

КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МАНИФЕСТАЦИИ РАЗНЫХ ФОРМ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ

Рудкова Е.В., Грисюк И.А., Солнцева А.В.

*Белорусский государственный медицинский университет,
1-ая кафедра детских болезней, г. Минск*

Ключевые слова: адреногенитальный синдром, врожденная дисфункция коры надпочечников, вирильная форма, сольтеряющая форма.

Резюме: в настоящей работе установлена частота встречаемости разных форм врожденной дисфункции коры надпочечников у детей крупного промышленного центра, определены возраст манифестации и клинических проявлений; оценена эффективность лечения заболевания.

Resume: in the present work the frequency of occurrence of various forms of congenital adrenal cortex dysfunction in children of a large industrial center was established, the age of manifestation and clinical manifestations were determined; the effectiveness of treatment of the disease was evaluated.

Актуальность. Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов, принимающих участие в стероидогенезе, а также в гене STAR, кодирующем белок, который участвует в транспорте холестерина внутрь митохондрий. В настоящее время описано 7 форм ВДКН. Наиболее частая форма ВДКН, встречающаяся более чем в 90% случаев, обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы [1]. Второй по частоте формой ВДКН является дефицит 11 β -гидроксилазы. В мировой популяции частота встречаемости данной формы ВДКН в 10 раз ниже, чем классических форм дефицита 21-гидроксилазы. Остальные формы ВДКН встречаются еще реже. [2]

Распространенность дефицита 21-гидроксилазы достаточно высока и составляет 1:14000 новорожденных. Среди представителей европеоидной расы распространенность ферментопатии несколько выше — 1:12 000. В Минске на 01.01.2020: первичная заболеваемость 0,27 на 100 000 населения, абсолютное число 38. В Республике Беларусь первичная заболеваемость 0,27 на 100 000; всего 129 детей.

Цель: установить частоту встречаемости разных форм врожденной дисфункции коры надпочечников у детей крупного промышленного центра с определением возраста манифестации и клинических проявлений; оценить эффективность лечения заболевания.

Задачи:

1. Установить по результатам выкопировки данных медицинских карт амбулаторных пациентов частоту встречаемости и возраст постановки диагноза разных форм ВДКН у детей г. Минска;

2. Выявить особенности манифестации заболевания в зависимости от формы ВДКН;

3. Провести анализ показателей антропометрического и полового статусов, метаболической компенсации (по уровню 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП)) у детей пубертатного возраста и оценить эффективность лечения ВДКН.

Материалы и методы исследования. На базе Республиканского центра детской эндокринологии (УЗ "2-я городская детская клиническая больница" г. Минска) проведен анализ амбулаторных карт 35 пациентов в возрасте от 1 года до 16 лет с диагнозом ВДКН в период с 2003 по 2018г. Для обработки статистических данных использованы программы MicrosoftExcel 2016, IBM SPSS Statistics 21.0 (2012). Исследуемые показатели представлены в процентах (%), в виде среднего значения (M) и среднего квадратического отклонения (SD), уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Проанализированы следующие показатели:
сроки постановки диагноза заболевания
масса и длина тела при рождении
акушерский анамнез
наследственность
данные лабораторных исследований
клинические признаки манифестации заболевания
проводимое гормональное лечение
параметры антропометрии и полового развития

Результаты исследования и их обсуждение. Среди 35 обследованных (мальчики 57%, девочки 43%) пациенты с сольтеряющей формой заболевания (СТФ) составили 71,4 %, с вирильной формой (ВФ) – 25,75%, с неклассической (НФ) – 2,85% (1 пациент, диагностирован по результатам неонатального скрининга в России). Отмечены достоверные половые различия среди пациентов с сольтеряющей формой ВДКН с преобладанием мальчиков (64%; девочки 36%) в отличие от группы ВФ, в которой доля девочек составила 55,5%, мальчиков – 45,5% ($\chi^2=1,045$, $p=0,307$) (табл.1).

Табл. 1. Распределение обследованных пациентов по полу в зависимости от формы ВДКН

		Пол		Итого
		Мальчики	Девочки	
Форма ВДКН	СТФ	16	9	25
	ВФ	4		9
Итого		20	14	34

По результатам акушерского анамнеза 34% детей родились от 1-ой беременности, 48% – от 2-ой беременности, 14,3 % – от 3-й и 3,1 % – от 4-ой беременности. В 46 % случаев беременность протекала с осложнениями, из которых наиболее частыми явились гестозы - 25%, токсикозы - 25%, ВУИ – 12,5%, анемия – 12,5 %, другие состояния (псориаз, гипотиреоз, хронический аднексит, дисфункция яичников, миома матки, инфекционные заболевания половых путей) – 25 %.

В 56% случаев роды проходили через естественные родовые пути, в 44% посредством кесарева сечения. Средняя продолжительность беременности составила $38,8 \pm 1,34$ недель.

Три ребенка были недоношенными, родились в сроке 28, 35 и 36 недель и имели массу тела при рождении 980, 1880, 2900 г, длину тела 36 см, 41 см, 48 см (соответственно).

Средний возраст постановки сольтеряющей формы - $17,4 \pm 16,3$ день жизни, вирильной формы - $4,03 \pm 4,6$ года. Диагноз «неклассическая форма ВДКН» был выставлен в России в результате проведения неонатального скрининга.

SDS массы тела при рождении в группе СТФ $-0,174 \pm 1,49$, в группе ВФ $1,5 \pm 0,81$, SDS длины тела у пациентов с СТФ $-0,17 \pm 1,99$, с ВФ $1,34 \pm 0,56$. (Рис.1)

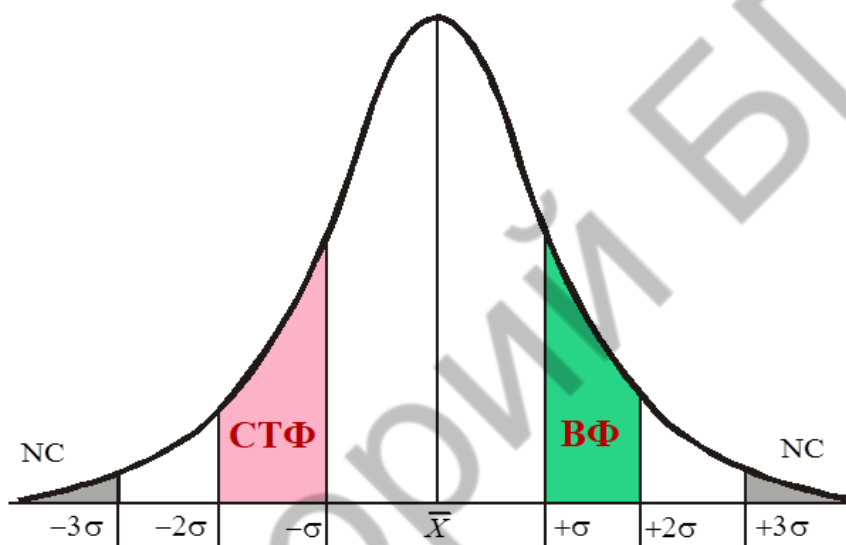


Рис. 1 – SDS массы и длины тела при рождении при разных формах ВДКН

В большинстве случаев дети поступали в отделение интенсивной терапии и реанимации в тяжелом и очень тяжелом состоянии с различными проявлениями (табл.2).

Табл.2. Признаки манифестации вне зависимости от формы ВДКН (%)

Признак	Частота встречаемости
срыгивания	28,6
плохой аппетит	14,3
оволосение лобка (у 3-х пациентов с 1,5 лет, у 2-х - с 5,5 лет),	14,3
рвота	8,6
сухость кожных покровов	8,6
гипотония	5,7
выраженный эксикоз	5,7

гипертрофия клитора (девочки)	5,7
гиперпигментация	2,86
гипертрофия клитора с 1,5 лет (девочки)	2,86
угревая сыпь с 7 лет	2,86

Лабораторное подтверждение дефицита 21-гидроксилазы у новорожденных основано на определении повышенных уровней патогенетического маркера заболевания — 17-ОНП. [3] Показатель 17-ОНП при классических формах ВДКН более чем в 100 раз превышал нормальные показатели (<3 нмоль/л) для гестационного возраста и массы тела ребенка и составлял в группе с сольтерьющей формой $840,34 \pm 298,6$ нмоль/л, с вирильной формой - $386,1 \pm 80,9$ нмоль/л ($p=0,375$). У пациента с неклассической формой ВДКН уровень 17-ОН прогестерона - $35,2$ нмоль/л. При всех формах наблюдалось повышение уровня АКТГ – $74,06 \pm 2,05$ пг/мл (<46 пг/мл). У детей сольтерьющей формой в результате в результате повышения экскреции почками ионов натрия и усиления реабсорбции ионов калия отмечены:

- ✓ выраженная гипонатриемия (уровень натрия $125,6 \pm 10,98$ ммоль/л),
- ✓ гиперкалиемия (концентрация калия $6,71 \pm 1,6$ ммоль/л),
- ✓ ацидоз (снижение pH крови $7,34 \pm 0,067$).

При вирильной форме показатели электролитов находились в пределах нормы: уровень калия - $6,71 \pm 1,6$ ммоль/л, натрия - $141 \pm 2,78$ ммоль/л. Показатели глюкозы крови у детей с сольтерьющей формой составили $3,2 \pm 1,14$. В периоде новорожденности и детском возрасте препаратом выбора является гидрокортизон. Благодаря малому периоду полувыведения он оказывает меньше побочных эффектов по сравнению с глюкокортикоидами длительного действия. [3] Таким образом все пациенты получали заместительную терапию гидрокортизоном в дозе $63,7 \pm 28,1$ мг/м² в группе с сольтерьющей формой, $21,84 \pm 21,5$ мг/м² с вирильной формой ($p=0,099$), ребенок с неклассической формой – 21 мг/м². Пациенты с СТФ дополнительно принимали флудрокортизон в стартовой дозе $787,3 \pm 130,8$ мкг/м². 14 детей (57,1% мальчики, 42,9% девочки) из общей выборки на момент настоящего исследования достигли пубертатного возраста (средний возраст $13,84 \pm 2,06$ года). Среднее SDS по росту составило $-0,4 \pm 1,3$, по массе тела $1,13 \pm 1,33$, ИМТ $24,2 \pm 3,6$ кг/м² (P90-97). 17ОНП – $13,56 \pm 13,47$ нмоль/л (0,21 - 4,06 нмоль/л). Отношение хронологического возраста к костному $0,99 \pm 0,25$.

Выводы:

1. Вне зависимости от формы установлена поздняя диагностика заболевания (СТФ $17,4 \pm 16,3$ дней; ВФ $4,03 \pm 4,6$ лет) у пациентов крупного промышленного центра, что диктует необходимость внедрения неонатального скрининга ВДКН.

2. Клиническая манифестация сольтерьющей формы заболевания сопровождалась выраженными метаболическими (гипонатриемия и гиперкалиемия, метаболический ацидоз) и гормональными (17-ОН прогестерон $840,34 \pm 298,6$ нмоль/л) нарушениями, что требовало высокой стартовой дозы заместительной гормональной терапии (гидрокортизон $63,7 \pm 28,1$ мг/м²).

3. Регулярное диспансерное наблюдение и адекватное лечение позволили компенсировать метаболические параметры, скорректировать отклонения в половом развитии и достичь целевых ростовых показателей, что обеспечило сохранение качества жизни, фертильность в будущем.

Литература

1. Клинические рекомендации: Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом / ред. совет: Дедов И.И [и др.]. – Москва : 2016. – 7 с.
2. Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте, Проблемы эндокринологии №2, 2014 г, с 42-50;
3. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, November 2018, doi: 10.1210/je.2018-01865.