

— КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА —

DOI 10.25587/SVFU.2019.1(14).27472

УДК 616.453-007.61-056.7

*Т. Е. Бурцева, С. Я. Яковлева, Я. А. Мунхалова, Л. А. Сыдыкова,
С. С. Слепцова, Г. И. Данилова, В. Г. Часнык, С. А. Евсеева*

РЕГИСТР ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ): СОЛЬТЕРЯЮЩАЯ ФОРМА

Аннотация. Врожденная гиперплазия надпочечников относится к наиболее распространенным наследственным заболеваниям. В 90 % случаев она обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы. Частота врожденной гиперплазии надпочечников, как классической, так и неклассической ее формы, в значительной мере обусловлена этнической принадлежностью. Наибольшая распространенность этой патологии зарегистрирована в популяциях иберийцев, выходцев с Кавказа и у евреев-ашкенази. Распространенность классической формы дефицита 21-гидроксилазы (сольтеряющая и вирилизующая совместно), по данным неонатального скрининга, в Китае составляет 1:28000, в США – 1:15000. В Москве ее распространенность составляет 1:100000, в Тюмени – 1:10000.

В статье представлены клинические данные регистра детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников в Республике Саха (Якутия). Проблема своевременной диагностики классической формы врожденной гиперплазии надпочечников приобретает особую значимость. Нам удалось в данной статье систематизировать всю имеющуюся отечественную и зарубежную литературу по данной проблеме. Кроме того, в статью включены данные с описанием характерной клинической картины врожденной дисфункции коры надпочечников по данным республиканского регистра, описан клинический случай пациента с сольтеряющей формой врожденной дисфункцией коры надпочечников.

Ключевые слова: дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма, вирильная форма, клинический пример, кризы, регистр, лечение, диагностика, дети, Якутия.

БУРЦЕВА Татьяна Егоровна – доктор мед. наук, профессор кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», заведующий лабораторией ЯНЦ КМП. Телефон: 89142943244. E-mail: bourtsevat@yandex.ru

BURTSEVA Tat'iana Egorovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Head of the Laboratory of the Yakutsk Scientific Center of Integrated Medical Issues. Phone: +79142943244. E-mail: bourtsevat@yandex.ru

ЯКОВЛЕВА Светлана Яновна – канд. мед. наук, младший научный сотрудник ЯНЦ КМП. Телефон: 89142343867. E-mail: avrora_clinik@mail.ru

IAKOVLEVA Svetlana Ynovna – Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher, Yakutsk Scientific Center of Integrated Medical Issues. Phone: +79142343867. E-mail: avrora_clinik@mail.ru

МУНХАЛОВА Яна Афанасьевна – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии и детской хирургии ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова». Телефон: 89142707107. E-mail: tokmacheva@mail.ru

MUNKHALOVA Iana Afanas'evna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Phone: +79142707107. E-mail: tokmacheva@mail.ru

СЫДЫКОВА Любовь Ахмедовна – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтической и факультетской терапии с эндокринологией и ЛФК ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова». Телефон: 89644213932. E-mail: sydlub@mail.ru

SYDYKOVA Liubov Akhmedovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Propedeutic and Faculty Therapy with Endocrinology and Exercise Physics, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Phone: +79644213932. E-mail: sydlub@mail.ru

*T. E. Burtseva, S. Ia. Iakovleva, Ia. A. Munchalova, L. A. Sydikova, S. S. Sleptsova,
G. I. Danilova, V. G. Chasnyk, S. A. Evseeva*

Register of children with congenital adrenal hyperplasia in the Sakha Republic (Yakutia): the salt-wasting form

Abstract. Congenital adrenal hyperplasia is one of the most common hereditary diseases. In 90 % of cases, it is due to the enzyme 21-hydroxylase deficiency. The frequency of congenital adrenal hyperplasia – both classical and non-classical forms – is largely due to ethnicity. The greatest prevalence of this pathology is registered in the populations of Iberians, people from the Caucasus and Ashkenazi Jews. According to neonatal screenings, the prevalence of the classical form of the 21-hydroxylase deficiency (both salt-wasting and virilizing) makes 1:28000 in China, 1:15000 in the United States. In Moscow, its prevalence is 1:100000, in Tyumen – 1:10000.

The article presents clinical data of the register of children with congenital adrenal hyperplasia in the Sakha Republic (Yakutia). The problem of timely diagnosis of the classical form of congenital adrenal hyperplasia is of particular importance. In this article, we managed to systematize all available Russian and international literature on the topic. In addition, the article includes the data describing the characteristic clinical picture of congenital adrenal hyperplasia according to the data of the Republic's Register, and the clinical case of a patient with the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia.

Keywords: adrenal hyperplasia, salt-wasting form, virilizing form, clinical case, crises, register, treatment, diagnosis, children, Yakutia.

Введение

Врожденная гиперплазия надпочечников – группа наследуемых аутосомно-рецессивных нарушений стероидогенеза. Она относится к наиболее распространенным наследственным заболеваниям. В 90 % случаев она обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы. Классическую форму патологии у гомозигот, как правило, распознают достаточно рано, у гетерозигот достаточно часто диагноз ставят позже, поскольку гормональные нарушения слабо выражены. Неклассическая форма врожденной гиперплазии надпочечников в большинстве случаев в детстве остается нераспознанной.

По данным неонатального скрининга, в Республике Саха (Якутия) распространенность классической формы врожденной гиперплазии надпочечников свидетельствуют о достаточно широком распространении данной патологии в популяции (1: 14602)[1]. Дети-гетерозиготы с мутацией V281L, обуславливающей возникновение неклассической формы врожденной

СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна – доктор мед. наук, заместитель директора по научной работе ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова». Телефон: 89142718770. E-mail: sssleptsova@yandex.ru

SLEPTSOVA Snezhana Spiridonovna – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Phone: +79142718770. E-mail: sssleptsova@yandex.ru

ДАНИЛОВА Галина Ивановна – канд. мед. наук, главный внештатный детский эндокринолог МЗ РС (Я), врач-эндокринолог ПЦ РБ№ 1-НЦМ.

DANILOVA Galina Ivanovna – Candidate of Medical Sciences, Chief children's endocrinologist, Ministry of Health of the Sakha Republic (Yakutia), endocrinologist, Pediatric Center, Republic's Hospital 1 – National Center of Medicine.

ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Телефон: 89062296831. E-mail: chasnyk@gmail.com

CHASNYK Vacheslav Grigor'evich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric Medical University. Phone: +79062296831. E-mail: chasnyk@gmail.com

ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна – младший научный сотрудник ЯНЦ КМП. Телефон: 89679111195. E-mail: sarda79@mail.ru

EVSEEVA Sardana Anatolyevna – Junior Researcher, Yakutsk Scientific Center of Integrated Medical Issues. Phone: +79679111195. E-mail: sarda79@mail.ru

гиперплазии надпочечников, в детской популяции коренных малочисленных народностей Крайнего Севера встречаются со средней частотой 2,4:100. Наиболее широко мутация распространена в популяции чукчей (5.1:100) и юкагиров (5.0:100), проживающих на территории Республики Саха (Якутия). Дети-гетерозиготы с мутацией nt656g, обуславливающей классическую форму врожденной гиперплазии надпочечников, встречаются со средней частотой 0.4:100. В популяции эвенов частота гетерозигот значительно больше (2.4:100). Выявленные мутации являются семейными, они ассоциированы с местом проживания, их частота коррелирует с численностью этнической группы [2]. Таким образом, проблема своевременной диагностики как классической, так и неклассической форм врожденной гиперплазии надпочечников приобретает особую значимость. В эндокринологическом отделении Педиатрического центра РБ № 1-НЦМ ведется учет данной группы пациентов.

Материалы и методы.

В статье представлены данные регистра врожденной дисфункции коры надпочечников у детей Республики Саха (Якутия) на базе эндокринологического отделения РБ № 1-НЦМ. Представлены характерные проявления сольтеряющей формы патологии.

Клинические проявления сольтеряющей формы.

Течение заболевания острое или интермиттирующее. Возраст начала болезни – неонатальный период. Полная потеря активности 21-гидроксилазы, имеющаяся у 75 % детей с дефицитом P450c21, приводит к снижению биосинтеза альдостерона. Поскольку альдостерон необходим для нормального натриевого гомеостаза, его дефицит приводит к потере натрия через почки, кишечник, потовые железы. Наличие выраженного сольтеряющего компонента, связанного с минералокортикоидной недостаточностью, представляет серьезную угрозу жизни ребенка с первых дней жизни. У части больных (девочек) заболевание манифестирует с рождения «сомнительными» гениталиями: гипертрофией клитора, сращением больших половых губ, образованием губно-мошоночной складки, – которые могут быть выражены в разной степени (женский псевдогермафродитизм). В крайнем своем выражении это приводит к неправильной идентификации пола при рождении (паспортный пол не соответствует биологическому), хотя яички не пальпируются в мошоночных складках. В постнатальный период степень вирилизации у больных девочек нарастает под действием мужских половых гормонов. У младенцев обоих полов часто наблюдается гиперпигментация наружных гениталий [3,4].

У 3/4 пациентов наблюдается тяжелая потеря соли – постоянный натрийурез в сочетании с гиперкалиемией, протекающая в виде адреналовых кризов, начиная с 3-4 дня после рождения (реже на 4-5 неделе), спустя несколько дней развивается гипонатриемия и гипернатриурия. Дегидратация усугубляется частыми и массивными рвотами фонтаном, вызванными гиперкалиемией. Вскоре присоединяется жидкий стул, что приводит к выраженному обезвоживанию, быстрой потере веса. Заболевание проявляется также летаргией, судорогами. Эскикоз стремительно нарастает. Кожа приобретает землистый оттенок, становится сухой. Большой родничок западает, глаза вваливаются. Губы, слизистые сухие. При менее выраженной минералокортикоидной недостаточности диспепсические явления у детей могут отсутствовать. Единственными признаками заболевания являются отсутствие прибавки массы тела, общая слабость, вялость ребенка. Любое интеркуррентное заболевание, даже в легкой форме, может спровоцировать обострение надпочечниковой недостаточности вплоть до развития криза. Эти кризы опасны для жизни больных. При отсутствии терапии может наступить смерть ребенка в неонатальном периоде или в возрасте до года на высоте адреналового криза, легко трансформирующегося в шок, ведущий к остановке сердца. Описаны более легкие клинические формы с потерей соли, развивающиеся только на фоне тяжелых инфекций в детском возрасте. Адреналовые кризы постепенно проходят с возрастом, однако у больных, находящихся на длительной диете с низким содержанием натрия они могут периодически повторяться [5,6].

Результаты. В Республике Саха (Якутия) под наблюдением находилось 11 семей с диагнозом «врожденная дисфункция коры надпочечников». По данным эндокринологического отделения Педиатрического центра РБ № 1-НЦМ, всего 12 детей, из которых у 5 детей (41,7 %) зарегистрирована сольтеряющая форма заболевания, у 7 детей (58,3 %) – вирильная форма. Соотношение девочек и мальчиков составило 1:0,5 (см. табл. 1).

Таблица 1

**Клинические формы врожденной гиперплазии надпочечников
в Республике Саха (Якутия)**

Характеристики	Формы заболевания							Итого
	Сольтерьяющая форма			Вирилизующая форма			Неклассическая форма	
Пол	м	ж	м+ж	м	ж	м+ж	м+ж	м+ж
Под наблюдением	0	5	5	4	3	7	0	12
Живые	0	4	4	4	3	7	0	11
Умерло	0	1	1	0	0	0	0	1
Генетически исследовано	0	2	2	1	1	2	0	4

Характеристики детей РС (Я) с сольтерьяющим вариантом классической формы врожденной гиперплазии надпочечников представлены в табл. 2.

Из общего числа детей, состоявших на учете в эндокринологическом отделении Педиатрического центра РБ № 1-НЦМ, дети с сольтерьяющей формой врожденной гиперплазии коры надпочечников составляют 41,7 % (в абсолютных числах – 5). Возраст пациентов составляет от 3 месяцев до 21 года. По национальной принадлежности все 5 – русские, по полу – все женского пола.

Таблица 2

**Некоторые характеристики пациентов с сольтерьяющим вариантом классической формы
врожденной гиперплазии надпочечников по данным регистра**

Характеристика	Пациенты			
	Х.В.	Г.А.	Д.Е.	Н.С.
Возраст	21 года	7 лет	7 мес	3 мес
Пол	женский	женский	женский	женский
Национальность	русская	русская	русская	русская
Возраст диагностики	20 дней	в роддоме	в роддоме	в роддоме (скрининг)
Наследственность	не отягощена	не отягощена	неизвестна	неизвестна
Рост (см)	164	120	55	55
Вес (кг)	60 кг	23 кг	4.050 кг	4.250 кг
Вид патологии наружных половых органов	Гипертрофия клитора, уrogenит. синус	Гипертрофия клитора, уrogenит. синус	Гипертрофия клитора, уrogenит. синус	Гипертрофия клитора, уrogenит. синус
Кризисы ОНН	+	+	+	-
Неукротимая рвота	с 11 дней	с 2 недель	с 7 месяцев	-
Aspnevulgaris	с 14 лет	-	-	-
Ах	с 14 лет	0	0	0
Рб	с 12 лет	0	0	0
Ма	с 10 лет	0	0	0
Ме	с 14 лет	0	0	0
17-ОН-прогестерон	83 нмоль/л	29,2 нмоль/л	не определяли	443,28 нмоль/л
тестостерон	2,1 нмоль/л	0,8 нмоль/л	не определяли	0,98 нмоль/л
кортизол	неизвестен	791 нмоль/л	407 нмоль/л	263 нмоль/л
генетическое исследование	не проводили	не проводили	не проводили	мутация E3del
получаемая заместительная терапия	Кортинефф 0,5 мг\сут., преднизолон 12,5 мг\сут	Кортеф 12,5-15 мг\сут	Кортеф 4,2 мг\сут, кортинефф 90 мкг\сут	Кортеф 3,75 мг\сут, кортинефф 0,1 мг\сут

У всех детей заболевание выявлено до 1 месяца, и у большинства – в родильном доме. Кариотип у всех нормален. У всех 5 девочек выявлено неправильное строение наружных половых органов в виде гипертрофии клитора и урогенитального синуса. В 4 случаях отмечались кризы острой надпочечниковой недостаточности, которые начались в первом случае с 11-го дня от роду, во втором случае – с 20-го дня, у третьего пациента – впервые криз начался в 7 месяцев и закончился летальным исходом из-за позднего оказания помощи. У пятой пациентки проявления криза в виде повторных срыгиваний, выраженной слабости и дефицита веса (16 %). Пубертат у 2 достигших совершеннолетия пациенток развивался соответственно имеющимся нормам. Три других пациента еще не достигли пубертатного возраста. Основной гормональный маркер – 17-оксипрогестерон повышен в 4 случаях. Уровень кортизола незначительно повышен в 2 случаях, в 2 случаях он находился в пределах нормы, в 1 случае – не был определен. Молекулярно-генетическое исследование проводилось в 2 случаях, в том числе у 3-месячной девочки, у которой по результатам неонатального скрининга в 2007 г. выявлена мутация E3del и подтверждена сольтерьяющая форма ВДКН. Все пациенты с сольтерьяющим вариантом ВДКН получают глюко- и минералокортикоидную терапию и в настоящее время компенсированы.

Клинический пример сольтерьяющей формы недостаточности 21-гидроксилазы.

Больная А., 21 год, диагноз: врожденная гиперплазия коры надпочечников, классическая форма, сольтерьяющий вариант.

Ребенок от 3-й беременности, вторых родов, рождена через кесарево сечение. Вес при рождении 4800 грамм, рост – 48 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. До 11 суток состояние – ближе к удовлетворительному. В роддоме из-за наличия урогенитального синуса, сращения половых губ, клиторомегалии была диагностирована гипоспадия. Выписана на 11 сутки с весом – 3600 гр. С 11-го дня жизни зарегистрированы обильные срыгивания, с 19-го дня жизни началась неукротимая рвота фонтаном. До поступления в ИТАР новорожденных частота рвоты до 20 раз за 6 часов. Состояние было оценено как крайне тяжелое. В отделении патологии новорожденных Детской республиканской больницы был диагностирован адено-генитальный синдром, сольтерьяющая форма, и начата заместительная терапия.

В возрасте 2-х месяцев направлена в Эндокринологический научный центр РАМН, где диагноз был подтвержден, скорректирована заместительная терапия глюкокортикоидами и минералокортикоидами. В Эндокринологическом центре РАМН проведено гормональное обследование для подтверждения диагноза. Уровень 17-гидроксипрогестерона составил 83,0 нмоль/л (при норме - 0,69-5,65 нмоль/л), тестостерона – 2,1 нмоль/л (при норме – 0,09 – 0,29 нмоль/л). В начале заболевания девочка принимала преднизолон в дозе 7,5 мг в сутки, кортинефф по 1 табл. 2 раза в день. До возраста 6 месяцев девочка лечилась в стационарных условиях в связи с постоянной угрозой возникновения кризов острой надпочечниковой недостаточности и необходимостью парентерального ведения заместительной терапии. С постепенным переводом на таблетированные препараты больная выписана на амбулаторное лечение. Через 2 недели после выписки возник очередной криз острой надпочечниковой недостаточности, сопровождавшийся рвотами и потерей веса. В связи с постоянной угрозой кризов острой надпочечниковой недостаточности до 1 года девочке ежедневно вводился ДОКСА в дозе 1,0 мл. В 1 год 1 месяц была первая подсадка капсулы ДОКСА в подлопаточную область подкожно, после чего в течение года кризов зарегистрировано не было. Находилась на поддерживающей терапии преднизолоном в дозе 7,5 мг в сутки. Вторая подсадка ДОКСА была проведена в возрасте двух лет. После этого кризы повторялись с частотой 1-2 раза в год, но в легкой форме. Третья подсадка не удалась из-за нагноения послеоперационной раны и отторжения (1989 г.). Кризы острой надпочечниковой недостаточности у данной больной сопровождаются неукротимой рвотой, постоянной тошнотой, общей резкой слабостью, сильными головными болями, головокружением, «беганием мурашек» перед глазами, сухостью во рту.

Этапы полового развития на фоне постоянной заместительной терапии: телархе с 10 лет, пубархе с 12 лет, адренархе – с 14 лет, менархе с 14 лет. Менструальный цикл – 28 дней, по 3 дня, скудные, безболезненные, регулярные, установились сразу. С 14 лет появились аспавулгарис, сальность волос с 15 лет, гирсутизм с 18 лет.

В 1989 г. произведена операция – феминизирующая пластика наружных половых органов (клиторэктомия, частичное рассечение уrogenитального синуса). В 2004 г. планировалось проведение пластики влагалища. Во время наркоза произошло угнетение сердечной деятельности – снижение артериального давления до 51/37 мм. рт. ст. и частоты сердечных сокращений – до 40 ударов в минуту, в связи с чем проводились реанимационные мероприятия. Повторная попытка пластики влагалища в 2007 г. вновь закончилась неудачно из-за анестезиологического осложнения.

В настоящее время антропометрические показатели пациентки: рост – 164 см, вес – 60 кг, половая формула: Ах3, Рb3, Ма3, Мe3. Находится на постоянной заместительной терапии минерало- и глюкокортикоидами в дозе кортинефф – 0,5 мг в сутки, преднизолон – 12,5 мг в сутки.

Вывод.

Анализ данных, представленных выше, позволяет сделать вывод о том, что традиционная клиника классических форм врожденной гиперплазии надпочечников является достаточно надежным основанием для ее своевременной диагностики.

Литература

1. Результаты неонатального скрининга на адреногенитальный синдром у детей в РС (Я) за 10 лет / А.Р. Баишева, С.Н. Алексеева, Е.Ф. Аргунова и др. // Якутский медицинский журнал. – 2017. – № 3. – С.104-107.
2. Яковлева, С.Я. Дефицит 21-гидроксилазы надпочечников: распространенность генетических маркеров у детей коренных народностей Крайнего Севера, и организация скрининг-диагностики в Республике Саха (Якутия): автореф. дис. ...канд. мед. наук / С.Я. Яковлева. – СПб., 2008. – 25 с.
3. Балаболкин, М.И. Эндокринология / М.И. Балаболкин. – М., 1998. – С.18-34.
4. Старков, Н.И. Руководство по клинической эндокринологии / Н.И. Старков. – СПб.: Питер, 1996. – С. 355-365.
5. Краснополяская, К.Д. Наследственные болезни обмена веществ / К.Д. Краснополяская. – М.: РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей ФОХАТ», 2005. 364 с.
6. Левин, Л. Врожденная гиперплазия коры надпочечников. / Л. Левин // Эндокринология. – 1994. – № 1. – С. 222-239.

References

1. Rezul'taty neonatal'nogo skrininga na adrenogenital'nyi sindrom u detei v RS (IA) za 10 let / A.R. Baisheva, S.N. Alekseeva, E.F. Argunova i dr. // I Akutskii meditsinskii zhurnal. – 2017. – № 3. – С.104-107.
2. I Akovleva, S.IA. Defitsit 21-gidroksilazy nadpochechnikov: rasprostranennost' geneticheskikh markerov u detei korennykh narodnostei Krainego Severa, i organizatsiia skrinig-diagnostiki v Respublike Sakha (IAkutiia): avtoref. dis. ...kand. med. nauk / S.IA. I Akovleva. – SPb., 2008. – 25 s.
3. Balabolkin, M.I. Èndokrinologiya / M.I. Balabolkin. – M., 1998. – S.18-34.
4. Starkov, N.I. Rukovodstvo po klinicheskoi èndokrinologii / N.I. Starkov. – SPb.: Piter, 1996. – S. 355-365.
5. Krasnopol'skaia, K.D. Nasledstvennye bolezni obmena veshchestv / K.D. Krasnopol'skaia. – M.: ROO «TSentr sotsial'noi adaptatsii i rehabilitatsii detei FOKhAT», 2005. 364 s.
1. 6. Levin, L. Vrozhdennaia giperplaziia kory nadpochechnikov. / L. Levin // Èndokrinologiya. – 1994. – № 1. – S. 222-239.