs and health benefits of alternative therapies with the inhibitors of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP-4i) and the inhibitors of sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) in type 2 diabetes mellitus (T2DM). An indirect comparison based on a network meta-analysis found that ertugliflozin + sitagliptin (ERTU/SITA) dominates dapagliflozin + saxagliptin (DAPA/SAXA) and empagliflozin + linagliptin (EMPA/LINA) with improved therapeutic results and lower expenses for the annual treatment of the patients with T2DM. DAPA/SAXA is a cost-effective therapy in comparison with EMPA/LINA (ICER BGN 16,500/QALY) from the point of view of the commonly accepted threshold of cost-effectiveness of three times gross domestic product per capita. The possibility exists that the drug therapies DAPA/SAXA and EMPA/LINA could be cost-effective, < 18% and < 26%, respectively, in comparison with ERTU/SITA only under the hypothesis that annual costs for treatment are decreased with 15% and 8%, respectively. The results of the present assessment of health technologies for treatment of T2DM are confirmed by the assessment of similar technologies made in the USA.

Key words: *type 2 diabetes mellitus, combined therapies, SGLT2 inhibitors, DPP-4 inhibitors, cost-effectiveness analysis*

Въведение

Захарният диабет тип 2 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) е хронично протичащо метаболитно заболяване, характеризиращо се с хипергликемия, която е резултат от нарушение на инсулиновата секреция, инсулиновото действие или на двете заедно [1]. С напредването на заболяването T2DM причинява увреждане на кръвоносните съдове и периферните нерви, което определя системните и локалните усложнения.

Епидемиологичните данни определят захарния диабет като социално значимо заболяване. През 2012 г. болните от диабет в света са били около 366 млн. пациенти, като се очаква броят им

да нарасне до 552 млн. към 2030 г. През същата година смъртните случаи в света възлизат на 4,8 млн., а направените разходи за лечение на заболяването надхвърлят \$471 млрд. [2].

В България предполагаемият общ брой на пациентите със захарен диабет през 2012 г. е около 577 124 (9,6% от населението $\geq$ 20-годишна възраст), като приблизително 426 831 (73,9%) пациенти са с диагностицирано заболяване, а около 150 293 (26,1%) остават недиагностицирани [3].

Анализът на динамиката в разпространението на заболяването в България показва нарастване от 5,09% (312 000 диагностицирани пациенти през 2006 г.) до 7,1% (426 000 диагностицирани пациенти през 2012 г.). Следователно броят на диабетиците през този период е нараснал с ~115 000 пациенти, или средно годишно с 23 000 пациенти.

Съвременната терапия на T2DM включва лекарствени продукти от групите на инхибиторите на дипептидил пептидаза 4 (dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, DPP-4i) и инхибиторите на натриево-глюкозния котранспортер 2 (sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i).

Подобреният гликемичен контрол, наблюдаван след приложение на DPP-4i, най-вероятно се дължи на повишаване на нивата на активните инкретин хормони. Инкретин хормоните, включително глюкагон-подобният пептид-1 (GLP-1) и глюкозозависимият инсулинотропен полипептид (GIP), се освобождават от тънките черва, като нивата им се повишават при хранене. Инкретините са част от ендогенна система, участваща във физиологичната регулация на глюкозната хомеостаза. Когато концентрацията на кръвната захар е повишена, GLP-1 и GIP повишават синтеза и освобождаването на инсулин от панкреатичните бета-клетки чрез вътреклетъчни сигнални вериги [4].

SGLT2 е основният транспортер, отговорен за реабсорбцията на глюкоза от гломерулния филтрат обратно в циркулацията. Въпреки наличието на хипергликемия при T2DM, реабсорбцията на филтрираната глюкоза продължава. SGLT2i подобряват стойностите на глюкозата в кръвта както постпрандиално, така и на гладно, чрез намаляване на бъбречната реабсорбция на глюкоза, което води до повишена екскреция на глюкоза с урината [5].

Различният механизъм на действие на DPP-4i и SGLT2i определя синергичния ефект на комбинираното им приложение за лечение на пациенти с T2DM.

Регистрираните в България към 2018 г. лекарствени продукти от групата на DPP-4i и SGLT2i, които се използват в клиничната практика като комбинирани терапии, са empagliflozin + linagliptin (EMPA/LINA), dapagliflozin + saxagliptin (DAPA/SAXA) и ertugliflozin + sitagliptin (ERTU/SITA).

В резултат на увеличаващите се възможности за терапевтичен избор е необходимо да бъдат оценени както сравнителната терапевтична ефикасност и безопасност на различните алтернативи, така и ефективността на разходите. За целта е приложимо използването на анализ от типа разход/ефективност (cost-effectiveness analysis, CEA).

Цел на изследването е моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на алтернативните SGLT2i/DPP-4i терапии, предназначени за лечение на T2DM, и реализиране на косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ. Входящите данни в модела са оценените терапевтична ефикасност и безопасност в рандомизирани клинични изпитвания NCT 01734785 [6], NCT 02547935 [7], NCT 02036515 [8].

Материал и методи

Моделирани са данни за бъдещи здравни ползи и разходи чрез стохастичен микросимуляционен модел ECHO-T2DM [9]. В модела са включени всички възможни здравни състояния, отразяващи хода на заболяването, и са предвидени всички вероятности за преход от едно здравно състояние в друго. Входящите данни в модела са първичните крайни точки (промяна на нивото на гликирания хемоглобин, HbA1c) и вторичните крайни точки (промяна на нивото на плазмената глюкоза на гладно, FPG) в цитираните рандомизирани клинични изпитвания. Времевият хоризонт на модела е до живот. Разходите и ползите са дисконтирани с 5% годишно. Избраната перспектива е гледната точка на третата страна платец. Основните елементи на приложения модел са представени в табл. 1.

Таблица 1. Елементи на анализа

Елементи на анализа	Параметри
Сравнителни алтернативи	EMPA/LINA, DAPA/SAXA, ERTU/SITA
Анализ на перспективата	Перспектива на платеца
Времеви хоризонт	До живот
Метод на анализа	CEA
Ползи за здравето	QALY
Метод за личностна оценка на ползите за здравето	EQ-5D
Включване на производствени въздействия	Не е приложимо
Дисконтиране	5% годишно за разходите и ползите
Метод за оценка на несигурността	PSA

Използвани съкращения: EMPA – empagliflozin, LINA – linagliptin, DAPA – dapagliflozin, SAXA – saxagliptin, ERTU – ertugliflozin, SITA – sitagliptin, CEA – cost-effectiveness analysis, QALY – quality-adjusted life years, PSA – probabilistic sensitivity analysis

Проведен е анализ разход/ефективност и е изчислено инкременталното съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) на алтернативните SGLT2i/DPP-4i терапии за лечение на пациенти с T2DM.

Резултати

В анализа са включени възрастни пациенти с T2DM, които имат незадоволителен гликемичен контрол с предходна комбинирана терапия, обикновено DPP-4i/MET.

Структурата на анализа включва моделиране на здравните ползи и разходи на EMPA/LINA, DAPA/SAXA, ERTU/SITA, в сравнение с DPP-4i при целевата група пациенти.

Сравнителният анализ на данните за терапевтична ефикасност и безопасност, измерени и оценени като първични и вторични крайни точки, както и структурата на рандомизираните клинични изпитвания NCT 01734785, NCT 02547935, NCT 02036515 са представени в табл. 2.

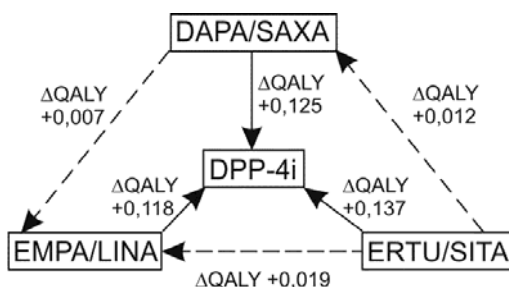
Таблица 2. Сравнителен анализ на структурата и дизайна на клиничните изпитвания

Параметър	NCT 01734785	NCT 02547935	NCT 02036515
Цел на изпитването	Доказване на ефикасност и безопасност на EMPA/LINA в сравнение с LINA при пациенти с T2DM	Доказване на ефикасност и безопасност на DAPA/SAXA в сравнение с монотерапия при пациенти с T2DM, албуминурия и бъбречно увреждане	Доказване на ефикасност и безопасност на ERTU/SITA в сравнение със SITA/MET при пациенти с T2DM
Фаза	III	III	III
Дизайн	Рандомизирано, заслепено, паралелно, контролирано, мултицентрово клинично изпитване	Рандомизирано, заслепено, паралелно, контролирано, мултицентрово клинично изпитване	Рандомизирано, заслепено, паралелно, контролирано, мултицентрово клинично изпитване
Целеви пациенти	Пациенти с T2DM и незадоволителен гликемичен контрол с предходна терапия	Пациенти с T2DM и незадоволителен гликемичен контрол с предходна терапия	Пациенти с T2DM и незадоволителен гликемичен контрол с предходна терапия
Брой пациенти	607	459	464
Терапия	I гр. – LINA II гр. – EMPA 10 mg/LINA III гр. – EMPA 25 mg/LINA	I гр. – DAPA 10 mg II гр. – DAPA 10 mg/SAXA III гр. – SAXA	I гр. – ERTU 5 mg/SITA II гр. – ERTU 15 mg/SITA III гр. – SITA
Първична крайна точка	HbA1c	HbA1c	HbA1c
Вторична крайна точка	FPG, BWC	FPG	FPG

Използвани съкращения: HbA1c – гликиран хемоглобин, FPG – плазмена глюкоза на гладно, BWC – промяна на телесното тегло

Поради аналогичния дизайн, целеви пациенти, терапевтични алтернативи и крайни точки в изпитванията е възможно косвено сравнение на моделираните здравни ползи на алтернативните SGLT2i/DPP-4i терапии.

Моделираните здравни ползи в приложения микросимуляционен модел са измерени като спечелени години живот с добро качество (quality-adjusted life years, QALY) и са включени в косвено сравнение чрез мрежов метаанализ. Структурата на мрежовия метаанализ е представена на фиг. 1.



Фиг. 1. Структура на мрежовия метаанализ

В модела са включени разходите за алтернативните SGLT2i/DPP-4i терапии за лечение на T2DM. Други болнични или извънболнични здравни разходи не са включвани, защото те са идентични за сравняваните терапии, поради което са пренебрегнати за нуждите на настоящия анализ разход/ефективност на здравните технологии.

Използваният цикъл в модела е шестмесечен, съобразен е с времето за терапевтичен отговор и наличните данни от рандомизираните клинични изпитвания.

Разходите за сравняваните алтернативни SGLT2i/DPP-4i терапии са изчислени на база регистрирани дозови режими и референтни цени в Позитивен лекарствен списък към октомври 2018 г. Данните за разходите за едногодишен терапевтичен курс са представени в табл. 3.

Таблица 3. Разходи за лечение на T2DM с алтернативни SGLT2i/DPP-4i терапии

Лекарствена терапия	Дозировка и начин на приложение	Количество лекарствен продукт за годишен цикъл, mg	Референтна цена, лв./mg	Стойност на разхода за годишна терапия, лв.
DAPA/SAXA	DAPA – 10 mg веднъж дневно SAXA – 5 mg веднъж дневно	DAPA – 3650 SAXA – 1825	DAPA – 0,2696 SAXA – 0,6103	2097,84
EMPA/LINA	EMPA – 10 mg веднъж дневно LINA – 5 mg веднъж дневно	EMPA – 3650 LINA – 1825	EMPA – 0,2769 LINA – 0,5324	1982,32
ERTU/SITA	ERTU – 5 mg веднъж дневно SITA – 100 mg веднъж дневно	ERTU – 1825 SITA – 36 500	ERTU – 0,58573 SITA – 0,0219	1868,31

Пълният икономически анализ от типа разход/ефективност изисква сравнителен анализ както на разходите, така и на терапевтичните ползи за пациентите, изразени в QALY [10]. Следователно общоприетият методологичен подход е резултатите от анализа разход/ефективност (CEA) да бъдат представени като инкрементално съотношение (ICER) на допълнителни разходи (Δ costs) и допълнителни здравни ползи (Δ QALY) на алтернативните SGLT2i/DPP-4i терапии за лечение на T2DM. Данните са представени в табл. 4.

Таблица 4. Δ QALY, Δ costs, ICER на алтернативните SGLT2i/DPP-4i терапии за лечение на T2DM

Алтернативни терапии	Δ QALY	Δ costs, лв.	ICER, лв./QALY
DAPA/SAXA vs. EMPA/LINA	+0,007	+115,52	16 500 лв./QALY
ERTU/SITA vs. DAPA/SAXA	+0,012	-229,53	ERTU/SITA доминира
ERTU/SITA vs. EMPA/LINA	+0,019	-114,01	ERTU/SITA доминира

Обсъждане

ERTU/SITA доминира DAPA/SAXA и EMPA/LINA с подобрени терапевтични резултати и по-нисък разход за годишна лекарствена терапия на пациенти с T2DM.

DAPA/SAXA е разходно ефективна терапия в сравнение с EMPA/LINA (ICER 16 500 лв./QALY) от гледна точка на общоприетия праг за разходна ефективност от трикратно увеличаване брутния вътрешен продукт на човек от населението ($ICER \leq 3 \times БВП$).

При провеждане на еднопосочен анализ на чувствителността с вариране на параметрите за разходи и ползи в доверителен интервал $\pm 20\%$ около средната стойност на всеки параметър, резултатите за инкременталното съотношение ICER не се изменят със статистически значими стойности.

Съществува вероятност съответно $< 18\%$ и $< 26\%$ лекарствените терапии DAPA/SAXA и EMPA/LINA да бъдат разходно ефективни в сравнение с ERTU/SITA само при хипотеза, че годишните разходи за лечение бъдат намалени съответно с 15% и 8% .

Силните страни на използвания модел са, че входните данни са резултат от проведени многоцентрови рандомизирани клинични изпитвания. Допълнителни силни страни на анализа са използването на косвено сравнение чрез мрежов метаанализ на алтернативните SGLT2i/DPP-4i терапии за лечение на T2DM, което повишава външната валидност на получените резултати.

Моделирането на данни за здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания създава известна несигурност относно терапевтичната ефикасност и безопасност в дългосрочен план.

Резултатите от настоящата оценка на здравните технологии за лечение на T2DM се потвърждават от оценка на същите технологии, проведена в САЩ [11].

Заклучение

Анализът разход/ефективност на SGLT2i/DPP-4i терапиите за лечение на T2DM стига до извода, че ERTU/SITA доминира DAPA/SAXA и EMPA/LINA с подобрени терапевтични резултати и по-нисък разход за годишна лекарствена терапия на пациентите с T2DM.

При провеждане на вероятностен анализ на чувствителността се установява, че съществува вероятност съответно $< 18\%$ и $< 26\%$ лекарствените терапии DAPA/SAXA и EMPA/LINA да бъдат разходно ефективни в сравнение с ERTU/SITA само при хипотеза, че годишните разходи за лечение бъдат намалени съответно с 15% и с 8% .

Библиография

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-43.
2. World Health Organization Global report of diabetes. Geneva, 2016
3. Препоръки за добра клинична практика при захарен диабет. Българско дружество по ендокринология, 2016 г.
4. McIntosh CH, Demuth HU, Pospisilik JA, Pederson R. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: how do they work as new antidiabetic agents? *Regul Pept*. 2005;128(2):159-65.
5. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75(1):33-59.
6. Søfteland E, Meier JJ, Vangen B, et al. Empagliflozin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with linagliptin and metformin: A 24-week randomized, double-blind, parallel-group trial. *Diabetes Care*. 2017;40(2):201-209.
7. Clinicaltrials.gov. A study to evaluate the effect of dapagliflozin with and without saxagliptin on albuminuria, and to investigate the effect of dapagliflozin and saxagliptin on HbA1c in Patients With Type 2 Diabetes and CKD. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02547935>
8. Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R, et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):530-540.
9. Willis M, Asseburg C, He J. Validation of economic and health outcomes simulation model of type 2 diabetes mellitus (ECHO-T2DM). *J Med Econ*. 2013;16(8):1007-21.
10. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC (Eds). *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Oxford University Press, 1996.
11. Henkhaus LE, Hay JW. Cost effectiveness of empagliflozin/linagliptin as 2nd-line therapy for adults with type 2 diabetes. *Value Health*, 2016, 19: A1-A318, PDB35.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Проф. Тони Веков, дмн

e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg

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 (ВНХХ) е аутозотно-рецесивно заболяване, характеризиращо се с нарушен кортизолов синтез. Честотата му е 1:14 000 – 1:18 000. Много често 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-ОН-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 ВНХХ е абнормно сформирани 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 ВНХХ. По принцип при момчетата ВНХХ 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 момчетата – тежка вири-

лизация. Освен класическата и сол-губещата форма на ВНКХ, дължаща се на 21-хидроксилазен дефицит, има и неklasическа, лека, или късна форма, която се смята за много по-честа (1:500-1:1000) и обикайно 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 единия 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 tandem 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 ко-синтропин (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 по-високо, 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 отmine 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 спектрометрия. 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-тетрахидрокортисон с газ хроматография или тандем мас спектрометрия.

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 дексаметазон 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 полове 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-същественото 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 спектрометрия (ТХ-МС/МС) (1,+++). Ако резултатът е граничен, се препоръчва да се направи пълен надбъбречноков 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 ВНКХ 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 ВНКХ, 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 препоръчаната 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 свръхдозироване 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 линейен 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/m² на ден при новородени или 15-17 mg/m² 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 неklasическите, 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.

Дозирание при стресови състояния

Препоръка. При всички пациенти с ВНКХ, лекувани с глюкокортикостероиди, се препоръчва удвояване на дозата им при ситуации на стрес: фебрилитет – температура над 38,5° C; гастроентерит, усложнен с дехидратация; голяма операция с нужда от прилагане на обща анестезия; голяма травма (1,+++). Не се препоръчва удвояване на дозата на глюкокортикостероидите 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 минералкортикостероида) при тежко заболяване и при нужда, за прилагане на ГК парентерално; пациентите трябва да бъдат снабдени с инжекционни глюкокортикостероидни 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 pmol/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-чести 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. Стрессова 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 $\frac{1}{4}$ 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 $< 0,6 \text{ ng/ml}$ ($< 2 \text{ pmol/l}$), 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 $< 0,5 \times$ тестостерон
	Спермограма	фертилитет	Целта е да е нормална
Жени	Прогестерон, измерен във фоликуларна фаза	Предимно надбъбречен произход, когато е повишен	Целта е да е $< 0,6 \text{ ng/ml}$ ($< 2 \text{ pmol/l}$) 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 $< 2 \text{ nmol/l}$. 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 неklasическа ВНКХ

Препоръка. При деца и юноши с неklasическа 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 неklasическа форма на ВНКХ, които нямат симптоми, според авторите не бива да се провежда лечение с ГК (1,+++). При пациенти с неklasическа 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 неklasическа ВНКХ, които имат значим хиперандрогенизъм или инфертилитет, се предлага започване на лечение с ГК (2,++). При повечето мъже с неklasическа 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 неklasическата форма на ВНКХ. При неklasическите 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 ($< 400-500 \text{ pmol/l}$). Също ако надбъбречните жлези са потиснати ятрогенно, се налага стресова доза (2,+).

Според мнението на експертите асимптомните пациенти с неklasическа 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 неklasическа 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 неklasическа 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 неklasическа 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 неklasическа 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 не-лекуваните 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 ВНКХ.** Дали е необходимо да се провежда лечение с ГК, преди да забременеят, за индуциране на фертилитета и намаляване на риска от аборт? 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 неklasическа 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 неklasическа 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 pmol/l до 60-ата минута.

Съществува популация пациенти, към които фенотипното представяне и лабораторните резултати насочват към гранична форма между класическа и неklasическа 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 неklasическите, 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 неklasическа ВНКХ; при партньорите на пациентите с класическа ВНКХ (1,++). Добре е при планиране на бременност пациентката с ВНКХ 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 неklasическата, късна форма, около 70% от пациентите са хетерозиготни носители – имат един алел, характерен за неklasическата форма, и един алел, характерен за класическата. При тях фенотипната изява е като при неklasическа ВНКХ, но вероятността детето да унаследи алел за класическа ВНКХ е 50%. На теория рискът за пациент с неklasическа 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 неklasическа 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 високата честота на въглехидратните отклонения. При всички пациенти с ВНКХ, продължително излагани на по-високи дози ГК, трябва да се направи остеоденситометрия. 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 образуване; 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 ВНКХ 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*).

Заклучение

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 подетайлни насоки за поведение; предлага се да не се прекалява с удвояването на дозата на глюкокортикоидите по време на стрес, особено при пациенти с неklasически 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 подsigуряване на психичното здраве на пациентите.

М. Боянова

СИНДРОМ НА КЛАЙНФЕЛТЪР – ГЕНЕТИКА, НЕВРОПСИХОЛОГИЯ И ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, СЪЧЕТАНИ В ЕДИН СИНДРОМ (ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА)

Gravholt CH, Chang S, Wallentin M et al. Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology. *Endocr Rev.* 2018;39(4):389-423.

Синдромът на Клайнфелтър (СК) остава труден за диагностициране. Само 10% от тези 25-40%, които изобщо някога се откриват, се доказват още в детска възраст. Класическите прояви на СК включват малки тестиси, инфертилитет, хипергонадотропен хипогонадизъм и умствено изоставане/различни невропсихични нарушения. Какви са генетичните промени, които стоят зад широкия спектър на фенотипната изява на синдрома? Знанията в тази насока са се променили съществено през последните години. Дали СК ще се прояви с характерните за него клинични признаци, или такива ще липсват, вероятно се определя от епигенетични феномени. Така, при едни пациенти диагнозата се поставя още в детска възраст, а при други се забавя или се пропуска.

При мъжете със СК се отчита по-висока смъртност, сравнено с общата популация, вероятно поради по-ниския им социален статус, по-ниските доходи и различния по степен когнитивен дефицит. Вероятно по тези причини достъпът им до здравни грижи също е ограничен. Високата смъртност не се дължи само на тези фактори, но и на по-голямата заболяемост на мъжете със СК, сравнено с общата популация. **Спектърът на заболяванията, към които те са по-предразположени**, освен характерните – гинекомастия и инфертилитет, включва: метаболитен синдром, захарен диабет тип 2, исхемична болест на сърцето, венозен тромбоемболизъм, БТЕ, белодробни заболявания (пневмония, ХОББ и астма), гастроинтестинални (язва, цироза), остеоартрит, заболявания на урогениталната система (инфекции), автоимунни заболявания, рак на гърдата и на медиастинума, вродени малформации, психиатрични заболявания или умствено изоставане и др. (табл. 1). Хипогонадизмът сам по себе си е основен или допринасящ рисков фактор за някои от тези заболявания. За останалите се смята, че асоциацията им със СК може да бъде обяснена с подлежащите генетични дефекти при съответния пациент или пък с изброените фактори, влияещи на по-високата заболяемост и смъртност като цяло (нисък социоикономически ста-

тус и т.н.). Установено е, че смъртността е значително по-висока, ако синдромът се диагностицира в детска възраст, сравнено с напреднала – вероятно, защото клинично изявените форми, лесно откриваеми още в детска възраст, са и тези, при които има комбинация от по-сериозни генетични дефекти, свързани с по-тежки малформации, повече придружаващи заболявания, по-тежък когнитивен дефицит и т.н.

Честота на синдрома на Клайнфелтър

По света честотата на СК се изчислява на около 152/100 000 новородени момчета. В Дания честотата на СК при пренатална диагностика е 153/100 000 живородени момчета. Като се имат предвид данните, че в Дания честотата на спонтанните аборти е много ниска, очакванията са били да се диагностицират общо 153 случая на 100 000 човека. За период от 70 год. (от 1931 до 2000 г.) са доказани само 28 случая/100 000. По подобен начин в Австралия при пре- и постнатална диагностика са намерени съотв. 223 и 87/100 000 случая. Това означава, че диагноза е поставена само на 40% от родените със СК, а останалите 60% са неоткрити. Различната честота на СК в отделните страни може да зависи от възрастта на жените при забременяването (жените в Австралия забременяват в по-късна възраст), както и от **етнически** различия – в САЩ честотата на СК е 166/100 000 при бялата раса, но 355/100 000 при азиатската.

Повечето мъже със СК имат кариотип 47XXY (85-90%), 6-7% са мозайки – 46 XY/47XXY, и само 3-8% от случаите имат кариотип 46XX/47XXY или множествена анеуплоидия на X-хромозомата – 47XXY/48XXX, 48XXX, 48XXYY. Последните, освен че са много редки, се представят с много по-тежка клинична картина и според авторите не бива да се отнасят към спектъра кариотипни варианти при СК.

Пренаталната диагностика на СК може да се направи чрез амниоцентеза, хорион-биопсия или изследване на ДНК от фетални клетки, циркулиращи в майчината кръв. Тези методи обаче са с ниска чувствителност. Затова не се смята, че големите разлики в честотата на СК при пре- и постнатална диагностика се дължат на направените аборти, а на слабото познаване или лекия фенотип на синдрома. По света между 44 и 85% от жените избират да направят аборт, ако с пренатална диагностика се докаже, че ще родят момче със СК.

Таблица 1. Асоциирани заболявания и признаци при синдрома на Клайнфелтър

Възрастни	
Признак	Честота (%)
Безплодие	> 99%
Азооспермия (пълна липса на сперматозоиди в еякулата)	> 95%
Намален обем на тестисите < 6 ml (4-8 ml) (норма 25-60 ml)	> 95%
Намален растеж на космите по брадата – при нелекувани	60-80%
Намалено пубисно окосмяване – при нелекувани	30-60%
Абдоминален тип затлъстяване	~ 50%
Намалена мускулна маса и сила	~ 40%
Метаболитен синдром	46%
Захарен диабет тип 2	10-39%
Остеопения	~ 40%
Остеопороза	5-10%
Пролапс на митралната клапа	0-50%
Ишемична болест на сърцето	~ 1,5 пъти по-висок риск спрямо риска за мъже без синдрома
Дълбока венозна тромбоза	От 3 до 6 пъти по-висок риск
Автоимунитет	Повишен риск за няколко автоимунни заболявания
Тремор (паркинсоноподобни симптоми)	> 25%
Рак на гърдата	~ 4 пъти по-висок риск
Остеоартрит	4 пъти по-висок риск
Деца	
Трудности в ученето	> 75%
Забавено речево развитие – късно проговаряне	40%
Намален размер на пениса	10-25%
Рак на медиастинума	
Всички пациенти със СК	
Гинекомастия	28-75%
Крипторхизъм	27-37%
Повишени ЛХ и ФСХ – при нелекувани	> 75%
Намалено ниво на тестостерона – при нелекувани	> 75%
По-висок краен ръст	> 30%
Психиатрични нарушения	> 25%
Вродени малформации (сърдечни малформации, „заешка уста“, ингвинални хернии)	Повишен риск
Фрактури	От 2 до 40 пъти по-висок риск
Нарушения от аутистичния спектър	30-50%

Генетика на синдрома на Клайнфелтър

През последните години са се натрупали нови познания относно генетичните основи на СК и по-точно от какво зависи дали синдромът ще има пълна клинична изява, или ще е в по-лек вариант. Макар да не са сигурно доказани, се обсъждат няколко механизма, които изглеждат твърде вероятни – 1) дозозависим ефект на X-хромозомата; 2) брой на повторенията на триплета CAG (тринуклеотида цитозин-аденин-гуанин) върху гена за андрогенния рецептор; 3) хипо- и хиперметиране на ДНК в целия геном (при СК – повече хиперметиране, при синдрома на Търнър – предимно хипометиране), водещи до епигенетични промени, засягащи генната експресия, експресията на РНК и съответно, на протеините („протеоном“).

Дозозависим ефект на X-хромозомата

В еволюционно отношение върху X-хромозомата са се запазили 649 гена, докато върху Y-хромозомата – само 40, от които 17 са общи с гени върху X-хромозомата (ако единият не работи, другият компенсира донякъде). От оставащите гени върху Y-хромозомата 12 имат идентични хаплотипове върху X-хромозомата – от тях са нужни точно по две копия, за да изпълняват правилно функцията си. Трето копие, произлизащо от допълнителната X-хромозома, ще има неблагоприятни последици, отразяващи се върху фенотипа на индивида.

Тези 17 гена, които са общи за X- и Y-хромозомата, са регулаторни – те регулират експресията на гени из целия геном, т.е. упражняват ефекти върху останалите хромозоми.

Дозовият ефект на допълнителната X-хромозома е обяснението за по-честите автоимунни заболявания (нарушена е регулацията на гените, които контролират координацията между протеините в клетката, т.нар. „интерактом“). Засягат се и гените, които подsigуряват баланса на енергията (гените за проопиомеланокортин – POMC, и за лептин – LEP) и др. Също така, доказано е, че **по-високият ръст на мъжете със СК се дължи на наличието на трето копие на SHOX гена** (нормално по едно копие от този ген има върху X- и върху Y-хромозомата).

При СК значение може би има и произходът на допълнителната X-хромозома – дали е резултат от неразделяне на половите хромозоми на бащата по време на първото мейотично делене (50% от случаите), или е резултат от неразделяне на майчините полови

хромозоми по време на първото или второто мейотично делене или по време на постзиготичното разделяне (50% от случаите).

При мъжете със СК, както при жените, една от двете Х-хромозоми се инактивира на случаен принцип. Едни клетки в тялото инактивират едната Х-хромозома, другите – другата. Така генетичният материал се разпределя равномерно. Неравномерно инактивиране на Х-хромозомата означава, че повече клетки от организма (80%) избират да инактивират един и същи алел. Това се наблюдава при 43% от мъжете със СК и може да обясни различията във фенотипната изява на синдрома¹.

Брой на повторенията на CAG върху гена за андрогенния рецептор

Броят на CAG повторенията е в обратна корелация с функцията на андрогенния рецептор. Броят на CAG повторенията при СК корелира с някои антропометрични показатели, като ръст, дължина на ръцете; разстояние от единия до другия край на ръцете, отведени в 90° абдукция, дължина на краката, но не и с други показатели, например обем на тестисите, гинекомастия, отклонения в липидния метаболизъм и показатели на костния обмен. Някои автори намират връзка и между броя на CAG повторенията и по-късното реактивиране на хипоталамо-хипофизо-половата хормонална ос по време на пубертета при момчетата със СК.

Хипо- и хиперметиране на ДНК в целия геном

Метирането на ДНК е част от епигенетичната обработка на генома, при която се променя генната експресия. При синдрома на Търнър (45X0) има глобално хипометиране на генома. СК е нещо като огледален образ на синдрома на Търнър – с предимно хиперметиране на генома. Хиперметирането засяга много от гените, засегнати и при СК. Към момента се смята, че клиничните разлики при различните пациенти със СК се дължат именно на тези епигенетични феномени, а не толкова на дозозависимия ефект на Х-хромозомата или на броя на повторенията CAG.

В заключение, при СК започва да се оформя една сложна картина, в която се комбинират епигенетични промени, промени в експ-

¹С Х-хромозомата се обяснява и защо например жените страдат по-често от автоимунни заболявания (при неравномерно инактивиране на едната Х-хромозома, прекалено много генетична информация идва само от единия родител. Това „претоварване“ води до повече грешки по време на антигенното презентиране – неразграничаване на собствените протеини от чуждите и поява на автоантитела) (Бел.реф.)

ресията на РНК из целия геном и нарушени връзки и сигнални механизми между експресираните от променения геном протеини. Хипотезата, че всички прояви и съпътстващи заболявания при СК се дължат единствено на допълнителната X-хромозома, е твърде опростено виждане. В днешно време се търсят изменения в по-фини механизми, които засягат всяко стъпало от сложния процес на превръщане на генетичния код в индивид с уникални фенотипни характеристики (геном – епигеном – транскриптом – протеом).

Диагноза и асоциирани заболявания

Диагнозата СК се поставя въз основа на насочващите клинични признаци в комбинация с генетичен тест, доказващ кариотип 47,XYY или мозаечна форма 46,XY/47,XYY. Няма общоприето разбиране точно кои клинични признаци трябва да присъстват, за да се насочи пациентът към генетично изследване. Кардиналните прояви на СК са малки тестиси (при абсолютно всички с този синдром), хипергонадотропен хипогонадизъм, гинекомастия, затруднения в ученето и инфертилитет. Много други състояния също трябва да подсказват да се мисли в тази насока (табл. 1). В най-честия случай обаче мъжът със СК не се различава по нищо от здравия мъж или промените са твърде дискретни и диагнозата се поставя в зряла възраст, по повод инфертилитет.

Клинични аспекти на СК

Хипергонадотропен хипогонадизъм

Малките тестиси са патогномичен белег за СК. Много момчета обаче преминават нормално пубертетното си развитие, без да се забележи някакъв проблем, но рано или късно хипогонадизмът налага търсенето на лекарска помощ.

Не е ясно дали хипогонадизмът датира от вътреутробното развитие. Още в детска възраст момчетата със СК са с по-ниски нива на тестостерона, сравнено с връстниците им. Пубертетът възниква в обичайното време, характерно за момчетата. С настъпването му тестисите започват да се уголемяват, за да се свият впоследствие. Средният им обем при СК е между 2 и 4 ml, необичайно е да са над 10 ml (норма 15-30 ml) и това поражда съмнение в диагнозата. При по-голям обем на тестисите може диагнозата да

е правилна, но да става дума за по-благоприятен кариотип тип мозайка. Тестисите са много меки при палпация. Изненадващо висок процент от мъжете със СК съобщават за болезненост на тестисите. Рутинното палпиране на скротума би повишило значително броя на откритите случаи на СК, защото това е може би най-характерният признак от физикалния преглед (вж. и табл. 1), откриваем при над 95% от случаите. При юноши и момчета в предюношеска възраст тези промени не са толкова очевидни, но ги има. Нивата на ЛХ и ФСХ се повишават. Нивото на тестостерона в повечето случаи е понижено, но има много пациенти със СК, при които то е в референтни граници и само ако се разглежда в контекста на нивото на ЛХ, може да се заподозре подлежащата диагноза. В този случай хипогонадизмът е относително компенсиран.

При хистологично изследване на тестиса се намира хиперплазия на лайдиговите клетки.

Като обобщение, относителен хипогонадизъм може да има много рано – в детска възраст, още преди нивото на тестостерона да се понижи необратимо, около средата на пубертета. Рутинното палпиране на скротума при физикалния преглед е добър скринингов метод. Търсенето на други насочващи признаци като хипертелоризъм, клинодактилия и т.н., може да помогне за разпознаване на синдрома още в детска възраст.

Гинекомастия

При първото описание на СК при 9 мъже гинекомастията е налична при всичките осем описани случая и се е сметнала за характерна находка. Сега се знае, че **тя се установява само при една трета от случаите**. За практиката е важно, че **изразената (Танер $\geq$ V3) или персистираща от пубертетна или дори предпубертетна възраст гинекомастия е важен клиничен белег, който трябва да насочи търсенето към подлежащ синдром на Клайнфелтър**. Съответно лекарят трябва да знае как да изследва пациента за гинекомастия.

Телесно тегло и състав и антропометрични маркери

Очевидна причина за трудното разпознаване на СК е липсата на явни насочващи външни признаци при по-голямата част от пациентите. Липсата на познаване на синдрома от лекарите също има значение. Ръстът на мъжете със СК е по-голям от средния за здра-

вите мъже с 5-7 cm. Много здрави мъже обаче могат да са с висок ръст. При СК по-високият ръст е за сметка на долната половина на тялото. Дължината на ръцете, разпънати настрани в 90° абдукция, е увеличена и може да надхвърля ръста. Причината за по-голямата дължина на крайниците вероятно е по-късното затваряне на епифизите поради относителния хипогонадизъм още от детска възраст. Това обаче не е единствената причина. Още на 4-12-годишна възраст ръстът на момчетата със СК е по-висок, което не може да бъде обяснено с незатваряне на епифизните фуги. Причината може да се потърси в третото копие на SHOX гена и в броя на повторенията на CAG триплета върху гена за андрогенния рецептор.

Индексът на телесна маса (**ИТМ**) може да е повишен, но при 57% от мъжете със СК той е нормален. **Този показател не е достатъчно достоверен при пациентите със СК**, защото при тях ръстът е по-висок, а при изследване на телесния състав **немасното телесно тегло е понижено**. Процентът на мастната тъкан е повишен в областта на торса и при СК именно тя предсказва по-високия риск от метаболитен синдром. Процентът на абдоминалната мастна тъкан и общият процент мазнини също са повишени. Тези показатели слабо се променят след започване на заместително лечение с тестостерон.

Като обобщение, късното започване на заместително лечение с тестостерон има малък ефект върху телесния състав. Не е проучено дали, ако се започне още в юношеска възраст, това лечение няма да доведе до по-добре балансиран телесен състав в зряла възраст.

Метаболитен синдром, дислипидемия, захарен диабет тип 2

Относителният хипогонадизъм при СК е причина за трайно хипоанаболно състояние на организма, което в крайна сметка води до натрупване на абдоминална мастна тъкан и глобална инсулинова резистентност. Инсулиновата резистентност на ниво лайдигови клетки допълнително влошава производството на тестостерон, с което се задълбочава хипогонадизмът и още повече се влошава общата инсулинова резистентност на нивото на останалите органи. Така се оформя порочен кръг. Това е само една от теориите. Връзката между хипогонадизма и инсулиновата резистентност към момента не е доказана, а е само хипотетична. Младите мъже с хипогонадизъм и инсулинова резистентност произвеждат по-малко

тестостерон след стимулация с човешки хорионгонадотропин (чХГТ), сравнено с контроли без затлъстяване. Това говори за вероятна инсулинова резистентност на нивото на лайдиговите клетки. Промените в телесния състав се появяват преди относителният хипогонадизъм да се е явил в предпубертетна възраст, което поставя въпроса кое е първото – инсулиновата резистентност или хипогонадизма или става дума за съчетано генетично предразположение (при СК са засегнати много гени и нарушенията са на много нива – от грешки в генната експресия до грешки във взаимодействия между протеините в сигналните системи).

Мъжете със СК по-често имат предиабет или захарен диабет тип 2. По-чести са инсулиновата резистентност и повишеният индекс HOMA-IR, особено ако допълнителната X-хромозома произлиза от бащата. HOMA-IR се повишава с възрастта, със задълбочаване на хипогонадизма. Инсулиновата резистентност при СК е доказана и с прилагането на хиперинсулинемична еугликемична кламп техника. По критериите на National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III метаболитен синдром има при 44% от пациентите със СК. Повишената трупална мастна тъкан е предиктор за развитието на метаболитен синдром при СК. Всички тези нарушения слабо се повлияват от заместителното лечение с тестостерон, което обичайно започва в зряла възраст. Освен че може би то ще е по-ефективно, ако започне през пубертета, за да се повлияе рано телесният състав, се обсъжда тезата, че то трябва да е и достатъчно продължително, за да се стигне до трайна редукция на висцералната мастна тъкан. Едва тогава подобриенето в метаболитните показатели ще бъде видимо и трайно. Рискът от развитие на захарен диабет тип 2 е 4-6 пъти по-висок. Около 12,5% от пациентите със СК имат захарен диабет тип 2. Кръвноразхарният контрол не се подобрява след започване на лечението с тестостерон. Честотата на захарен диабет тип 1, както и на други автоимунни заболявания, също е повишена.

Нарушенията в *липидния профил* са както при метаболитен синдром и не са специфични за СК. Генетичните изследвания досега не са намерили обяснение за дислипидемията при СК. Данните от проучванията и тук са много разнопосочни, но като цяло започването на заместително лечение с тестостерон не води до подобряване на липидния профил, дори според някои

автори той се влошава (понижаване на HDL холестерола и повишение на триглицеридите).

Мускулна сила и координация

Децата със СК са с лека хипотония, сравнено със здрави контроли. Мускулната маса на мъжете със СК е по-слабо изразена, особено на долните крайници. Намалено е немастното телесно тегло (lean body mass). Мускулната сила е намалена. Налице са леки, неспецифични нарушения в координацията. Честотата на есенциалния тремор е висока.

Сърдечно-съдова система и коагулация

При СК е налице диастолна дисфункция на лявата камера. QT-интервалът е скъсен и това предразполага към сърдечни аритмии. Това обяснява защо пациентите със СК по-често страдат от инсулт, отколкото от исхемична болест на сърцето и инфаркт. Честотата и на двете обаче е повишена.

Тестостеронът е вазодилататор и има протективен ефект срещу развитието на атеросклеротични промени по съдовете. Вероятно тези ефекти се дължат на противовъзпалителните му свойства. Намерена е обратна зависимост между нивото на тестостерона и нивото на проинфламаторните цитокини при пациенти с хипогонадизъм и захарен диабет тип 2. При СК луменът на артериите е стеснен (съзната артерия, абдоминалната аорта, брахиалната артерия и феморалната артерия са с по-малък диаметър). През последните години в медицинските среди възникват опасения относно безопасността при прилагането на тестостеронови препарати. Лечението с тестостерон на хипогонадни мъже в старческа възраст води до увеличаване на обема на плаката в коронарните артерии, съответно до по-висок риск от миокарден инфаркт. Това поставя под въпрос протективните свойства на тестостерона като антиатеросклеротичен хормон.

Артериалното налягане при мъжете със СК обичайно е в нормални граници. Нивата на адипонектина са нормални, данни, които добре се съчетават с нормалното артериално налягане. Ниските нива на адипонектина се асоциират с хипертония и метаболитни нарушения. В едно проучване се намира леко потискане на нивото на адипонектина при лекувани с тестостерон пациенти със СК. Като заключение, хипогонадизмът може да предпазва мъжете със СК от хипертония, явявайки се балансиращ фактор. От другата

страна на везната стои понижаването на адипонектина, негативен фактор, характерен за метаболитните нарушения и хипертонията, който се свързва и със заместителното лечение с тестостерон.

Венозен тромбоемболизъм

Той е много характерен за СК и не се дължи на предозиране на заместителното лечение с тестостерон (при което се повишава хематокритът), а на генетична предиспозиция.

В клиничната практика може да възникне следният казус – мъж със СК на заместително лечение с тестостерон, който е преживял инцидент, свързан с венозен тромбоемболизъм. Да се продължи ли заместителното лечение с тестостерон? Лечението с тестостерон се продължава и се добавя антикоагулант, т.е. препоръките са както при пациентите от общата популация, преживели такъв инцидент.

Артериалният тромбоемболизъм не е толкова характерен за СК, както венозният. Все пак исхемичният мозъчен инсулт и в по-малка степен миокардният инфаркт, се документират с повишена честота. Поради множеството придружаващи заболявания, на мъжете със СК като превантивна мярка по-често се предписват антикоагуланти и статини.

При някои проучвания се откриват повишена тромбоцитна агрегация и повишаване на общия хомоцистеин при лекуваните с тестостерон пациенти със СК, особено ако се прилагат дози, по-високи от физиологичните.

Костен метаболизъм

Остеопенията, остеопорозата и фрактурите са по-чести при СК. Не е намерена връзка между ниския тестостерон и костната минерална плътност (КМП), а костните маркери при пациенти със СК са като при здрави лица. Намира се по-често недостатъчност на 25-(ОН)-витамин D. С периферна количествена компютърна томография с висока резолюция се установяват характерни за СК промени – ниска обемна КМП и намалена плътност на трабекулите на ниво тибия. Промените много наподобяват тези при жени с постменопаузна остеопороза, където броят на трабекулите е намален и връзките между тях са нарушени. Съответно мъжете със СК са с намалена мускулна сила на нивото на тибията. Към момента няма нито едно рандомизирано клинично проучване, което да е изследвало ефекта на лечението с тестостерон в комбина-

ция със суплементация на витамин D и калций върху костното здраве при мъже със СК. Чисто интуитивно, подобни мерки биха помогнали за поддържане на по-добро костно здраве и намаляване честотата на фрактурите при тези пациенти.

Автоимунитет

При пациентите със СК по-често се диагностицират адисонна болест, захарен диабет тип 1, мултиплена склероза, хипотиреоидизъм, системен лупус еритематозус и други автоимунни заболявания.

Фертилитет

Мъжете със СК обичайно имат малки тестиси и спермограма, показваща азооспермия. Около 10% от всички случаи на азооспермия се дължат на СК. В литературата са описани само няколко случая на спонтанно забременяване от мъж със СК и няколко случая на успешно ICSI със собствен еякулат. В един от случаите след хормонална стимулация в отделения еякулат се появили 6 сперматозоида и с един от тях двойката провела успешна ин витро процедура. Мъжете със СК, които имат единични сперматозоиди в еякулата, вероятно са с кариотип тип мозайка – 46XY/47XXY, на ниво тестис или като цяло (във всички клетки). Ако мозаицизмът е само на ниво тестис, той няма да е видим при ДНК изследването на левкоцити от периферна кръв (кариотипизиране). Освен това обемът на тестисите при описания случай е бил 10 ml, което е нетипично за класическия СК. При наличие на сперматогенеза мъжките зародишни клетки са еуплоидни, но са заобиколени от сертолиевы клетки с 47XXY кариотип, явно функциониращи нормално. Така в изключително редките случаи на спонтанно забременяване от мъж със СК, децата са здрави. По същия начин при екстракция на сперматозоиди от тестисите (TESE) могат да се добият сперматозоиди, които са еуплоидни, и ползването им при ICSI (инжектиране на яйцеклетката със сперматозоида) води до раждането на здраво дете, т.е. рискът за раждане на дете със СК е като за общата популация. При TESE целта е „на сляпо“ да се попадне на гнезда от сперматозоиди, които се намират при много от мъжете със СК. За съжаление, успеваемостта на TESE е много ниска, нужни са няколко процедури, за да се уцели точно такова гнездо на сперматозоиди, а техниката е инвазивна и всеки път част от структурата на тестиса може да бъде раз-

рушена. При около 30-50% от мъжете със СК могат да се добият **сперматозоиди чрез TESE**. С по-новата техника, с която се прави микродисекция – изрязване на цяло, привидно нормално изглеждащо семенно каналче, след което се търсят сперматозоиди в него (mTESE), се добиват сперматозоиди при 44-66% от мъжете със СК. Успехът на процедурата зависи от наличния материал в семенните каналчета, опита на хирурга, от това дали е прилаган чХГТ, или ароматазен инхибитор преди операцията. **Нивата на ФСХ и на инхибин В не предсказват дали ще може да се добият сперматозоиди от съответния мъж със СК.**

При желание за деца този въпрос трябва да се обсъди преди започване на заместителното лечение с тестостерон. Ако момчето е в пубертетна възраст, възможност е първо да се замразят сперматозоиди. След започване на заместителното лечение с тестостерон добиването на сперматозоиди става още по-трудно. Освен това успеваемостта на TESE намалява с възрастта. Авторите предлагат тази процедура да се прави в пубертетна възраст, след което добитите сперматозоиди да се замразят. Най-успешни са резултатите, цитирани в едно проучване, включващо 10 момчета на възраст от 14 до 22 години. Първо е проведено лечение с тестостерон в много по-ниска от обичайната доза, в комбинация с ароматазен инхибитор за период от 1-5 години, след което при 7 от участниците успешно са добити сперматозоиди. Продължителното прилагане на ароматазни инхибитори води до понижаване на естрадиола, а той е важен модулатор в изграждането на костната структура. В други проучвания при момчета в пубертетна възраст резултатите не са така добри. Авторите правят извода, че **добиването на сперматозоиди в пубертетна възраст, сравнено със зряла, не е много по-успешно.** В този контекст няма единен подход или еднозначно мнение, нито процедурите за добиване на сперматозоиди са стандартизирани при подрастващи и проблемът не е добре проучен. **Оптималната възраст за провеждане на mTESE не е уточнена.** От етична гледна точка индивидите със СК могат спокойно да имат деца, особено като се има предвид, че рискът за раждане на дете със СК е както в общата популация. Родителите на момчетата със СК като цяло са склонни да замразят сперматозоидите на децата си, за да им подсигурят възможността да се възпроизведат.

По принцип се очаква след започване на заместителното лечение с тестостерон сперматогенезата още повече да се потисне. Екзогенно приложеният тестостерон води до потискане на ЛХ,

при което се намалява концентрацията на тестостерона вътре в тестиса. Нормално, при здрави мъже, тя трябва да е 400 пъти по-висока, отколкото в периферията (създава се градиент), а при мъже със СК даже е по-висока.

Нормалната анатомия на тестиса включва множество извити семенни каналчета, намиращи се сред интерстициална тъкан. В тях, с помощта на сертолиевите клетки (обратна връзка с ФСХ), се осъществява сперматогенезата, а извън семенните каналчета се намират интерстициалните клетки на Лайдиг, които произвеждат тестостерон (обратна връзка с ЛХ).

При СК нивото на тестостерона вътре в тестиса е много по-високо, отколкото при здрави контроли. Около всяко семенно каналче има 4 пъти повече лайдигови клетки, сертолиевите клетки също са с увеличен брой. Повечето семенни каналчета са лишени от зародишни клетки. При хистологично изследване се вижда хиалинизация и фиброза на семенните каналчета. Тя започва още в детска възраст, а може би дори *in utero*, но най-значително се влошава по време на пубертета.

Данни от животински модели

Мишката с кариотип 47XXY има нормални сперматогонии след раждането си. Следователно примордиалните зародишни клетки са пролиферирали и мигрирали нормално; около 12-ия ден след раждането, сперматогенезата постепенно угасва и зародишни клетки не се откриват. Промените при възрастната мишка със СК са както при човека със СК – малки тестиси; в семенните каналчета се откриват само сертолиеви клетки; хиперплазия на лайдиговите клетки. Установява се типичният хипергонадотропен хипогонадизъм.

Генетичните изследвания при изучаването на транскриптома на клетките в тестиса показват, че цялата „машинерия“, отговорна за сперматогенезата, е повредена при СК. (Транскриптом е целият генетичен материал на клетката, който може да се подложи на транскрипция и трансляция, а протеомом – всички *протеини*, които една клетка може да произведе в резултат на трансляцията на генетичния материал).

Сексуална функция

В едно проучване между 2,5 и 23% от мъжете със СК съобщават за еректилна дисфункция, което не се различава от данните при здрави мъже. В друг доклад сексуалната функция и жела-

нието за полов акт не се различават между мъжете със СК с нормален и нисък тестостерон, т.е. не се повлиява от заместителното лечение с тестостерон. За преждевременна или отложена еякулация съобщават между 7 и 43% от мъжете със СК, какъвто е процентът и при здрави мъже. **Тестикуларната болка е значително по-честа при мъжете със СК, с честота 23%.**

Авторите заключават, че еректилната дисфункция при мъжете със СК се дължи по-скоро на придружаващите заболявания – метаболитен синдром, захарен диабет тип 2 и др., както и на психологически фактори като депресия, отколкото на самия синдром.

Неврокогния

Умствените способности при СК са намалени, но не тежко – коефициентът на интелигентност (IQ) е с 10 точки под средния за общата популация. Най-характерен е дефицитът в езиковата сфера. Той се проявява още в ранна детска възраст – децата проговарят по-късно. Писането, грамотността и четенето също са тежко засегнати. Между 50 и 70% от децата със СК имат дислексия, сравнено със 7% в общата популация. Нарушена е способността да се разбира чутото (разбиране по слух). Няма точни препоръки как може да се повлияе на тези нарушения. Посещението на педагог и психолог от детска възраст, изглежда разумно.

Промени в мозъчните структури – доказателствата

Мозъчното вещество при СК е намалено. Обемът на мозъка е по-малък. По-малко е количеството и на бялото, и на сивото мозъчно вещество, но по-значимо е засягането на сивото. **Най-значителни и характерни за СК са намаленият обем на хипокампа, инсулата и стриатума.** Интересно е, че мозъчните промени при СК са огледален образ на мозъчните промени при синдрома на Търнър. При последния същите структури са с повишен обем. **Пораженията в мозъчната структура при СК могат да бъдат леки или по-изразени. Това се обяснява с епигенетични механизми – неравномерното инактивиране на X-хромозомата** (когато в 85% от клетките се установява, че генетична информация върху X-хромозомата произлиза само от единия алел). Неврологичните и психичните нарушения при СК са отразени в табл. 2.

Таблица 2. Невропсихични нарушения при СК

Фенотип на познавателните умения	Анатомични промени	Профил на личността	Психиатрични заболявания, по-чести при СК
– леко намалено IQ – говорни нарушения – нарушения в паметта – лошо представяне в задачите тип „слушане с разбиране“ – нарушени езекутивни функции – лоша организация, планиране – забавено социално развитие	– ↓ общ мозъчен обем; ↓ общ обем на сивото мозъчно в-во; ↓ общ обем на бялото мозъчно в-во – ↓ обем на инсулата, стриатума, амигдалата (отговарят за емоциите и социализирането) – ↓ обем на хипокампа – паметов дефицит; – ↓ фронтален лоб (екзекутивни функции), темпорален лоб (езикови умения), окципитален лоб (зрение)	резервирани, пасивни, неразговорливи, не много енергични, посклонни към меланхолия и депресия, трудности при справяне с непознати неща, приятелски настроени, отзивчиви	– депресия – тревожно разстройство – разстройства от аутистичния спектър – синдром на дефицит на внимание и хиперактивност – шизофрения

Има данни, че при СК нивата на тестостерона са понижени още от детска и пубертетна възраст, а ниски нива на тестостерон може би има още *in utero*. Хипергонадотропният хипогонадизъм при развиващия се фетус вероятно се отразява върху сформирането на мозъка. Известно е, че половите хормони имат значение за това (вж. и реферат за ВНКХ на Ендокринното дружество, препоръки от 2018 г.). Повдига се въпросът дали прилагането на тестостерон скоро след раждането или от детска възраст няма да подобри мозъчното развитие, речевите умения, паметта и т.н (табл. 2). Проучванията при новородени и при деца със СК, лекувани с тестостерон, показват много слаба положителна тенденция в когнитивното развитие. **При лица в юношеска и зряла възраст лечението с тестостерон няма никакъв ефект върху умствените способности.**

За клиничната практика

Лечението с тестостерон е крайъгълният камък на лечението при пациенти със СК. Има много въпроси, които засега нямат отговор – каква доза, колко често, по какъв път да се прилага – интрамускулно, в таблетна форма, като пластир.

Щом покачването на ЛХ и ФСХ започне, трябва да се стартира и лечение с тестостерон. Така ще се осигури правилно маскулинизиране на момчето през пубертета, ще се достигне по-висока пикова костна маса, по-голяма мускулна маса. Желанието за деца се обсъжда преди започване на лечението с тестостерон. То се отлага, докато се добият витални сперматозоиди. По време на пубертета лечението с тестостерон подобрява настроението и концентрацията на момчетата със СК, както и връзката им с близките, а в периодите без такова лечение те се чувстват субективно по-зле. Според авторите на този обзор лечението с тестостерон намалява риска от затлъстяване, метаболитен синдром, захарен диабет тип 2 и остеопороза, въпреки че това твърдение не се основава на доказателства. Младите мъже с хипогонадизъм, провеждащи заместително лечение с тестостерон, включително тези със СК, имат по-малко мастна тъкан, повече мускулна маса, повече мускулна сила, а това е важно и за самочувствието им. Когато лечението се започва в предпубертетна възраст, дозата трябва да е ниска, с плавно повишаване, за да се имитира физиологията. В тази възраст се предпочитат пластири и тестостерон в таблетна форма.

Таблица 3. Опростен алгоритъм на поведение при пациенти със СК

Подход при пациентите със синдрома на Клайнфелтър	
Детска и предпубертетна възраст:	– Педагог; – Психолог, при нужда; – Подкрепа в ученето; – Групова подкрепа.
Пубертет:	– Обмисляне на започване на заместително лечение с тестостерон; – Педагог; – Психолог; – Групова подкрепа.
Възрастни:	– Заместително лечение с тестостерон; – Повлияване на рисковите фактори с цел предпазване от затлъстяване, захарен диабет тип 2, съдови инциденти, ХОББ и др.; – Психолог/психиатър – неврокогнитивна терапия; – Лечение на инфертилитета; – Измерване на КМП с остеодензитометрия; – Въпроси относно качеството на живот.

Някои пациенти със СК са с нормален серумен тестостерон, но със завишени гонадотропни хормони и нисък хематокрит, на-

сочващо към относителен хипогонадизъм. Така, ниският хематокрит и високите ЛХ и ФСХ, при нормален общ тестостерон, могат да послужат за ориентир нужно ли е започване на лечение с тестостерон. Други пациенти със СК може да не осъзнават, че имат оплаквания или че не се чувстват оптимално, но един кратък курс с тестостерон е достатъчен, за да се видят ползите от лечението.

Точната доза на тестостерона се определя по таблици, в които измереното ниво на тестостерона се съотнася с нивата на ЛХ. Целта на лечението е ЛХ и ФСХ да влязат в референтни граници. Не бива да се допуска повишаване на хемоглобина и хематокрита на фона на лечението, но това често се случва в практиката и представлява проблем поради склонността на пациентите със СК към венозен тромбоемболизъм.

Наблюдението на авторите е, че 2/3 от пациентите със СК предпочитат лечение с депо-форми на тестостерона за интрамускулно приложение (testosterone undecanoate; testosterone enanthate), а останалите 1/3 предпочитат гелове (табл. 4). Не е ясно дали заместителното лечение с тестостерон трябва да продължава до края на живота, особено при пациенти със СК в старческа възраст. И накрая, не бива да се забравя, че тестостеронът не е единственото, от което имат нужда тези пациенти – специално внимание трябва да се обърне на всички придружаващи заболявания, които при тях са с повишена честота, и на тяхната превенция, както и да не се забравя ролята на психолога.

Таблица 4. Тестостеронові препарати за лечение на СК и предложени дози при възрастни

Вещество	Продукт	Форма	Път на прилагане	Предлагана доза
Testosterone	Testogel, Testim	гел	върху кожата	50 mg/ден
Testosterone	Androderm	пластир	върху кожата	2,5-7,5 mg/ден
Testosterone undecanoate	Nebido	инжекция	вътремускулно	1000 mg през 10-14 седмици
Testosterone undecanoate	Andriol	капсула	per os	120-160 mg обща дневна доза, разделена в 2-3 приема
Testosterone enanthate	Testoviron	инжекция	вътремускулно	250 mg през 2-4 седмици

М. Боянова