

*Е. В. Рудкова*

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

*Научный руководитель: д-р мед. наук, проф. А. В. Солнцева  
1-ая кафедра детских болезней,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*E. V. Rudkova*

**CLINICAL AND HORMONAL FEATURES OF THE MANIFESTATION OF  
VARIOUS FORMS OF CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA  
IN CHILDREN**

*Tutor: professor A. V. Solntsava*

*1<sup>st</sup> department of Childhood Diseases,  
Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** В работе проанализированы сроки постановки диагноза врожденной дисфункции коры надпочечников, данные лабораторных исследований и клинические признаки манифестации заболевания. Установлена поздняя диагностика заболевания и выраженные метаболические и гормональные нарушения при манифестации.

**Ключевые слова:** адреногенитальный синдром, дети, сольтеряющая форма.

**Resume.** The diagnosis period of congenital adrenal hyperplasia, laboratory data and clinical signs of disease manifestation have been analyzed. Late diagnosis of the disease, metabolic and hormonal disorders were revealed at the time of manifestation.

**Keywords:** adrenogenital syndrome, children, saltwasting form.

**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. ВДКН является одним из самых распространенных наследственных моногенных заболеваний, одновременно представляя собой вариант хронической первичной надпочечниковой недостаточности и группу патологии полового развития, а также половой дифференцировки.

В настоящее время описано 7 форм ВДКН. Наиболее частая форма ВДКН, встречающаяся более чем в 90% случаев, обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы и составляет 1:14000 новорожденных. [1]. Второй по частоте формой ВДКН является дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы.

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.

По клиническим проявлениям и степени тяжести дефицит 21-гидроксилазы можно разделить на классические (сольтеряющую и вирильную) и неклассическую формы. При всех формах ВДКН отмечается дефицит кортизола, что по механизму отрицательной обратной связи приводит к повышению уровня АКТГ и гиперплазии надпочечников. В результате стимуляции надпочечников происходит избыточное

накопление стероидов, предшествующих ферментативному блоку. Клиническая картина каждой формы ВДКН обусловлена дефицитом гормонов, синтез которых невозможен при данном ферментативном блоке и избытком накапливаемых предшественников.

Поздняя диагностика, несвоевременная и некорректная терапия приводят к тяжелым последствиям: гибели ребенка от сольтеряющих кризов, ошибкам в выборе половой принадлежности при выраженной вирилизации наружных гениталий у девочки, нарушениям роста и полового созревания, бесплодию. [4]

**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.

**Материал и методы.** 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 Microsoft Excel 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 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% ( $\chi^2=1,045$ ,  $p=0,307$ ) (таблица 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	5	9
<b>Итого</b>		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.

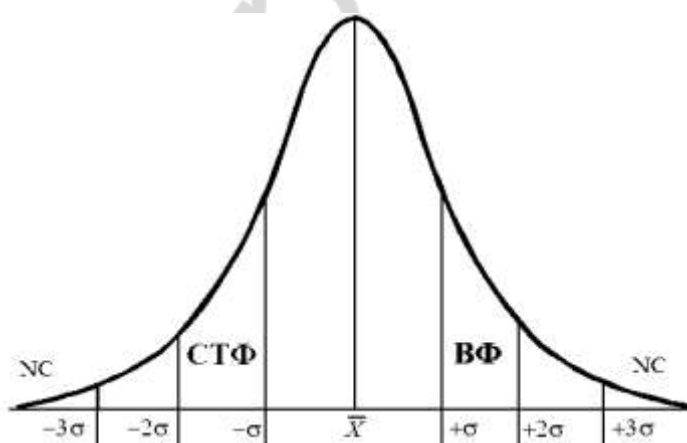
В 46 % случаев беременность протекала с осложнениями, из которых наиболее частыми явились гестозы - 25%, токсикозы - 25%, ВУИ – 12,5%, анемия – 12,5 %, другие состояния (псориаз, гипотиреоз, хронический аднексит, дисфункция яичников, миома матки, инфекционные заболевания половых путей) – 25 %.

В 56% случаев роды проходили через естественные родовые пути, в 44% посредством кесарева сечения.

Средняя продолжительность беременности составила  $38,8 \pm 1,34$  недель.

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  $1,34 \pm 0,56$  (график 1).



Граф. 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.

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

<b>рвота</b>	8,6
<b>сухость кожных покровов</b>	8,6
<b>гипотония</b>	5,7
<b>выраженный эксикоз</b>	5,7
<b>гипертрофия клитора (девочки)</b>	5,7
<b>гиперпигментация</b>	2,86
<b>гипертрофия клитора с 1,5 лет (девочки)</b>	2,86
<b>угревая сыпь с 7 лет</b>	2,86

Лабораторное подтверждение дефицита 21-гидроксилазы у новорожденных основано на определении повышенных уровней патогенетического маркера заболевания — 17-ОНП. [5] 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. [5] Таким образом все пациенты получали заместительную терапию гидрокортизоном в дозе  $63,7 \pm 28,1$  мг/м<sup>2</sup> в группе с сольтерьющей формой,  $21,84 \pm 21,5$  мг/м<sup>2</sup> с вирильной формой ( $p=0,099$ ), ребенок с неклассической формой –  $21$  мг/м<sup>2</sup>. Пациенты с СТФ дополнительно принимали флудрокортизон в стартовой дозе  $787,3 \pm 130,8$  мкг/м<sup>2</sup>.

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/м<sup>2</sup> (P90-97). 17ОНП –  $13,56 \pm 13,47$  нмоль/л (0,21 - 4,06 нмоль/л). Отношение хронологического возраста к костному  $0,99 \pm 0,25$ . У 5 пациентов отменили флудрокортизон в возрасте  $8,3 \pm 1,8$  лет. У 3 девочек в возрасте 11-13 лет наступили спонтанные менструации. Три пациента перешли с гидрокортизона ( $12,5 \pm 0,36$  мг/м<sup>2</sup>) на преднизолон в возрасте  $12,4 \pm 0,85$  лет в дозе  $3,75$  мг/м<sup>2</sup> (закрытые

зоны роста). У 2 девочек с сольтеряющей формой началось преждевременное половое созревание в возрасте 3-х и 7 лет, которое проявилось преждевременным пубархе.

#### **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 сольтеряющей 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/м<sup>2</sup>).

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 врождённой дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте / ред. совет: И.И. Дедов [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. Молашенко, Н.В. Врожденная дисфункция коры надпочечников у взрослых пациентов: алгоритм диагностики и лечения / Н.В. Молашенко, А. И. Сазонова А.И., Трошина Е.А. // Consilium Medicum. – 2017. – №4. – 70–74.

4. Романенко, Е.С. Необходимость и оправданность неонатального скрининга в ранней диагностике врождённой дисфункции коры надпочечников / Е. С. Романенко, К. О. Демещенко // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2017. – №2. – 89-92.

5. 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.