

*М. С. Симончик, В. И. Карага*  
**ОСОБЕННОСТИ МАНИФЕСТАЦИИ И ТЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ  
ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО  
ВОЗРАСТА**

*Научный руководитель д-р мед.наук, проф. А. В. Солнцева*  
*1-я кафедра детских болезней,*  
*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*Резюме.* Статья посвящена анализу особенностей манифестации и течения сольтеряющей и вирильной форм врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) у детей грудного возраста. Проанализированы клинико-лабораторные показатели при манифестации заболевания у новорожденных, оценена эффективность заместительной терапии первого года терапии на основании динамики антропометрических, гормональных и метаболических данных пациентов.

**Ключевые слова:** врожденная дисфункция коры надпочечников, ВДКН

*Resume.* This article analyzes the features of manifestation and course of salt-wasting and simple virilising forms of congenital adrenal hyperplasia (CAH) in infants. We analyzed clinical and laboratory parameters of the beginning of the disease in newborns, evaluated the effectiveness of substitution treatment on the basis of the dynamic of anthropometric, hormonal and metabolic data.

**Keywords:** congenital adrenal hyperplasia, CAH, endocrinology

**Актуальность.** На сегодняшний день ранняя клиническая постановка диагноза врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) при отсутствии проведения в Республике Беларусь неонатального скрининга, предотвращение дополнительных терапевтических и психокоррекционных вмешательств, связанных с необходимостью перемены паспортного пола и выраженной низкорослостью пациента, предупреждение неадекватного назначения глюкокортикоидных препаратов является сложной задачей в работе эндокринологов и педиатров.

**Цель:** установить клинико-лабораторные особенности манифестации ВДКН и оценить эффективность лечения разных форм заболевания у детей грудного возраста.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 32 амбулаторных карт пациентов с ВДКН, состоящих на учёте в городском детском эндокринологическом центре на базе УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска в 2015 – 2016 гг. Оценены сроки манифестации при сольтеряющей и вирильной формах заболевания в зависимости от пола ребенка, степень вирилизации у девочек (по Прадеру). Рассмотрены изменения в динамике (при манифестации и через год наблюдения):

- метаболических показателей (калия, натрия, глюкозы, рН, ВЕ, 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП), адренкортикотропного гормона);
- суточных доз глюкокортикостероидов и минералокортикоидов (при сольтеряющей форме ВДКН);
- антропометрического статуса.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Microsoft

Excel 2013.

**Результаты и их обсуждение.** В анализируемой выборке 29 детей (18 мальчиков и 11 девочек) имели сольтерющую форму ВДКН, 3 пациентов (1 мальчик и 2 девочки) – вирильную форму.

Срок манифестации при сольтерющей форме ВДКН составил  $59,41 \pm 4,66$  дней для мальчиков и  $16,3 \pm 3,15$  дней для девочек, при вирильной - 110 дней для мальчика,  $285 \pm 233,35$  дней для девочек ( $p < 0,05$ ).

I степень вирилизации наружных половых органов по Прадеру была установлена у 3 новорождённых девочек, II степень (гипертрофия клитора) - у 4 пациенток, III степень (клитор, напоминающий по строению половой член и имеющий уrogenитальный синус) – у 2 девочек; IV степень (пенисообразный клитор с узким уrogenитальным синусом и сращением больших половых губ наподобие мошонки) и V степень (соответствие наружных половых органов мужским) не отмечены ни у одной из пациенток. Таким образом, в исследуемой выборке признаки внутриутробной вирилизации выявлены у 9 из 11 девочек (81,8%), которым был установлен диагноз ВДКН в первый месяц жизни. По нашим данным у мальчиков с сольтерющей и вирильной формой заболевания отмечены пигментация наружных половых органов и увеличение размеров полового члена.

При манифестации сольтерющей формы ВДКН у пациентов обоего пола установлен выраженный метаболический дисбаланс: гиперкалиемия ( $5,6 \pm 0,25$  ммоль/л), гипонатриемия ( $130,19 \pm 1,81$  ммоль/л), pH  $7,31 \pm 0,02$ ,  $BE = -7,96 \pm 0,77$  ммоль/л ( $p < 0,05$  в сравнении с референтными нормами использованных диагностических наборов). Патологии со стороны углеводного звена не отмечено - эугликемия ( $4,57 \pm 0,1$  ммоль/л).

В проведенном нами исследовании все обследованные пациенты имели характерные для сольтерющей формы начальные гормональные нарушения. Отмечено значительное повышение уровней 17-ОНП ( $358,8 \pm 39,12$  нмоль/л, норма до 3 нмоль/л,  $p < 0,05$ ). Показатели АКТГ составили  $69,6 \pm 7,95$  пг/мл (норма до 50 пг/мл,  $p < 0,05$ ).

Лабораторным критерием диагностики вирильной формы ВДКН у пациентов является повышенный уровень 17-ОНП без развития сольтерющего синдрома. В нашей работе при манифестации этой формы эндокринопатии установлено увеличение концентраций 17-ОНП -  $158,83 \pm 15,11$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Показатели АКТГ также превышали нормы диагностических наборов ( $63,00 \pm 0,79$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Сывороточные значения электролитов (калия и натрия) соответствовали норме.

При манифестации сольтерющей формы заболевания стартовые суточные дозы глюкокортикоидов и минералокортикоидов составили: гидрокортизон -  $26,09 \pm 2,82$  мг/м<sup>2</sup>, флудрокортизон -  $0,46 \pm 0,03$  мг/м<sup>2</sup> в сутки. Пациенты с вирильной формой ВДКН получали гидрокортизон в начальной дозе  $15,35 \pm 3,80$  мг/м<sup>2</sup> в сутки. Коррекция дозы препаратов у детей проводилась индивидуально, с учетом показателей метаболического и гормонального статусов.

Через год динамического наблюдения и лечения у пациентов с сольтерющей формой заболевания обоего пола выявлена нормализация сывороточных

концентраций калия -  $4,32 \pm 0,10$  ммоль/л ( $p < 0,01$  в сравнении показателями при манифестации) и натрия -  $138,2 \pm 0,84$  ммоль/л ( $p < 0,005$  в сравнении показателями при манифестации). Однако отмечено сохранение достоверного увеличения уровней 17-ОНП относительно диагностических норм ( $34,80 \pm 7,00$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ) при нормализации секреции АКТГ, что указывало на состояние метаболической субкомпенсации заболевания. На фоне терапии глюкокортикоидами зарегистрировано снижение показателей роста пациентов в среднем на -1 сигмальное отклонение. После года наблюдения у 6 детей (4 мальчиков и 2 девочек) отмечено уменьшение скорости роста на 3 сигмальных отклонения вследствие неадекватной коррекции дозы глюкокортикоидных препаратов и отсутствия достижения метаболической компенсации.

У пациентов с вирильной формой заболевания через год динамического наблюдения выявлено повышение уровней 17-ОНП относительно целевых норм ( $34,50 \pm 4,08$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ). В этой группе пациентов через год заместительной терапии отмечено увеличение показателей роста относительно средних возрастных норм.

Через год наблюдения нами установлено достоверное снижение суточной дозы препаратов глюкокортикоидов и минералокортикоидов у всех пациентов с сольтерющей (гидрокортизон  $13,28 \pm 1,14$  мг/м<sup>2</sup> и флудрокортизон  $0,20 \pm 0,02$  мг/м<sup>2</sup>) и вирильной формами ВДКН (гидрокортизон  $12,68 \pm 3,85$  мг/м<sup>2</sup>) относительно стартовых значений ( $p < 0,05$ ). В нашей работе достигнутые поддерживающие дозы препаратов при приеме внутрь полностью соответствовали дозам, рекомендуемым международным консенсусом по диагностике и лечению 21-гидроксилазной недостаточности у детей (2002), принятому на объединенном конгрессе Европейского общества педиатров-эндокринологов и Общества педиатров-эндокринологов Лоусона Вилкинса (США).

В ходе исследования нами были выявлены достоверные корреляции между возрастом манифестации сольтерющей формы заболевания и стартовой дозой минералокортикоидов ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,001$ ), дозой глюкокортикоидов и уровнями 17-ОНП при сольтерющей форме ВДКН ( $r = -0,3$ ;  $p < 0,05$ ), дозой глюкокортикоидов и показателями скорости роста пациентов при сольтерющей и вирильной формах ( $r = -0,3$ ;  $p < 0,01$ ).

#### **Выводы:**

1 Установлена поздняя диагностика сольтерющей и вирильной форм ВДКН вне зависимости от пола, что подтверждается данными клинического и гормонально-метаболического статусов.

2 Более позднее выявление сольтерющей формы ВДКН у мальчиков связано с отсутствием при рождении специфических симптомов заболевания (соответствие наружных половых органов генетическому мужскому полу).

3 При манифестации заболевания пациентам вне зависимости от формы ВДКН назначались супрафизиологические дозы глюкокортикоидов, что было обусловлено тяжестью клинической картины. При коррекции лечения в динамике установлено достоверное уменьшение дозы гидрокортизона до рекомендуемых значений.

4 Отмечено, что адекватно подобранные дозы глюкокортикостероидов и минералокортикоидов обеспечивают нормальные темпы роста пациентов с ВДКН.

*M. S. Simanchyk, V. I. Karaga*  
**FEATURES OF THE MANIFESTATION AND COURSE OF THE  
CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA IN INFANTS**

*Tutor: professor A. V. Solntsava*  
*Department of Childhood Diseases №1,*  
*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Литература**

1. В.П. Булатов, Т.П. Макарова, И.Н. Черезова Клиническая фармакология в педиатрии. - 2 изд. - Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. - 56-77 с.
2. Клиническая фармакология / Под ред. А. Г. Гилмана. - М.: Практика, 2006. - 1269-1280 с.
3. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 506-510 с.
4. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: учебн. пособие / В. А. Петеркова, Т. В. Семичева, Э. С. Кузнецова и др. – М., 2003. – 45 с.
5. В. В. Смирнов Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: этиопатогенез, клиника, лечение // Лечащий врач. - 2015. - №12.
6. Врожденная гиперплазия коры надпочечников у детей: Дефицит 21-гидроксилазы: учебн. пособие / А. В. Солнцева. – Минск: БГМУ, 2009. – 22 с.
7. ESPE. Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses / Horm. Res. – 2007. – Vol. 68 (suppl. 2). – P. 1 – 120.
8. T.Ishii et al. Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency // Clin Pediatr Endocrinol. – 2015. - № 24(3). – p.77 – 105.
9. JOINT LWPES / ESPE CAN WORKING GROUP Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The Lawson Wilkins Paediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002; 87 (9): p. 4048–4053.
10. M.Kanhere et al. Psychosexual development and quality of life outcomes in females with congenital adrenal hyperplasia // International Journal of Pediatric Endocrinology. - 2015. - №21. – 9 p.