

children: CDC, 2014. [Электронный ресурс]. URL: <http://edition.cnn.com/2014/03/27/health/cdc-autism/index.html?c=mobile-homepage-t/> (Дата обращения: 21.03.2015).

15. Ghaziuddin M., Shakal J., Tsai L. Obstetric factors in Asperger syndrome: comparison with high-functioning autism // *J. Intellect Disabil. Res.* 1995. Vol. 39. P. 538–543.

16. Krumm N., O’Roak B.J., Karakoc E. et al. Transmission Disequilibrium of Small CNVs in Simplex Autism // *Am J Hum Genet.* 2013. Vol. 93(4). P. 595–606.

17. Levisohn P.M. The autism-epilepsy connection // *Epilepsia.* 2007. Vol. 48, Suppl. 9. P. 33–35.

18. Lord C., Mulloy C., Wendelboe M. et al. Preand perinatal factors in high-functioning females and males with autism // *J. Autism Dev. Disord.* 1991. Vol. 21. № 2. P. 197–209.

19. Newschaffer C.J., Croen L.A., Daniels J. et al. The epidemiology of autism spectrum disorders // *Ann. Rev. Public Health.* 2007. Vol. 28. P. 235–258.

20. Poultney C.S. et al. Identification of Small Exonic CNV from Whole-Exome Sequence Data and Application to Autism Spectrum Disorder // *Am. J. Hum. Genet.* 2013. Vol. 93(4). P. 607–619

21. Reichardt L.F. Director’s column: 2013 in review. [Электронный ресурс]. URL: <http://sfari.org/news-and-opinion/specials/2013/2013-year-in-review-collection/directors-column-2013-in-review> (Дата обращения: 21.03.2015).

22. Rutter M. Progress in Understanding Autism: 2007-2010 // *J. Autism Dev. Disorders.* 2011. Vol. 41. № 4. P. 395–404.

23. Rzhetsky A., Bagley S. C., Wang K. et al. Environmental and State-Level Regulatory Factors Affect the Incidence of Autism and Intellectual Disability // *PLoS Comput Biol.* 2014. [Электронный ресурс]. URL: <http://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1003518> (Дата обращения: 21.03.2015).

24. Sandin S., Lichtenstein P., Kuja-Halkola R. et al. The Familial Risk of Autism // *JAMA.* 2014. Vol. 311, № 17. P. 1770–1777.

25. Sebat J., Lakshmi B., Malhotra D. et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism // *Science.* 2007. Vol. 316. P. 445–449.

26. Trottier G., Srivastava L., Walker C.D. Etiology of infantile autism: a review of recent advances in genetic and neurobiological research // *J. Psychiatry Neurosci.* 1999. Vol. 24, № 2. P. 103–115.

27. Wermter A.K., Kamp-Becker I., Hesse P. et al. Evidence for the involvement of genetic variation in the oxytocin receptor gene (OXTR) in the etiology of autistic disorders on high-functioning level // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2010. Vol. 153 B. P. 629–639.

28. Zafeiriou D.I., Ververi A., Vargiami E. Childhood autism and associated comorbidities // *Brain Dev.* 2007. Vol. 29, № 5. P. 257–272.

#### Сведения об авторах

**Безгодова Алевтина Александровна** – ассистент кафедры психиатрии Кировской ГМА. E-mail: [kgma\\_psi@mail.ru](mailto:kgma_psi@mail.ru).

**Злоказова Марина Владимировна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии им. В.И. Багаева Кировской ГМА. E-mail: [kgma\\_psi@mail.ru](mailto:kgma_psi@mail.ru).

УДК 616.453-008.1-053.1-053.2-036.1(470.53-25)

С.Г. Валиулова<sup>1</sup>, Л.В. Софронова<sup>2</sup>,  
О.В. Механошина<sup>2</sup>

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ ГОРОДА ПЕРМИ

<sup>1</sup>Городская детская клиническая больница № 15,  
г. Пермь

<sup>2</sup>Пермский государственный медицинский  
университет имени академика Е.А. Вагнера,  
г. Пермь

S.G. Valiulova<sup>1</sup>, L.V. Sofronova<sup>2</sup>, O.V. Mekhanoshina<sup>2</sup>

## PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE OF CONGENITAL DYSFUNCTION OF THE ADRENAL CORTEX IN CHILDREN OF THE CITY OF PERM

<sup>1</sup>City childrens clinical hospital №15, Perm

<sup>2</sup>Academician E.A. Wagner Perm State Medical  
University

Проведена оценка особенностей клиники и течения врожденной дисфункции коры надпочечников у детей города Перми до и после введения неонатального скрининга. Обследовано 62 ребенка (24 пациента, диагноз которым был поставлен до введения скрининга, и 38 детей после введения неонатального скрининга). Проанализированы сроки постановки диагноза и течения заболевания, показатели физического развития, сроки вступления в пубертат, особенности дифференцировки скелета, показатели уровня 17-ОНР, электролитов, в момент постановки диагноза и на фоне патогенетической терапии. Установлено, что с введением неонатального скрининга в июне 2006 года распространенность ВДКН увеличилась в 1,5 раза, соотношение мальчиков и девочек стало равным. Значительно снизился возраст пациентов на момент постановки диагноза вирильной формы у мальчиков.

**Ключевые слова:** ВДКН, дети, диагностика, лечение, неонатальный скрининг.

The assessment of the peculiarities of the clinical course of congenital dysfunction of the adrenal cortex in children of the city of Perm before and after the introduction of neonatal screening was performed. We examined 62 children (24 patients, diagnosed before the introduction of screening and 38 children after the introduction of neonatal screening). Analyzed the timing of diagnosis and course of the disease, physical development, the timing of entry into puberty, especially the differentiation of the skeleton; level 17-OHP, electrolytes, at the time of diagnosis and on the background of pathogenetic therapy. It is established that the introduction of neonatal screening in June 2006, the prevalence of CAH has increased 1.5 times, the ratio of boys and girls was equal. Significantly decreased the age at the time of diagnosis of virility shape boys.

**Key words:** САН, children, diagnosis, treatment, neonatal screening.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – наследственное заболевание, в 95% случаев обусловленное мутациями в гене СУР 21 [3]. Наследование осуществляется по аутосомно-рецессивному типу. Дефицит ферментов, необходимых для синтеза стероидных гормонов, приводит к снижению продукции глюкокортикоидов, компенсаторному усилению секреции АКТГ гипофизом и последующей гиперплазии коры надпочечников. Полная потеря ферментативной активности лежит в основе сольтергяющей формы заболевания, обусловленной дефицитом кортизола и альдостерона. При частичном снижении активности фермента формируется вирильная форма с преимущественным дефицитом кортизола. В обоих случаях избыточная продукция АКТГ приводит к накоплению предшественника кортизола-17, гидроксипрогестерона (17-ОН-прогестерона), расположенного выше ферментативного блока. В классических случаях уровень этого гормона в крови в десятки раз превышает норму [1].

Клинические проявления вирильной формы ВДКН обусловлены избыточной продукцией андрогенов надпочечникового происхождения, связанной с высокой продукцией АКТГ. У мальчиков имеет место преждевременное половое развитие по изосексуальному типу и раннее закрытие зон роста с последующей низкорослостью. У девочек уже с рождения отмечаются мужские половые признаки (вирильный синдром). При выраженных степенях вирилизации половые органы сформированы по мужскому типу, что может послужить причиной ошибочного определения пола ребенка при рождении.

В 75% случаев возникает минералокортикоидная недостаточность из-за неспособности превращения прогестерона в дезоксикортикостерон в клубочковой зоне [4]. В таких случаях диагностируется сольтергяющая форма ВДКН. При данной форме ВДКН на первый план выступают клинические проявления, обусловленные дефицитом минералокортикоидов: обезвоживание, гипонатриемия, гиперкалиемия, снижение артериального давления. Потеря жидкости и снижение объема циркулирующей крови сопровождается возрастанием рениновой активности плазмы, повышению уровня ангиотензина. Поздняя диагностика и неадекватная терапия может послужить причиной гибели ребенка от сольтергяющего криза. Точечные мутации гена приводят к частичной потере активности фермента 21-гидроксилазы и формированию постнатальной (неклассической) формы ВДКН. Манифестация заболевания происходит в постнатальном периоде. У девочек возможны нарушения менструального цикла, артериальная гипертензия, в редких случаях – бесплодие. У детей обоего пола – ускоренные темпы физического развития, преждевременная дифференцировка скелета.

Наиболее доступным методом диагностики заболевания является определение уровня 17-ОН-прогестерона. Именно этот маркер используют при проведении неонатального скрининга. Впервые скрининг новорожденных был введен в 1977 году в штате Аляска. В России данный скрининг применяется с 2006 года. Значения 17-ОН-прогестерона, превышающее 90 перцентиль, свидетельствует о положительном результате. Эффективность скрининга снижает вы-

сокий процент ложно-положительных результатов. В сомнительных случаях рекомендуется использовать тандемную масс – спектрометрию, позволяющую диагностировать редкие формы заболевания [2].

Наиболее современным и информативным методом диагностики ВДКН является молекулярно-генетическое исследование, основанное на определении мутации гена СУР 21 и позволяющее выявлять заболевание не только у новорожденного ребенка, но и у плода.

*Цель исследования:* оценить особенности клиники и течения врожденной дисфункции коры надпочечников у детей города Перми на фоне введения неонатального скрининга.

## Материалы и методы

Проанализированы сроки постановки диагноза и течения заболевания у 24 детей (17 девочек и 7 мальчиков), родившихся до введения скрининга, и 38 детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет (19 девочек и 19 мальчиков), состоящих на диспансерном учете у детских эндокринологов города Перми на 1 января 2015 года. Из 38 пациентов по результатам скрининга диагноз установлен у 30 детей (18 девочек и 12 мальчиков). Учитывались показатели физического развития пациентов, сроки вступления в пубертат, особенности дифференцировки скелета, показатели уровня 17-ОН-прогестерона, электролитов, активности ренина плазмы в момент постановки диагноза и на фоне патогенетической терапии.

## Результаты исследования

До введения скрининга в июне 2006 года распространенность ВДКН составляла 1:14000 новорожденных. На диспансерном учете в 2005 году состояло 24 ребенка, из них 17 девочек и 7 мальчиков. Средний возраст постановки диагноза у 7 мальчиков, родившихся до введения скрининга,  $7,1 \text{ лет} \pm 0,2 \text{ Ме} = 6,95(6,5; 8,0)$ , у 16 девочек –  $5,7 \text{ лет} \pm 0,9 \text{ Ме} = 5,6(1;15)$ .

У одной девочки, родившейся в 1996 году, диагноз вирильной формы был установлен в пятилетнем возрасте после посещения гинеколога по поводу синехий. В момент постановки диагноза у девочки было ускорение линейного роста, дифференцировка костного скелета составляла 8 лет.

Диагноз сольтергяющей формы ВДКН до введения скрининга основывался на синдроме потери жидкости за счет рвоты, жидкого стула, полиурии, пониженного уровня натрия в сыворотке крови и гиперкалиемии.

Из 18 детей, диагноз которым был установлен до введения неонатального скрининга, в период манифестации заболевания потеря массы тела отмечалась у 16 пациентов, полиурия – у 10, срыгивания и рвота – у 5, гиперпигментация кожных покровов у 6, жидкий стул у 2 детей.

До введения неонатального скрининга диагноз ВДКН сразу после рождения у девочек основывался на наличии признаков вирилизации: 1–2 степени по Прадеру отмечалась у 13 девочек, 3–4 степени у 4 девочек. У 75% девочек отмечалась гиперпигментация кожных покровов.

У мальчиков с вирильной формой ВДКН диагноз основывался на признаках ускорения линейного роста, раннее появление вторичных половых признаков.

После введения скрининга частота распространения ВДКН составила 1:10000 новорожденных. На диспансерном учете у детских эндокринологов города Перми на 1 января 2015 года состояло 38 детей (19 девочек и 19 мальчиков). Из этих пациентов по результатам скрининга диагноз установлен у 30 детей (18 девочек и 12 мальчиков). Сольтертяющая форма диагностирована у 24 детей (63,2%), вирильная – у 10 детей (26,3%), 4 ребенка (10,5%) были с неклассической формой заболевания.

У мальчиков средний возраст постановки диагноза составил 20,7 дней  $\pm 2,3$  Ме=19 (10:39), у девочек 4,6 дней  $\pm 2,4$  Ме=1 (0:11).

У 24 детей с сольтертяющей формой врожденной дисфункции коры надпочечников, диагноз которым был установлен после введения неонатального скрининга, уровень электролитов: К-4,6  $\pm 2,4$  ммоль/л, Na-120,5  $\pm 0,3$  ммоль/л. Среднее соотношение Na:К было 1:19 (при норме 1:30), уровень 17-ОН-прогестерона 603,2  $\pm 45,7$  нг/мл.

У 10 детей с установленным диагнозом вирильной формы ВДКН уровень 17-ОН-прогестерона был в пределах 86,4  $\pm 0,9$  нг/мл, электролитных нарушений выявлено не было.

В сомнительных случаях при отсутствии клинико-лабораторных данных сольтертяющей формы ВДКН, но при уровне 17-ОН-прогестерона выше 90 перцентили, проводился повторный забор крови с определением уровня 17-ОН-прогестерона, тестостерона, ДЭАС, АКТГ. Из 10 таких детей у двух был подтвержден диагноз вирильной формы ВДКН.

У 10 детей (2 ребенка с сольтертяющей формой заболевания, 8 – с вирильной) диагноз был подтвержден данными генетического исследования мутации в гене CYP 21 в гетеро- и монозиготном состоянии.

Все дети получали лечение препаратами гидрокортизона. В момент постановки диагноза детям назначался солу-кортеф в виде внутривенных инъекций из расчета 10–15 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела. При сохраняющейся гипонатриемии в лечении добавлялся кортинефф в дозе от 80 до 380 мкг/м<sup>2</sup> поверхности тела, максимальную дозировку препарата получали дети с тяжелым эксикозом. После стабилизации лабораторных показателей пациенты переводились на пероральный прием препаратов глюкокортикоидов (кортеф) и минералокортикоидов (кортинефф). Средняя дозировка кортефа составила 12,5 мг/м<sup>2</sup>, кортинеффа 126,0 мкг/м<sup>2</sup>.

Все дети находились под диспансерным наблюдением педиатра и эндокринолога. До года дети ежемесячно осматривались детским эндокринологом, проводилась коррекция заместительной терапии. При стабилизации состояния и нормализации биохимических и гормональных показателей наблюдение эндокринологом осуществлялось 1 раз в квартал. Коррекция препаратов глюкокортикоидов производилась с учетом оценки темпов физического и полового развития, степени дифференцировки скелета, гормонального профиля (уровня 17-ОН-прогестерона, уровня АКТГ и тестостерона). Коррекция дозировки минералокортикоидов проводилась по уровню электролитов, уровню активности ренина плазмы. Причинами изменения дозы были повышенные уровни 17-ОН-прогестерона выше 90 перцентили и тестостерона. Допускалось незначительное превышение возрастных норм 17-ОН-прогестерона при уровнях

тестостерона, соответствующих возрастным показателям. Проводилось УЗИ малого таза у девочек, УЗИ органов мошонки у мальчиков. Первый этап оперативного лечения у девочек (киторэктомия) выполнялся в возрасте 1–2 лет. Второй этап оперативного лечения, при необходимости, проводился в возрасте 11–13 лет.

Ростовые показатели у мальчиков различались в зависимости от времени постановки диагноза. У мальчиков с установленным диагнозом до введения скрининга SDS роста на момент закрытия зон роста составило в среднем -1,26 $\pm$ 0,7. У двух мальчиков с поздно диагностированным заболеванием в возрасте 9 лет было диагностировано преждевременное половое развитие центрального генеза. Мальчикам был назначен трипторелин, который они получали до достижения паспортного возраста 11 лет. У мальчиков, рожденных после 2006 года и установленным диагнозом в период новорожденности, SDS роста в среднем составил +0,6 $\pm$ 0,01.

Таким образом, с введением неонатального скрининга распространенность ВДКН увеличилась в 1,5 раза, соотношение мальчиков и девочек стало равным.

При своевременной диагностике и адекватной терапии, которая стала возможна благодаря введению неонатального скрининга, большинство детей развивается соответственно возрасту и своевременно вступает в пубертат.

#### Список литературы

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология / М.: УП-Принт 2006
2. Ионова Т.А., Тюльпаков А.Н. Клинико-гормональные особенности неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы у детей первого года жизни, выявленного по результатам неонатального скрининга// Научно-практический рецензируемый журнал «Проблемы эндокринологии». №3, 2014. М.: 2014. С. 23–29.
3. Караваева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте // Научно-практический рецензируемый журнал «Проблемы эндокринологии». №2, 2014. М.: 2014, С. 41–50.
4. Henry M.Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S/ Polonsky u P. Reed Larsen “Williams Textbook of Endocrinology, 11th edition”, p. 100.

#### Сведения об авторах

**Валиулова Светлана Георгиевна** – врач детский эндокринолог, заведующая эндокринологическим отделением ГБУЗ ПК ГДКБ № 15, г. Пермь, главный внештатный детский эндокринолог г. Перми, главный внештатный эндокринолог Министерства здравоохранения Пермского края. E-mail: liasis@yandex.ru; тел. (8342) 221-77-71.

**Софронова Людмила Васильевна** – д.м.н., профессор кафедры педиатрии Пермского ГМУ им. академика Е.А. Вагнера. E-mail: pediater-17@mail.ru.

**Механошина Ольга Владимировна** – клинический ординатор кафедры педиатрии Пермского ГМУ им. академика Е.А. Вагнера. E-mail: Olka6.1989@yandex.ru.