

тень сибирской медицины. Томск, 2015. Т.14, №5. С. 100–105.

Tsaregorodtsev N.A., Ivanova O.V., Dianov O.A. The state of the hemostasis system in children with metabolic syndrome. Tomsk. Bulletin of Siberian Medicine, 2015; 14 (5): pp. 100-105.

21. Boucher B.J. Is vitamin D status relevant to metabolic syndrome? Dermato-Endocrinology 2012. 4(2). pp. 212–224. <https://doi.org/10.4161/derm.20012>

22. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: Ameta-analysis of prospective studies / Wang L., [et al.]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2012. 1; 5: pp. 819–829. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.112.967604>

23. Hewison M. Vitamin D and immune function: autocrine, paracrine or endocrine? Scand J Clin Lab Invest (Suppl.) 2012; 243: pp. 92–102. <https://doi.org/10.3109/00365513.2012.682862>

24. Łagowska K. The Relationship between Vitamin D Status and the Menstrual Cycle in Young Women: A Preliminary Study. Nutrients, 2018. 10(11):1729. doi: 10.3390/nu10111729.

25. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control

subjects: results from the nationwide / Littorin B., Blom P., Schölin A. [et al.]. Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). Diabetologia 2006; 49: pp. 2847–2852. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0426-x>

26. Multifactorial explanatory model of depression in patients with rheumatoid arthritis: a structural equation approach / Santos E.F., [et al.]. Clin. Exp.Rheumatol, 2019. Vol. 37(4). pp. 641-648.

27. Pu D., Luo J., Wang Y. Prevalence of depression and anxiety in rheumatoid arthritis patients and their associations with serum vitamin D level. Clin.Rheumatol, 2018. Vol.37(1). pp. 179-184. DOI:10.1007/s10067-017-3874-4

28. Raghuvanshi A., Joshi S.S., Christakos S. Vitamin D and multiple sclerosis. J Cell Biochem, 2008; 105: pp. 338–343. <https://doi.org/10.1002/jcb.21858>

29. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. / Anderson J.L., [et al.]. Am J Cardiol 2010; 106: pp. 963–968. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.027

30. Subramanian A., Gernand A.D. Vitamin D metabolites across the menstrual cycle: a system-

atic review. BMC Women's Health 19, 19 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0721-6>

31. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use // Circulation. 1996. Vol. 93. pp. 1043–1065.

32. Vitamin D and Reproductive Hormones Across the Menstrual Cycle / Harmon Q. E., [et al.]. Human Reproduction, Vol.35, Issue 2, 2020, pp. 413–423. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez283>

33. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality / Pilz S., [et al.]. Clin Endocrinol (Oxf) 2011. 75: pp. 575–584. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04147.x

34. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease / Pappa H.M., [et al.]. Pediatrics, 2006; 118: pp.1950–1961. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0841>

35. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort / Hyppönen E., [et al.]. Diabetes 2008; 57: pp. 298–305. <https://doi.org/10.2337/db07-1122>

## Н.А. Данилов, А.Л. Сухомясова, М.Е. Никифорова, Я.А. Мунхалова, Т.М. Климова, В.Г. Часнык, Т.Е. Бурцева

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВРОЖДЕННОЙ ДИС- ФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ В РЕ- СПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.16

УДК 159.91, 612.172.2

Представлены результаты многолетнего мониторинга частоты новых случаев и распространенности врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) у детей Республики Саха (Якутия). Результаты неонатального скрининга и регистра эндокринологического отделения Педиатрического центра РБ№1-НЦМ (Якутск) показали повышение частоты и распространенности ВГКН у детей Якутии. Эпидемиологические исследования должны стать основой для проведения глубоких молекулярно-генетических исследований ввиду высокой распространенности тяжелых форм ВГКН у детей Республики Саха (Якутия).

**Ключевые слова:** врожденная гиперплазия коры надпочечников, адреногенитальный синдром, врожденная надпочечниковая гиперплазия, Якутия, эпидемиология, частота, распространенность.

The results of long-term monitoring of the frequency of new cases and the prevalence of congenital adrenal hyperplasia (CAH) in children of the Republic of Sakha (Yakutia) are presented. The results of neonatal screening and the registry of the endocrinology department of the Pediatric Center RB#1-NCM (Yakutsk) showed an increase in the incidence and prevalence of CAH in children in Yakutia. Epidemiological studies should become the basis for conducting in-depth molecular genetic studies due to the high prevalence of severe forms of CAH in children of the Republic of Sakha (Yakutia).

**Keywords:** Congenital adrenal hyperplasia, adrenogenital syndrome, congenital hyperplasia of the adrenal cortex, Yakutia, epidemiology, frequency, prevalence.

**ДАНИЛОВ Николай Андреевич** – врач эндокринолог ПЦ РБ№1-НЦМ, аспирант МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **СУХОМЯСОВА Айталину Лукична** – к.м.н., зав. МГЦ ГБУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ»; **НИКИФОРОВА Маргарита Егоровна** – зав. отделением ПЦ РБ№1-НЦМ; **МУНХАЛОВА Яна Афанасьевна** – к.м.н., зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, biomedyt@mail.ru; **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru.

**Введение.** Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) (аденогенитальный синдром, врожденная надпочечниковая гиперплазия) – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванных мутациями в генах, кодирующих ферменты, вовлеченные в биосинтез кортизола. В зависимости от типа и тяжести ферментной недостаточности это может приводить к нарушению биосинтеза глюкокортикоидов, минералокортикоидов и продукции половых гормонов [1, 2, 5, 6]. Наиболее распро-

страненным нарушением является дефицит 21-гидроксилазы, который до 95% случаев возникает в результате мутаций или делеций в гене CYP21A2. Дефицит фермента приводит к нарушению производства кортизола, альдостерона и избытку андрогенов [5, 7].

Врожденная гиперплазия надпочечников относится к наиболее распространенным аутосомно-рецессивным заболеваниям. Активное внедрение неонатального скрининга позволило выявить частоту врожденной гиперплазии коры надпочечников в различ-

ных популяциях [1,2]. По данным Pang S. Y. с соавт., частота классической формы ВГКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, составила за период с 1980 по 1988 г. 1 случай на 14199 живорождений для гомозиготных субъектов и 1 на 60 соответственно для гетерозиготных [8].

В систематическом обзоре с включением результатов 58 исследований из 31 страны (за период 1969-2017 гг.) показано, что в среднем частота ВГКН составляет 1:9498 (95% доверительный интервал: 1:9089-1:9945). Наиболее высокая заболеваемость выявлена в странах Восточного Средиземноморья и Юго-Восточной Азии, самая низкая заболеваемость зарегистрирована в странах Азиатско-Тихоокеанского региона [7]. По результатам неонатального скрининга в Российской Федерации частота классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет 1 случай на 9638 родившихся живыми [1]. Наиболее высокая частота отмечается в Уральском федеральном округе (1:6749) и низкая – в Северо-Западном федеральном округе (1:14876) [1].

Своевременная диагностика и назначение адекватного лечения ВГКН являются актуальными задачами современной эндокринологии и педиатрии. Несмотря на ряд глубоких научных и клинических достижений, достигнутых за последние годы, данные

о частоте, распространенности и молекулярно-генетических особенностях заболевания в различных популяциях требуют актуализации.

**Цель** исследования - оценка частоты новых случаев и распространенности врожденной гиперплазии коры надпочечников у детей в Республике Саха (Якутия).

**Материалы и методы.** С целью оценки частоты новых случаев врожденной гиперплазии коры надпочечников в Республике Саха (Якутия) проведен анализ данных неонатального скрининга за период 2006-2020 гг. Для оценки распространенности ВГКН был сформирован регистр детей с врожденной гиперплазией коры надпочечников по данным эндокринологического отделения Педиатрического центра ГБУ РС (Я) «РБ №1-НЦМ» как головного учреждения по диагностике этого заболевания.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБНУ «ЯНЦ КМП» (Протокол №52 от 28 января 2021 г., решение №1).

**Результаты и обсуждение.** Неонатальный скрининг на адреногенитальный синдром в Республике Саха (Якутия) проводится с 2006 г. на базе Медико-генетического центра ГАУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ» (зав. к.м.н. А.Л. Сухомясова). Всего за 2006-2020 гг. было обследовано 201960 новорожденных (табл. 1). За этот период вы-

явлено 14 детей с адреногенитальным синдромом. Тем самым частота адреногенитального синдрома за 2006–2020 гг. в популяции новорожденных Республики Саха (Якутия), по данным неонатального скрининга, составила 1 случай на 14426 исследований (14:201960). При разделении на 5-летние периоды установлено, что частота выявления ВГКН была максимальной в 2011-2015 гг. За последний временной интервал (2016-2020 гг.) частота новых случаев составила 1 случай на 18906 обследованных новорожденных. Таким образом, по данным неонатального скрининга, за 15-летний период отмечается увеличение частоты обнаружения врожденной гиперплазии коры надпочечников у новорожденных в Республике Саха (Якутия).

Для оценки динамики распространенности ВГКН проведен сравнительный анализ данных за 2007 и 2020 г. (табл. 2) по данным регистра детей с врожденной гиперплазией коры надпочечников эндокринологического отделения Педиатрического центра ГБУ РС (Я) «РБ №1-НЦМ». В 2007 г. находились под наблюдением эндокринологического отделения Педиатрического центра ГБУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ» 11 детей с ВГКН, что составило 5,3 на 100 000 детского населения республики. На конец 2020 г. зарегистрирован 21 ребенок с врожденной дисфункцией коры надпочечников (7,9 на 100 000

Таблица 1

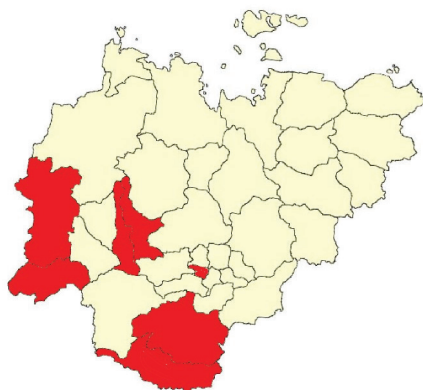
**Результаты неонатального скрининга новорожденных на адреногенитальный синдром в Республике Саха (Якутия) за 2006-2020 гг.**

| Год              | Число родившихся в РС(Я), по данным ЯРМИАЦ | Обследовано на адреногенитальный синдром | Охват, %    | Выявлено больных | Частота (1 случай на число обследованных) |
|------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|-------------|------------------|-------------------------------------------|
| 2006             | 13623                                      | 5559                                     | 40,8        | 0                | 0                                         |
| 2007             | 15152                                      | 14931                                    | 98,5        | 1                | 14931                                     |
| 2008             | 15254                                      | 10746                                    | 70,4        | 2                | 5373                                      |
| 2009             | 15783                                      | 15468                                    | 98,0        | 0                | 0                                         |
| 2010             | 15877                                      | 15662                                    | 98,6        | 0                | 0                                         |
| 2006-2010        | 75689                                      | 62366                                    | 82,4        | 3                | 20788,7                                   |
| 2011             | 16173                                      | 16092                                    | 99,5        | 1                | 16092                                     |
| 2012             | 16922                                      | 16832                                    | 99,5        | 4                | 4208                                      |
| 2013             | 16611                                      | 16546                                    | 99,6        | 1                | 16546                                     |
| 2014             | 16964                                      | 16946                                    | 99,9        | 2                | 8473                                      |
| 2015             | 16469                                      | 16459                                    | 99,9        | 0                | 0                                         |
| 2011-2015        | 83139                                      | 82875                                    | 99,7        | 8                | 10359,4                                   |
| 2016             | 15418                                      | 15385                                    | 99,8        | 0                | 0                                         |
| 2017             | 13710                                      | 13693                                    | 99,9        | 0                | 0                                         |
| 2018             | 13472                                      | 13456                                    | 99,9        | 1                | 13456                                     |
| 2019             | 12713                                      | 7720                                     | 60,7        | 1                | 7720                                      |
| 2020             | 13034                                      | 6465                                     | 49,6        | 1                | 6465                                      |
| 2016-2020        | 68347                                      | 56719                                    | 83,0        | 3                | 18906,3                                   |
| <b>2006-2020</b> | <b>227175</b>                              | <b>201960</b>                            | <b>88,9</b> | <b>14</b>        | <b>14425,7</b>                            |

Таблица 2

**Распространенность классической формы ВДКН  
у детей Республики Саха (Якутия), по данным регистра**

| Регистр |                                         |                               |
|---------|-----------------------------------------|-------------------------------|
| Год     | Количество                              | На 100 000 детского населения |
| 2007    | 11 случаев на 207405 детского населения | 5,3                           |
| 2020    | 21 случай на 264141 детского населения  | 7,9                           |



Распределение пациентов с ВГКН по административным районам Республики Саха (Якутия)

детского населения). Увеличение распространенности ВГКН свидетельствует также и об улучшении результатов лечения заболевания.

Таким образом, в Республике Саха (Якутия) частота врожденной дисфункции коры надпочечников сопоставима с мировыми данными [8]. В то же время в работах, проведенных ранее в республике, было показано, что встречаемость мутаций, связанных с заболеванием в детской популяции, достаточно широка и различается в отдельных этнических группах [3,4].

По состоянию на 2022 г. в Республике Саха (Якутия) проживает 23 ребенка с подтвержденным диагнозом врожденной гиперплазии коры надпочечников. На рисунке указаны районы проживания пациентов с заболеванием.

Из общего числа пациентов 14 чел. проживают на территории ГО «Якутск» и ГО «Жатай», 3 - в Нерюнгринском районе, 2 - Верхневилуйском районе, 2 - п. Айхал и г. Удачный Мирнинского района и по 1 - в городах Ленск и Алдан. Национальный состав пациентов с ВГКН выглядит следующим образом: 10 детей – саха, 12 – русские, 1 – эвенок. Из них 13 девочек и 10 мальчиков. Отдельно стоит отметить, что среди общего числа пациентов с ВГКН есть 2 детей-сирот, одинокровные се-

стры, от разных отцов, проживающие в городском Доме ребенка г. Якутска.

Среди детей, учтенных в регистре больных ВГКН, 95,5% (или 21 в абсолютном выражении) детей имеют сольтеряющую форму заболевания. Возраст их составляет от 4 месяцев до 16 лет. Этнический состав пациентов с сольтеряющей формой представлен следующим образом – 11 русских, 9 саха, 1 эвенок. Половой состав 11 девочек, 10 мальчиков.

**Заключение.** Частота ВГКН у детей в Республике Саха (Якутия), по данным неонатального скрининга, за период 2006-2020 гг. составляет 1 случай на 14426 новорожденных. В динамике с 2006 г. отмечается тенденция повышения частоты данной наследственной патологии (с 1 случая на 20789 детей в 2006-2010 гг. до 18906 в 2016-2020 гг. соответственно). Распространенность ВГКН, по данным регистра, по состоянию на начало 2021 г. составляла 7,9 случая на 100 000 детского населения. В динамике распространенность ВГКН имеет тенденцию к повышению, что отражает накопление случаев заболевания на фоне увеличения частоты и улучшения лечения заболевания. Наиболее распространенной формой ВГКН у детей в Республике Саха (Якутия) является сольтеряющая форма, наиболее тяжелая по своему течению. Данный факт указывает на большую распространенность тяжелых мутаций групп 0 и А, приводящих к полному прекращению активности 21-гидроксилазы. Необходимы дальнейшие исследования в популяциях Якутии частоты мутаций, приводящих к дефициту ферментов, участвующих в биосинтезе кортизола.

*Работа выполнена в рамках темы НИР ФГБНУ «ЯНЦ КМП» «Физическое развитие и состояние здоровья детского населения в условиях Крайнего Севера (на примере Якутии)» (номер госрегистрации: 1021062411641-9-3.2.3), в рамках госзадания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2023-0003, FSRG-2020-0014).*

## Литература

1. Карева М.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: эпидемиология, генетическая основа, персонализированный подход к диагностике и лечению, мониторинг соматического и репродуктивного здоровья: автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2019. 46 с.

Kareva M.A. Congenital dysfunction of the adrenal cortex in children: epidemiology, genetic basis, personalized approach to diagnosis and treatment, monitoring of somatic and reproductive health: abstract of the dissertation of the Doctor of Medical Sciences.- Moscow, 2019.- 46p.

2. Клинические рекомендации «Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)» / Н.Г. Мокрышева [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2021.Т. 18, № 3. С. 345-382.

Clinical recommendations "Congenital dysfunction of the adrenal cortex (adrenogenital syndrome)" / N.G. Mokrysheva, G.A. Melnichenko, L.V. Adamyan [et al.] // Obesity and metabolism.- 2021.- Vol. 18.- No. 3.- pp. 345-382.

3. Регистр детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников в Республике Саха (Якутия): сольтеряющая форма / Т. Е. Бурцева [и др.] // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2019. №1 (14).

Register of children with congenital dysfunction of the adrenal cortex in the Republic of Sakha (Yakutia): the losing form/ T. E. Burtseva, S.Ya. Yakovleva, Ya.A. Munkhalova [et al.]// Bulletin of the North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov. Series: Medical Sciences. - 2019. - No.1 (14).

4. Яковлева С.Я. Дефицит 21-гидроксилазы надпочечников: распространенность генетических маркеров у детей коренных народов Крайнего Севера, и организация скрининг-диагностики в Республике Саха (Якутия): автореф. дис. канд. мед. наук. СПб, 2008. 25 с.

Yakovleva S.Ya. Adrenal 21-hydroxylase deficiency: prevalence of genetic markers in children of indigenous peoples of the Far North, and organization of screening diagnostics in the Republic of Sakha (Yakutia): abstract of the dissertation of the Candidate of Medical Sciences.-St. Petersburg, 2008, 25p.

5. El-Maouche D., Arlt W., Merke D.P. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet. 2017 Nov 11; 390(10108): 2194-2210. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31431-9.

6. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency / M.I. New, M. Abraham, B. Gonzalez [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013. T. 110. №. 7. С. 2611- 2616.

7. Navarro-Zambrana A.N Sheets L.R. Ethnic and National Differences in Congenital Adrenal Hyperplasia Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis. Horm Res Paediatr. 2022. doi: 10.1159/000526401

8. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, Dobbins RH, Kling S, Fujieda K, Suwa S. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics. 1988 Jun;81(6):866-74. PMID: 3259306.