

УДК 616.453-008-053.1-053.2

ЧАСТОТА И СТРУКТУРА АДРЕНОГЕНИТАЛЬНОГО СИНДРОМА В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

© 2008 г. **О. Е. Ипатова**, ***Е. Н. Сибилева**

Архангельская областная детская клиническая больница
им. П. Г. Выжлецова,
*Северный государственный медицинский
университет, г. Архангельск

Адреногенитальный синдром (врожденная дисфункция коры надпочечников, далее АГС) — спектр заболеваний, обусловленных дефектом ферментных систем, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов надпочечников. С дефицитом 21-гидроксилазы связано 95 % всех случаев заболеваний. Поздняя диагностика, несвоевременная и некорректная терапия приводят к тяжелым последствиям: гибели ребенка от солирующих кризов, ошибкам в выборе половой принадлежности при выраженной вирилизации наружных гениталий у девочки, нарушениям роста и полового созревания, бесплодию [1, 3].

Избежать диагностических ошибок позволяет проведение неонатального скрининга на выявление дефицита 21-гидроксилазы, в основе которого лежит определение в сухом пятне крови на фильтровальной бумаге высокоспецифичного и чувствительного маркера гормональной диагностики — высокого уровня 17-оксипрогестерона (17-ОНпрогестерон). Метод предложен в 1977 году, к 1991 году программу неонатального скрининга на 17-ОНпрогестерон внедрили 29 стран мира [3].

Обследованные группы и методы исследования

За период с августа 2006 года по октябрь 2007-го сплошным методом обследовано 17 193 новорожденных на адреногенитальный синдром в рамках реализации приоритетного национального проекта «Здоровье». Количественное определение уровня 17-ОНпрогестерона в сухом пятне капиллярной крови, взятой из пятки новорожденного, проводилось флюороиммунометрическим методом с помощью стандартных наборов («Дельфия неонатальный 17альфа-ОН-прогестерон» Wallac, Финляндия) в иммуногенетической лаборатории медико-генетической консультации ГУЗ «Архангельская областная детская клиническая больница им. П. Г. Выжлецова» (АОДКБ). Образцы пятен крови пациентов с АГС и членов их семей направлялись для проведения молекулярно-генетического обследования в генетическую лабораторию ФГУ «Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий». Проведен анализ карт амбулаторных больных (форма 25/у) пациентов, состоявших ранее на диспансерном учете и наблюдающихся в настоящее время в консультативной поликлинике АОДКБ по поводу адреногенитального синдрома.

Результаты и обсуждение

Охват новорожденных детей скринингом составил 99,6 %. Среди обследованных выявлено 78 новорожденных, имевших повышенный уровень 17-ОНпрогестерона. Оценка результатов неонатального скрининга на 17-ОНпрогестерон проводилась в соответствии с общими рекомендациями Рабочей группы Европейского общества

В статье представлены результаты неонатального скрининга на адреногенитальный синдром в Архангельской области за 2006–2007 годы. Согласно результатам скрининга частота классических форм дефицита 21-гидроксилазы составила 1 : 4 298. У детей с подтвержденным диагнозом врожденной дисфункции коры надпочечников проанализированы формы заболевания и определен характер мутаций в гене CYP 21. **Ключевые слова:** неонатальный скрининг, адреногенитальный синдром, новорожденные, дефицит 21-гидроксилазы, генетическая мутация.

педиатров-эндокринологов 2001 года [8]. Трудности интерпретации гормонального анализа и высокий удельный вес ложноположительных результатов (высокий уровень 17-ОНпрогестерона у недоношенных детей, детей от патологических родов и с соматической патологией) при проведении исследования потребовали усовершенствования протокола обследования новорожденных с целью максимально точной постановки диагноза. Это позволило при последующем динамическом наблюдении и уточняющей диагностике согласно разработанным протоколам подтвердить наличие адреногенитального синдрома у 4 доношенных детей. Уровень повышения 17-ОНпрогестерона у детей с ложноположительными диагностическими результатами при рождении варьировал от 65 до 2 184 нмоль/л. Удельный вес отсеивания на первом этапе составил 87,1 %, на втором — 60,0 %, в целом на двух этапах — 94,8 %, что соответствует данным других стран и указывает на правильное проведение скрининга [5, 7, 8].

Частота встречаемости АГС в Архангельской области при проведении скрининга составила 1 : 4 298 новорожденных. Частота дефицита 21-гидроксилазы в мире чрезвычайно вариабельна и, по данным различных зарубежных авторов, в классическом варианте, установленном в ходе неонатального скрининга, составляет от 1 : 280 (Аляска) до 1 : 37 220 (Швейцария) новорожденных детей [4]. Ожидаемая частота АГС в России по результатам скрининга 1 : 10 000—1 : 15 000 новорожденных [2]. С июня 2006 года в программе скрининга принял участие 71 регион Российской Федерации, распространенность заболевания составила 1 : 11 400 новорожденных [6]. Таким образом, частота АГС по нашим данным выше полученных по России данных в 2,6 раза. Структура АГС по результатам скрининга представлена следующим образом: простая вирильная форма — 2 ребенка (50 %), сольтерная форма — 2 ребенка (50 %).

Дети с вирильной формой заболевания были мужского пола, поступили из дома в возрасте 20 дней и 2 месяцев соответственно, имели конъюгационную гипербилирубинемия. Гиперпигментация кожи в области наружных половых органов имела место у одного ребенка, макрогенитосомия отсутствовала в обоих случаях. После нормализации уровня билирубина у детей сохранялся повышенный уровень 17-ОНпрогестерона.

Дети с сольтерной формой врожденной дисфункции надпочечников поступили в АОДКБ сразу из родильных отделений. Девочка при рождении имела неопределенный пол, обусловленный 3 степенью вирилизации по Прадеру. На 8 сутки жизни состояние ребенка средней тяжести, выявлены гиперкалиемия, гипонатриемия, нормогликемия. При исследовании кариотипа — 46,XX. Уровень 17-ОНпрогестерона по скринингу 1 034,56 нмоль/л. Мальчик с сольтерной формой поступил в отделение реанимации новорожденных ввиду тяжести состояния с клиникой

церебральной ишемии 2 степени. Результаты скрининга были известны на 2 сутки после поступления в стационар, уровень 17-ОНпрогестерона 204,01—161,8 нмоль/л. В крови выявлены гиперкалиемия, гипонатриемия, нормогликемия.

До начала скрининга на адреногенитальный синдром в АОДКБ с 1986 года данный диагноз был установлен клинически по обращаемости у 16 детей: 7 мальчиков (43,7 %), 9 девочек (56,3 %). Структура по форме заболевания была представлена следующим образом: вирильная форма — 8 детей (50 %), сольтерная — 8 детей (50 %). Средний возраст постановки диагноза сольтерной формы составил у девочек 7,2 дня (от 1 до 10), у мальчиков — 18 дней (от 13 до 25). Возраст постановки диагноза вирильной формы составил у девочек 2,2 года (от 18 дней до 9 лет), у мальчиков — 3,7 года (от 3,5 месяца до 5 лет 10 месяцев). В периоде новорожденности АГС был установлен у 8 детей. Частота встречаемости АГС среди новорожденных до начала скрининга колебалась в год от 1 : 13 058 до 1 : 28 845.

При сравнении полученных в результате скрининга данных с имевшимися до скрининга становится очевидным, какое количество детей не было диагностировано своевременно и, возможно, погибло в раннем неонатальном периоде от синдрома потери соли. При распределении детей по полу в период до скрининга соотношение мальчиков и девочек составляло 1 : 1,3; по результатам скрининга соответственно — 3 : 1, это позволяет предположить, что погибшие в основном были мальчики.

Всем детям с установленным диагнозом АГС было проведено молекулярно-генетическое исследование для выявления мутаций в гене CYP 21. Выявлены следующие изменения: у двоих детей с сольтерной формой в гомозиготном состоянии **del 8 пар нуклеотидов в 3 экзоне и 12spl;** у ребенка с вирильной формой компаунд **P30L/30kdel**. Тяжесть клинических проявлений соответствовала установленным мутациям, характер которых определял различную степень снижения активности 21-гидроксилазы. У второго ребенка с вирильной формой не выявлена ни одна из 16 определяемых мутаций.

Результаты неонатального скрининга на адреногенитальный синдром подтвердили его высокую эффективность. Безусловно, последующее накопление данных предоставит возможность оценить истинную частоту АГС. Предварительные данные по частоте встречаемости АГС позволяют полагать, что в Архангельской области имеется высокая частота носительства мутации в гене CYP 21.

Список литературы

1. Дедов И. И. Половое развитие детей: норма и патология / И. И. Дедов, Т. В. Семичева, В. А. Петеркова. — М., 2002. — С. 119—130.
2. Карева М. А. Эпидемиология дефицита 21-гидроксилазы в России / Карева М. А., Кузнецова Э. С., Духаре-

ва О. В. и др. // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции «Достижения науки — в практику детского эндокринолога», Москва, 2005. — С. 146.

3. **Петеркова В. А.** Аденогенитальный синдром у детей : пособие для врачей / Петеркова В. А., Семичева Т. В., Тюльпаков А. Н., Карева М. А. — М., 2006. — С. 3–17.

4. **Петеркова В. А.** Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение) : пособие для врачей / В. А. Петеркова, Т. В. Семичева, Э. С. Кузнецова и др. — М., 2003. — С. 29–34.

5. **Программа** по организации диагностики и лечения аденогенитального синдрома при массовом обследовании новорожденных (неонатальный скрининг) и оценке психологического развития ребенка : методические рекомендации. — М., 2006. — С. 4–13.

6. **Семичева Т. В.** Неонатальный скрининг аденогенитального синдрома: начало пути / Т. В. Семичева // Вестник репродуктивного здоровья. — 2007. — № 1. — С. 3–6.

7. **Brosnan C.** A Comparative Cost Analysis of Newborn Screening for Classic Congenital Adrenal Hyperplasia in Texas / C. Brosnan, P. Brosnan // J. Public Health Reports. — 1998. — Vol. 113. — P. 170–178.

8. **Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency** from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87(9). — P. 4048–4053.

INCIDENCE AND STRUCTURE OF CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA IN ARKHANGELSK REGION

O. E. Ipatova, *E. N. Sibileva

*Arkhangelsk regional children clinical hospital,
Northern state medical university, Arkhangelsk

Results of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Arkhangelsk region in 2006-2007 are presented in this article. According to the results, incidence of classical forms of 21-OH deficiency was 1 : 4 298. Forms of the disease were analyzed and the CYP21-gene mutation was detected with the children who had a confirmed CAH-diagnosis.

Key words: neonatal screening, congenital adrenal hyperplasia, newborns, 21-hydroxylase deficiency, genetic mutation.

Контактная информация:

Ипатова Ольга Евгеньевна — заместитель главного врача ГУЗ «Архангельская областная детская клиническая больница им. П. Г. Выжлецова», детский эндокринолог высшей квалификационной категории

Адрес: 163002, г. Архангельск, пр. Обводный канал, д. 7
Тел. (8182) 27-42-90

Статья поступила 29.01.2008 г.