

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

С.Я. Яковлева, Т.Е. Бурцева, М.И. Томский, Г.И. Данилова,
В.Г.Часнык, Л.А. Николаева, В.П. Шадрин

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ ЯКУТИИ

Введение. Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН – самое распространенное наследственное заболевание [8-10]. Врожденная гиперплазия надпочечников в 90% случаев обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы [7-9] и ее частота имеет определенную зависимость от этнических факторов.

Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников зарегистрирована в общей популяции с частотой 1:1000 [14]. По результатам исследований частота малых неклассических форм составила 0,1% [18], частота в популяции Нью-Йорка составила 1:100 [10, 12], в популяции евреев ашкенази – 1:27 [20].

На рис.1 представлена сравнительная распространенность классической и неклассической форм ВДКН. Распространенность неклассической формы ВДКН выше распространенности таких известных наследственных заболеваний, как: серповидноклеточная анемия, кистозный фиброз и фенилкетонурия, а также выше классической формы ВДКН (особенно у евреев ашкенази и испанцев). Наиболее высока распространенность классических форм ВДКН у юппи-эскимосов – коренных народов Севера Аляски [16].

У большинства пациентов с неклассической формой ВДКН в период детства и в пубертатный период ошибочно диагностировались идиопатическое преждевременное половое созревание, кисты яичников, опухоли яичек, опухолевые образования коры надпочечников, яичниковая гиперандрогения.

Причины неудовлетворительной диагностики неклассической формы, ассоциированной с дефицитом 21-ОН, в частности у женщин, на наш взгляд, следующие: не проводится дифференциальная диагностика эндокринопатий, приводящих к бесплодию с данной патологией, а также в том, что она попадает на стык классической и гинекологической эндокринологии [3].

В современной отечественной литературе есть единичные работы о роли неклассической формы ВДКН как первопричины комплекса мультиэндокринных расстройств, хотя в западной литературе отмечено, что врожденная дисфункция коры надпочечников – это континуум эндокринно-метаболических нарушений [16]. Исходя из вышеизложенного, недопустимо рассматривать врожденную дисфункцию коры надпочечников как частную моноэндокринопатию, ибо при любой ее форме наблюдается искажение баланса как минимум прогестина, эстрогенов, андрогенов, т.е. стероидов, активно участвующих в регуляции высших звеньев репродуктивной системы. [3, 9-11]

Пациенты с неклассической формой дефицита 21-ОН имеют чрезмерную развитость тела и высокий рост в раннем детстве [6], далее происходит раннее эпифизарное окостенение, которое ставит под угрозу конечный рост [9, 10, 20]. И является достаточно интересным влияние данной патологии

на конечный рост детей, поскольку в исследованной популяции саха считается довольно высокой распространенность неутонченной низкорослости [1].

Распространенность врожденной дисфункции коры надпочечников в детской популяции Республики Саха (Якутия) до настоящего времени не была изучена.

Материалы и методы. Подвергнуты анализу пробы крови с использованием аллель-специфичной PCR [17] с положительным контролем для всех проб в лаборатории Школы медицины Маунт Синай (Нью-Йорк, США), взятые при скрининговом исследовании у детей от 3 до 17 лет, проживающих в местах компактного проживания коренных народов Севера.

С 2003 г. в Якутском научном центре СО РАМН совместно с Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академией и клиникой Маунт-Синай (Нью-Йорк, США) начались исследования по выявлению распространенности неклассической формы ВДКН у детей малочисленных народов Крайнего Севера. В качестве модельных популяций исследованы детские популяции, проживающие в местах компактного проживания коренных народов Республики Саха (Якутия). В группу детей коренных национальностей вошли эвены, эвенки, чукчи, юкагиры, долганы, ненцы. Отдельно взята группа детей саха. За период с 2003 по



Рис.1. Сравнительная распространенность классической и неклассической форм ВДКН [10]

ЯКОВЛЕВА Светлана Яновна – зав. Консультативной поликлиникой Педиатрического центра РБ №1-НЦМ; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – к.м.н., зав. лаб. ЯНЦ СО РАМН; **ТОМСКИЙ Михаил Иннокентьевич** – д.м.н., проф., директор ЯНЦ СО РАМН; **ДАНИЛОВА Галина Ивановна** – к.м.н., зав. эндокринологическим отделением ПЦ РБ №1-НЦМ; **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии; **НИКОЛАЕВА Людмила Алексеевна** – директор ПЦ РБ №1-НЦМ; **ШАДРИН Виктор Павлович** – к.м.н., начальник информационно-аналитического отдела ЯДГБ.



Рис. 2. Обследованные населенные пункты в Республике Саха (Якутия)

2007 г. были проведены клиническое и генетическое обследования 483 детей в возрасте от 3 до 17 лет, проживающих в населенных пунктах Крайнего Севера Республики Саха (Якутия) и Ямало-Ненецкого автономного округа (табл.1).

Было обследовано в Республике Саха (Якутия) 315 детей по двум локусам: интрон 2 (маркер классической формы ВДКН) и экзон 7 (маркер неклассической формы ВДКН) (табл.2).

Результаты и обсуждение. Результаты исследования оказались неожиданными. Всего было выявлено 12 гетерозигот по мутациям в гене CYP21. Из них сплайсинг-мутация по 659AC→G была найдена в 1 хромосоме, мутация по V281L – в 11 хромосомах. Распространенность мутаций в проведенном исследовании среди различных этнических групп составила: мутация 659AC→G (Intron 2 g), ответственная за классическую форму ВДКН, у эвенов - 1:41 (распространенность 2,4:100). В общей популяции она определяется с частотой 0,2:100. В других этнических группах данная мутация не выявлена. Мутация V281L, обуславливающая возникновение неклассической формы врожденной гиперплазии надпочечников: у чукчей – 2:39 (5,1:100), у якутиров – 2:40 (5:100), у эвенов – 2:48 (4,2:100), у саха – 1:49 (2:100), у эвенков – 2:106 (1,9:100). В общей детской популяции регионов Крайнего Севера данная мутация определена с частотой 2,3:100.

Таким образом, выявленная нами частота мутации маркера неклассической формы ВДКН сопоставима с данными, полученными ранее (у эскимосов юпи 1,7:100, [13]). Для оценки наличия ассоциированных генетически обуслов-

ленных заболеваний в 2 случаях проводили определение панели мутаций, характерных для: синдрома Bloom, болезни Canavan, болезни Gaucher, болезни Niemann Pick, болезни Tay Sachs, семейной дизавтономии, муко-

Таблица 1

Использованные методы исследования

Вид исследования	Количество исследований
Формализованный сбор анамнеза	864
Выяснение родословной для уточнения этнической принадлежности	864
Формализованный осмотр	864
Взвешивание	864
Фотографирование	398
Генетические исследования:	483
Исследование праймера экзон 7	315
Исследование праймера интрон 2	253

Таблица 2

Распределение обследованных детей по этнической принадлежности

Населенный пункт	Юкагиры	Чукчи	Эвены	Эвенки	Долганы	Ненцы	Саха	Селкупы	Другие	Всего
Колымское	7	31	5	-	-	-	-	-	-	43
Черский	4	3	4	-	-	-	-	-	-	11
Походск	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Андрюшкино	25	4	62	-	1	2	35	-	2	131
Жиганск	-	-	-	33	-	-	-	-	-	33
Оленок	-	-	-	48	-	-	-	-	-	48
Иенгра	-	-	1	15	-	-	-	-	-	16
Нерюнгри	4	-	3	10	-	-	1	-	-	18
Якутск	-	-	-	-	1	-	13	-	-	14
Всего по РС(Я)	40	39	75	106	2	2	49	-	2	315
Толка	-	-	-	-	-	-	-	39	-	39
Красноселкап	-	-	-	-	-	-	-	37	-	37
Ямал	-	-	-	-	-	-	-	92	-	92
По ЯНО	-	-	-	-	-	-	-	168	-	168
Всего	40	39	75	106	2	2	49	168	2	483

Таблица 3

**Клинические формы ВДКН в Республике Саха (Якутия)
(по данным эндокринологического отделения ПЦ РБ №1-НЦМ)**

Показатели	Сольтерияющая форма			Вирильная форма			Неклассическая форма	Итого
	М	F	m+f	М	f	m+f	m+f	
Под наблюдением	0	5	5	4	3	7	0	12
Живые	0	4	4	4	3	7	0	11
Умершие	0	1	1	0	0	0	0	1
Генетически исследовано	0	2	2	1	1	2	0	4

липидоза, анемии Фанкони (все исследования проведены в Jewish Genetic Disease Center (директор - Dr. Robert Desnick)).

Все дети, у которых в результате наших исследований были выявлены мутации в гене CYP21, не имели клинических признаков нарушений полового развития и эндокринных заболеваний. Показатели их физического развития (рост, вес, артериальное давление) в основном соответствовали возрастным нормам. Нами описана клиника детей гетерозигот – фенотипических признаков неклассической формы ВДКН не выявлено, в гормональном статусе отмечены незначительные отклонения, описанные в работах Некрасовой М.Ф., New M.I.

Поскольку дефицит 21-ОН является полиэндокринопатией, следующим этапом работы проведен анализ гормонального статуса детей, имеющих мутации. В нашем исследовании у девочек повышен тестостерон, и у одной из них повышен кортизол. По мнению Некрасовой М.Ф. [3], критерием неклассических форм ВДКН у женщин репродуктивного возраста служил повышенный уровень хотя бы одного из стероидов (17ОНП, ДЭАС, тестостерон) при нормальном уровне кортизола. У мужчин лабораторным критерием ВДКН служило повышение в крови 17ОНП и прогестерона [3]. По нашим данным, у мальчиков отмечалось повышение тестостерона, ФСГ. В связи с вышеизложенным, нами предлагается схема оценки гормонального профиля у детей с симптомами гиперандрогении и имеющимися мутациями в экзоне 7 и интроне 2.

Поскольку ВДКН является наследственным заболеванием, нами проведен анализ родословных с целью выявления больных с ВДКН в семьях пациентов с мутациями. В результате анализа в этих семьях других больных с ВДКН не обнаружено и признаков гиперандрогении не выявлено. Возможно, это связано с тем, что нами определены дети-гетерозиготы, гомозигот не обнаружено.

При корреляционном анализе нами выявлено, что распространенность мутации достоверно коррелирует с численностью этнических групп ($r = -0,74$). Так, у якутиров при численности 476 чел. распространенность мутации составила 0,057, у чукчей при численности 428 чел. – 0,06, у эвенов – 0,048 (численность – 1793 чел.). Таким образом, результаты популяционных исследований, проведенных нами, подтверждают, что чем меньше численность этнической группы, тем выше распространенность мутации.

Частота ВДКН различна в разных популяциях, но классическая форма встречается с частотой 1:13000 [8, 9, 11]. Распространенность дефицита 21-гидроксилазы в мире, по данным неонатального скрининга, составила в общей популяции – 1:14 199. Самая высокая распространенность у эскимосов юппи (Аляска) – 1:280 [4], самая низкая – в Китае – 1:28 000 [5].

По нашим данным, средняя распространенность классической формы ВДКН в Республике Саха (Якутия) 0,8 на 100 000 населения – примерно 1:125 000 населения, что сравнимо с распространенностью ВДКН в московской популяции – 1:100 000 [2]. На ко-

нец 2007 г. в РС (Я) с диагнозом ВДКН находятся под наблюдением 10 семей. По данным эндокринологического отделения ПЦ РБ №1-НЦМ, через отделение прошло 12 детей и подростков, из них 5 (41,7%) – с сольдефицитным вариантом (в том числе 1 умер от криза надпочечниковой недостаточности в 2006г.), 7 детей (58,3%) – с вирильной формой ВДКН. 66,7% детей – женского пола, 33,3% – мужского (соотношение девочек и мальчиков составило 1:0,5). В настоящее время 3 пациента достигли совершеннолетия (табл.3).

Закключение. Одним из выводов наших исследований является тот факт, что мутация в интроне 2, обуславливающая классическую форму врожденной гиперплазии надпочечников, распространена значительно чаще, чем выявляется при неонатальном скрининге. Так, Республика Саха (Якутия) вошла в перечень регионов, где с 2005г. начался неонатальный скрининг на ВДКН и на момент 31 декабря 2007г. всего обследовано 14931 детей (охват – 98,5%). За эти годы по скринингу зарегистрирован всего 1 случай классической формы ВДКН.

Также проведенные нами исследования подтверждают достаточно широкую распространенность частоты неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы у детей коренных народностей Крайнего Севера, в целом сопоставимую с таковой у эскимосов юппи, проживающих на Юго-Западе Аляски, где распространенность мутаций для гетерозигот составила 1:60 [13].

Столь широкая распространенность мутации в популяциях требует принятия неотложных мер, в частности разработки комплекса социально-медицинских мероприятий в части мониторинга состояния здоровья детей, активного выявления детей с классической и неклассической формами патологии и планирования семьи. Дальнейшие исследования должны быть направлены, в первую очередь, на определение уровня спонтанных мутаций и семейную обусловленность патологии.