

29-30 МАРТА 2022, МОСКВА

Конференция по орфанным заболеваниям
и детским эндокринным заболеваниям
с международным участием

Персонализированный подход в детской эндокринологии

Организаторы



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ
И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Федеральное государственное бюджетное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



СБОРНИК ТЕЗИСОВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации»

в рамках реализации Гранта

Министерства науки и высшего образования РФ

«Программа создания и развития на 2020–2025 годы «Национального
центра персонализированной медицины эндокринных заболеваний»
(Соглашение «075-15-2020-899)»

II Конференция по орфанным заболеваниям
и детским эндокринным заболеваниям
с международным участием:

**«Персонализированный
подход в детской
эндокринологии»**

29–30 марта 2022 года

Содержание

Динамика показателей неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз и адреногенитальный синдром в Чувашской Республике	11
Абрукова А.В., Будылина М.В., Егорова И.Н., Максимова Т.Ю.	
Семейный случай надпочечниковой недостаточности, вызванной мутацией в гене DAХ-1	11
Азовцева И.А., Колбасина Е.В., КнUTOва В.С., Родина Н.В.	
Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз и врожденную дисфункцию коры надпочечников в Нижегородской области за 2002 – 2021 годы	12
Аксянова Х.Ф., Колбасина Е.В., Новопольцева Е.Г., Квасова М.А., Базаева А.М.	
Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз и адреногенитальный синдром в Смоленской области	14
Алимова И.Л., Романкова Т.М., Лукина Н.В.	
Развитие постоянного центрального несахарного диабета после травматического повреждения головного мозга у подростка 16 лет.	15
Астафьева Л.И., Сиднева Ю.Г., Бадмаева И.Н., Калинин П.Л., Маршинцев А.В.	
Анализ индекса массы тела и распространенности ожирения у школьников Сунского района Кировской области	15
Барбакова Л.М., Суетина И.Г., Зорина С.А., Жгулева Т.В.	
Результаты неонатального скрининга новорожденных в Вологодской области	16
Безрукова Ж.Г.	
Неонатальный скрининг и ВДКН в Калининградской области	16
Бойко Ю.Н.	
Роль неонатального скрининга в диагностике врожденной дисфункции коры надпочечников обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, у мальчиков	17
Болотова Н.В., Райгородская Н.Ю., Орешкина Е.М., Свенцицкая И.А.	
Клинический случай сочетания аутоиммунного тиреоидита с манифестацией в возрасте до 1 года с сахарным диабетом 1 типа	18
Будылина М.В., Максимова Т.Ю., Егорова И.Н., Контаурова А.В.	
Гетерозиготный вариант гена ТРО у ребенка с аплазией щитовидной железы и эутиреоидным многоузловым зобом у матери	19
Вадина Т.А., Захарова С.М., Ширяева Т.Ю., Конюхова М.Б., Солодовникова Е.Н., Богданов В.П., Дегтярев М.В., Шредер Е.В., Безлепкина О.Б.	

Содержание

Скрининг новорожденных на врожденные эндокринные заболевания в республике Карелия	20
Варламова Т.В.	
Клинический случай холестаза у доношенного новорожденного ребенка с гипогликемией как первого симптома врожденного гипопитуитаризма	20
Вельмякина И.М., Бойко Ю.Н.	
Адреногенитальный синдром в Омской области. Достижения и нерешенные проблемы	21
Власенко Н.Ю., Павлинова Е.Б., Писклаков А.В., Юдицкая Т.А., Павленко Н.И., Юнгман Н.В., Каргаполова К.И., Кузнецова П.В., Кардаполова Н.В., Устинова И.А.	
Неонатальный скрининг в омской области. Опыт 15 лет	23
Власенко Н.Ю., Павлинова Е.Б., Юдицкая Т.А., Щукина Е.О., Герасименко Н.Ю.	
Анализ показателей неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Южном федеральном округе за 2017–2021 гг.	24
Галкина Г.А., Черняк И.Ю., Дивинская В.А., Абросимова И.В., Бондаренко Т.В., Васильева К.Н., Кочарян Л.Ж., Марченко Е.П., Машкова Л.П.	
Анализ показателей неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников в Южном федеральном округе за 2017–2021 гг.	25
Галкина Г.А., Черняк И.Ю., Дивинская В.А., Абросимова И.В., Бондаренко Т.В., Васильева К.Н., Кочарян Л.Ж., Марченко Е.П., Машкова Л.П.	
Гликогеновая болезнь IX типа	26
Гирш Я.В., Козаренко В.Г., Седова Е.В.	
Эффективность неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Краснодарском крае	27
Голихина Т.А., Григорьян В.В., Шумливая Е.О., Матулевич С.А.	
Клинические случаи ошибки диагностики пола у новорожденных с врожденной дисфункцией коры надпочечников	28
Григорьян В.В., Голихина Т.А., Матулевич С.А., Шашель В.А., Черняк И.Ю.	
Оценка эффективности скрининга на мукополисахаридозы и альфа-маннозидоз у детей	29
Гуменюк О.И., Черненко Ю.В., Гаджикеримов Г.Э., Аль-Зрер К.М.	
Важность родительского контроля приверженности к терапии врожденного гипотиреоза у подростков (клинический случай)	30
Гусева П.А., Витебская А.В.	

Содержание

Аутоиммунный полигландулярный синдром 2 и 3 типа — клинические «маски». Случаи из практики	31
Дёмина Е.С., Карманов М.Е., Полякова Н.В., Комбарова А.С, Петряйкина Е.Е.	
10-летний опыт неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников в Тверской области	32
Дианов О.А., Анфилов И.С., Дубровская Е.С.	
Скрининг на ВДКН и врожденный гипотиреоз в республике Крым за период 2014–2021 годы	33
Дивинская В.А.	
Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз и адрено-генитальный синдром в Кабардино-Балкарской республике	34
Дышокова Е.Х.	
Внутрисемейный клинический полиморфизм х-сцепленной аденолейкодистрофии. Возможности ранней диагностики	35
Еникеева С.Р., Созаева Л.С., Карева М.А.	
Неонатальный скрининг на врожденную дисфункцию коры надпочечников в республике Башкортостан	36
Засядкин И.С., Малиевский О.А., Билалов Ф.С., Макулова Р.Р., Тимофеева Е.А., Порядина О.В., Нургалиева Л.З., Аюпова Г.Р., Климентьева М.М., Бабрай А.А., Ахмедина А.Х., Имамутдинова Р.М., Башарова Р.В., Гатиятуллина Л.Р., Маулитова Р.И., Малиевская Р.И.	
Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз в Республике Башкортостан	37
Засядкин И.С., Малиевский О.А., Билалов Ф.С., Макулова Р.Р., Тимофеева Е.А., Порядина О.В., Нургалиева Л.З., Аюпова Г.Р., Климентьева М.М., Бабрай А.А., Ахмедина А.Х., Имамутдинова Р.М., Башарова Р.В., Гатиятуллина Л.Р., Маулитова Р.И., Малиевская Р.И.	
Течение центрального несахарного диабета в раннем послеоперационном периоде у детей после удаления краниофарингиомы	38
Калинин А.Л., Стребкова Н.А., Иванникова Т.Е.	
Динамика уровня миостатина и декорина в ответ на физическую нагрузку у детей с конституционально-экзогенным ожирением.	39
Касьянова Ю.В., Васюкова О.В., Огороков П.Л., Малышева Н.М., Безлепкина О.Б.	
Разработка и внедрение в клиническую практику пилотного проекта «Облако поддержки»: дистанционное медицинское сопровождение детей с манифестацией сахарного диабета 1 типа с использованием телемедицинских технологий	40
Кияев А.В., Полякова В.М., Асташова Е.С., Промин И.А., Словак М.А., Полляк О.Ю., Черных Л.Г., Кожевникова О.В.	

Содержание

Болезни-маски врожденного гипотиреоза	41
Князева Т.Т.	
Врожденный гипотиреоз, связанный с мутацией в гене тиреоглобулина, у двух сиблингов	42
Коваренко М.А., Пилипенко О.В.	
Случай врожденного гипоальдостеронизма у младенца	43
Козаренко В.Г.	
Х-сцепленный ихтиоз в сочетании с синдромом Кальмана в составе синдрома генных последовательностей.	44
Кокорева К.Д., Чугунов И.С., Калинин Н.Ю., Латышев О.Ю., Самсонова Л.Н., Безлепкина О.Б.	
Случай поздней диагностики синдрома Кальмана	45
Кокорева К.Д., Чугунов И.С., Попов С.В., Волчков П.Ю., Безлепкина О.Б.	
Результаты неонатального скрининга в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре	45
Колбасин Л.Н., Гирш Я.В., Юсупова Ю.А., Папанов С.И., Попова Е.А., Рябова Н.Ю., Карцева О.В., Ложкин Д.А.	
Неонатальный скрининг врожденного гипотиреоза в Москве в период с 2017 по 2021 год	47
Конюхова М.Б., Кикеева Т.Н., Шестопалова Е.А., Митькина В.Б., Вагина Т.А., Петряйкина Е.Е.	
Клинический случай папиллярной микрокарциномы щитовидной железы, обусловленной мутацией в гене DICER-1	48
Копытина Д.А., Колодкина А.А., Бровин Д.Н., Абросимов А.Ю., Зубкова Н.А.	
Скрининг на ВДКН и ВГ гипотиреоз в Архангельской области	48
Коробицына Г.В.	
Клинический случай дебюта острого лейкоза под «маской» нарушения минерального обмена	49
Коровкина Т.И., Колбасина Е.В., Плаксина О.И., Родина Н.В.	
Неонатальный скрининг в Республике Дагестан	50
Кострова И.Б., Солтаханов Э.М., Кострова В.П., Ахлакова А.И., Алиомарова П.М., Ахмедханова В.В., Гончарова Н.А.	
Влияние низкой приверженности к лечению врожденного гипотиреоза на состояние здоровья пациента с сопутствующим ювенильным хроническим артритом	53
Кунгурцева А.Л., Витебская А.В.	

Содержание

Клинический случай синдромального сахарного диабета с делецией короткого плеча 4 хромосомы (синдром Вольфа-Хиршхорна)	54
Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Данилова Г.И., Петеркова В.А.	
Семейный случай синдрома инсулинорезистентности типа А, диагностированного после перенесенного COVID-19	55
Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Кулакова Е.Г., Лаптев Д.Н., Петеркова В.А.	
Оценка качества жизни подростков с сахарным диабетом 1 типа	56
Малиевская Р.И.	
Распространенность ожирения у детей в возрасте 7–11 лет в Республике Башкортостан	58
Малиевская Р.И.	
Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в субъектах Приволжского федерального округа	59
Малиевский О.А., Аbruкова А.В., Алексеева Т.Л., Бабрай А.А., Барханскова Е.А., Будылина М.В., Гринкевич А.В., Добролюбова М.В., Ерусова А.В., Зорина С.А., Коваленко Т.В., Колбасина Е.В., Куткова Ю.К., Макеева Н.В., Михайлова Е.Г., Мухина Л.Ю., Ненашева С.А., Свиначев М.Ю., Шайдуллина М.Р., Чистоусова Г.В.	
Результаты неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников в субъектах Приволжского федерального округа	61
Малиевский О.А., Аbruкова А.В., Алексеева Т.Л., Бабрай А.А., Барханскова Е.А., Будылина М.В., Гринкевич А.В., Добролюбова М.В., Ерусова А.В., Зорина С.А., Коваленко Т.В., Колбасина Е.В., Куткова Ю.К., Макеева Н.В., Михайлова Е.Г., Мухина Л.Ю., Ненашева С.А., Свиначев М.Ю., Тимофеева Т.А., Шайдуллина М.Р., Чистоусова Г.В.	
Пренатальное выявление врожденной дисфункции коры надпочечников во втором триместре беременности в неотягощенной заболеванием семье: клинический случай	62
Минайчева Л.И., Соловьёва Е.В., Склеймова М.М., Суханова Т.И., Сеитова Г.Н., Торхова Н.Б., Назаренко Л.П.	
Взаимодействие с генетической службой в проведении неонатального скрининга в Самарской области	63
Михайлова Е.Г., Ненашева С.А., Скворцова О.В., Шевкуленко И.Г., Калабина Е.В., А.В. Куляшова	
Распространенность избытка массы тела и ожирения у детей школьного возраста в городе Самаре	63
Михайлова Е.Г., Мигачева Н.Б., Скворцова О.В.	
Случай врожденной дисфункции коры надпочечников у ребенка, связанный с мутацией в гене CYP11A1	64
Никифорова М.Е., Аргунова Е.Ф., Желобцова А.Ф.	

Содержание

Пренатальная терапия ВГКН: описание клинического случая	65
Окминян Г. Ф., Латышев О. Ю., Стрункина И.В., Киселёва Е.В, Ромайкина Д.С., Касаткина Э.П., Самсонова Л.Н.	
Выбор пола у ребенка с дефицитом 5α-редуктазы II типа в период мини-пубертата	66
Орешкина Е.М., Дерюгина Л.А., Долгов Б.В., Райгородская Н.Ю.	
ИРЕХ-подобный синдром у пациента с новой мутацией в гене LRBA	66
Петрайкина Е.Е., Тихонович Ю.В, Кондратенко И.В., Вахлярская С.С., Демина Е.С., Воронцова И.Г., Путилина Е.А., Тюльпаков А.Н.	
Неонатальный скрининг врожденного гипотиреоза и врожденной дисфункции коры надпочечников в Центральном федеральном округе Российской Федерации в период с 2019 по 2021 гг.	67
Петрайкина Е.Е., Воронцова И.Г., Безлепкина О.Б.	
Модель дистанционного медицинского контроля в управлении сахарным диабетом 1 типа у детей, использующих системы непрерывного мониторинга уровня глюкозы	69
Промин И.А., Кияев А.В., Словак М.А., Асташова Е.С., Вянцловайте К.В.	
Синдром Смита-Лемли-Опица: клинический случай	69
Райгородская Н.Ю., Поляков В.К., Стульникова К.А., Болотова Н.В.	
Результаты работы неонатального скрининга в г. Челябинске	70
Романенко Е.С.	
Анализ результатов неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Саратовской области за 1996–2021 годы	71
Свинарёв М.Ю., Курмачёва Н.А., Аранович В.В., Гуменюк О.И., Андреева Л.П., Черненко Ю.В., Анисимова С.В., Паролина К.В., Яковлева К.В.	
Сахарный диабет GSK-MODY в сочетании с ожирением у детей	73
Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Хусуева Х.Ж.	
Ассоциация между аллергическим ринитом и патологическим увеличением массы тела у детей школьного возраста в г. Самаре.	74
Скворцова О.В., Мигачева Н.Б., Михайлова Е.Г.	
Оптимизация алгоритма этиологической диагностики и подходов к терапевтической тактике при врожденном гипотиреозе у детей	75
Словак М.А., Кияев А.В., Сумина М.Г., Беляева Т.И., Чугунов И.С.	

Содержание

Клинический случай гипофосфатазии у девочки с выраженным нарушением походки и нормальными антропометрическими показателями	76
Стефанюк М.И., Никитина Н.В., Тихонович Ю.В., Витебская А.В.	
Скрининг на врожденный гипотиреоз в Красноярском крае: прошлое и настоящее	77
Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г., Елизарьева Т. Ю., Лейман Т.В.	
Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз и адреногенитальный синдром в Ставропольском крае	80
Углова Т.А., Аракелян Р.И., Волчкова Е.В.	
Случай врожденной дисфункции коры надпочечников — проблемы определения пола при рождении	82
Филимонова А.Ю., Вязкова Е.Н., Якубовский Г.И., Привалова Е.Г., Швецова А.О.	
История неонатального скрининга в Рязанской области	83
Филимонова А.Ю., Якубовский Г.И., Белых Н.А.	
Клинический случай синдрома Паллистера-Холла	84
Хабибуллина Д.А., Новокрещенных Е.Э., Колодкина А.А.	
Редкий вариант врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие гомозиготной мутации в гене STAR	85
Холмогорова Л.В., Дик О.Г., Бахаева О.С., Охремчук Л.В.	
Структура и распространенность патологии щитовидной железы у детей с избыточной массой тела и ожирением	86
Чубаров Т.В., Жданова О.А., Шаршова О.Г., Артющенко А.И.	
Диагностика «скрытого» ожирения у детей с использованием биоимпедансного анализа	87
Чубаров Т.В., Настаушева Т.Л., Жданова О.А., Шаршова О.Г., Патрицкая М.В.	
Витамин-Д-зависимый рахит 1А типа у ребенка 4 лет	88
Шадрина А.В., Куликова К.С.	
Сочетанная эндокринная патология при синдроме МЕНМО	88
Шайдуллина М.Р.	
Неонатальный скрининг эндокринопатий в Республике Татарстан	90
Шайдуллина М.Р., Замалова А.Н.	

Содержание

Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Карачаево-Черкесской Республике	91
Шамсова Н.М.	
Результаты неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников в Карачаево-Черкесской Республике	91
Шамсова Н.М.	
Распространенность врожденной дисфункции коры надпочечников в Дальневосточном федеральном округе	92
Шапкина Л.А., Чепурко Н.Г., Знаменская Т.Е., Селезнева О.Д., Такаева Э.Э., Бочарникова Н.Н., Белякова Т.Д., Егорова С.В., Никифорова М.Е.	
Распространенность врожденного гипотиреоза в Дальневосточном федеральном округе	93
Шапкина Л.А., Чепурко Н.Г., Знаменская Т.Е., Селезнева О.Д., Такаева Э.Э., Бочарникова Н.Н., Белякова Т.Д., Егорова С.В., Никифорова М.Е.	
Двойная эктопия щитовидной железы при врожденном гипотиреозе	95
Шрёдер Е.В., Вагина Т.А., Дегтярёв М.В., Писарева Е.А., Конюхова М.Б., Щеглова О.С., Захарова С.М., Дмитриева М.О., Нагаева Е.В., Безлепкина О.Б.	
Трудности диагностики эндогенного гиперкортицизма в детской практике	96
Янар Э.А., Карева М.А.	



<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-1>

Динамика показателей неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз и аденогенитальный синдром в Чувашской Республике

Абрукова А.В., Будылина М.В., Егорова И.Н.,
Максимова Т.Ю.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет
им. И.Н.Ульянова», г. Чебоксары, Россия

ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» МЗ ЧР,
г. Чебоксары, Россия

БУ «Республиканская детская клиническая больница» МЗ ЧР,
г. Чебоксары, Россия

БУ «Президентский перинатальный центр» МЗ ЧР,
г. Чебоксары, Россия

Цель

Изучить динамику патологических показателей тиреотропного гормона (ТТГ), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) и заболеваемость врожденным гипотиреозом (ВГ) и аденогенитальным синдромом (АГС) по результатам неонатального скрининга (НС) в Чувашской Республике (ЧР).

Материалы и методы

Изучены результаты НС на ВГ с 1995 по 2021 годы и на АГС — с 2006 по 2021 годы, проводимые в Медико-генетической консультации БУ «Президентский перинатальный центр» МЗ ЧР. Оценивалось количество новорожденных всего по годам, количество обследованных новорожденных, процент охвата скринингом, количество положительных результатов ТТГ, 17-ОНП в процессе скрининга и количество выявленных новорожденных с ВГ, АГС. Оценивалась заболеваемость ВГ, АГС по годам.

Результаты

НС на ВГ в ЧР проводится с 1995 г. В 1995 г. родилось 13618 детей. Максимальное количество новорожденных детей отмечено в 2012 г. — 17523. В дальнейшем, количество новорожденных ежегодно уменьшается с минимальным количеством в 2021 г. — 11159. В 1995 г. охват новорожденных скринингом на ВГ составил 57,5%, заболеваемость среди обследованных — 1 на 1959 новорожденных. В 2001 г. охват скринингом достиг 91,2%, частота ВГ составила 1 на 1816. В 2001 г. на базе БУ «Президентский перинатальный центр» МЗ ЧР открыта централизованная лаборатория НС. С 2003 г. охват скринингом на ВГ достиг 98% и выше. В течение 5 лет (2003–2007 гг.) частота ВГ составила 1 на 3028, в течение последующих 5 лет (2008–2012 гг.) ВГ выявлен с частотой 1 на 3507 обследованных новорожденных. В течение последних 5 лет (2017–2021 гг.) охват НС составил от 98,3 до 99,9%, заболеваемость ВГ за последние

5 лет — 1 на 5077. В 2021 г. частота ВГ по данным скрининга составила 1 на 5536 новорожденных. Количество результатов ТТГ выше 20 мкМЕ/мл в сухом пятне крови из года в год снижается. Так, в 2000 г. выявлено 124 результата повышения ТТГ, среди них подтверждение ВГ было у 4 детей. В 2021 г. первично определено 10 результатов ТТГ выше 20 мкМЕ/мл, ВГ диагностирован у 2.

НС на АГС в ЧР проводится с 2006 года. Доступные ежегодные данные с 2013 по 2021 год демонстрируют выявление новорожденных с АГС от 0 до 2 человек в год, при этом определяется значительное количество повышенных результатов 17-ОНП в сухом пятне крови при первичной диагностике, в динамике данный показатель снижается. Так, в 2017 году выявлено 265 результатов повышенного 17-ОНП (1,9% от обследованных), при этом АГС не установлен, а в 2021 году определено 10 (0,09%) соответственно, при этом АГС подтвержден у 1 ребенка. За 9 лет (2013–2021 гг.) при проведении скрининга диагноз врожденной дисфункции коры надпочечников установлен у 7 новорожденных, что составляет 1 на 18443 новорожденных. За последние 3 года (2019–2021) выявлено 3 ребенка с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН), частота заболевания составила 1 на 11309. В 2021 г. скрининг проведен у 11072 новорожденных, выявлен 1 пациент с ВДКН.

Выводы

1. Охват новорожденных НС в ЧР за последние 5 лет составил от 98,3 до 99,9%.
2. Частота ВГ по данным НС снизилась с 1 на 1959 новорожденных в 1995 году до 1 на 5536 — в 2021 году. За последние 5 лет ВГ выявлен с частотой 1 на 5077 новорожденных.
3. Частота обнаружения АГС в ЧР по данным НС за последние 3 года составила 1 на 11309 новорожденных.
4. Повысилось качество диагностики при лабораторных исследованиях, о чем свидетельствует снижение количества ложноположительных результатов.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-2>

Семейный случай надпочечниковой недостаточности, вызванной мутацией в гене DAX-1

Азовцева И.А., Колбасина Е.В., Кнутова В.С.,
Родина Н.В.

ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская
клиническая больница», г. Нижний Новгород, Россия

Врожденная гипоплазия надпочечников — редкий клинический вариант первичной надпочечниковой недостаточности. Известно две формы этого

заболевания, одна из которых наследуется по аутосомно-рецессивному типу (в том числе синдром IMAGE — сочетание гипоплазии надпочечников с внутриутробной задержкой роста, метафизарной дисплазией и аномальным строением гениталий, OMIM 300290), а другая имеет X-сцепленный характер наследования (дефект гена DAX-1).

Мальчик К., 2017 года рождения. Из анамнеза: ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне анемии легкой степени, отеков в третьем триместре (лечения не проводилось), срочных, самостоятельных родов. Закричал сразу. Вес при рождении 3790г, рост 57 см. Вскармливание грудное. С четвертых суток жизни появление желтухи. В крови гипербилирубинемия (общий билирубин 150 мкмоль/л, прямой 7 мкмоль/л). Из роддома выписан домой. С двухнедельного возраста появились ежедневные повторные срыгивания, ребенок перестал набирать вес. В возрасте 1 месяца амбулаторно проведено обследование, по результатам которого общий билирубин 288.9 мкмоль/л, прямой 121 мкмоль/л. Ребенок госпитализирован в отделение патологии детей раннего возраста ГБУЗ НО НОДКБ. При поступлении масса тела 3580г (дефицит веса 6%). Срыгивает до 2–4 раз/сутки. Кожные покровы иктеричные. Большой родничок 1,5×1,5см, не западает. При пальпации печень +0,5 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления не нарушены. В анализах крови гипогликемия 0.5–1.17–2.5 ммоль/л при титровании 10% раствора глюкозы. Ребенок консультирован эндокринологом. На фоне гипогликемии исследованы показатели: инсулин — 1,5 Ме/мл (N до 2 при гипогликемии), С-пептид менее 0,1 нг/мл, ТТГ — 4,21 мМе/л (N 0,34–4,94), Т4св — 1,15 нг/дл (N 0,7–1,48), кортизол 0,6 мкг/дл (N 3,7–19,4), ИФР — 1–16,7 нг/мл (N 15–189). СТГ — 9,54 нг/мл, лактат — 3,3 ммоль/л, кетонурия отрицательная. В динамике на фоне усиления срыгивания выявлены гиперкалиемия 6,0–6,05ммоль/л, гипонатриемия 120–115ммоль/л. Результаты ННС, сывороточный 17-ОН-прогестерон исходно и в контроле в норме (1,19–4,8 (N 0–8) пмоль/л). Заподозрена надпочечниковая недостаточность. Получены результаты, подтверждающие наличие у ребенка первичной надпочечниковой недостаточности. АКТГ > 2000 пг/мл (норма 5–60), ренин > 500 мкМЕ/мл. Начата заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами. В рамках программы Альфа-Эндо выполнен молекулярно-генетический анализ методом ПЦР, прямое секвенирование. Ген: NROB1 (DAX1), Референсная последовательность NCBI: NM_000475.4. Область исследования: экзоны 1–2, прилежащие к экзонам фрагменты интрона (минимум 20 п.н.). В результате: выявлена гемизиготная мутация c.1230_1233delACTC p.L411VfsX6.

В мае 2020 года в семье рождается второй мальчик, у которого в возрасте 1 месяца начинается развиваться аналогичная клиника сольтерющего криза. Учитывая X-сцепленный характер наследования мутации в гене DAX-1, ребенку начата заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами с положительным эффектом.

Заключение

Мутации гена DAX-1 являются причиной врожденной X-сцепленной гипоплазии надпочечников и относятся к редкой генетической патологии. Характерно проявление у мальчиков в неонатальном периоде с симптомами сольтерющего криза и гипогликемии.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-3>

Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз и врожденную дисфункцию коры надпочечников в Нижегородской области за 2002 – 2021 годы

¹Аксянова Х.Ф., ¹Колбасина Е.В., ²Новопольцева Е.Г.,
²Квасова М.А., ²Базаева А.М.

¹ ГБУЗ НО «НОДКБ», г. Нижний Новгород, Россия

² ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
г. Нижний Новгород, Россия

Актуальность неонатального скрининга на ряд врожденных заболеваний заключается в раннем выявлении, до развития выраженной клинической симптоматики, и своевременной терапии с целью профилактики инвалидизации и тяжелых последствий для жизни и здоровья ребенка и снижения летальности.

Цель

Провести ретроспективный анализ результатов неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз (ВГ) за 2002–2021 гг. и на врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН) за период 2006–2021 гг. на территории Нижегородской области.

Материалы и методы

Скрининг на ВГ и фенилкетонурию проводился медико-генетической консультацией ГБУЗ НО НОДКБ с 1993 года. Первоначально вместе с обследованием новорожденных Нижегородской области в консультации производилась обработка образцов, присылаемых из Чувашской республики и Мордовии, Кировской и Пензенской области. Постепенно количество лабораторий, осуществляющих анализы, увеличивалось, расширялся скрининг, и с 2006 года в медико-генетической консультации НОДКБ проводится скрининг на пять



нозологий для новорожденных Нижегородской области. В период с 2002 по 2021 год на ВГ обследовано 672008 новорожденных, в период с 2006 по 2021 гг. на ВГКН — 548528 новорожденных в рамках Федеральной программы скрининга. Содержание ТТГ и 17 (ОН)-прогестерона (17 ОНП) определяется в сухих пятнах крови с помощью наборов «Auto Delfia Neonatal ТТГ и 17 ОНП», Финляндия, методом иммунофлуоресцентного анализа с временным разрешением люминесценции. Забор крови для обследования производится на 4–5 день жизни у доношенных и на 7–14 день жизни у недоношенных новорожденных. Интерпретацию значений, полученных при неонатальном скрининге, проводят в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава РФ и фирмы-производителя диагностических наборов.

Результаты и их обсуждение

В 2002 году процедуру неонатального скрининга прошли 78,5% новорожденных. В последующие годы процент новорожденных, вовлеченных в скрининг, увеличивался до 97–99%, за исключением периодов, когда отмечались недостаточные поставки реактивов (только 48,6% в 2004 году и 37% в 2007 году – наименьший процент охвата, эти годы в дальнейшем анализе данных не учитывались). За 2021 год обследовано 25776 новорожденных, что составило 99,8% от числа родившихся живыми в Нижегородской области в году. Относительно небольшое число не прошедших скрининг новорожденных — это дети, умершие в раннем неонатальном периоде, до сроков проведения скрининга, дети, родители которых отказались от процедуры или уехали в другую область, и контакты были потеряны. В целом, по Нижегородской области регистрируется высокий процент обследования.

Количество детей, которым был поставлен диагноз ВГ (с учетом транзиторного гипотиреоза и перманентных форм ВГ) составило 214 случаев за 2002–2021 годы. Частота выявления ВГ в Нижегородской области по результатам неонатального скрининга составила 1 случай на 3140 новорожденных (максимум 1:1945, минимум 1:5150). Средний возраст при постановке диагноза ВГ составил $2,17 \pm 0,38$ недели, что позволило начать своевременную заместительную терапию левотироксином. Случаев инвалидизации в данной группе пациентов не отмечено.

ВДКН выявлялась с частотой 1:7514 новорожденных (максимум 1:3500, минимум 1:17613). Средний возраст при постановке диагноза составил 2 недели. При скрининге на ВДКН повышенный уровень 17-ОНП регистрировался достаточно часто при первом исследовании. К ложноположительным результатам приводят забор крови раньше установленных сроков, что особенно актуально в условиях ранней выписки из родильных домов, и целый ряд состояний и заболеваний новорожденных. К ним относят

недоношенность, задержку внутриутробного развития, морфо-функциональную незрелость, гипербилирубинемия и другие «стрессовые состояния» вследствие болезни новорожденного, что ведет к увеличению уровня АКТГ, замедлению инволюции фетальной коры и повышению синтеза корой надпочечников гормонов-предшественников 17-ОНП. Так, по результатам 2021 года количество образцов с повышенным уровнем 17-ОНП составило 145 случаев, диагноз ВДКН был выставлен при дальнейшем обследовании у 2 пациентов. В виду сложности диагностики ВДКН и наличия ложноположительных и ложноотрицательных результатов активно ведется исследование молекулярной природы данного заболевания. Идентификация мутаций гена 21-гидроксилазы и последующая оценка необходимы для постановки диагноза и назначения терапии, что особенно важно в случае сольтеряющей формы для предупреждения развития криза надпочечниковой недостаточности. Молекулярно-генетическое исследование гена CYP21 (образцы отправлялись в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии») было проведено у 18 пациентов (67%) в период с 2014–2021 гг. Классические формы заболевания имели 13 (72%) детей, среди них с сольтеряющей формой заболевания — 75%, с простой вирильной — 25%. У всех исследуемых были идентифицированы мутации гена CYP21 и выявлены следующие соответствия фенотипу: при сольтеряющей форме – делеция гена в гомозиготном состоянии, при простой вирильной форме – i2splice/I172N в транс-положении. С неклассической формой заболевания, было 5 (28%) детей, генетический дефект — гетерозиготная мутация V281L/delA2 в транс-положении. Самой частой мутацией у пациентов Нижегородской области являлась мутация сплайсинга во 2 интроне (i2splice) — 33% аллелей.

Заключение

Проведение неонатального скрининга является ключевым моментом для своевременной диагностики и терапии ВГ и ВДКН. Охват неонатальным скринингом в Нижегородской области возрос и составил 99,8% в 2021 году. За период 2002 — 2021 годов в области выявлено 214 детей с ВГ по результатам неонатального скрининга, заболеваемость составила 1 на 3140 новорожденных. ВДКН была диагностирована у 73 детей за период 2006 – 2021 гг., что соответствовало частоте выявления 1:7514 новорожденных. По современным рекомендациям на втором этапе неонатального скрининга части пациентов с ВДКН проводились молекулярно-генетические исследования в качестве подтверждающей диагностики.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-4>

Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз и аденогенитальный синдром в Смоленской области

¹Алимова И.Л., ²Романкова Т.М., ²Лукина Н.В.

¹ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, г. Смоленск, Россия

²ОГБУЗ Клиническая больница №1, Перинатальный центр

В Смоленской области неонатальный скрининг проводится на 5 основных генетических заболеваний. В организации неонатального скрининга в Смоленской области можно выделить 2 этапа. 1-й этап, 1994–2006 гг., — обследование новорожденных осуществлялось на базе медико-генетической консультации Брянского областного диагностического центра. 2-й этап, с 2007 г. по настоящее время — неонатальный скрининг проводится на базе медико-генетической консультации одного из лечебно-профилактических учреждений Смоленской области (в настоящее время — ОГБУЗ КБ №1, Перинатальный центр).

Анализ результатов 1-го этапа неонатального скрининга показал его недостаточную эффективность (низкий % охвата новорожденных скринингом, поздние сроки постановки диагноза) и приказом Департамента Смоленской области по здравоохранению с 2007 г. неонатальный скрининг стал проводиться на базе лаборатории медико-генетической консультации в Смоленской области. Данное решение было принято с целью улучшения качества проведения неонатального скрининга, оперативной связи с районами области, взаимной координации действий родовспомогательных учреждений и медико-генетической консультации.

В настоящее время лабораторный этап неонатального скрининга проводится с применением многофункциональной автоматизированной иммунологической лаборатории «DELFIА», состоящей из анализатора VICTOR-2D фирмы «Wallac» и комплекта вспомогательного оборудования. Следует отметить, что данное оборудование находится в эксплуатации 15 лет и имеет высокий % изношенности. Определение уровня ТТГ в образце цельной крови новорожденных проводится с использованием реактивов «ДЕЛФИЯ Neonatal hTSH», 17-ОП — «17α-ОН-прогестерон-неоскрин». Пороговым значением для выявления врожденного гипотиреоза считается уровень ТТГ $\geq 9,0$ мкЕд/мл, аденогенитального синдрома — доношенные новорожденные 17-ОП $\geq 30,0$ нмоль/л, недоношенные новорожденные и весом менее 2000 гр 17-ОП $\geq 60,0$ нмоль/л.

Всего за 2007–2021 гг. обследовано на врожденный гипотиреоз (ВГ) 130440 детей, аденогенитальный синдром (АГС) — 122440 новорожденных, соответственно охват новорожденных скринингом на ВГ составил 98,6%, а АГС — 89,7%. Обследование новорожденных на АГС в 2009 и 2011 гг. было осуществлено не в полном объеме в связи с несвоевременностью поставки реактивов. Начиная с 2012 г. охват новорожденных скринингом на ВГ и АГС составил практически 100%.

Нуждались в проведении ретеста после повторного исследования из первичного тест-бланка 247 новорожденных на ВГ и 122 — на АГС. Соответственно ретест прошли 220 пациентов с подозрением на ВГ (89,1%) и 117 — на АГС (95,9%). Причем у 8 пациентов с подозрением на ВГ было проведено исследование содержания гормонов в венозной крови без проведения ретеста. У большинства детей уровни ТТГ и 17-ОП по результатам ретеста не превышали нормальных значений.

Всего в 2007 — 2021 гг. по результатам неонатального скрининга выявлено 34 пациента с врожденным гипотиреозом и частота заболевания среди новорожденных Смоленской области составила 1:3836, также выявлено 14 пациентов с АГС и частота заболевания среди новорожденных Смоленской области составила 1:8745.

Соответственно диагнозы ВГ и АГС устанавливались после осмотра детского эндокринолога по месту проживания пациентов в оптимальные сроки (19 и 17-й день постнатальной жизни) и своевременно назначалось лечение.

Молекулярная диагностика АГС проведена у 6 пациентов. У 4-х из них обнаружена мутация E 3 del в определяемых положениях гена CYP 21 и клинически диагностирована сольтеряющая форма. У 2 пациентов наиболее часто встречающиеся мутации гена CYP 21 не обнаружены, клинических проявлений заболевания у пациентов на момент диагностики не выявлено, что позволило установить диагноз неклассической формы АГС.

Таким образом, неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз и аденогенитальный синдром в Смоленской области характеризуется высоким процентом первичного обследования новорожденных, охвата по показаниям ретестом, что приводит к своевременной постановке диагноза и начала заместительной терапии. В настоящее время необходимо расширить молекулярно-генетические исследования у пациентов с АГС, особенно в случаях отсутствия клинических проявлений заболевания, и рассмотреть вопрос о закупке нового оборудования для лабораторного этапа проведения неонатального скрининга.



Развитие постоянного центрального несахарного диабета после травматического повреждения головного мозга у подростка 16 лет.

¹Астафьева Л.И., ^{1,2}Сиднева Ю.Г., ¹Бадмаева И.Н.,
¹Калинин П.Л., ²Маршинцев А.В.

¹ФГАУ «НИИ НХ» Минздрава России, г. Москва, Россия
²«НИИ НДХИТ», г. Москва, Россия

Клинический случай развития постоянной формы центрального несахарного диабета (ЦНД) у пациента после тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) в результате дорожно-транспортного происшествия. Подросток 16 лет поступил в лечебное учреждение в состоянии комы (по шкале комы Глазго (GCS) 6 баллов) с диагнозом: сочетанная травма; острая ТЧМТ; ушиб головного мозга тяжелой степени; субарахноидальное кровоизлияние; вдавленный многооскольчатый перелом свода черепа справа; протяженный перелом основания черепа; ушиб внутренних органов. На 3-и сутки развилась полиурия, гипернатриемия (155 ммоль/л); диагностирован ЦНД и начата терапия десмопрессином в таблетированной форме через зонд. При выходе из комы (21-е сутки) появление жажды на фоне продолжения терапии. В связи с сохраняющейся жаждой и полиурией перевод на терапию десмопрессином в виде спрея, на этом фоне уменьшение выделения мочи до 3–3,5 л в сутки. Симптоматика ЦНД наблюдалась и через два года после ТЧМТ, при этом функция аденогипофиза оставалась сохранной.

Представленный случай демонстрирует редкий пример развития постоянного несахарного диабета у подростка с ТЧМТ. Клиническая картина ЦНД проявлялась только полиурией и гипернатриемией в состоянии комы, а по мере повышения уровня сознания присоединилась жажда. Вероятными причинами развития ЦНД явились повреждение нейрогипофиза и его тракта в результате протяженного перелома основания черепа и/или необратимого вторичного повреждения гипоталамуса вследствие диффузного аксонального повреждения головного мозга после ТЧМТ.

Контактное лицо

Астафьева Людмила Игоревна, ведущий научный сотрудник ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва
Телефон: +7 (903)6846907
E-mail: Last@nsi.ru

Анализ индекса массы тела и распространенности ожирения у школьников Сунского района Кировской области

¹Барбакова Л.М., ¹Суетина И.Г., ²Зорина С.А.,
³Жгулева Т.В.

¹ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России,
г. Киров, Россия

²КОГБУЗ «Кировская областная детская
клиническая больница», г. Киров, Россия

³КОГБУЗ «Сунская ЦРБ», пгт. Суна, Россия

Актуальность

В настоящее время ожирение у детей и подростков является серьезной медико-социальной проблемой, что связано с его широким распространением. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на сегодняшний день избыточный вес имеют более миллиарда человек, более 30 млн. детей и подростков Европейского региона характеризуются наличием избыточной массы тела и 15 млн. имеют ожирение. По прогнозам ВОЗ, при сохраняющихся темпах распространения ожирения к 2025 году у 70 млн. детей в возрасте до 5 лет разовьется ожирение.

Ключевые слова: Ожирение, индекс массы тела, избыточная масса тела.

Цель

Проанализировать индекс массы тела и распространенность детского ожирения среди школьников, проживающих в Сунском районе Кировской области, сравнить со средними показателями по области и Российской Федерации.

Материалы и методы

Сбор информации проводился путем измерения антропометрических показателей (масса тела, рост) у детей 2004, 2005, 2006 годов рождения. Расчет индекса массы тела (ИМТ, индекс Кетле) проводился по формуле $\text{вес (кг)} / (\text{рост (м)})^2$. В ходе работы были собраны и проанализированы антропометрические показатели 132 детей. Интерпретация полученных при подсчетах данных проводилась в соответствии с нормативами ВОЗ у детей 2011 года. Результаты анализа представлены качественными данными в виде относительных величин (%). Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ Microsoft Office.

Результаты

По результатам расчета индекса массы тела (ИМТ) у детей, ИМТ был в пределах нормы у 104 детей (78,79%), избыток веса отмечался у 17 детей (12,88%), ожирение у 7 детей (5,30%), у 4 детей (3,03%) была выявлена недостаточность питания.

Табл. Результаты расчета индекса массы тела у детей

Показатель	Количество человек, (n)	Процентное соотношение, (%)
ИМТ* в пределах нормы	104	78,79
Избыточная масса тела	17	12,88
Ожирение	7	5,30
Недостаточность питания	4	3,03

* Индекс массы тела

Выводы

В результате работы была выявлена высокая распространенность детского ожирения в Сунском районе Кировской области. Полученные данные оказались выше по сравнению с данными официальной статистики Кировской области, но несколько ниже данных общей статистики по Российской Федерации. Распространенность детского ожирения в Кировской области по данным службы эндокринологической помощи на 2019 год составила 2,5%. По данным эпидемиологических исследований, в Российской Федерации распространенность ожирения составила 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% среди городских детей.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-7>

Результаты неонатального скрининга новорожденных в Вологодской области

Безрукова Ж.Г.

Консультативно-диагностическая поликлиника БУЗ Вологодской области «Вологодская областная детская клиническая больница», главный внештатный специалист (Вологодская область)

Детское население Вологодской области составляет 250347 человек.

По скринингу на ВДКН выявлено 15 человек, из них у 14 это обусловлено дефицитом 21- гидроксилазы, а у 1 ребенка — 11β-гидроксилазы.

Таким образом частота ВДКН составляет 1:17000 детского населения.

За 2021г. было выполнено анализов на скрининг ВДКН 10405.

Трудность интерпретации результатов при скрининге на ВДКН заключается в достаточно часто встречающихся случаях с ложноположительными результатами, особенно у недоношенных детей.

Вторая проблема — это отсутствие повышения уровня 17-ОНPrG на скрининге и позже, у одного ребенка выявлен ВДКН простая вирильная форма, а у второго — ВДКН, обусловленный недостаточностью 11β-гидроксилазы.

Скрининг на врожденный гипотериоз (ВГ) на конец 2021 года составляет 52 ребенка до 18 лет, которые состоят на учете, то есть общая заболеваемость составляет 1: 5000 детского населения.

Первичная заболеваемость 1:100 000–1:25000 детского населения.

Проблемы организации скрининга:

1. Недостаточно качественный забор крови.
2. Несоблюдение сроков доставки образцов, это касается отдаленных районов.
3. Недопонимание родителями важности обследования и начале лечения, когда у ребенка нет симптомов заболевания.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-8>

Неонатальный скрининг и ВДКН в Калининградской области

Бойко Ю.Н.

Детская областная больница, г. Калининград, Россия

Под постоянным наблюдением детского эндокринолога в Калининградской области состоит 45 детей с врожденным гипотериозом (ВГ)

Таким образом, общая заболеваемость (распространенность) составляет 1:4500 детского населения, а первичная заболеваемость 1:250 000 детского населения.

Число положительных результатов скрининга без последующего болезни- 93, таким образом, ложно положительных результатов оказывается 92:1 подтвержденным.

Скрининг на ВДКН

Общая заболеваемость ВДКН в Калининградской области составляет 1:10 800 детского населения, первичная заболеваемость 1:205 000 детского населения. Охват скринингом в последние годы составляет 100%.

Число анализов за 2020 год был 8988.

Таким образом выявляемость в 2021 году по скринингу составила 1:8988 ВДКН и 1:8988 ВГ.



<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-9>

Роль неонатального скрининга в диагностике врожденной дисфункции коры надпочечников обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, у мальчиков

**Болотова Н.В., Райгородская Н.Ю.,
Орешкина Е.М., Свенцицкая И.А.**

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского
Минздрава России, г. Саратов, Россия

Классическая врожденная гиперплазия надпочечников, обусловленная дефицитом 21-гидроксилазы — потенциально летальное заболевание. По данным Американской академии педиатрии 1996 г, адреналовый криз новорожденных заканчивался смертельным исходом в 9 % случаев. К началу 2000-х годов, после введения неонатального скрининга, данная частота снизилась до 0–4 % в различных странах [SD Grosse, GV Vliet, 2007]. Неонатальный скрининг направлен на раннее, в течение первой недели жизни, выявление и раннее лечение дефицита 21-гидроксилазы с целью предотвращения сольтеряющего криза. Нами представлен недиагностированный случай дефицита 21-гидроксилазы у новорожденного мальчика с летальным исходом в 1 месяц и 3 недели.

Ребенок Р. госпитализирован в ЦРБ в возрасте 28 дней с жалобами на частые срыгивания, недостаточную прибавку массы тела. Из анамнеза известно, что мальчик родился от первой беременности, в срок, с ростом 56 см и массой 3900 г, 7–9 баллов по шкале Апгар. На 4 сутки жизни в родильном доме взято пятно крови для неонатального скрининга, однако скрининг не был проведен из-за временного отсутствия реактивов. Выписан из родильного дома в обычные сроки, на грудном вскармливании.

На 3 неделе жизни ребенка мать обратилась к педиатру с жалобами на частые срыгивания. Введен докорм адаптированной молочной смесью, направлен на лечение в ЦРБ. При поступлении ребенок вялый, крик слабый, рефлексы угнетены. Рост — 57 см, масса — 3 536 г (–364 г от массы при рождении). Нормосомия, гипотрофия II ст. Кожные покровы смуглые, акроцианоз. Тургор мягких тканей снижен, подкожно-жировой слой развит слабо. Тоны сердца ритмичные, приглушены. В легких пуэрильное дыхание. Живот мягкий. Срыгивания после каждого кормления, отсутствие прибавки массы тела, в связи с чем было высказано предположение о наличии пилороспазма или пилоростеноза. Неврологом установлено гипоксически-ишемическое поражение ЦНС,

натальная травма шейного отдела позвоночника. В возрасте 1,5 месяцев с диагнозом Гипоксически-травматическое поражение ЦНС. Синдром привычной рвоты. Пилоростеноз? Постнатальная гипотрофия II-III ст. переведен в детскую хирургическую клинику с целью исключения пилоростеноза. Проведено обследование, врожденный пилоростеноз исключен. Ребенок переведен в больницу патологии новорожденных с диагнозом: Перинатальное поражение ЦНС. Гастро-эзофагальный рефлюкс. Гипотрофия II ст. При поступлении состояние оценено как средней степени тяжести за счет гипотрофии II-III ст. Рост — 58 см, Масса — 3570 г, дефицит массы 22,4 % В течение 5 дней прибавил в массе 30 г, однако срыгивания продолжались, состояние ребенка ухудшалось. На основании клинической картины высказано предположение о лактазной недостаточности.

На 6-й день переведен в реанимационное отделение в связи с резким ухудшением состояния: с диагнозом: полиорганная недостаточность, ОПН, анурия, декомпенсированный метаболический ацидоз (рН — 7,2, Na — 131 ммоль/л, К — 7,6 ммоль/л). Питание парентеральное в связи с парезом кишечника. Лечение — инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами; антибактериальная терапия; ИВЛ. Несмотря на проведенные реанимационные мероприятия, в возрасте 1 мес. 3 недель ребенок умер. При патологоанатомическом исследовании — множественный эндокринный аденоматоз: гиперплазия и микроаденоматоз надпочечников, гиперплазия параганглионарной системы. Серозно-десквамативный энтероколит. Отек и венозное полнокровие вещества головного мозга. Отек и кровоизлияния в лёгких. Гипотрофия 3 ст. Паренхиматозная дистрофия внутренних органов. Результат скрининга на АГС проведен после смерти ребенка по запросу комиссии, организованной в связи с разбором случая смерти. Результат скрининга: уровень 17-ОН прогестерона составил 487 нмоль/л, что в сочетании с клинической картиной, данными патологоанатомического исследования свидетельствовало в пользу диагноза врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющий вариант.

Таким образом, представленный случай свидетельствует о значимости проведения неонатального скрининга, об отсутствии знаний у педиатров клинических проявлений врожденной дисфункции коры надпочечников, о необходимости проведения консилиумов с привлечением эндокринологов.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-10>

Клинический случай сочетания аутоиммунного тиреоидита с манифестацией в возрасте до 1 года с сахарным диабетом 1 типа

¹Будылина М.В., ²Максимова Т.Ю.,
³Егорова И.Н., ²Контаурова А.В.

¹ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия

³ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей»
Минздрава Чувашии, г. Чебоксары, Россия

²БУ «Республиканская детская клиническая больница»
Минздрава Чувашии, г. Чебоксары, Россия

Введение

Известно, что аутоиммунные заболевания щитовидной железы часто сочетаются с сахарным диабетом 1 типа (СД 1) в силу генетических причин. Сочетание врожденного гипотиреоза (ВГ) и СД 1 не является частым. Интерес данного клинического случая заключается в том, что аутоиммунный тиреоидит у ребенка манифестировал до года яркими клиническими и лабораторными данными, характерными для ВГ.

Клинический случай

Девочка П. от 2 беременности, протекавшей на фоне анемии, уреоплазмоза, хронического пиелонефрита. Роды 2 самопроизвольные, в 39 недель, воды зеленые. Мр-3020г, Др-52см. Оценка по шкале Апгар 8/9 б. Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз проведен на 4-й день жизни: ТТГ = 1,8 мкМЕ/мл. Наследственность по эндокринопатиям не отягощена. С рождения отмечается синдром мышечной дистонии, задержка психомоторного развития, с 2 месяцев жизни наблюдаются запоры, в 7 месяцев выявлена анемия легкой степени. В 10 месяцев находится на стационарном лечении с диагнозом: экссудативный перикардит, тубулоинтерстициальный нефрит, гепатит, левосторонняя пневмония (расценено как острая генерализованная инфекция, вирусно-бактериальная). В анализах отмечались: анемия легкой степени, тромбоцитоз, повышение СОЭ до 40 мм/час, повышение мочевины до 10,5 ммоль/л, креатинина до 101 мкмоль/л, синдром цитолиза (повышение АСТ и АЛТ — 2–3 нормы), повышение ЛДГ до 983,0 Ед/л. В возрасте 1 года 1 месяца госпитализируется в БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии с жалобами на запоры, сухость и шелушение кожи, отечность век, мышечную слабость. Особенности объективного статуса: голос грубый, плач монотонный, ФР — масса тела 9,9 кг, рост 76 см. SDS роста = -0,06, ИМТ = 17,4, SDS имт = -0,17. Стигмы дизэмбриогенеза — готическое небо, гипертелоризм глаз,

сосков, эпикант, низко расположенное пупочное кольцо. Кожа бледная, сухая, шелушится, мраморность, цианоз носогубного треугольника и периорбитальных областей. Тургор мягких тканей снижен. Макроглоссия. Большой родничок 1.0×1.0 см. Мышечная гипотония. Щитовидная железа 0 степени. В биохимических анализах крови — синдром цитолиза до двух норм, повышение кретинкиназы до 567 Ед/л, холестерин: 8.51 ммоль/л, триглицериды: 2.20 ммоль/л, ЛПОНП: 1.00 ммоль/л, ЛПНП: 5.63 ммоль/л, ЛПВП: 1.76 ммоль/л. Тиреоидные гормоны: Св. Т3: 1.99 (3,8–6) пмоль/л, св. Т4: 0.01 (7,9–14,4) пмоль/л, Тиреотропный гормон (ТТГ): >100.00 (0,34–5,6) мкМЕ/мл. По данным УЗИ сердца — выпот в перикарде, нарушение диастолической функции обоих желудочков, щитовидной железы — неоднородность структуры, снижение эхогенности, тиреоидный объем 3,64 мл. С учетом раннего возраста, ЗНПР, выраженных клинико-лабораторных проявлений, состояние расценено как «поздняя форма» гипотиреоза, выставлен диагноз Врожденный гипотиреоз, тяжелое течение. На фоне терапии левотироксином натрия достигнут эутиреоз, явления гидроперикарда купированы, лабораторные показатели нормализовались, речевое развитие с улучшением. Костный возраст по рентгенограмме левой кисти в 3,5 года соответствует 2,5 годам. Тиреоидные гормоны на заместительной терапии в норме.

В возрасте 3 лет стала отмечаться поллакиурия (мочеиспускание до 20 раз в сутки небольшими порциями), выявлена глюкозурия. В гликемическом профиле — гликемия от 3,3 до 8,9 ммоль/л, в основном нормогликемия. Гликированный гемоглобин А1с: 6.00%. С-пептид: 189 пмоль/л (норма 260–1730). Стандартный глюкозо-толерантный тест: гликемия натощак: 5.3 ммоль/л, через 2 часа после еды: 12,1 ммоль/л. Выявлены положительные антитела к GAD — 190,28 МЕ/мл (норма 0–5), к тирозинфосфатазе 69,11 МЕ/мл (норма 0–10), к островковым клеткам 64 ед (норма менее 4). Выставлен диагноз сахарного диабета 1 типа. Через 5 месяцев после установки диагноза инициирована инсулинотерапия (лизпро и детемир) в связи с прогрессированием гипергликемии.

В возрасте 5 лет: рост 108см, SDSp= -0,04, вес 19кг, ИМТ=16,3, SDSимт=+0,54, скорость роста=6,78см в год. Щитовидная железа 1 степени. УЗИ щитовидной железы: тиреоидный объем 5,6 мл, гипозоногенна, неоднородна. Впервые исследован и выявлен высокий титр антител к тиреоидной пероксидазе: >950.00 (0–9) Мед/мл, в связи с чем выставлен диагноз аутоиммунный тиреоидит.

Обсуждение

В данном клиническом случае отсутствует подтверждение ВГ неонатальным скринингом. В любых нетипичных случаях необходимо проводить полное обследование для поиска этиологического фактора — определение антител к тиреоидной



пероксидазе, тиреоглобулину как маркеров аутоиммунных процессов при первичной диагностике, генетического обследования при необходимости.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-11>

Гетерозиготный вариант гена TPO у ребенка с аплазией щитовидной железы и зутиреоидным многоузловым зобом у матери

¹Вагина Т.А., ¹Захарова С.М., ¹Ширяева Т.Ю.,
²Конюхова М.Б., ¹Солодовникова Е.Н., ¹Богданов В.П.,
¹Дегтярев М.В., ¹Шредер Е.В., ¹Безлепкина О.Б.

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

² ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», г. Москва, Россия

Введение

Патогенные варианты в гене TPO являются наиболее частой причиной врожденного гипотиреоза (ВГ), вызванного дисгормоногенезом. Заболевание связано с дефицитом фермента тиреопероксидазы, участвующего в органификации йода из тиреоглобулина (ТГ), вследствие чего возникает полный или парциальный дефект органификации йода. Путь наследования заболевания аутосомно-рецессивный. Наиболее часто описываются случаи заболевания, вызванные компаундными гетерозиготными вариантами, реже — одним гомозиготным вариантом.

Материалы и методы

Молекулярно-генетическое исследование пробанду выполнено методом массового параллельного секвенирования (МПС, NGS) на платформе Illumina (метод парно-концевого чтения (150×2) со средней глубиной и шириной покрытия в соответствии со стандартами исследования), матери пробанда проведено секвенирование фрагмента ДНК (600 п.н.) при известной мутации методом Сэнгер. Исследование неонатального ТТГ и ретестирование проводились методом флуориметрического анализа, оценка тиреоидного профиля (ТТГ, свТ4), уровня ТГ выполнена методом

хемилюминисцентного иммуноанализа. При ультразвуковой визуализации щитовидной железы (ЩЖ) использован линейный датчик 11L-D на аппарате УЗИ Voluson E8. Сцинтиграфия ЩЖ с Tc-99m проведена на оборудовании системы ОФЭКТ/КТ Discovery NM/CT 670.

Результаты

Приводим описание семьи с одинаковым гетерозиготным вариантом гена TPO и различными клиническими проявлениями. Девочка, 5 лет с врожденным гипотиреозом. Неонатальный ТТГ был 256,5 мЕд/л, ТТГ (ретест) — 403,2 мЕд/л, ТТГ в венозной крови — 751,9 мЕд/л. С 9-го дня жизни начата заместительная терапия левотироксином натрия. В возрасте 5 лет, после двух недельной отмены заместительной терапии проведена гибридная анатомо-функциональная визуализация (УЗИ и сцинтиграфия) — тиреоидная ткань не выявлена.

Молекулярно-генетическое исследование в гене TPO (NM 000547.5) в 12 экзоне выявлена замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии с.2017G>A, приводящая к замене глутаминовой аминокислоты на лизин р.Е673К (rs201193196). Вариант очень редко встречается в международных базах данных аллельных вариантов человека (24 из 250 378). По классификации ACMG расценен как вариант с неясной клинической значимостью. Секвенирование 12-го экзона ДНК матери выявило аналогичный вариант в гетерозиготном состоянии с.2017G>A р.Е673К (rs201193196).

У матери выявлен многоузловой зоб, объем ЩЖ 54,8 см³, значительное повышение захвата РФП диффузно-неоднородного характера до 10% (при норме до 0,1) и повышение уровня сывороточного тиреоглобулина до 122,3 нг/мл (3,5–77). Полученные данные свидетельствовали в пользу парциального дефекта органификации йода. В таблице приведены результаты обследования девочки и мамы.

Выводы

Таким образом, в одной семье у пробанда и матери выявлен один гетерозиготный вариант в гене TPO с неясной клинической значимостью с.2017G>A р.Е673К.

Табл. Результаты лабораторно-инструментального обследования

Пациенты	ТТГ, мЕд/л без лечения	ТГ, нг/мл без лечения	УЗИ ЩЖ	Сцинтиграфия ЩЖ	Вариант гена
Девочка, 5 лет	94,1	0,47	аплазия	аплазия	с.2017G>A р.Е673К
Мать, 35 лет	0,45	122,3	много-узловой зоб	захват РФП значительно повышен	с.2017G>A р.Е673К

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-12>

Скрининг новорожденных на врожденные эндокринные заболевания в республике Карелия

Варламова Т.В.

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Россия

Общая заболеваемость ВДКН составляет 1:15.500 детского населения.

Общая заболеваемость ВГ 1:7000 детского населения, первичная заболеваемость 1:80 000 детского населения.

Лабораторные исследования крови всех новорожденных республики проводится в медико-генетической консультации республиканской больницы имени В.А.Баранова.

Ежегодно число анализов составляет около 5000 (в 2020 и 2021 году 5025 — 5052).

При скрининге на ВДКН не было повышения 17-ОН-PrG у двух детей, у которых в последующем, в 6 и 7 лет была выявлена простая вирусная форма заболеваемости.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-13>

Клинический случай холестаза у доношенного новорожденного ребенка с гипогликемией как первого симптома врожденного гипопитуитаризма

Вельмякина И.М., Бойко Ю.Н.

Детская областная больница, г. Калининград, Россия

Сочетание гипогликемии и синдрома холестаза может быть одним из ранних признаков эндокринных нарушений, в том числе гипопитуитаризма. Врожденный гипопитуитаризм — множественный дефицит гормонов гипофиза (соматотропного, тиреотропного, кортикотропного и гонадотропинов). Частота встречаемости врожденной формы гипопитуитаризма колеблется от 1:3000 до 1:8000 новорожденных, в неонатальном периоде данное заболевание диагностируется только в 23% случаев. Частота неонатальной манифестации гипопитуитаризма синдромом холестаза и гипогликемией точно не определена. Впервые Blizzard и Alberts в 1956г. описали пациента с гипопитуитаризмом, одним из первых проявлений которого были холестаз и гипогликемия. Патогенетический механизм холестаза при гипопитуитаризме обусловлен,

прежде всего, дефицитом кортизола, который снижает экспрессию канальцев транспортных протеинов, ответственных за секрецию желчи в желчных канальцах.

Клиническое наблюдение

Мальчик Л., рожден 06.08.2021г. Ребенок от 2 беременности (1-ая беременность — роды — ребенок здоров), настоящая беременность с угрозой прерывания, в 16 н.г — бессимптомная бактериурия, ВПР лицевого скелета на 16 н.г. Роды 2 на 41 н.г., самостоятельные, вес при рождении — 3070 гр, длина тела — 53см.

С первых суток жизни находился в ОПН РПЦ с ВПР (расщелина верхней губы, твердого и мягкого неба). На 4-е сутки жизни — ухудшение состояния — акроцианоз, клонико-тонические судороги, брадикардия, гипогликемия до 0.3 ммоль/л, синдром холестаза (гипербилирубинемия — 232 мкмоль/л за счет непрямого билирубина), СРБ — 26,9, прокальцитониновый тест — 6,64, синдром цитолиза умеренный (АСТ — 92, АЛТ — 38).

Выписан из ОПН РПЦ в возрасте 14 дней, при выписке у ребенка сохранялся синдром холестаза (гипербилирубинемия 190 мкмоль/л), низко-нормальный уровень гликемии — 3,6 ммоль/л. Далее в динамике нарастал синдром холестаза (желтушность кожных покровов и склер), появились обильные и частые срыгивания, адинамичность.

В возрасте 1 месяца 10 дней, в связи с резким отказом от еды, нарастающим синдромом холестаза, кратковременными эпизодами замиранья, ребенок госпитализирован в реанимационное отделение ДОБ Калининградской области в тяжелом состоянии. Тяжесть состояния при поступлении была обусловлена, тяжелой гипогликемией (0.5 ммоль/л), синдромом холестаза (гипербилирубинемия 250 мкмоль/л, за счет прямого билирубина (190 мкмоль/л), электролитными нарушениями (гипонатриемия — 126 ммоль/л), эксикозом, цитолизом (АСТ — 103, АЛТ — 170), синдромом воспалительного ответа (СРБ — 29, прокальцитонин более 10), дыхательной недостаточностью (зарегистрирована аспирационная пневмония). Была начата интенсивная терапия: инфузионная терапия (растворы глюкозы 10%, коррекция электролитного баланса), фототерапия, антибактериальная терапия.

В динамике состояние ухудшалось, срыгивания сохранялись, выросла картина дыхательной недостаточности, на 2-е сутки нахождения в стационаре ребенок переведен на ИВЛ, к лечению подключен дексаметазон по 1.0 мг x 2 раза в сутки в/в. До начала гормонотерапии проведен профиль кортизола. На 3-е сутки госпитализации ввиду повторной гипогликемии (0,5 ммоль/л в БАК), наличия низкого уровня кортизола в ранние утренние часы (14,8 нмоль/л), электролитных нарушений (низкий уровень натрия — 128 ммоль/л, однократно высокий уровень калия — 6,7 ммоль/л),



на консультацию был приглашен эндокринолог, и установлен предварительный диагноз надпочечниковой недостаточности (глюкокортикоидной и, с большой вероятностью, минералокортикоидной), не уточненного генеза. Проведена коррекция глюкокортикоидной терапии: ввиду отсутствия парентерального гидрокортизона — оставлен дексаметазон в/м в дозе 1 мг/кг/сут по схеме: утро — 1 мг, день — 1 мг, вечер — 2 мг, к лечению подключены минералокортикоиды — кортинефф 0.1 мг по 1 табл 2 раза в сутки; даны рекомендации по дальнейшему обследованию.

Начиная с третьих суток заместительной терапии глюкокортикоидами (парентерально) и минералокортикоидами внутрь, состояние значительно улучшилось, ребенок был экстубирован (переведен на кислородную палатку) и переведен на гидрокортизон per os в дозе 25 мг/м²/сутки = 6,25 мг/сут: кортеф 10 мг по схеме: утром ¼ таб (2,5 мг), день ⅛ таб (1,25 мг), вечер ¼ таб (2,5 мг). Доза кортинеффа снижена до ¼ таб утром (в связи со уровнем калия менее 2.8 ммоль/л, требующей постоянной дотации в инфузионной терапии).

Для дальнейшего обследования и уточнения диагноза ребенок переведен в педиатрическое отделение №1 (эндокринологические койки). Оценен физиологический статус: ПВ-2 мес, вес — 3636 гр (-3,5 SDS), рост — 54 см (-3.0 SDS), скорость линейного роста составила 1 см/2 мес, S поверхности тела = 0.24 м². Половые органы развиты по мужскому типу, микропения, двусторонний крипторхизм, атрезия кавернозных тел, мошонка сформирована правильно, гиперпигментации нет.

Линейный порок развития: расщелина верхней губы и неба. На фоне заместительной гормональной терапии (глюкокортикоиды и минералокортикоиды), состояние ребенка с положительной динамикой, стал прибавлять в весе по 10–15 гр/сут, при этом, не срыгивал, синдром холестаза был купирован, однако синдром цитолиза сохранялся, калий в норме, натрий оставался на нижней границе нормы — 130 ммоль/л. По данным тиреоидного статуса, а именно, низкого уровня Т4св — 10,2 пмоль/л, при относительно низком уровне ТТГ — 1.1 мМЕ/мл, к терапии был подключен L-тироксин в дозе 25 мкг/сутки.

По результатам дополнительного гормонального обследования, в совокупности с данными анамнеза, а именно, тяжелой гипогликемией при рождении и синдромом холестаза, прогрессирующего в динамике, а также, в совокупности с полученными результатами низких уровней гипофизарных гормонов (ТТГ — 1,1 мМЕ/мл, АКТГ менее 5 нг/мл, ИФР-1 — 14,6 нг/мл), наличием надпочечниковой недостаточности, выраженной задержкой роста, наличием множественных пороков развития лицевого черепа, микропении и двустороннего крипторхизма, с большой вероятностью был предположен **диагноз** врожденного гипопитуитаризма (СТГ-дефицит,

вторичный гипокортицизм, вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадотропный гипогонадизм). Ввиду наличия стойкой гипонатриемии без гиперкалиемии, нормального уровня ренина плазмы (10,5 мкЕд/мл), наличие минералокортикоидной недостаточности было сомнительно.

К лечению был подключен рекомбинантный гормон роста в дозе 0.03 мг/кг/сут, который был включен в терапию через 2 недели после выписки из стационара (в возрасте 2,5 мес).

В возрасте 5 мес, ребенок повторно осмотрен эндокринологом на амбулаторном приеме в ДОБ ЮО. На фоне заместительной терапии (гидрокортизон 21,5 мг/м²/сут = 6,25 мг/сут в 3 приема, L-тироксин 25 мкг/сут, соматотропин 0.03 мг/кг/сут), состояние ребенка со значительной положительной динамикой: гипогликемии не повторялись, синдром холестаза купирован (в первый месяц терапии), синдром цитолиза купирован (ч/з 3 месяца), линейный рост ускорен (дельта роста +1,0 SDS/2,5мес), в весе прибавляет (без избыточной прибавки), активный, неврологический статус соответствует возрасту (голову держит, пытается садиться, ползает), прорезывание зубов с 4,5 месяцев.

Заключение

У новорожденных и детей первых месяцев жизни синдром холестаза является ранним признаком заболеваний гепатобилиарной системы, но требует дифференциальной диагностики с обширной группой метаболических и эндокринных нарушений. Характерной особенностью гипопитуитаризма является сочетание холестаза с гипогликемией. Таким пациентам в неонатальном периоде необходимо проводить гормональное обследование (кортизол, АКТГ, ТТГ, Т4св, ИФР-1) с целью своевременной диагностики и раннего начала заместительной терапии.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-14>

Адреногенитальный синдром в Омской области. Достижения и нерешенные проблемы

^{1,2}Власенко Н.Ю., ¹Павлинова Е.Б., ^{1,2}Писклаков А.В.,
^{1,2}Юдицкая Т.А., ^{1,2}Павленко Н.И., ²Юнгман Н.В.,
²Каргаполова К.И., ²Кузнецова П.В.,
²Кардаполова Н.В., ²Устинова И.А.

¹ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия

²БУЗОО «ОДКБ», г. Омск, Россия

Адреногенитальный синдром (АГС; врожденная дисфункция коры надпочечников — ВДКН) — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов стероидогенеза. К клиническим проявлениям АГС относятся симптомы

надпочечниковой недостаточности, нарушения формирования пола или преждевременное половое развитие. Своевременная диагностика и соответствующая заместительная терапия позволяют обеспечить пациенту и его семье хорошее качество жизни и социальную адаптацию. Самой частой формой ВДКН, на которую приходится более 90 % больных, является дефицит 21-гидроксилазы. Распространенность дефицита 21-гидроксилазы в мире, рассчитанная по данным неонатального скрининга, составляет 1 случай на 14 000 живых новорожденных. Неонатальный скрининг на адреногенитальный синдром (АГС; врожденная дисфункция коры надпочечников, ВДКН) в рамках реализации национального проекта «Здоровье» проводится с 01 июня 2006 года, в том числе и в Омской области.

По данным областного управления здравоохранения Омской области, в 2006 году полнота охвата неонатальным скринингом составила 59,2%. Начиная с 2010 г. полнота охвата неонатальным скринингом составляла 91,9–99,9%. В течение последних 2 лет диагностика АГС проводится методом флуоресцентного лантанидного иммуноанализа с использованием современного полуавтоматического флуорометрического анализатора AutoDELFIA.

До начала скрининга на АГС в БУЗОО ОДКБ с 1993 по 2005 годы данный диагноз устанавливался на основании клинической картины (вирилизация наружных половых органов, сольтеряющий криз). Под наблюдением за данный период находилось 24 ребенка, из них мальчики составили 37,5% (9 человек), девочки 62,5% (15 детей). Структура по форме заболевания представлена следующим образом: вирильная форма у 45,8% (11 пациентов, из которых 7 женского пола), сольтеряющая форма в 54,2% (13 детей). В периоде новорожденности диагноз установлен у 15 детей, частота встречаемости до начала скрининга составила от 1:22919 до 1:5300 (0–4 ребенка в год). Средний возраст постановки диагноза сольтеряющей формы составил 12 дней (от 1 до 24 дней). Возраст постановки диагноза вирильной формы составил у девочек 3,1 года (от 18 дней до 9 лет), у мальчиков — 1,8 года (от 3,5 месяцев до 4 лет).

При анализе данных за период с 2006 по 2021 г. частота встречаемости дефицита 21-гидроксилазы по скринингу в популяции новорожденных в Омской области определена как 1:7637 (от 1:4425 до 1:17253). По данным неонатального скрининга в РФ распространенность заболевания в отдельных регионах составляет от 1:5000 до 1:12000, в целом по стране — 1:9638 живых новорожденных. Распространенность дефицита 21-гидроксилазы по скринингу в нашем регионе составляет 9,9 (по СФО за этот период 7,5) на 100 000 детского населения. Ежегодно при обследовании выявляется от 1 до 6 детей, чаще 2–3 ребенка.

В Омской области с 2009 г. ведется регистр больных с ХНН, на начало 2022 года на учете у эндокринологов в Омской области состоит 50 детей: три ребенка с ХНН, 47 детей с диагнозом ВДКН. Средний возраст детей с ВДКН, находящихся под наблюдением на сегодняшний день 9,45 лет (от 1 мес. до 17 лет 11 мес.). Преобладают пациенты мужского пола — 65,9% (31 человек), девочек в регистре — 34,1% (16 человек). В структуре заболевания преобладают дети с сольтеряющей формой — 78,7% (37 детей), вирильная форма встречается в 21,3% (у 10 пациентов). Обращает на себя внимание, что в 97,0% у мальчиков диагностирована сольтеряющая форма (30 человек), вирильная форма выявлена у 1 пациента (3,0%). Среди лиц женского пола, по нашим данным, преобладала вирильная форма заболевания — 56,0% (9 случаев), девочек с сольтеряющей формой было 44,0% (7 человек). Хотелось бы отметить, что под нашим наблюдением находится три семейных случая ВДКН, при этом в одной семье два мальчика, во второй две девочки, а в третьей семье мальчик и девочка. Кроме этого, в двух семьях пациентов с ВДКН есть сибсы с сахарным диабетом 1 типа.

Все дети, с подтвержденной ВДКН, находятся на заместительной терапии глюкокортикоидами (гидрокортизон (Кортеф®) и минералокортикоидами (флудрокортизон (Кортинефф®) в зависимости от формы заболевания. Основные задачи терапии заместить дефицит стероидов, секреция которых снижена в результате ферментативного дефекта, снизить уровень стероидов, секреция которых повышена в результате ферментативного дефекта, подавить избыточную секрецию АКТГ при минимально эффективных дозах глюкокортикоидов. Цели терапии — оптимизировать рост больных, обеспечить нормальное половое созревание и фертильность.

ВДКН у девочек в большинстве случаев сопровождается вирилизацией наружных гениталий III-V степени по шкале Pradera, что, безусловно, требует хирургической коррекции с целью благоприятной их социальной адаптации. В нашем регионе квалифицированная помощь таким пациенткам оказывается на базе многопрофильного стационара 3 уровня — БУЗОО «Областная детская клиническая больница» (БУЗОО ОДКБ), где успешно совместно работает мультидисциплинарная команда детских специалистов: хирурги, анестезиологи-реаниматологи, эндокринологи, андрологи и акушеры-гинекологи. Учитывая достаточный опыт междисциплинарной реабилитации (20 детей), положительные отдаленные результаты, двухэтапная феминизация остается предпочтительной тактикой хирургического лечения девочек с ВДКН. I этап — пластическая резекция клитора с сохранением головки клитора, питающих ее сосудов и уздечки проводится в возрасте 1 года. С целью благоприятной адаптации таких пациенток в женском поле особенно важно начать коррекцию



наружных гениталий в возрасте до 2 лет. II этап — пластика урогенитального синуса, лабиопластика выполняется в 12–14 лет, что позволяет благоприятно для пациентки осуществить послеоперационный уход и реабилитацию. Ежегодно в Центре патологии тазовых органов и репродуктивной хирургии, функционирующем на базе БУЗОО ОДКБ с 2008 года, выполняется от 2 до 5 таких пластических операций.

Однако, по ведению пациентов с ВДКН остается и ряд нерешенных проблем. Хочется отметить, что по нашим наблюдениям мальчики с ВДКН более компенсированы, чем девочки: 87% пациентов мужского пола достигают целевого роста. Недостижение целевых значений связано с погрешностями в приеме препаратов заместительной терапии (пропуск препарата или самостоятельное неконтролируемое повышение дозировки ГКС), сложностью коррекции заместительной терапии в пубертатный период у девочек. При анализе клинических и лабораторных показателей девочек с ВДКН, несмотря на проводимую терапию, имеются признаки маскулинизации, задержка роста, нарушение менструального цикла, низкий грубый голос. На территории Омской области, эндокринологическое отделение БУЗОО ОДКБ — единственное профильное отделение, куда госпитализируются пациенты с острой декомпенсацией ВДКН. Частота Аддисонического криза составляет 4,2% (1–2 случая) в год. Причинами острой декомпенсации являются перенесенные тяжелые инфекционные заболевания, неотложные хирургические вмешательства, незапланированная экстракция зуба.

Заключение

До использования скрининга в структуре ВДКН преобладали лица женского пола. Вирильная и сольтеряющая форма выявлялись с одинаковой частотой. Диагностика заболевания у мальчиков при развитии сольтеряющего криза. После внедрения неонатального скрининга на АГС отмечается преобладание пациентов мужского пола, причем с заметным преобладанием сольтеряющей формы. До внедрения неонатального скрининга часть пациентов — мальчиков с сольтеряющей формой, вероятно не были вовремя диагностированы и погибали.

Выводы

1. Метод неонатального скрининга способствует оптимальному решению вопроса о своевременной диагностике ВДКН.

2. Своевременная адекватная терапия возможна благодаря совместной работе неонатологов родильных домов, перинатального центра, врачей детского эндокринологического центра и специалистов медико-генетической консультации с оперативным проведением уточняющей диагностики АГС.

3. Важная роль в дальнейшем ведении пациентов с ВДКН принадлежит мультидисциплинарной

команде специалистов — хирургов, эндокринологов, урологов и гинекологов, проводящих коррекцию отклонений в половом развитии, обеспечивая пациенту высокое качество жизни, фертильность и делая его полноценным членом общества.

4. Ведение регистра пациентов с ВДКН, проведение молекулярно-генетического тестирования и консультирования пациентов с ВДКН и их семей, информирование о необходимости непрерывной заместительной терапии, обучение пациентов, ответственность в ведении данных пациентов при переходе во взрослую сеть — важные составляющие успешной компенсации.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-15>

Неонатальный скрининг в омской области. Опыт 15 лет

¹Власенко Н.Ю., ¹Павлинова Е.Б., ²Юдицкая Т.А.,
²Щукина Е.О., ³Герасименко Н.Ю.

¹ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия

²БУЗОО «ОДКБ», г. Омск, Россия

³БУЗОО «ОКБ», г. Омск, Россия

Неонатальный скрининг — массовое обследование новорожденных детей на наследственные заболевания, которое проводится в родильных домах и позволяет обеспечить своевременное выявление и начало лечения больных детей с целью предотвращения их инвалидизации.

В Омске и Омской области с 1988 г. проводится скрининг новорожденных на фенилкетонурию (ФКУ), с 1993 г. на врожденный гипотиреоз (ВГ), а с 01 июня 2006 года в рамках реализации национального проекта «Здоровье» в программу включены еще 3 заболевания: муковисцидоз (МВ), галактоземия и адреногенитальный синдром (АГС; врожденная дисфункция коры надпочечников, ВДКН).

По данным областного управления здравоохранения Омской области, в 2006 году родилось 21419 детей, полнота охвата неонатальным скринингом составила 59,2%, такой процент охвата был обусловлен началом скрининга с июня 2006 года. Далее в 2008–2009 обследованию по скринингу подверглись 54,0% и 60,3% младенцев, что было связано с отсутствием реактивов. Все остальные годы полнота охвата неонатальным скринингом составляла 91,9–99,9%.

В течение последних 2 лет диагностика ВГ, АГС и МВ в лаборатории медико-генетической консультации БУЗОО ОКБ проводится методом флуоресцентного лантанидного иммуноанализа с использованием современного полуавтоматического флуорометрического анализатора AutoDELFIA. Исследование на ФКУ и галактозу проводится флуоресцентным методом с 2008 года на аппарате Victor.

При анализе результатов неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз с 2006 по 2020 гг. выявлена средняя для российской популяции частота встречаемости — 1:2905 (от 1:1648 до 1:6318). Ежегодно за период наблюдения по скринингу выявлялось от 3 до 8 детей с врожденным гипотиреозом (в среднем 5–7 человек). В настоящее время в катмнезе мы не видим тяжелого декомпенсированного течения врожденного гипотиреоза.

Самой частой формой ВДКН, на которую приходится более 90% больных, является дефицит 21-гидроксилазы. Частота дефицита 21-гидроксилазы по скринингу в популяции новорожденных в Омской области за этот период определена как 1:7637 (от 1:4425 до 1:17253), распространенность составляет 9,9 (по СФО за этот период 7,5) на 100 000 детского населения. Ежегодно при обследовании выявляется от 1 до 6 детей, чаще 2–3 ребенка.

Неонатальный скрининг на муковисцидоз за 15-летний период наблюдения показал частоту встречаемости — 1:9208 (от 1:5310 до 1:26306). При этом ежегодно выявляется от 1 до 7 детей в периоде новорожденности.

Фенилкетонурия по результатам неонатального скрининга встречается в Омской области с частотой 1:5044 (от 1:3616 до 1:10702), выявляется от 2 до 8 детей в год.

Галактоземия за период наблюдения встречалась с частотой 1:14852 (от 1:6318 до 1:29644), в 2014 и в 2020 гг. больных с данным заболеванием не выявлялось.

Метод неонатального скрининга позволяет диагностировать врожденные эндокринопатии на первом месяце жизни ребенка. По результатам неонатального скрининга в Омской области за период с 2006 по 2020 гг. популяционная частота врожденного гипотиреоза составляет 1:2905 новорожденных, частота дефицита 21-гидроксилазы — 1:7637.

Кроме того, неонатальный скрининг позволяет выявлять и другие наследственные, часто орфанные заболевания в раннем неонатальном периоде при отсутствии клинических симптомов, вовремя назначать адекватную заместительную терапию, что дает шанс ребенку полноценно расти и развиваться наравне со сверстниками.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-16>

Анализ показателей неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Южном федеральном округе за 2017–2021 гг.

Галкина Г.А., Черняк И.Ю., Дивинская В.А., Абросимова И.В., Бондаренко Т.В., Васильева К.Н., Кочарян Л.Ж., Марченко Е.П., Машкова Л.П.

ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия

ГБУЗ ДККБ, г. Краснодар, Россия

ГБУЗ РК «ОДКБ им. Н.Н. Синецовой», г. Астрахань, Россия

ГБУЗ «ВОДКБ», г. Волгоград, Россия

БУ РК «РДМЦ им. Маджиевой В.Д.», г. Элиста, Россия

ГБУЗРА «ЦРБ Майкопского района», п. Тульский, Россия

Цель исследования

Анализ динамики показателей неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз (ВГ) в Южном Федеральном округе (ЮФО) за 2017–2021 гг.

Материал и методы

Проанализированы данные отчетов территориальных органов управления здравоохранением субъектов ЮФО о результатах неонатального скрининга за последние 5 лет, в том числе о количестве родившихся детей, обследованных новорожденных и вновь выявленных случаев ВГ.

Результаты

Проведен сравнительный анализ показателей неонатального скрининга на ВГ в регионах ЮФО за последние пять лет. Всего за пять лет в ЮФО было обследовано 771 975 новорожденных. По результатам неонатального скрининга было выявлено 219 детей с ВГ. Охват неонатальным скринингом на ВГ на протяжении пяти лет находился на высоком уровне и составлял 98,5–99% по всему ЮФО.

Средняя частота выявления ВГ в ЮФО по результатам неонатального скрининга в 2021 г. составила 1 случай на 4027 новорожденных (максимум 1:1292 — в республике Адыгея, минимум 1:11190 — в Ростовской области (см. таблицу), в республике Калмыкия — не выявлено случаев заболевания).

За истекшие пять по результатам скрининга выявление ВГ у новорожденных в ЮФО уменьшилось (средняя частота выявления ВГ по результатам неонатального скрининга в 2017 г. составляла 1 случай на 3546 новорожденных).

Наибольшая частота выявляемости ВГ была отмечена в 2019 г. и составила в среднем 1 случай на 2624 новорожденных, наименьшая — в 2020 году, когда частота ВГ составила 1:4779. В среднем за пять лет данный показатель составил 1 случай на 3525 новорожденных, что соответствует показателям средней частоты встречаемости данной патологии в России.

Табл. Показатели неонатального скрининга на ВДКН в регионах ЮФО в 2021 г.

Регион	Число живорожденных	Количество обследованных детей	Количество выявленных случаев врожденного гипотиреоза	Охват неонатальным скринингом	Частота встречаемости
Ростовская область	34082	33571	3	98,5 %	1:11190
Краснодарский край	57113	56477	17	98,9 %	1:3322
Республика Крым	18749	18514	5	98,7 %	1:3702
Республика Калмыкия	2520	2515	Не выявлено	99,8 %	
Волгоградская область	19723	19684	3	99,8 %	1:6561
Астраханская область	10686	10331	5	96,6 %	1:2066
Республика Адыгея	3903	3875	3	99,3 %	1:1292

Заключение

Проведенный анализ свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования процессов организации неонатального скрининга на ВГ в субъектах Южно-федерального округа, что будет способствовать раннему выявлению и своевременному началу терапии новорожденных с врожденным гипотиреозом.

Список использованной литературы

1. Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вагина Т.А., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Караваева Л.В. Безлепкин А.С., Петеркова В.А. Скрининг на врожденный гипотиреоз в Российской Федерации. // Проблемы эндокринологии. — 2018. — Т. 64. — № 1. — С. 14–20.
2. Вагина Т.А. Врожденный гипотиреоз: эпидемиология, структура и социальная адаптация. // автореф. канд. диссертации — М., 2011 — 26 с.
3. Клинические рекомендации Диагностика и лечение врожденного гипотиреоза, Москва 2020 г.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-17>

Анализ показателей неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников в Южном федеральном округе за 2017–2021 гг.

Галкина Г.А., Черняк И.Ю., Дивинская В.А., Абросимова И.В., Бондаренко Т.В., Васильева К.Н., Кочарян Л.Ж., Марченко Е.П., Машкова Л.П.

ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия

ГБУЗ ДККБ, г. Краснодар, Россия

ГБУЗ РК «ОДКБ им. Н.Н. Синищевой», г. Астрахань, Россия

ГБУЗ «ВОДКБ», г. Волгоград, Россия

БУ РК «РДМЦ им. Маджиевой В.Д.», г. Элиста, Россия

ГБУЗРА «ЦРБ Майкопского района», п. Тульский, Россия

Цель исследования

Анализ динамики показателей неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН) в Южном Федеральном округе (ЮФО) за пять лет.

Материал и методы

Проведен анализ данных отчетов территориальных органов управления здравоохранением субъектов ЮФО о результатах неонатального скрининга на ВДКН за 2017–2021 гг., в том числе о количестве родившихся детей, обследованных новорожденных и вновь выявленных случаев ВДКН.

Результаты

В период с 2017 по 2022 годы в ЮФО было обследовано 771 975 новорожденных, охват неонатальным скринингом в среднем составлял 98,5–99 %. По результатам неонатального скрининга выявлено 94 ребенка с ВДКН. Средняя частота выявления ВДКН в ЮФО за 2021 год составила 1 случай на 5087 новорожденных, что — чаще по сравнению с 2017 г. (1:8510) и превышает частоту выявления ВДКН в Российской популяции. Показатели неонатального скрининга на ВДКН по регионам ЮФО в 2021 г. представлена в таблице на следующей странице.

Средняя частота выявления ВДКН в ЮФО за последние пять лет составила 1 случай на 8212 новорожденных. Среди субъектов ЮФО за последние пять лет наибольшая частота ВДКН была отмечена на территории Ростовской области и составила

Табл. Показатели неонатального скрининга на ВДКН в регионах ЮФО в 2021г.

Регион	Число живорожденных	Количество обследованных детей	Количество выявленных случаев	Охват неонатальным скринингом	Частота встречаемости
Ростовская область	34556	34038	12	98,5%	1:2837
Краснодарский край	57113	56477	9	98,9%	1:6275
Республика Крым	18749	18514	2	98,75%	1:9257
Республика Калмыкия	2518	2515	2	99,8%	1:1257
Волгоградская область	19723	19684	2	99,8%	1:9842
Астраханская область	10686	10331	5	96,6%	1:2066
Республика Адыгея	3093	3875	1	99,3%	1:3875

1 случай на 6742 новорожденных, наименьшая — в Республике Адыгея (1:20409) — выявлен один пациент.

Заключение

Анализ показателей неонатального скрининга в регионах ЮФО выявил выраженные колебания частоты врожденной дисфункции коры надпочечников в разных субъектах, что актуализирует необходимость совершенствования преемственности работы медико-генетической и детской эндокринологической служб в регионах ЮФО с целью своевременного выявления новорожденных с этой патологией.

чечников в разных субъектах, что актуализирует необходимость совершенствования преемственности работы медико-генетической и детской эндокринологической служб в регионах ЮФО с целью своевременного выявления новорожденных с этой патологией.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-18>

Гликогеновая болезнь IX типа

¹Гирш Я.В., ²Козаренко В.Г., ³Седова Е.В.

¹БУ ВО «Сургутский Государственный Университет», г. Сургут, Россия

²БУ ВО «Нефтеюганская Окружная Клиническая Больница имени В.И. Яцкив», г. Нефтеюганск, Россия

Гликогеновая болезнь — общее название группы наследственных нарушений углеводного обмена, которые связаны с генетически детерминированными дефектами ферментов, участвующих в синтезе и распаде гликогена, вследствие чего, последний накапливается в избыточном количестве в различных органах и тканях, преимущественно в мышцах и печени. Гликогеноз IX типа является одним из редких заболеваний обмена веществ. Частота встречаемости данной патологии составляет 1 :100 000 случаев.

Клинический случай

Ребенок Д., мальчик, 2012 года рождения. Ребенок от 3 беременности на фоне цитомегаловирусной инфекции, вируса простого герпеса, токсоплазмоза, хламидиоза, позднего гестоза. По шкале Апгар 8/8 баллов. Масса при рождении: 3400 гр., длина тела — 54 см. На 4-е сутки жизни вялое сосание, снижение сухожильных рефлексов, гипогликемия — 0,8 ммоль/л, переведён в реанимационный блок, где развились судороги, апноэ, находился на ИВЛ в течение 5 суток. Грудное вскармливание — до 6 месяцев, с потребностью ребёнка в частом прикладывании к груди, в том числе в ночное время. До 5 лет рос и развивался без особенностей.

Наследственность: у бабушки, по линии матери эпизоды неуточненных генерализованных судорог.

В октябре 2016 г. в возрасте 5 лет ребенок поступил в педиатрическое отделение по месту жительства с приступами клонико-тонических судорог, определен уровень глюкозы крови — 2,3 ммоль/л. Со слов матери впервые приступ нарушения сознания зафиксирован 03.03.2016 г. в виде потери сознания на уровне оглушенности в течение 10–20 минут, заведение глаз кверху, с последующей слабостью, 3-х кратной рвотой, купировался самостоятельно. Второй и третий приступы протекали со сходной симптоматикой, но с присоединением клонических судорог, которые были купированы введением сибазона бригадой скорой медицинской помощи. Сахар крови — 2,3 ммоль/л (зафиксирован после приступа через 1 час), кетонурия. В течение 2016 г. мальчик прошел обследование в условиях неврологического отделения Окружной детской клинической больницы. С июля 2016 г. получал противосудорожную терапию, наблюдался неврологом по поводу эпилептических приступов. Во время госпитализации в октябре 2016 г. для уточнения диагноза проведена проба с голоданием: на 17 часу при снижении гликемии до 2,4 ммоль/л, повышение уровней инсулина, С-пептида не зафиксировано. Проба с глюкагоном не проведена, в виду необходимости срочного введения 20% глюкозы (гликемия 1,9 ммоль/л после забора анализов на 5 минуте).

Для исключения нарушения углеводного обмена, как причины судорожного синдрома ребенок направлен в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (январь, март 2017 г.). Проведены пробы с глюкагоном и проба с завтраком. Диагноз: Гликогеноз IXa типа: выявлено ранее не описанное изменение нуклеотидной



последовательности, РНКА2: NM 000292 exon23:c. C2578T (p.R860W) в гемозиготном состоянии.

В течение 2017 г. эпизоды резкого снижения гликемии отмечались в мае и августе. В феврале 2018 г. в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», проведено повторное генетическое исследование крови ребёнка и матери. У матери пациента была выявлена мутация с.226G>a в гене РНКА2 в гетерозиготном состоянии. Ребенку выставлен окончательный диагноз: Гликогеноз IXa типа.

В настоящее время состояние ребенка по соматическому статусу удовлетворительное. Рост 128 см (SDS роста -1,06), масса тела 28 кг (SDS ИМТ +0,86), АД 90/50 мм рт.ст., PS 113, SpO2 97%. Телосложение нормостеническое. Обращает на себя внимание умеренная мышечная гипотония. По органам без особенностей.

Ребенок измеряет уровень глюкозы крови с помощью глюкометра в течение дня. Отмечаются гипогликемии 1–2 раза в неделю (до 1,5 ммоль/л), преимущественно в вечернее время, купируются приемом углеводов.

Видео ЭЭГ-мониторинг: региональная эпилептиформная активность в виде острых потенциалов, комплексов острая волна-медленная волна в правом затылочном отделе. МРТ головного мозга — МР картина симметричного очагового поражения белого вещества затылочных долей, данных за объёмное образование головного мозга нет.

Пациент получает лечение: сырой кукурузный крахмал каждые 3–4 часа с ночным приёмом в 2 часа, вальпроевую кислоту 400 мг 2 раза в день.

Представленный клинический случай демонстрирует важность своевременной диагностики заболевания, с учетом отдельных его симптомов, большой круг дифференциально-диагностического поиска: гиперинсулинизм, гипокортицизм, нарушения обмена углеводов и аминокислот, различные формы болезней накопления, который определяет не только тактику ведения пациента, но и прогноз для его жизни.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-19>

Эффективность неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Краснодарском крае

Голихина Т.А., Григорьян В.В., Шумливая Е.О.,
Матулевич С.А.

ГБУЗ «НИИ-ККБ №1», г. Краснодар, Россия

В Краснодарском крае массовое обследование новорожденных на врожденный гипотиреоз (ВГ) проводится с 1994 г. на базе уже существовавшего скрининга на ФКУ. Благодаря сложившимся взаимоотношениям с родовспомогательными учреждениями края, внедрение скрининга на ВГ прошло без особых затруднений. В первый год скрининга на ВГ было обследовано 76% новорожденных, на ФКУ 97%. Более низкий процент обследованных детей на врожденный гипотиреоз связан с тем, что понадобился определенный период времени для перехода родовспомогательных учреждений на новые бланки для забора крови. Но уже в 1995 году на оба заболевания было обследовано 98% детей, а с 1997г. уровень охвата скринингом превысил 99%.

С целью оптимизации неонатального скрининга нами разработан программный комплекс «Неоскрин», состоящий из двух отдельных программ. Программа «Регистрация новорожденных в родильном доме» предназначена для ввода информации о родившихся, передачи данных о них в МГК на электронном носителе, формирования территориального регистра новорожденных, ежедневной оценки качества проведения скрининга. Данная программа была интегрирована во все родовспомогательные учреждения края в конце 2006г. Программа «Скрининг новорожденных», установленная в МГК, позволяет объединить и проанализировать всю информацию о новорожденных, поступающую из территорий края, откорректировать пороговые уровни исследуемых метаболитов для обследуемой популяции.

Внедрение программного комплекса «Неоскрин» позволило добиться стабильного забора крови на тест-бланки во всех родильных домах на 4-й день жизни, поступления бланков с кровью в МГК в среднем на 7-й день жизни, сообщения результатов обследования новорожденных в ЛПУ края по электронной почте в среднем на 9-й день жизни.

Статистический анализ данных позволяет автоматизировать выявление йоддефицитной эндемичности районов по частоте распространенности уровней ТТГ > 5 мкМЕ/мл при скрининге среди новорожденных. В целом по этому критерию Краснодарский край относится к умерен-

ной зоне йоддефицита: частота неонатального ТТГ > 5 мкМЕ/мл составляет 21%. В 27 районах края определена легкая степень йоддефицита, в 18 районах — среднетяжелая, в 3 — тяжелая. Несмотря на меньшее число территорий с тяжелой и умеренной степенью йоддефицита, более половины детей с ВГ родились в этих территориях. Территории с разной степенью тяжести йоддефицитных состояний отличаются по частоте врожденного и транзиторного гипотиреоза. Так, в районах с тяжелой степенью йоддефицита по сравнению с районами, в которых определена легкая степень йоддефицита, частота врожденного гипотиреоза больше почти в 2 раза (1:2346 и 1:4500 соответственно), а транзиторного гипотиреоза — в 10 раз (1:31 и 1:314 соответственно).

За период с 1994 года по 2021 год обследовано 1582320 новорожденных, выявлено 447 больных. Все дети, выявленные в результате неонатального скрининга начали лечение в сроке до 30 дней жизни. Частота ВГ в Краснодарском крае флюктуировала по годам от 1:6636 в 2006 г. до 1:2607 в 2018 г., составив в среднем 1:3540. Неонатальная гипертиреотропинемия (НГТ) выявлена у 16189 новорожденных (1,0%), повторное обследование (ретест) проведено 12805 детям (79,1%).

Наибольшее количество отклонений уровня ТТГ (95,8%) отмечалось до 50 мкМЕ/мл со средним значением 14,4+4,6 мкМЕ/мл. Уровень ТТГ в диапазоне от 50 до 100 мкМЕ/мл (среднее значение 68,6+15,5 мкМЕ/мл) отмечался в 2,3% случаев. У 1,9% детей уровень ТТГ превышал 100 мкМЕ/мл (среднее значение 201,4+92,2 мкМЕ/мл).

Среди детей с повышением уровня ТТГ не более 50 мкМЕ/мл, ВГ выявлен в 0,6% случаев. В группе детей, у которых при скрининге выявлено повышение ТТГ в пределах 50–100 мкМЕ/мл, ВГ диагностирован у 13,8%. В группе детей с уровнем ТТГ выше 100 мкМЕ/мл ВГ выявлен в 77,9% случаев.

Заключение

За 27 лет неонатального скрининга в Краснодарском крае у 447 новорожденных своевременно диагностирован врожденный гипотиреоз, лечение начато в первый месяц жизни, что позволило предотвратить инвалидизацию выявленных больных.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-20>

Клинические случаи ошибки диагностики пола у новорожденных с врожденной дисфункции коры надпочечников

¹Григорьян В.В., ¹Голихина Т.А., ¹Матулевич С.А.,
²Шашель В.А., ³Черняк И.Ю.

¹ГБУЗ «НИИ-ККБ №1», г. Краснодар, Россия

²ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, Россия

³ГБУЗ ДККБ, г. Краснодар, Россия

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, развитие которых связано с нарушением секреции кортикостероидов вследствие врожденного дефекта ферментов, ответственных за биосинтез этих гормонов. Поздняя диагностика, несвоевременная и некорректная терапия приводят к тяжелым последствиям: гибели ребенка от сольтеряющих кризов, нарушению роста и полового созревания, бесплодию. У девочек нарушается строение наружных половых органов, что может привести к ошибке регистрации пола.

Неонатальный скрининг на ВДКН, проводимый в Краснодарском крае с 2006 года, позволяет вовремя диагностировать случаи врожденной дисфункции коры надпочечников, предотвратить гибель ребенка от сольтеряющего криза и избежать серьезных диагностических ошибок в выборе половой принадлежности при выраженной вирилизации наружных гениталий.

Представляем 3 клинических случая ВДКН у новорожденных, выявленных при проведении неонатального скрининга с неправильной интерпретацией пола в родильном доме.

Клинический случай 1

Пробанд от 5-й беременности, 2-х срочных родов. Масса тела 3500 г, длина 53 см, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. В анамнезе: старший сын наблюдается эндокринологом МГК по поводу ВДКН, сольтеряющей формы. От проведения пренатальной диагностики семья отказалась.

При рождении в роддоме был установлен мужской паспортный пол. На 6-е сутки ребенок выписан домой с диагнозом: Двусторонний крипторхизм. Гипоспадия, мошоночная форма. На 8-е сутки жизни ребенок консультирован в медико-генетической консультации (МГК) в связи с подозрением на ВДКН по результатам неонатального скрининга (уровень 17-ОНР 1540 нмоль/л при норме до 21 нмоль/л).

На момент консультации в МГК родители жалоб со стороны ребенка не предъявляли. При осмотре отмечена гипотрофия, выраженная иктеричность



кожи и склер, снижение тургора кожи, пигментация наружных гениталий и сосков, неправильное строение наружных гениталий: гипертрофия клитора, большие половые губы сращены по типу мошонки, урогенитальный синус открывался у основания клитора. Экспресс диагностика: половой хроматин 8% (женский). После осмотра ребенок был экстренно госпитализирован в отделение младшего возраста детской краевой клинической больницы (ДККБ). В ДККБ по результатам обследования выявлена гиперкалиемия и гипонатриемия, высокий уровень 17-ОНР. При УЗ-исследовании обнаружили матку и яичники, гиперплазию надпочечников. В КММГК цитогенетическое исследование: кариотип 46XX. Диагностирована ВДКН, сольтерьяющая форма. В ДККБ на 19-й день жизни состоялся консилиум, дано заключение для решения вопроса о смене пола.

В научном эндокринологическом центре (г. Москва) проведено молекулярно-генетическое исследование, обнаружена часто встречаемая мутация в гене CYP-21: E3del.

Клинический случай 2

Пробанд от 1-й беременности, 1-х срочных родов. Масса тела 3400 г, длина 52 см, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. Диагноз в роддоме: ВПР мозга: агенезия мозолистого тела. Гипоспадия. УЗИ в роддоме — в мошонке справа и слева визуализируются яички d 12×5 мм (с придатками). В проекции мочевого пузыря матка и яичники не визуализируются. Выписан на 5-е сутки. В роддоме определен мужской пол ребенка.

При проведении неонатального скрининга у новорожденного П. определен высокий уровень 17ОНР в сухих пятнах крови: 95 нмоль/л (норма 0–21 нмоль/л). Семья срочно приглашена на прием к эндокринологу МГК в связи с подозрением на ВДКН у ребенка. Прибыли в МГК на 8-й день жизни ребенка.

При осмотре в МГК: гипотрофия, выраженная иктеричность кожи и склер, снижение тургора кожи, половые органы по изосексуальному типу: пигментация наружных гениталий, гипертрофия клитора и больших половых губ, яички не определяются. Экспресс диагностика: половой хроматин 11% (женский). Диагноз: ВДКН. ВПР: агенезия мозолистого тела. Ребенок срочно с приема госпитализирован в ДККБ. Диагноз в ДККБ: ВДКН, сольтерьяющая форма, декомпенсация (у девочки).

УЗИ в ДККБ — в малом тазу определяется структура матки. Топография, форма не изменены, размеры в пределах возрастных параметров. Яичники — структуры полностью не визуализируются (экранированы газом кишечника).

В МГК проведено цитогенетическое исследование крови: Кариотип 46, XX (женский).

ДНК-диагностика в эндокринологическом научном центре: обнаружена гомозиготная мутация I2spl CYP 21 (ген 21 гидроксилазы).

В ДККБ состоялся консилиум, рекомендовано внести изменения в справку о рождении ребенка в соответствии с установленным полом.

Клинический случай 3

Семья М. наблюдается в МГК с 2008 года в связи с ВДКН, сольтерьяющая форма у сына. Во время 2-й беременности мать отказалась от проведения пренатальной диагностики, хотя знала о высоком риске (25%) повторного рождения ребенка с ВДКН. Ребенок родился в срок, в роддоме определили мужской пол. В день родов мама позвонила эндокринологу МГК и сообщила, что родился мальчик с гипоспадией и крипторхизмом.

Учитывая семейный анамнез (наличие ребенка с ВДКН), заподозрена ВДКН у девочки. На 5-е сутки жизни ребенок консультирован в МГК. Фенотип: Правильного телосложения. Выраженная иктеричность кожи и склер. Половые органы по изосексуальному типу: гипертрофия клитора, у основания — отверстие мочеиспускательного канала, большие половые губы сращены в виде мошонки. Пигментация наружных гениталий и сосков.

Экспресс диагностика: половой хроматин 24% (женский)

17 ОНР крови на 5-й день жизни — 483 нмоль/л (норма 0–21 нмоль/л).

Цитогенетическое исследование крови: Кариотип 46, XX (женский).

На 12-й день жизни установлен окончательный диагноз: ВДКН, сольтерьяющая форма. Генетический пол женский.

Заключение

Детям, родившимся с неправильным строением наружных гениталий, нельзя устанавливать пол и выписывать из роддома до получения результатов неонатального скрининга. Своевременная диагностика ВДКН позволяет правильно диагностировать пол девочек при различной степени визуализации наружных гениталий.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-21>

Оценка эффективности скрининга на мукополисахаридозы и альфа-маннозидоз у детей

Гуменюк О.И., Черненко Ю.В.,
Гаджикеримов Г.Э., Аль-Зерр К.М.

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского
Минздрава России, г. Саратов, Россия

В настоящее время обсуждается целесообразность проведения массового скрининга детей на наследственные болезни обмена веществ (НБО). С 2022 года в России неонатальный скрининг будет включать исследование на 36 заболеваний, включающих НБО. Мукополисахаридозы

(МПС) и альфа-маннозидоз относятся к группе орфаных заболеваний НБО, возникающих в результате дефицита лизосомных болезней накопления и связанных с нарушением обмена кислых гликозаминогликанов и метаболизма олигосахаридов соответственно. Частота разных типов МПС составляет 1:50 000 — 1:250 000, альфа-маннозидоза — 1:500 000 — 1:1 000 000.

Цель

Оценить эффективность и целесообразность проведения скрининга МПС и альфа-маннозидоз у детей.

Пациенты и методы

Проведено исследование уровня лизосомных ферментов, недостаточность которых приводит к развитию МПС I, II, III, IV, VI и VII типов и альфа-маннозидоза, методом тандемной масс-спектрометрии в сухих пятнах крови в двух группах детей возрасте от 18 месяцев до 18 лет в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова».

Результаты

Критериями включения в группу I (n=125) были следующие: снижение интеллекта, гипертрофия лимфоглоточного кольца, наличие пупочной и/или пахово-мошоночной грыжи. В группу II (n=17) вошли пациенты с перечисленной симптоматикой, а также с грубыми чертами лица, низкорослостью, изменениями суставов, тугоухостью и/или патологией органа зрения и сердца.

В обеих группах у всех пациентов уровень лизосомных ферментов в сухих пятнах крови был в пределах референсных значений, т.е. МПС и альфа-маннозидоз не выявлены. В группе II при дальнейшем молекулярно-генетическом исследовании установлены моногенные синдромы, фенотипически схожие с МПС и альфа-маннозидозом. У 2-х пациентов диагностирован синдром Коффина-Сириса, у одного пациента — KBG-синдром и синдром Видеманна-Штайнера.

Выводы

В данном исследовании 142 пациентов МПС и альфа-маннозидоз не выявлены. Оценку эффективности и целесообразности скрининга на МПС и альфа-маннозидоз возможно проводить на большем количестве пациентов в группах с наибольшим набором фенотипических и клинических признаков, характерных для данной патологии.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-22>

Важность родительского контроля приверженности к терапии врожденного гипотиреоза у подростков (клинический случай)

Гусева П.А., Витебская А.В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России, г. Москва, Россия

Введение

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — нарушение секреции гормонов щитовидной железы — одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний желез внутренней секреции, приводящее к тяжелой инвалидизации при отсутствии своевременной диагностики и лечения.

Цель работы

Продемонстрировать клинический случай ребенка с ВГ, выявленном при неонатальном скрининге (НС), и обратить внимание на важность родительского контроля приверженности к терапии у подростков.

Описание клинического случая

Пациентка К., 5 лет, родилась от первой физиологически протекавшей беременности у молодых здоровых родителей. Естественные роды в срок. При рождении рост 54 см, вес 3 700 г. Кровь из пятки для неонатального скрининга была взята на 4-й день. После роддома девочка была переведена в отделение неонатологии по поводу перинатального поражения центральной нервной системы смешанного генеза, синдрома двигательных нарушений, язвенно-некротического энтероколита. В период нахождения девочки в стационаре был получен результат НС — повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) до 164,6 мЕд/л. На 21-й день жизни проведен ретест, подтвердивший диагноз ВГ: ТТГ — 249,19 мЕд/л. На основании этого была начата заместительная терапия левотироксином с постепенным увеличением дозы до 37,5 мкг. На фоне приема 37,5 мкг левотироксина отмечены симптомы тиреотоксикоза вследствие передозировки, подтвержденные лабораторно, в связи с чем в 2,5 мес доза была уменьшена; в дальнейшем на первом году жизни пациентка получала 31,25 мкг под контролем показателей ТТГ и свободной фракции тироксина (свТ4) каждые 2–3 мес.

После года проводилась неоднократная коррекция доз заместительной терапии в соответствии с уровнем ТТГ и свТ4. При проведении УЗИ щитовидная железа (ЩЖ) в типичном месте железа не была обнаружена. В связи с этим в 5 лет 2 мес. проведено стационарное обследование пациентки в УДКБ Сеченовского университета.



На фоне 6-недельной отмены терапии отмечались выраженные клинические проявления гипотиреоза (слабость, вялость, заторможенность): ТТГ 178 мкМЕ/мл (N 0,7–4,17), свТ4 7,3 пмоль/л (N 10,8–16,40). При проведении сцинтиграфии с ⁹⁹Tc обнаружена гипоплазированная ЩЖ, эктопированная в сублингвальную область. Клинические проявления гипотиреоза исчезли вскоре после возобновления терапии. По росту и развитию девочка никогда не отставала от сверстников.

До 12 лет отмечалась хорошая компенсация по основному заболеванию. Пациентка ежедневно принимала таблетки левотироксина в индивидуально подобранных дозах. Уровень тиреоидных гормонов исследовался не реже двух раз в год, по результатам анализа проводилась коррекция дозы левотироксина. Так на фоне приема 88 мкг левотироксина в мае 2021 г. (12 лет 3 мес): ТТГ 3,14 мЕд/л, Т4 св. 14,36 пмоль/л.

В декабре 2021 г. (12 лет 10 мес) в рамках планового обследования впервые выявлена декомпенсация ВГ, подтвержденная лабораторно: ТТГ 12,0 мЕд/л, Т4 св. 11,51 пмоль/л. При расспросе выяснилось, что пациентка в течение 2-х недель препарат почти не принимала в связи с отсутствием контроля со стороны матери. С девочкой проведена беседа, объяснены возможные последствия декомпенсации ВГ. Через 1,5 месяца после восстановления приема левотироксина достигнута компенсация ВГ: ТТГ 0,7 мЕд/л, свТ4 15,5 пмоль/л.

Вывод

В продемонстрированном клиническом случае врожденный гипотиреоз не привел к инвалидизации. Ребенок ничем не отличается от сверстников, развивается соответственно возрасту и учится в обычной школе. Достигнуто это было благодаря выявлению врожденного гипотиреоза при неонатальном скрининге, назначению адекватной заместительной терапии, правильному диспансерному наблюдению за пациенткой и высокой приверженности к лечению со стороны родителей.

Первая декомпенсация у пациентки отмечена в подростковом возрасте, когда начат самостоятельный прием левотироксина, что подчеркивает важность родительского контроля адекватности терапии.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-23>

Аутоиммунный полигландулярный синдром 2 и 3 типа — клинические «маски». Случай из практики

**Дёмина Е.С., Карманов М.Е., Полякова Н.В.,
Комбарова А.С.; Петрайкина Е.Е.**

РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, г. Москва, Россия

В клинической практике педиатра и детского эндокринолога могут встречаться пациенты с аутоиммунными поражениями различных органов, а также одной или нескольких эндокринных желез. Патологический симптомокомплекс развивается поэтапно, вовлекая органы одновременно или поочередно, может проявляться как гипофункцией, так и гиперфункцией эндокринных желез. Данная ситуация может приводить к сложностям постановки диагноза, дифференциальной диагностики и принятия решения о назначении терапии. Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) — первичное поражение аутоиммунным процессом двух и/или более желез, приводящих к их недостаточности и сочетающийся с органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунного генеза.

Первое описание клинических проявлений полиэндокринного заболевания в сочетании с кандидозом сделано английскими врачами в 1929 году (сочетание гипокальциемических судорог с кандидозом у 4-х летнего мальчика). В 1946 году было представлено описание случая надпочечниковой недостаточности у ребенка в сочетании с гипопаратиреозом. И в 1956 году Уайтакер впервые описал так называемую «классическую триаду» полигландулярного синдрома 1 типа: хронический кандидоз, гипопаратиреоз, надпочечниковая недостаточность. Первая классификация, основанная на клинических проявлениях и включающая 2 типа АПС, была утверждена на конгрессе, посвященном аутоиммунным заболеваниям, Нойфельдом в 1980 г. (Нью-Йорк). АПС 2 типа характеризуется наличием надпочечниковой недостаточности в сочетании с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы и/или сахарным диабетом 1 типа, а также с наличием других органоспецифических аутоиммунных заболеваний: (гломерулонефрит, миастения, целиакия, пернициозная анемия, витилиго, аутоиммунный гепатит и др). Это разделение на типы в зависимости от клинических компонентов изменилось после открытия в 1997 году гена аутоиммунного регулятора, AIRE, мутации в котором, как было установлено, приводят к развитию именно АПС 1 типа. Была найдена причина — дефект белка «аутоиммунного регулятора», в результате которого происходят характерные для этого синдрома нарушения. Позднее данная

классификация АПС была дополнена наличием АПС 3 типа, который в отличие от АПС 1 и АПС 2 не имеет проявлений надпочечниковой недостаточности.

Представляем описание клинических случаев АПС 2 и 3 типа, с характерными клиническими проявлениями и клинико-лабораторными характеристиками.

Пациентка Л., 17 лет наблюдалась с синдромом «позднего пубертата», витилиго (поясничные отдел позвоночника, ягодицы, кисти, подколенные ямки). Госпитализирована с жалобами на плохую прибавку массы тела (SDS ИМТ -2,1), слабость, быструю утомляемость. Наследственность неизвестна, ребенок удочерен. При обследовании в отделении выявлен аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — (высокий титр антител к ТПО, характерная УЗИ-картина аутоиммунного поражения щитовидной железы) в фазе гипотиреоза, назначена заместительная гормональная терапия левотироксином. Повторное обращение в стационар через 3 месяца с жалобами на прогрессирующую слабость, тошноту, артериальную гипотензию. При обследовании выявлена первичная надпочечниковая недостаточность (НН), назначена заместительная гормональная терапия. Заподозрен АПС, мутаций в гене AIRE не обнаружено, что по сочетанию клинических проявлений (НН, АИТ, витилиго) позволило отнести данный случай к АПС 2 типа.

У дочери пациентки Л. выявлен сахарный диабет 1 типа (СД1). в 1,3 года с классическими клиническими и метаболическими признаками СД1. Выявлен высокий титр аутоантител (GAD), назначена инсулинотерапия. За 8 лет наблюдения аутоиммунных повреждений других желез и органов у девочки не отмечено.

Пациент С., 12 лет. В возрасте 7 лет после перенесенной ангины развился первичный гломерулонефрит, с нефротическим синдромом, чувствительный к терапии стероидами. Первый рецидив через 2 года на фоне ОРВИ, назначен преднизолон. На этом фоне зафиксирована глюкозурия, гипергликемия, выставлен диагноз сахарного диабета (СД), назначена инсулинотерапия. При достижении стабильной нормогликемии, СД расценен как стероидный, инсулинотерапия отменена. Через 6–7 месяцев после отмены инсулинотерапии отмечались периодические подъемы показателей гликемии выше 11,1 ммоль/л. Ребенок госпитализирован, был диагностирован СД1 с учетом высокого титра аутоантител (АТ-GAD, АТ к фосфотирозинфосфатазе), возобновлена инсулинотерапия. При плановой повторной госпитализации через 2 года выявлен АИТ по типичной УЗ-картине щитовидной железы и высокому титру АТ-ТПО, что позволило по сочетанию клинических проявлений: СД1, АИТ, гломерулонефрит отнести данный случай к АПС 3 типа.

Вывод

Представленные клинические случаи демонстрируют различный возраст, последовательность

появления каждого патологического симптомокомплекса в рамках АПС. Манифестация следующего компонента АПС может возникнуть в любом возрасте на протяжении всей жизни, что требует специализированного наблюдения за профильными пациентами с целью своевременной верификации появления дополнительных патологических синдромов на ранней стадии и коррекции лечения.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-24>

10-летний опыт неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников в Тверской области

^{1,2}Дианов О.А., ¹Анфилов И.С., ²Дубровская Е.С.

¹ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

²ГБУЗ «КДБ №2», г. Тверь, Россия

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) занимает одно из лидирующих мест по распространенности среди наследственных заболеваний. Наиболее частая форма — дефицит 21-гидроксилазы встречается в среднем 1/10 000–15 000, достигая в отдельных этнических группах 1/128. Такая частота ВДКН наряду с вариативностью её клиники — от острого надпочечникового криза в перинатальном периоде до гермафродитизма с ошибочным установлением паспортного пола — требует от современной медицины усовершенствования методов диагностики заболевания.

Цель исследования

Оценить эффективность неонатального скрининга на ВДКН на региональном уровне.

Материал и методы

Проанализированы результаты неонатального скрининга на ВДКН за 10 лет с 2008 года и данные регионального регистра пациентов с ВДКН, включающие антропометрию, уровень 17-ОН-прогестерона, калия и натрия в крови, коморбидные состояния, дозы кортикостероидов и результаты молекулярно-генетического исследования.

Результаты

По результатам неонатального скрининга на ВДКН выявлено 10 пациентов с классической формой недостаточности фермента 21-гидроксилазы, что определило частоту данного варианта ВДКН у новорожденных 1/14387. В свою очередь, распространенность в настоящее время составила 4,3 на 100 000 детского населения. При распределении детей с ВДКН по полу соотношение мальчики/девочки составило 1,5/1. Среднее значение 17-ОН-прогестерона при скрининге зависело от клинической формы ВДКН: для всех случаев (n=10) — 322,6±157,0 нмоль/л; для простых форм (n=4) — 177,0±36,0 нмоль/л;

для осложненных (сольтеряющая) форм ($n=6$) — $419,6 \pm 153,5$ ммоль/л ($p < 0,05$). Анализ антропометрических данных показал, что средний вес новорожденных с ВДКН составил $3668,8 \pm 361,6$ г; при простой форме — $3955,0 \pm 105,0$ г; при осложненной — $3428,0 \pm 234,4$ г ($p < 0,05$). Длина тела также имела различие у детей с осложненной формой по сравнению с простой формой ВДКН ($52,8 \pm 1,8$ см; $55,5 \pm 0,5$ см; $51,8 \pm 1,4$ см, соответственно ($p < 0,05$)). Водно-электролитный баланс имел специфические нарушения характерные для ВДКН: уровень калия в среднем составил $7,05 \pm 0,84$ ммоль/л; при простой форме — $5,27 \pm 0,58$ ммоль/л; при осложнённой — $7,83 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,05$); уровень натрия ($126,29 \pm 8,90$ ммоль/л; $136,67 \pm 1,78$ ммоль/л; $118,50 \pm 3,75$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,05$)). Тяжелые коморбидные состояния были у 3-х пациентов с осложненной формой ВДКН: 2 — сепсис,

1 — множественные пороки развития. Все пациенты компенсированы на заместительной гормональной терапии: простая форма — глюкокортикоиды (гидрокортизон); осложненная форма — комбинация глюко- и минералокортикоидов (гидрокортизон, флудрокортизон). Проведенное молекулярно-генетическое исследование 6 пациентам показало, что у 5 были выявлены наиболее частые мутации гена CYP21, у 1 — редкая точечная мутация.

Вывод

Результаты неонатального скрининга на ВДКН подтвердили его высокую эффективность в ранней диагностике заболевания, что позволит своевременно начать специфическую терапию, предотвратить неблагоприятные исходы, сохранив хорошее качество жизни и полную социальную адаптацию пациентов и его семьи.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-25>

Скрининг на ВДКН и врожденный гипотиреоз в республике Крым за период 2014–2021 годы

Дивинская В.А.

Министерство здравоохранения Республики Крым, г. Симферополь, Россия

В республике Крым скрининг новорожденных на врожденный гипотиреоз проводится с 2006 года, данные представлены в таблице 1, скрининг новорожденных на врожденную дисфункцию коры надпочечников проводится с 2012 года, данные представлены в таблице 2.

Табл. 1. Данные по скринингу на ВГ в республике Крым (2014–2021)

Годы	Родилось детей	Обследовано детей	Выявлено патологии	Диагноз подтвержден	Частота ВГ
2014	29 391	29 047	19	7	1:4 149
2015	29 664	29 216	43	5	1:5 843
2016	23 197	22 958	62	4	1:5 739
2017	21 110	20 906	81	6	1:3 484
2018	20 678	20 465	52	3	1:6 821
2019	19 427	19 262	47	12	1:1 631
2020	19 188	18 953	64	3	1: 6 317
2021	18 749	18 514	50	5	1:3 702
Всего	181 404	179 321	418	45	1: 3 985

Табл. 2. Данные по скринингу на ВДКН в республике Крым (2014–2021)

Годы	Родилось детей	Обследовано детей	Выявлено патологии	Диагноз подтвержден	Частота ВДКН
2014	29 391	29 047	19	3	1:9 682
2015	29 664	29 216	22	—	—
2016	23 197	22 958	33	2	1:11 479
2017	21 110	20 906	18	3	1: 6 968
2018	20 678	20 465	21	1	1: 20 465
2019	19 427	19 262	27	3	1: 6 420
2020	19 188	18 953	17	1	1:18 953
2021	18 749	18 514	23	2	1:9 257
Всего	181 404	179321	180	15	1:11 954

Проведен анализ распространенности врожденного гипотиреоза и врожденной дисфункции коры надпочечников в республике Крым за 8 лет (2014–2021 годы). Данные представлены в таблице 3.

Табл. 3. Распространенность ВГ и ВДКН в республике Крым

Заболевание/годы	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
ВГ	72	74	68	70	74	83	92	95
ВДКН	18	19	19	19	21	23	26	28

Таким образом, за 8 анализируемых лет (2014–2021) в республике Крым по результатам неонатального скрининга выявлено 45 случаев врожденного гипотиреоза (частота встречаемости ВГ составила 1 случай на 3 985 новорожденных) и 15 случаев врожденной дисфункции коры надпочечников (частота встречаемости ВДКН составила 1 случай на 11 954 новорожденных).

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-26>

Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз и адреногенитальный синдром в Кабардино-Балкарской республике

Дышкова Е.Х.

ГБУЗ «РДКБ» Минздрава КБР, г. Нальчик, Россия

Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз (ВГ) и адреногенитальный синдром (АГС) доказал свою эффективность как метод ранней диагностики заболевания, позволяющий своевременно

начать терапию и предотвратить инвалидизацию. Неонатальный скрининг на ВГ в Кабардино-Балкарской Республике проводится с 1996 года, на АГС с 2006 года. Введение неонатального скрининга на АГС позволяет спасти детей от гибели, сольтеряющих кризов и правильно выбрать половую принадлежность при выраженной вирилизации наружных гениталий у девочек. Одним из ожидаемых положительных медико-социальных эффектов от проведения неонатального скрининга на региональном уровне является отсутствие инвалидизирующих отклонений в состоянии здоровья детей. За период 2019–2021 г.г число родившихся детей составило — 32247 детей, в рамках программы скрининга за период 2019–2021 гг. обследовано 31247 новорожденных. Обхват скринингом в среднем за 3 года составил 96,6%, в 2021 году —100%.

	Кол-во новор-х	Кол-во обслед-х	Кол-во тестов на ВГ	Кол-во тестов на АГС	Кол-во выяв-х ВГ	Кол-во леченных ВГ	Кол-во выяв-х АГС	Кол-во Леченных АГС
2019	10804	10046	10046	10046	3	3	0	0
2020	10819	10478	10478	10478	4	3	4	2
2021	10624	10632	10632	10632	1	1	2	2

Годы	Количество новорожденных КБР по данным РОССТАТА	Проведено тестов на ВГ	Проведено ретестов на ВГ	Взято на учет ВГ по скринингу
2019	10046	10046	274	3
2020	10478	10478	295	4
2021	10632	10632	248	1
Итого	31247	31247	817	8

Годы	Количество новорожденных КБР по данным РОССТАТА	Проведено тестов на АГС	Проведено ретестов на АГС	Взято на учет АГС по скринингу
2019	10046	10046	174	0
2020	10478	10478	289	4
2021	10632	10632	268	2
Итого	31247	31247	731	6

По результатам неонатального скрининга определена частота АГС — 1:5374 новорожденных, ВГ — 1:4030 новорожденных.

Организация неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз и АГС в Кабардино-Балкарской Республике позволило добиться высокого процента обследования новорожденных, своевременное начало лечения пациентов.

Выводы

Преимуществом выполнения лабораторного этапа неонатального скрининга на региональном уровне является улучшение оперативной связи и взаимной координации действий родовспомогательных, педиатрических лечебно-профилактических учреждений и медико-генетической службы.

Организация лабораторного этапа неонатального скрининга позволила добиться высокого процента обследования новорожденных (на 2021 год — 100%), улучшения выявляемости врожденного гипотиреоза и АГС, уменьшения сроков обследования и раннее начало.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-27>

Внутрисемейный клинический полиморфизм X-сцепленной адренолейкодистрофии. Возможности ранней диагностики

Еникеева С.Р., Созаева Л.С., Карева М.А.

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

Введение

X-сцепленная адренолейкодистрофия (Х-АЛД) — тяжелое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся вовлечением в патологический процесс центральной и периферической нервной системы, надпочечников, в некоторых случаях гонад. Имеет X-сцепленный рецессивный характер наследования, возникает вследствие мутации гена ABCD1. В современной медицине существует единственный метод лечения с доказанной эффективностью — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), который позволяет остановить прогрессию поражения нервной системы. Проведение ТГСК возможно при церебральной форме заболевания и только при начальных изменениях по данным МРТ головного мозга. В настоящее время на третьей стадии клинических испытаний находится генная терапия с использованием лентивирусного вектора, однако ее применение лимитировано так же, как и применение ТГСК. Согласно формам заболевания, X-АЛД может манифестировать либо с неврологических симптомов, либо

с надпочечниковой недостаточности, однако диагноз может быть установлен и в отсутствии какой-либо симптоматики — при обследовании родственников пациента с уже установленным диагнозом. Учитывая узкое терапевтическое окно существующих методов лечения, необходим тщательный сбор наследственного анамнеза для максимально ранней диагностики X-АЛД.

Описание клинических случаев

Семья Н., с отягощенным наследственным анамнезом — женщины по материнской линии наблюдались неврологами без установленного нозологического диагноза (у бабушки и сестры бабушки недержание мочи и кала, у матери парестезии в ногах, энурез). У среднего ребенка в семье в возрасте 9 лет заболевание манифестировало резко выраженными неврологическими симптомами: нарушение походки, памяти, мелкой и крупной моторики (изменение почерка и трудности в одевании), утрата приобретенных навыков (перестал читать, трудность в формулировке фраз), а также нарушения в психоэмоциональной сфере (тревожность, боязливость, беспричинный плач). На основании повышенных уровней жирных кислот с очень длинной цепью (ОДЦЖК) и замене с.871G>A (p.Glu291Lys) в 1 экзоне гена ABCD1 в гемизиготном состоянии установлен диагноз X-сцепленной адренолейкодистрофии (исследования проведены на базе МГНЦ в лаборатории наследственных болезней обмена веществ (Захарова Е.Ю.). По данным МРТ установлена церебральная форма X-АЛД, ребенок умер в возрасте 10 лет от осложнений ТГСК, проведенной на поздней стадии заболевания. При проведении молекулярно-генетического исследования членам семьи, у двух братьев (младший 1,5 года, старший 13 лет) выявлена аналогичная мутация. По результатам обследования у обоих была установлена первичная надпочечниковая недостаточность и начата заместительная терапия. В ходе дальнейшего динамического наблюдения поражения ЦНС по данным МР-томографии у старшего и младшего братьев не выявлено, у обоих имеет место надпочечниковая недостаточность с разным течением — у младшего брата присутствует глюко- и минералкортикоидная недостаточность с частыми кризами; у старшего вялотекущая глюкокортикоидная недостаточность, без присоединения минералкортикоидного компонента в течение пяти лет динамического наблюдения. Также, у старшего брата по данным ЭНМГ выявлены начальные проявления адреномиелонейропатии. Таким образом, в данной семье представлены все формы заболевания при одинаковом генотипе: у старшего — адреномиелонейропатия, у среднего — церебральная форма с выраженной прогрессией, у младшего — изолированная надпочечниковая недостаточность (в настоящее время), у женщин по материнской линии симптомы носительства заболевания.

В семье П. у старшего брата заболевание манифестировало в 5 лет симптомами надпочечниковой недостаточности, учитывая наличие изменений головного мозга по данным МРТ установлена церебральная форма заболевания. Ребенок умер в возрасте 5 лет вследствие прогрессии неврологического дефицита. Молекулярно-генетическое исследование выявило аналогичную патогенную гомозиготную мутацию с. 1899C>G (р.Ser633Arg в 9 экзоне гена ABCD1) (исследование проведено на базе МГНЦ в лаборатории наследственных болезней обмена рук. Захарова Е.Ю.) у младшего брата при отсутствии клинических симптомов в 1,5 года. В 1 год 8 месяцев установлена субклиническая первичная надпочечниковая недостаточность, инициирована терапия гидрокортизоном, спустя 10 месяцев к терапии добавлен флудрокортизон. В ходе динамического наблюдения регулярно проводилось МРТ головного мозга, в 5 лет выявлены начальные проявления заболевания. Ребенку проведена трансплантация аутологичных CD34+ клеток, модифицированных лентивирусным вектором в 2014г в рамках клинического исследования. По данным МРТ от 2018 года отмечается отсутствие отрицательной динамики поражения ЦНС.

Выводы

Описанные семейные случаи заболевания иллюстрирует клиническую гетерогенность X-сцепленной адренолейкодистрофии: при одинаковой мутации у родственников возможно наличие всех трех форм заболевания. Также, описанные случаи демонстрируют важность обследования родственников и их динамического наблюдения. Своевременная диагностика заболевания позволяет не упустить ценное время для применения терапии, остановить прогрессию поражения нервной системы.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-28>

Неонатальный скрининг на врожденную дисфункцию коры надпочечников в республике Башкортостан

¹Засядкин И.С., ²Малиевский О.А., ³Билалов Ф.С.,
¹Макулова Р.Р., ³Тимофеева Е.А., ³Порядина О.В.,
³Нургалиева Л.З., ³Аюпова Г.Р., ²Климентьева М.М.,
⁴Бабрай А.А., ⁴Ахмедина А.Х., ⁴Имамутдинова Р.М.,
⁴Башарова Р.В., ⁴Гатиятуллина Л.Р., ⁴Маулитова Р.И.,
²Малиевская Р.И.

¹Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия

³ГБУЗ РМГЦ, г. Уфа

⁴ГБУЗ РДКБ, г. Уфа, Россия

Актуальность

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — группа заболеваний, обусловленных дефектом ферментных систем, участвующих в синтезе стероидных гормонов надпочечников. Более 90% случаев ВДКН обусловлено дефицитом 21-гидроксилазы, являющейся ключевым ферментом биосинтеза глюко- и минералокортикоидов в коре надпочечников. Дефицит 21-гидроксилазы подразделяется на классические (сольтеряющая и вирильная) и неклассическую формы.

Частота классических форм ВДКН варьирует в зависимости от этнической принадлежности и географической зоны — от 1:280 у эскимосов Аляски до 1:42000 у афро-американцев США. Согласно данным скрининга 6.5 миллионов новорожденных в 13 странах мира средняя частота классических форм заболевания составляет 1:15000, при этом 67% приходится на сольтеряющую форму, 33% — на вирильную, а частота гетерозиготного носительства достигает 1:60.

Ранняя диагностика заболевания в результате неонатального скрининга и как следствие своевременно начатая гормональная терапия позволяет предотвратить летальные исходы при сольтеряющей форме, избежать ошибок в определении половой принадлежности девочек и обеспечить нормальное физическое и половое развитие при вирильной форме. В основе скрининга лежит определение уровня 17-оксипрогестерона (17-ОНП) в сухом пятне цельной крови. К 1991 году уже 29 стран внедрили программу скрининга ВДКН.

С 2006 года в рамках национального приоритетного проекта «Здоровье» дополнительно к проводимому неонатальному скринингу на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз в Республике Башкортостан начато обследование новорожденных еще на три наследственных заболевания, в т.ч. и на врожденную дисфункцию коры надпочечников.

Материал и методы

В данной работе проведен анализ результатов неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников в Республике Башкортостан с 2008 года. При проведении скрининга у всех новорожденных на 4–5 день жизни (у недоношенных детей — на 7–14 день жизни) осуществлялся забор капиллярной крови. Уровень 17-ОНП в пятне крови новорожденных определялся иммунофлюоресцентным методом с использованием реактивов «DELFIА Neonatal 17-ОНП». В лаборатории неонатального скрининга первоначально в качестве верхнего допустимого предела (точка cut-off) принимался уровень 17-ОНП 30 нмоль/л для доношенных и 60 нмоль/л для недоношенных. Определение 17-ОНП в цельной крови новорожденных проводилось в лаборатории неонатального скрининга медико-генетического кабинета Республиканского медико-генетического



центра. В случае повышенного уровня 17-ОНР новорожденные вызывались в медико-генетическую консультацию для исследования уровня 17-ОНР в сыворотке крови. В последующем они направлялись к эндокринологу РДКБ для верификации диагноза и назначения гормональной терапии.

Результаты

В течение всего периода скрининга было обследовано 680996 новорожденных. Охват новорожденных скринингом составил 99,9%. Повышенный уровень 17-ОНР был выявлен у 0,5% новорожденных, включенных в программу скрининга, которым в последующем был проведен ретест уровня 17-ОНР в цельной капиллярной крови. При повторно повышенном уровне показателя дети вызывались в лабораторию неонатального скрининга для исследования уровня 17-ОНР, калия и натрия в сыворотке крови.

За весь период скрининга врожденная дисфункция коры надпочечников была диагностирована у 73 новорожденных. Распространенность заболевания в Республике Башкортостан составила 1 случай на 9328 новорожденных. Данный показатель существенно не отличается от аналогичного в большинстве других субъектов РФ и в других странах. Исключение составляют лишь отдельные изолированные этнические группы (эскимосы), где частота ВДКН чрезвычайно высока. Среди некоторых этнических групп (афроамериканцы, китайцы) встречаемость заболевания, наоборот, в несколько раз ниже.

Возраст при постановке диагноза ВДКН у девочек после введения скрининга существенно не изменился. Это обусловлено тем, что и до внедрения скрининга диагностика заболевания у девочек была в большинстве случаев своевременной из-за гермафродитного строения наружных гениталий, особенно в тех случаях, когда развивался сольтеряющий криз. Существенно изменились сроки постановки диагноза у мальчиков. Все случаи сольтеряющей формы у них выявлялись в неонатальном периоде еще до развития тяжелого сольтеряющего криза, благодаря чему не требовалась госпитализация в реанимационные отделения и палаты интенсивной терапии. Выявление у новорожденных мальчиков наряду с повышенным уровнем 17-ОНР гиперкалиемии и гипонатриемии позволяло достаточно быстро верифицировать данную форму заболевания и своевременно назначать заместительную гормональную терапию. До введения неонатального скрининга все случаи вирильной формы у мальчиков диагностировались в возрасте старше 4 лет, при этом поводом для обращения к врачу было преждевременное половое развитие по изосексуальному типу.

Таким образом, распространенность врожденной дисфункции коры надпочечников в Республике Башкортостан составила 1 случай на 9328 новорожденных.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-29>

Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз в Республике Башкортостан

¹Засядкин И.С., ²Малиевский О.А., ³Билалов Ф.С.,
¹Макулова Р.Р., ³Тимофеева Е.А., ³Порядина О.В.,
³Нурғалиева Л.З., ³Аюпова Г.Р., ²Климентьева М.М.,
⁴Бабрай А.А., ⁴Ахмедина А.Х., ⁴Имамудинова Р.М.,
⁴Башарова Р.В., ⁴Гатиятуллина Л.Р., ⁴Маулитова Р.И.,
²Малиевская Р.И.

¹Министерство здравоохранения Республики Башкортостан,
г. Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия

³ГБУЗ РМГЦ, г. Уфа

⁴ГБУЗ РДКБ, г. Уфа, Россия

Актуальность

В настоящее время не вызывает сомнения, что врожденный гипотиреоз (ВГ) по своей распространенности и медико-социальной значимости занимает важное место среди эндокринной патологии детского возраста. Его распространенность колеблется от 1 случая на 3000–5000 новорожденных в Европе, Северной Америке, Австралии до 1 случая на 6000–7000 новорожденных в Японии. Заболевание достаточно редко встречается у лиц негроидной расы.

Поздняя диагностика заболевания приводит к необратимой задержке нервно-психического развития ребенка, полной или частичной утрате трудоспособности, социальной дезадаптации и как следствие этого к значительным затратам общества на содержание больных.

Скрининг-обследование новорожденных позволяет диагностировать и начать лечение гипотиреоза в течение первого месяца жизни. По литературным данным, сохранение интеллекта ребенка в полном объеме возможно лишь при диагностике заболевания и начале адекватной заместительной гормональной терапии в течение первых двух недель жизни. Неонатальный скрининг на наследственные заболевания вошел в национальный проект «Здоровье» и начал реализовываться в Республике Башкортостан с 1993 года.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов неонатального скрининга на гипотиреоз в Республике Башкортостан с 1993 по 2021 год, т.е. за весь период скрининга. На первом этапе в родильных домах у всех новорожденных на 4–5 день жизни (у недоношенных на 7–14 день жизни) проводился забор цельной крови на специальную фильтровальную бумагу. Образцы крови отправлялись в лабораторию неонатального скрининга Республиканского медико-генетического центра, где определялся уровень тиреотропного гормона (ТТГ) иммунофлюоресцентным методом с использованием наборов «DELFIА Neonatal hTSH».

В качестве верхнего допустимого предела (точка cut-off) принимался уровень ТТГ более 20 мМЕ/л. В случае повышенного уровня ТТГ в тех же образцах крови осуществлялось повторное исследование его концентрации (второй этап). На третьем этапе дети, в цельной крови которых содержание ТТГ превышало 20 мМЕ/л при двукратном определении, вызывались в медико-генетическую консультацию для исследования уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Диагноз подтверждался врачом — детским эндокринологом РДКБ. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ), общего и свободного тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты

С октября 1993 года по декабрь 2021 года обследовано 1337279 новорожденных. Охват новорожденных скринингом увеличился с 87% в 1994 году до 99,9% в последующие годы. Уровень ТТГ более 20 мкЕД/мл в сухом пятне за годы проведения скрининга был выявлен у 0,5% новорожденных. Исследование уровня тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови позволило верифицировать диагноз врожденного гипотиреоза у 321 детей. Таким образом, выявляемость заболевания по скринингу составила 1 случай на 4165 новорожденных. Средний возраст новорожденных при постановке диагноза в среднем составил 12 дней.

Анализ клинических данных показал, что у 131 (40,8%) новорожденных выявлялась конъюгационная желтуха, обусловленная гипербилирубинемией за счет непрямой фракции, у 77 (24,0%) — железодефицитная анемия. Достаточно часто встречались пупочная грыжа (106 пациентов, 33,0%), мышечная гипотония (44 пациентов, 13,7%), склонность к гипотермии (35 пациентов, 10,9%).

Всем больным с врожденным гипотиреозом назначалась заместительная терапия препаратами левотироксина в стартовой дозе 10–15 мкг/кг. В последующем доза препаратов корректировалась по уровню тиреоидных гормонов в крови, который исследовался на первом году жизни ежеквартально, а затем не реже 2–3 раз в год.

Выводы

Анализ результатов неонатального скрининга показал, что распространенность врожденного гипотиреоза в Республике Башкортостан составила 1 случай на 4165 новорожденных. Неонатальный скрининг обеспечил раннюю диагностику ВГ, что позволило своевременно назначить заместительную гормональную терапию и обеспечить полноценную реабилитацию детей с врожденным гипотиреозом, свести к минимуму тяжелые, инвалидизирующие последствия заболевания, способствовать сохранению интеллектуального потенциала больных.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-30>

Течение центрального несахарного диабета в раннем послеоперационном периоде у детей после удаления краниофарингиомы

Калинин А.Л., Стребкова Н.А., Иванникова Т.Е.

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

Введение

Центральный несахарный диабет (ЦНД) после транскраниального удаления опухолей хиазмально-селлярной области (ХСО) встречается у большинства пациентов детского возраста (до 90%). В случае манифестации водно-электролитных нарушений в послеоперационном периоде ЦНД может протекать в виде транзиторного, трехфазного или перманентного несахарного диабета. Мы представляем данные о характере течения водно-электролитных нарушений у пациентов, поступивших в 2020–2021 гг. в отделение опухолей эндокринной системы у детей ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России после транскраниального удаления краниофарингиомы в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Результаты

Всего мы обследовали 17 пациентов (из них мальчиков было 10 человек, 58,8%). Средний возраст пациентов на момент проведения оперативного лечения составил 7,8 лет (от 3,9 до 13,7 лет). У всех пациентов на момент диагностики заболевания не было убедительных данных за наличие ЦНД. В наше отделение пациенты поступали через 5–7 дней после проведения операции. У всех пациентов в первые 1–2 дня после операции отмечались проявления ЦНД в виде полиурии и полидипсии, повышения уровня натрия до 150–155 ммоль/л (при норме 135–145 ммоль/л). Всем пациентам после операции был назначен десмопрессин в дозе 30–90 мкг в сутки в 2–3 приема. На момент поступления в наше отделение трое пациентов не получали десмопрессин вследствие развившейся на третий (у одного пациента) и на четвертый (у двоих пациентов) день после операции гипонатриемии (до 126–128 ммоль/л). У 8 из 17 пациентов (47,1%) в процессе госпитализации в наше отделение отмечались устойчивые проявления ЦНД, в том числе повышение уровня натрия до 151,7–155,3 ммоль/л. На фоне скорректированных доз десмопрессина была достигнута устойчивая нормонатриемия. В ходе динамического наблюдения (от 4 месяцев до 1,5 лет) потребность в десмопрессине у этой группы пациентов сохраняется. У 9 пациентов (52,9%) отмечалось трехфазное течение ЦНД. Первая фаза в виде полиурии,



полидипсии, гипернатриемии длилась от 3 до 6 дней, при этом требовалось назначение десмопрессина. Вторая фаза (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона) развилась на 3–4 день после операции у трех пациентов, и на 5–6 день у 6 пациентов. Основными проявлениями этой фазы были гипонатриемия (минимальный уровень натрия составил 126 ммоль/л), снижение осмоляльности плазмы до 260–272 мОсм/кг (N=280–300 мОсм/кг) при нормальной и высококонормальной осмоляльности мочи (550–1027 мОсм/кг при N=300–1200 мОсм/кг), резком снижении количества выделяемой мочи. Основными мероприятиями по нормализации уровня натрия были отмена десмопрессина, ограничение количества потребляемой жидкости до 400–600 мл в сутки, дотация поваренной соли 5–7,5 г в сутки, двум пациентам проводилась инфузионная терапия гипертоническим раствором хлорида натрия. Синдром гипонатриемии длился от 1 до 5 суток (в среднем 2–2,5 суток). В последующем у всех пациентов вновь развился синдром полиурии и гипернатриемии, потребовавшие назначения и подбора заместительной терапии десмопрессином. В ходе катamnестического наблюдения у этой группы пациентов также сохраняется устойчивая потребность в десмопрессине.

Заключение

Таким образом, в обследованной нами группе пациентов с развившимся в раннем послеоперационном периоде ЦНД у 8 пациентов (47,1 %) несомненный диабет манифестировал с классических проявлений полиурии, гипернатриемии, и потребовал назначения и подбора заместительной терапии препаратами десмопрессина. У 9 пациентов несомненный диабет носил трехфазный характер, сопровождался в ряде случаев выраженной гипонатриемией. Такой характер течения ЦНД требует особенно пристального внимания вследствие риска развития жизнеугрожающих водно-электролитных нарушений. Кроме того, развитие синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона требует индивидуализированного подхода к терапии, с учетом возраста ребенка, степени гипонатриемии, общего состояния пациента.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-31>

Динамика уровня миостатина и декорина в ответ на физическую нагрузку у детей с конституционально-экзогенным ожирением.

Касьянова Ю.В., Васюкова О.В., Окороков П.Л.,
Мальшева Н.М., Безлепкина О.Б.

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

Введение

Различные виды физической активности (ФА) стимулируют секрецию миокинов из мышечных тканей в кровоток. Миостатин является отрицательным регулятором роста мышечной массы, препятствуя дифференцировке и пролиферации миосателлитов, синтезу белка, способствует адипогенезу и формированию инсулинорезистентности. В ответ на физические нагрузки (ФН) миостатин может кратковременно повышаться и снижаться через 1–3 часа после их завершения. Декорин, напротив, способствует гипертрофии скелетных мышц путем связывания миостатина, а также регулирует рост мышечной ткани при физических упражнениях, увеличиваясь в ответ на них.

Цель

Оценить динамику уровней декорина и миостатина в сыворотке крови у детей с конституционально-экзогенным ожирением на фоне физической нагрузки разной интенсивности.

Материалы и методы

В исследование включены 13 детей, возраст — 14,5 лет [13; 16], 5 мальчиков и 8 девочек с конституционально-экзогенным ожирением, SDS ИМТ: 2,9 [2,7; 3,3]. Пациенты выполняли физическую нагрузку (ходьбу на беговой дорожке под контролем уровня ЧСС) разной интенсивности: низкую — менее 3 метаболических эквивалентов (MET) и умеренную — 3–6 MET при одинаковой продолжительности (45 минут). Содержание миостатина и декорина определяли набором фирмы Avisa Bioscience для иммуноферментного анализа (ELISA). Оценка композиционного состава тела проводилась методом биоимпедансного анализа (анализатор In Body 770, Южная Корея) утром, натощак. Определялось содержание жировой массы (%), безжировой и тощей массы (кг), скелетно-мышечной массы (кг). Статистическая обработка проводилась с применением STATISTICA v.12.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q1; Q3), соответствующих 25 и 75 перцентилем. Критический уровень значимости принимали равным <0,05.

Результаты

Концентрация миостатина в покое составила 23,94 [21,53; 25,85] нг/мл, декорина — 4331,9 [4043; 4743] пг/мл. По данным биоимпедансометрии содержание жировой ткани в организме составляло — 41,6% [38,4; 43,2] и 38,5 кг [32,6; 42,6], масса скелетной мускулатуры (СМТ), тощей (ТМ) и безжировой массы (БМ) 30,1 кг [29,1; 34,9], 50,3 кг [45,9; 53,3] и 52,3 кг [48,6; 56,9], соответственно. После ФН низкой интенсивности уровень миостатина статистически значимо повысился до 27,94 нг/мл [24,85; 28,56], после умеренной до 31,33 нг/мл [24,67; 32,31], концентрация декорина до 5075 пг/мл [4058; 5576] и 5819 пг/мл [4532; 5866], соответственно (p<0,05). При проведении корреляционного

анализа получена положительная корреляционная связь между уровнем декорина, количеством СММ ($r=0,57$), ТМ ($r=0,59$), БЖМ ($r=0,75$).

Выводы

Таким образом, после физических нагрузок разной интенсивности выявлено статистически значимое повышение как миостатина, так и декорина; максимальные уровни отмечались при увеличении интенсивности ФН (повышение концентрации миостатина на 30,8 %, декорина 34,3 %). Выявленные корреляционные связи могут свидетельствовать о разнонаправленном влиянии декорина и миостатина на увеличение количества мышечной массы.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-32>

Разработка и внедрение в клиническую практику пилотного проекта «Облако поддержки»: дистанционное медицинское сопровождение детей с манифестацией сахарного диабета 1 типа с использованием телемедицинских технологий

^{1,2}Кияев А.В., ¹Полякова В.М., ¹Асташова Е.С.,
¹Промин И.А., ¹Словак М.А.; ¹Полляк О.Ю.,
¹Черных Л.Г., ¹Кожевникова О.В.

¹ ГАУЗ СО «ОДКБ», г. Екатеринбург, Россия

² ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия

Актуальность и обоснование

Ежегодно, более 200 детей с манифестацией сахарного диабета 1 типа (СД1) госпитализируются в отделение эндокринологии ГАУЗ СО «ОДКБ», где им оказывается высококвалифицированная специализированная медицинская помощь, а также профессиональное обучение в «Школе диабета» (пациентам вместе с их законными представителями даются основы жизни с диабетом в течение 6 занятий), подбирается схема пожизненной заместительной инсулинотерапии и через 8–10 дней их выписывают домой. Вместе с тем, вне стен больницы, уже с первых дней пребывания в домашних условиях, семья ребенка, впервые заболевшего СД1, продолжает испытывать множество серьезных проблем, связанных с адаптацией к болезни и адекватной коррекцией инсулинотерапии, особенно в течение первого года после манифестации — самого критического этапа жизни ребенка с СД1.

Особую актуальность эти проблемы приобрели на фоне пандемии новой коронавирусной

инфекции, в связи с возникшими проблемами доступности оказания плановой медицинской помощи. В этих сложных условиях, сотрудники Областного центра детской эндокринологии (ОЦДЭ) продолжали оказывать необходимую медицинскую помощь и удаленную поддержку детям с СД1, и, вместе с врачами ординаторами-детскими эндокринологами ФГБОУ ВО «УГМУ», в течение 4 месяцев (старт 18 мая 2020 года) отработывали наиболее оптимальную модель дистанционного медицинского сопровождения детей с применением простых и доступных информационных технологий. Были отработаны формат, режим, продолжительность консультаций, разработан электронный дневник самоконтроля за сахарным диабетом. На этом этапе было проведено более 100 консультаций детей, впервые заболевших СД1 и выписанных из отделения эндокринологии. Затем проведено анкетирование родителей, участвовавших в проекте, а после получения их позитивных отзывов о жизненной необходимости этой технологии, встала задача реализовать эту технологию на защищенной телемедицинской платформе с соблюдением законности и порядка, регламентируемого Приказом Министерства здравоохранения РФ от 30 ноября 2017 г. N 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий».

Цель создания и внедрения технологии

Повышение качества и продолжительности жизни детей с сахарным диабетом 1 типа.

Материалы и методы

С октября 2020 года, благодаря совместным усилиям сотрудников ОЦДЭ, медицинского информационно-аналитического центра МЗ СО, технической поддержки со стороны разработчиков медицинской информационной системы, правообладателей телемедицинской платформы «Электронный доктор», а также специалистов ТФОМС (введены специальные тарифы ТФОМС на ТМК), в клиническую практику была внедрена уникальная технология, аналогов которой пока нет в России. Суть проекта состоит в оказании дистанционных медицинских консультаций в формате «врач-пациент» в режиме реального времени или в режиме отложенных консультаций на защищенной телемедицинской платформе (все участники процесса проходят идентификацию и аутентификацию через ЕПГУ) в рамках реализации программы государственных гарантий. Уже с первых дней после выписки из стационара (и далее — по необходимости), по запросу законного представителя ребенка с СД1, состоящего на учете в ОЦДЭ, врач может назначить и провести телемедицинскую консультацию пациента, имеющего доступ к персональному компьютеру или смартфону, независимо от его местоположения, а также устойчивую работу сети интернет. Во время



видео-консультации врач изучает электронный дневник самоконтроля ребенка и, при наличии, графики непрерывного мониторинга уровня глюкозы (имеется техническая возможность прикрепить файл любого формата в строку чата в момент соединения), обсуждает с законным представителем вопросы питания, физической активности (продолжая непрерывное индивидуальное обучение в «Школе диабета»), может осмотреть через веб-камеру места инъекций инсулина, и, в заключении, оформляет протокол телемедицинской консультации с рекомендациями по коррекции дозы инсулина, подписывая его усиленной квалифицированной цифровой подписью. Фактически, в момент телемедицинской консультации происходит имитация очного приема детского эндокринолога, с тем только отличием, что законный представитель приводит ребенка в «облачный» кабинет врача, при этом не выходя из дома.

Результаты

За 2021 год врачами ОЦДЭ проведено 787 телемедицинских консультаций детей с СД1.

Заключение

Внедрение в широкую клиническую практику детских эндокринологов РФ разработанную технологию дистанционного медицинского сопровождения будет способствовать повышению качества и продолжительности жизни детей с сахарным диабетом 1 типа.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-33>

Болезни-маски врожденного гипотиреоза

Князева Т.Т.

ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», г. Москва, Россия

Гипотиреоз — в основе заболевания лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов, приводящая к задержке развития всех органов и систем организма, в том числе умственной отсталости. Возможность измерения ТТГ из крови, высушенной на фильтровальной бумаге, дала возможность определять новорожденных с ВГ уже в первые дни жизни. Как следствие, раннее начало соответствующей замещающей терапии открыло путь к эффективному предотвращению умственной отсталости.

Критерии уровня ТТГ (в сухих пятнах крови), доношенные 3–4 день жизни, недоношенные не раньше 7 дня жизни:

До 20 мЕД/л — норма

Более 20 мЕД/л — медико-генетическая лаборатория

Более 50 мЕД/л — подозрение на заболевание

Более 100 мЕД/л — заболевание (контрольное исследование сыворотки крови).

Наиболее ранние симптомы врожденного гипотиреоза не патогномичны для данного заболевания, лишь совокупность постепенно появляющихся признаков создает полную клиническую картину.

Типичные признаки в постнатальный период: беременность >40 нед., масса тела > 3500 г, позднее отхождение мекония, >10 дней желтуха, нарушение дыхания (апноэ, шумное дыхание), появление муцинозных отеков (отечное лицо, губы, веки, надключичных ямок, тыльная поверхность кистей, стоп), вздутие живота, брадикардия, гипотермия, анемия (устойчивая к лечению препаратами железа).

Выраженные симптомы развиваются на 4–6 месяце жизни: сниженный аппетит, плоская весовая кривая, метеоризм, запоры, сухость, бледность кожи.

После 6-го месяца жизни нарастающая задержка психомоторного, физического развития ребенка: хондродистрофические пропорции тела, отставание развития лицевого скелета (широкая, запавшая переносица, гипертелоризм, позднее закрытие родничков), позднее прорезывание зубов, кардиомегалия (перикардит), глухость сердечных тонов, снижение АД, брадикардия, уменьшение пульсового давления, ЭКГ: снижение вольтажа, замедление проводимости, синусовая брадикардия.

ОДНАКО существует ряд ситуаций, когда клиническая картина гипотиреоза выходит за рамки типичной. Это встречается тогда, когда наиболее яркая картина данной патологии связана с поражением какого-либо органа или системы, в то же время другие органы значительно менее вовлечены в патологический процесс. Трудными для диагностики являются такие пациенты, у которых на первый план выступают симптомы, связанные с накоплением жидкости в полостях. Опасное осложнение гипотиреоза — гидроперикард, который может привести к тампонаде сердца. У детей старшего возраста может быть полиартрит.

Клинический случай

Мальчик 8 месяцев, синдром Дауна. Скрининг на ВГ отрицательный.

С рождения сухость кожных покровов. С 4 месяцев выраженная мышечная гипотония, отсутствие набора массы тела. С 8 месяцев отечность в области глаз, ног.

С жалобами на гипотонию верхних и нижних конечностей, вялость, повышенную утомляемость, отеки, кашель с диагнозом: внебольничная левосторонняя пневмония, ребенок направлен по СМП в МДГКБ. При поступлении заподозрен врожденный порок сердца.

По данным обследования:

На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции — тень средостения перекрывает практически все легочные поля, видимый легочный рисунок диффузно усилен, деформирован по сосудисто-интерстициальному типу. Нейросонография — без патологии. ЭКГ: ритм

синусовый, ЧСС 88 в мин. Вольтаж зубцов снижен. ЭХО-КГ: Эхо-свободное пространство 1,5–2 см. Правые отделы коллабированы. УЗИ брюшной полости — незначительное скопление свободной жидкости. С диагнозом: «Выпотной сдавливающий перикардит. НК 2А» ребенок госпитализирован в ОРИТ экстренной кардиохирургии.

Лабораторная диагностика: ОАК — анемия (гемоглобин 71 г/л) Б/х — гиперферментемия (АЛТ — 83 ед/л, АСТ — 185 ед/л) СРБ — 0,0376 г/л, прокальцит — 0,50 нг/мл, тропонин — отр, КФК — 394 ед/л, КЩС — компенсирован.

Учитывая большое количество жидкости в полости перикарда, признаки коллабирования правых отделов сердца, проявления НК проведена пункция и дренирование перикарда. Получено 120 мл серозной жидкости.

Через 2 дня после поступления ребенок был осмотрен эндокринологом: На основании клинической карины: перикардит, выраженный отечный синдром, субиктеричность кожных покровов, анемия с целью диф. диагностики взят контроль гормонального профиля: ТТГ — 1743 мкМЕ/мл, Т4св — 0,01 пмоль/л, Т3св — 1,16 пг/мл. УЗИ щитовидной железы: топография не изменена, контуры четкие, ровные. Кровоток не изменен, паренхима диффузная неоднородная, объем 0,7 см³ (0,75–3,0). Установлен диагноз- врожденный гипотиреоз, назначена терапия Левотироксином натрия 10 мкг/кг/сут (50 мкг/сут).

Так же ребенок получал сопутствующую терапию: гемотрансфузия эритроцитарной взвеси (гемоглобина 71 г/л); инфузионная терапия с коррекцией электролитов; антибактериальная терапия; кардиотропная терапия; диуретическая терапия; гемостатическая терапия; курс ВВИГ 0,5г/кг (иммунодефицит) (цитоз перикардального выпота не позволил исключить развитие перикардита на фоне невоспалительного выпота при микседеме); с кардиометаболической целью — Л-карнитин, Неотон; Противовоспалительная терапия — Ибупрофен; учитывая брадикардию — кофеин.

В ДИНАМИКЕ на фоне проводимой заместительной гормональной терапии общее состояние ребенка улучшилось, реакция на осмотр активная, улыбается. Кожные покровы умеренной влажности, отеки не определяются.

В гормональном профиле (7 дней от начала терапии): ТТГ — 584 мкМЕ/мл, Т4св — 5,83 пмоль/л.

Показатели ЭКГ с положительной динамикой: ЧСС 115–125 уд/мин, ритм синусовый, регулярный, нормальное положение ЭОС. Перегрузка правого предсердия и обоих желудочков. Умеренные диффузные изменения в миокарде. Улучшение процессов реполяризации в миокарде и боковой стенки ЛЖ.

Гормональный профиль через 20 дней от начала терапии: ТТГ — 4,29 мкМЕ/мл, Т4св — 18,0 пмоль/л, Т3св — 4,05 пг/мл (доза Левотироксина снижена до 25 мкг/сут).

Тяжесть состояния ребенка при поступлении в стационар была обусловлена НК»А на фоне выпотного сдавливающего перикардита, гипотиреоза, синдрома Дауна. На фоне проводимой терапии сердечная недостаточность купирована, достигнут эутиреоидный профиль. В удовлетворительном состоянии ребенок выписан домой.

Заключение

Своевременное выявление гипотиреоза позволяет вовремя назначить патогенетическую терапию Левотироксином, избежать назначения препаратов, используемых рутинно в лечении болезней-масок и заведомо неэффективных в данном случае и быстро улучшить состояние пациента.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-34>

Врожденный гипотиреоз, связанный с мутацией в гене тиреоглобулина, у двух сиблингов

¹Коваренко М.А., ²Пилипенко О.В.

¹ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «ДГКБ №1», г. Новосибирск, Россия

Дисгормоногенез вследствие мутации гена тиреоглобулина (ТГ) является редкой причиной врожденного гипотиреоза с предполагаемой частотой примерно 1 на 100 000 новорожденных. Впервые пациент с этой патологией описан в 1991 г., к настоящему времени идентифицировано 117 патогенных мутаций в гене ТГ. Наиболее часто в европеоидной популяции регистрируются мутации p.R277X, p.R1511X, p.A2215D, p.R2223N и p.R2317. У пациентов с дефектами синтеза ТГ имеется врожденный или развивающийся вскоре после рождения зоб, функция щитовидной железы варьирует от эутиреоза до тяжелого перманентного гипотиреоза. Генетические дефекты синтеза и секреции ТГ связаны также с эндемическим и неэндемическим зобом, описаны случаи развития карциномы щитовидной железы из дисгормоногенного зоба. Кроме того, ген ТГ был идентифицирован как ген предрасположенности к семейным аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы.

Приводим описание двух сиблингов, рожденных от неблизкородственного брака.

У матери пациентов в возрасте 16 лет диагностирован диффузный зоб 1 ст., сохраняющийся до настоящего времени. Уровень ТТГ всегда находился в пределах референсных значений, принимала препараты йодида калия нерегулярно. Отец без патологического анамнеза, представляющего интерес.

Мальчик Б., родился от 1 беременности в 41 нед., масса тела при рождении 3800 г, рост 51 см,



оценка по Апгар 8/9 б. Неонатальный период протекал без особенностей, в медицинских документах не было указаний на увеличение щитовидной железы. Врожденный гипотиреоз документирован при неонатальном скрининге (ТТГ более 400 мЕд/л, свТ4 — 4,5 пмоль/л). Лечение L-тироксином начато на 20-й день жизни. Психомоторное развитие по возрасту.

В возрасте 6 лет рост 109 см (SDS -0,9), вес 18,1 кг, ИМТ (SDS -0,97). Телосложение пропорциональное. Неврологический осмотр — без изменений. Кожа обычной влажности и эластичности. Шея визуальна не изменена, щитовидная железа пальпаторно не увеличена. В соматическом статусе без особенностей. Наружные гениталии по мужскому типу, сформированы правильно, тестикулы в мошонке, объем 2 мл. Ребенок принимает тироксин 62,5 мкг/сут (3,45 мкг/кг). ТТГ — 1,37 мЕд/л, свТ4 — 15,0 пмоль/л. По УЗИ щитовидной железы — расположение типичное, эхоструктура не изменена, общий объем железы — 3,5 мл.

Младшая сестра пробанда родилась от 2 беременности в 38–39 нед., масса тела при рождении 2960 г, рост 50 см, оценка по Апгар 8/9 б. Неонатальный период без особенностей, в медицинских документах также отсутствуют указания на увеличение щитовидной железы. Врожденный гипотиреоз документирован при неонатальном скрининге (ТТГ более 400 мЕд/л, свТ4 — 4,2 пмоль/л), получает тиреоидные гормоны с 16 дней жизни. Психомоторное развитие по возрасту.

В возрасте 3,5 лет рост 91 см (SDS -1,29), вес 13,3 кг, ИМТ (SDS -1,06). Телосложение пропорциональное. Неврологический осмотр — без особенностей. Кожа сухая, в ягодичных складках — элементы атопического дерматита. Шея визуальна не изменена, щитовидная железа пальпаторно не увеличена. В соматическом статусе без особенностей. Наружные гениталии по женскому типу, сформированы правильно. Принимает тироксин 100 мкг/сут. (7,5 мкг/кг), ТТГ — 1,01 мЕд/л, свТ4 — 15,34 пмоль/л. По УЗИ щитовидной железы — расположение типичное, эхоструктура не изменена, коллоидное образование левой доли диаметром 2,7 мм, общий объем железы — 1,8 мл.

С учетом семейной формы заболевания проведено молекулярно-генетическое исследование. У обоих сиблингов в гене ТГ (MIM#: 188450, референсная последовательность NM_003235) выявлен гомозиготный вариант с. 961C>T:p.R321X (rs779043995; 0,01%), патогенный. После получения результатов молекулярно-генетического анализа исследован уровень ТГ в сыворотке, который составил <0,2 нг/мл у обоих пациентов.

Заключение

Особенностью представленного клинического наблюдения, кроме его семейного характера, является отсутствие пальпируемого зоба и увеличения щитовидной железы по УЗИ у пациентов

с дисгормоногенезом. Вероятно, это связано с адекватной заместительной терапией и отсутствием гипертиротропинемии на протяжении лечения.

Измерение концентрации ТГ в сыворотке может служить дополнительным диагностическим инструментом у пациентов с врожденным гипотиреозом. Очень низкий уровень ТГ при наличии щитовидной железы нормального объема по данным УЗИ может указывать на дефекты в генах ТГ и стать основанием для проведения молекулярно-генетического обследования.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-35>

Случай врожденного гипоальдостеронизма у младенца

Козаренко В.Г.

БУ «Нефтеюганская окружная больница имени В.И. Яцкив», г. Нефтеюганск, Россия

Актуальность

Гипоальдостеронизм (ГА) — один из наименее изученных вопросов клинической эндокринологии. Изолированный ГА носит врожденный характер, проявляясь у грудных детей клинической картиной синдрома потери соли.

Цель исследования

Описание клинического случая редкого эндокринологического заболевания у младенца.

Пациенты и методы

Мальчик Н., 2019 г. р., поступил в стационар БУ «Нефтеюганская окружная клиническая больница им. В. И. Яцкив» в марте 2019 г. в возрасте 34 дней с жалобами на отсутствие прибавки в весе, обильные срыгивания с 3-й недели жизни. Анамнез жизни: ребенок от срочных родов. Масса тела при рождении 3190 г, длина 52 см. Апгар 8/8 баллов. Период адаптации протекал без особенностей, привит. Выписан домой на 3-и сутки. Скрининг «5 нозологий» — норма. Объективно при поступлении: рост 52 см, вес 2900 гр, ИМТ 10,7 кг/м², ЧД 42 в мин, ЧСС 142 в мин, SpO₂ 99%, АД 85/50 мм рт. ст. Состояние средней тяжести. Срыгивает фонтаном. ПЖК истончен. Мраморность кожи диффузная, тургор тканей снижен.

Результаты

В первые сутки пребывания в стационаре, учитывая клинические проявления, данные лабораторных исследований (гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия), анамнеза заподозрена сольтеряющая форма ВДКН. Проведен забор анализов для подтверждения этого диагноза. Начата гормональная терапия гидрокортизоном. Данные за ВДКН не подтверждены: АКТГ — 10,3 пг/мл (7,0–63,0); 17ОН прогестерон — 2,21 нмоль/л (0,6–9,86);

кортизол — 6,1 мкг/дл (2–11); тестостерон — 1,0 нг/мл. В связи с сохраняющимися электролитными нарушениями, зависимостью от введения электролитов, заподозрен врожденный изолированный дефицит альдостерона. Проведение дополнительного гормонального обследования: Альдостерон 49,1 пг/мл (70–990); ренин > 500 мкМЕд/мл (2,8–46,1) подтвердил диагноз: E27.4 Изолированный врожденный гипоальдостеронизм. Мальчик переведен с терапии гидрокортизоном на минералокортикоидный препарат в режиме ЗГТ. Достигнута положительная динамика. Купированы срыгивания, электролитные нарушения, отмечена стабильная прибавка в весе (+700 гр), на момент выписки (через 20 дней) Мт 3600 гр. Наблюдается педиатром, детским эндокринологом по месту жительства. Находится на постоянной минералокортикоидной терапии. В физическом развитии не отстает, соматически здоров. В августе 2021г. прошел обследование и лечение в условиях отделения наследственных эндокринопатий детского возраста ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Проведено генетическое обследование, результаты — в работе.

Заключение

При наблюдении за детьми с клинической картиной синдрома потери соли, при исключении наиболее частой причины данного состояния у младенцев, необходимо проводить дополнительную диагностику на исключение врожденного изолированного гипоальдостеронизма.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-36>

Х-сцепленный ихтиоз в сочетании с синдромом Кальмана в составе синдрома генных последовательностей.

¹Кокорева К.Д., ¹Чугунов И.С., ¹Калинченко Н.Ю.,
²Латышев О.Ю., ²Самсонова Л.Н., ¹Безлепкина О.Б.

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

²ФГБУ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
г. Москва, Россия

Введение

В основе синдрома генных последовательностей, как правило, лежат хромосомные микроделеции. Фенотипические проявления синдрома разнятся в зависимости от того, какие гены попали в участок выпадения. Выпадение участка 22.3 короткого плеча X хромосомы может приводить к развитию ихтиоза в сочетании с синдромом Кальмана, так как на данном участке картируются гены белка аносмина KAL1 и ген стероидной сульфатазы STS, отвечающей в норме за достаточное увлажнение кожи. Методом секвенирования нового поколения

установить микроделецию, как правило, не удается. Для подтверждения диагноза необходимо проведение хромосомного микроматричного анализа или полное секвенирование экзона.

Клинические случаи

2 брата с ихтиозом, аносмией (подтверждена ольфактометрическим тестом) и нормальным мужским кариотипом. С раннего возраста у обоих детей — сухость кожи, выраженное шелушение, наблюдаются у дерматолога.

Пациент К.Д., 7 лет (младший брат), при рождении — микропенис и двусторонний крипторхизм., В 7 месяцев SDS роста составлял 0,28 SD, ЛГ — 0,001 МЕ/мл, ФСГ — 0,4 МЕ/мл, АМГ — 0,58 нг/мл, тестостерон 1,6 нмоль/л. На пробе с хорионическим гонадотропином (5000 МЕ) дельта тестостерона составила 0,2 нмоль/л. Применение андрогеля в течение 12 месяцев позволило добиться увеличения кавернозных тел.

При обследовании в возрасте 3,5 лет длина полового члена составляла 2–2,5 см, левое яичко — в мошонке (объем 1 мл), правое яичко — в нижней трети пахового канала (объем — 0,5 мл), тестостерон — 0,17 нмоль/л, АМГ — 17,2 нг/мл, ингибин В — 58,3 пг/мл. На пробе с хорионическим гонадотропином (1500 МЕ) дельта тестостерона 0,6 нмоль/л.

В возрасте 7 лет длина полового члена — 3,2 см, оба яичка определялись в мошонке (объем 0,5–1,0 мл), костный возраст составлял 6,5–7 лет, ЛГ — 0,07 МЕ/мл, ФСГ 0,61 МЕ/мл, тестостерон — 0,24 нмоль/л, АМГ — 11,71 нг/мл, ингибин В — 6,88 пг/мл.

Молекулярно-генетическое исследование выявило гемизиготную замену с.173G>C p.G58A (rs782572843, частота минорного аллеля 0,1%), дефект в гене MAMLD1 (NM_005491), патогенность неизвестна.

Пациент К.В. (12 лет) — старший брат, впервые обратился к детскому эндокринологу с жалобами на ихтиоз и задержку полового развития в возрасте 12 лет: SDS роста 0,87 SD, Таннер 1. Микропенис и крипторхизма у мальчика нет. Объем яичек составил 1,0 мл., костный возраст — 11–12 лет, ЛГ — 0,06 МЕ/мл, ФСГ — 0,84 МЕ/мл, АМГ — 23,7 нг/мл, ингибин В — 11 пг/мл. На пробе с ХГЧ (1500 МЕ) дельта тестостерона составила 3,2 нмоль/л.

Хромосомный микроматричный анализ выявил микроделеции участка X хромосомы с позиции 6533602 до позиции 8791660. Данная микроделеция включает в себя гены KAL1 (OMIM 308700) и STS (OMIM 308100).

Заключение

При наличии ихтиоза у пациентов с задержкой полового развития и аносмией следует исключать синдром Кальмана в составе синдрома генных последовательностей. Для подтверждения диагноза, требуется проведение хромосомного микроматричного анализа.



<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-37>

Случай поздней диагностики синдрома Кальмана

Кокорева К.Д., Чугунов И.С., Попов С.В.,
Волчков П.Ю., Безлепкина О.Б.

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

Введение

Синдром Кальмана характеризуется выраженной фенотипической гетерогенностью, наличием и выраженностью клинических проявлений синдрома могут различаться у родственников даже в одной семье.

Клинический случай

Пациент А. — с рождения отмечался двухсторонний крипторхизм, в возрасте 3 лет проведена двухсторонняя орхидопексия. С раннего возраста наблюдалась бимануальная синкинезия (зеркальные движения рук), с 7 лет отмечалась сниженная толерантность к физической и умственной нагрузке, с 11 лет — снижение темпов роста.

Наследственный анамнез отягощен: у отца мальчика и бабушки со стороны отца отмечались поздний пубертат и аносмия, лечения не получали.

Наблюдался у детского эндокринолога с диагнозом «задержка полового развития» с 12,5 лет, впервые обследован по месту жительства в возрасте 15,5 лет: дифференцировка скелета соответствовала 13,5 годам, базальные уровни гормонов: тестостерон — 0,68 нмоль/л, ЛГ — 0,09 ЕД/л, ФСГ — 0,21 ЕД/л. На пробе с аналогом ГнРГ максимальный выброс ЛГ составил 0,46 ЕД/л, ФСГ — 3,6 ЕД/л. В возрасте 15 лет 7 месяцев направлен для уточнения диагноза в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: рост — 164,5 см (SDS: -1,06), вес 53,3 кг, ИМТ 19,7 кг/м² (SDS: -0,04), длина верхнего сегмента 84 см (SDS: -2,16), длина нижнего сегмента: 79,8 см (SDS: -0,04). Половое развитие Таннер — 1 (G 1, P 1) яички в мошонке, объем 1 мл. По результатам МРТ — гипоплазия обонятельных луковиц. Аносмия подтверждена результатами ольфактометрического исследования методом принудительного выбора (Sniffing Sticks): набрано 0 баллов из 12.

Проведено молекулярно-генетическое исследование — выявлено два генетических варианта в гомозиготном состоянии в гене ANOS1 (NM 000216.4) в 5 экзоне: однонуклеотидная замена с.708C>G, p.H236Q и делеция шести нуклеотидов без сдвига рамки считывания с.710 715del, p.W237 T239delinsS. Оба варианта на сегодняшний день имеют неизвестную клиническую значимость. Планируется обследование бабушки, отец ребенка погиб в возрасте 40 лет (автомобильная катастрофа).

Таким образом, на основании сочетания вторичного гипогонадизма, гипоплазии обонятельных луковиц и аносмии установлен диагноз «Синдром

Кальмана». Была инициирована сочетанная терапия препаратами ХГЧ 750 ЕД 2 раза в неделю и рекомбинантного ФСГ 50 МЕ 2 раза в неделю.

Заключение

При синдроме Кальмана инициация пубертатная должна начинаться в 12–13 летнем возрасте, это способствует гармоничному физическому и психическому развитию. У детей с задержкой полового развития следует обращать внимание на такие характерные для с.Кальмана симптомы как бимануальная синкинезия, нарушения обоняния различной степени, крипторхизм у мальчиков, наличие родственников с задержкой полового развития и гипоосмией/аносмией.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-38>

Результаты неонатального скрининга в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре

¹Колбасин Л.Н., ²Гирш Я.В., ¹Юсупова Ю.А.,
¹Папанов С.И., ³Попова Е.А., ³Рябова Н.Ю.,
³Карцева О.В., ³Ложкин Д.А.

¹Консультативно-диагностическое отделение
Медико-генетической консультации БУ «Окружной
кардиологический диспансер «Центр диагностики
и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут

²БУ ВО «Сургутский государственный университет»,
г. Сургут, Россия

³БУ «Окружной кардиологический диспансер
«Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»,
г. Сургут, Россия

В настоящее время наследственные и врожденные заболевания являются одними из главных причин детской инвалидности и смертности. XX век охарактеризовался появлением эффективных способов лечения некоторых видов наследственной патологии, которые позволяют избежать летального исхода, тяжелой инвалидности у детей, если заболевание обнаружено до клинической манифестации. Одним из вариантов ранней диагностики является массовое обследование новорожденных — неонатальный скрининг. Программы неонатального скрининга внедрены более чем в 50 странах мира, определяя более 45 скринируемых наследственных заболеваний.

Неонатальный скрининг — относительно молодая область медицинских технологий в России. Массовое обследование новорожденных началось в 1991 году с диагностики фенилкетонурии (ФКУ) и врожденного гипотиреоза (ВГ). С 2006 г. число нозологий увеличилось до 5: фенилкетонурия — врожденный гипотиреоз — галактоземия — муковисцидоз — адено-генитальный синдром.

Неонатальный скрининг в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре (ХМАО-Югре) был начал в 1994 г. с направлением образцов для исследований в г. Тюмень. С 1998 года проведение неонатального скрининга организовано непосредственно в округе, в Медико-генетической консультации Окружного кардио-диагностического центра г. Сургут. Исследования проводятся по традиционной методике на оборудовании Perkin Elmer.

За весь период 1999 — 2021 гг. в ХМАО-Югре обследовано 496 738 новорожденных, охват скринингом составил 98,9% (рис. 1). Наибольшее число положительных скринингов пришлось на период 2012–2014 гг., что совпало с наиболее высоким уровнем рождаемости в округе.

По итогам проведенного скрининга группа риска по 5 нозологическим формам составила 29 260 новорожденных (5,9%). Суммарно подтверждено 407 случаев патологии (0,82‰).

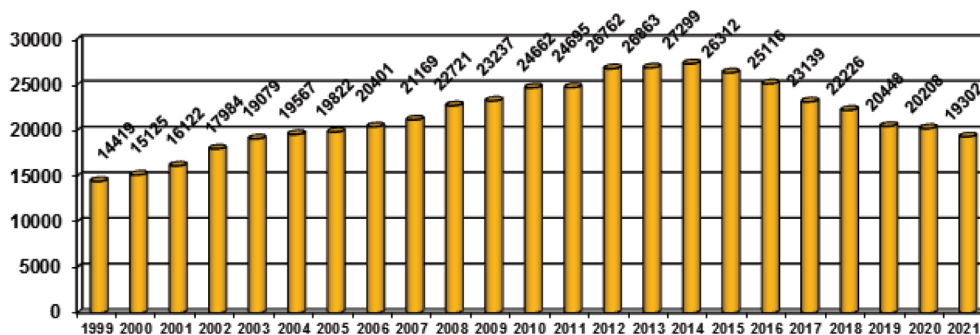


Рис. 1. Динамика неонатального скрининга в ХМАО-Югре (1999–2021 гг.)

Оценивая ситуацию по врожденному гипотиреозу (ВГ), максимальное число случаев также пришлось на период 2012–2014 гг. (рис. 2). С 2018 по 2021 гг. выявленная группа риска была относительно постоянна. За весь период обследований группа риска по результатам неонатального скрининга составила 7100 детей (1,4% от всех обследо-

ванных новорожденных или 24,3% от группы риска). Диагноз ВГ установлен 189 детям. Частота заболевания составила 0,4‰ или 1:2628. Заболеваемость врожденным гипотиреозом соответствует средним показателям Уральского Федерального округа, превышая общероссийские показатели.

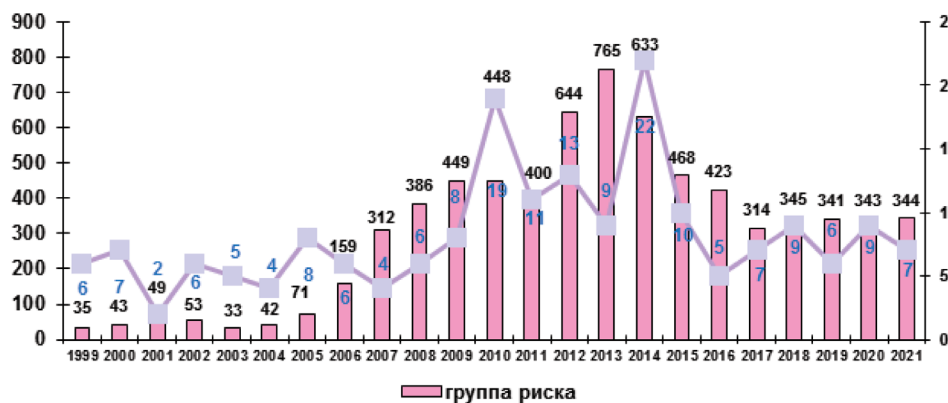


Рис. 2. Динамика результатов неонатального скрининга на ВГ (1999–2021 гг.)

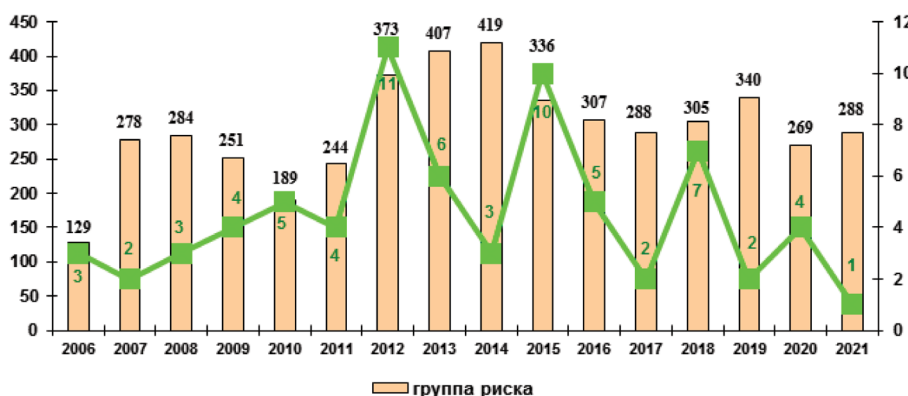


Рис. 3. Динамика результатов неонатального скрининга на ВДКН (2006–2021 гг.)



За 2006–2020 гг. группа риска по врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) составила 4707 детей (0,9% от всех обследованных или 16,1% от группы риска). Диагноз ВДКН установлен 72 детям. Частота заболевания составила 0,14‰ или 1:6899, значительно превышая общероссийские показатели заболеваемости ВДКН. С 2013 г. на базе медико-генетической консультации проводится уточняющая диагностика — определение частых мутаций (секвенирование гена CYP21 — аутсорсинг). За последние 5 лет 11 детям проведено молекулярно-генетическое исследование гормонов методом tandem mass-спектрометрии (мультистероидный анализ) по программе «Альфа-Эндо» на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

С 2013 г. сотрудники медико-генетической консультации курируют ведение регионального сегмента Федерального регистра больных орфанными болезнями. Среди них медико-генетической службой наблюдаются 131 пациент, в том числе, 1 — лейцинозом, 1 — пропионовой ацидезией, 22 — болезнью Вильсона-Коновалова, 12 — несовершенным остеогенезом. Все пациенты получают необходимое, преимущественно патогенетическое лечение.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-39>

Неонатальный скрининг врожденного гипотиреоза в Москве в период с 2017 по 2021 год

¹Конюхова М.Б., ¹Кикеева Т.Н., ²Шестопалова Е.А.,
¹Митькина В.Б., ³Вади́на Т.А., ⁴Петрайкина Е.Е.

¹Московский центр неонатального скрининга
ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

²ФГБНУ «МГНЦ», г. Москва, Россия

³ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

⁴Российская детская клиническая больница,
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
г. Москва, Россия

Введение

Массовое обследование новорожденных детей на ВГ в столице проводится с 1993 г., до апреля 2015 г. неонатальный скрининг проводился в ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ». В апреле 2015 года на базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» организован Центр неонатального скрининга (ЦНС), реорганизованный в 2021 году в медико-генетическое отделение, где в настоящее время осуществляется обследование новорожденных.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ данных ЦНС г. Москвы с 2017 по 2021 год. Определение ТТГ в капиллярной крови

выполнено методом флюориметрического анализа. Пороговое значение ТТГ для применяемых в скрининге тест-систем составляло 9 мЕд/л для детей от 4 до 14 дней и 5 мЕд/л для пациентов старше 14 дней. При уровне ТТГ выше 9 мЕд/л для детей 4–14 дней и 5 мЕд/л для детей старше 14 дней жизни проводилось ретестирование (повторный забор капиллярной крови и определение ТТГ). Всем детям с «положительным» результатом неонатального скрининга проводилось определение ТТГ и Т4 св в сыворотке крови.

Результаты

За анализируемый период (2017–2021 годы) обследовано 602 689 новорожденных детей, родившихся в г. Москве. Выявлено 2593 «положительных» значения ТТГ (выше 9 мЕд/л), ретестирование проведено на 7–13 сутки жизни. На основании данных ретестирования сформирована группа риска для дальнейшего обследования и наблюдения. Из обследованных детей по данным ретестирования и последующей уточняющей диагностики выявлено 308 случаев ВГ, из них 162 мальчика, 146 девочек, в соотношении 1,1:1,0 (от 52 в 2021 году до 67 в 2017 и 2019 годах), см. таблицу.

Табл. Результаты неонатального скрининга на ВГ в г. Москва (2017 — 2021 годы)

Годы	Количество обследованных детей	Количество выявленных случаев ВГ	Частота
2017	128 561	67	1 : 1 918
2018	126 523	65	1 : 1 946
2019	122 688	67	1 : 1 831
2020	112 688	57	1 : 1976
2021	112 229	52	1 : 2 158
Всего	602 689	308	1 : 1 957

Процент охвата новорожденных детей (по данным Росстата) в этот период соответствовал оптимальным значениям 99,9–100%. Средний срок начала заместительной гормональной терапии составил от 7 до 14 суток жизни.

Выводы

Таким образом, за 5 лет работы медико-генетического отделения ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» г. Москвы обследовано 602 689 детей, выявлено 308 случаев врожденного гипотиреоза. Частота ВГ среди обследованных новорожденных в период с 2017 по 2022 гг. составила 1 случай на 1957 детей.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-40>

Клинический случай папиллярной микрокарциномы щитовидной железы, обусловленной мутацией в гене DICER-1

Копытина Д.А., Колодкина А.А., Бровин Д.Н.,
Абросимов А.Ю., Зубкова Н.А.

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

Введение

Дифференцированный рак щитовидной железы у детей в 5% случаев обусловлен мутациями в генах-кандидатах. Мутации в гене DICER-1 также характеризуются повышенным риском развития неоплазий щитовидной железы (многоузловой зоб, аденомы и/или рак щитовидной железы), наряду с плевропульмональной бластомой, кистами легкого, опухолями гонад. Представляем клинический случай пациентки с семейной формой многоузлового зоба и папиллярной микрокарциномой щитовидной железы фолликулярного строения с микрометастазом в лимфатическом узле верифицированной при первичном обследовании как доброкачественный многоузловой нетоксический зоб.

Клинический случай

Многоузловой нетоксический зоб впервые выявлен у пациентки в возрасте 13 лет. Наследственность отягощена по узловому зобу у матери, брата-близнеца и трех старших единоутробных сестер.

Впервые обследована амбулаторно в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в возрасте 14,5 лет. По данным УЗИ щитовидной железы общий объем 29,1 см³, многоузловой зоб: в правой доле 6 узловых образований различного диаметра, смешанной структуры с четкими контурами (от 0,3 см до 1,0 см), один узел размерами: 2,4×1,8×1,6 см, с четкими контурами, смешанной структуры; в левой доле 5 узлов (размеры — 1,3×1,0×0,7 см, с четкими контурами, анэхогенный с небольшим пристеночным плотным компонентом; 1,8×1,6×1,0 см, смешанной структуры; 2,3×1,7×1,2 см, с четкими контурами, смешанной структуры, 1,7×1,2×0,7 см, с четкими контурами, смешанной структуры (EU-TIRADS 2–3).

В гормональном профиле эутиреоз, кальцитонин 10,8 пг/мл. По результатам тонкоигольной аспирационной биопсии узловых образований размерами более 1 см. — доброкачественные образования щитовидной железы (по Bethesda Thyroid Classification — категория II). Учитывая отягощенный семейный анамнез проведено молекулярно-генетическое исследование: в гене DICER1

(NM 030621.4) в 23 экзоне обнаружена делеция шести нуклеотидов в гетерозиготном состоянии с.3962 3967delCCTTTT, не приводящая к сдвигу рамки считывания p.S1321 F1322del. Установлен диагноз «Нетоксический многоузловой зоб (гетерозиготная мутация p.S1321 F1322del в гене DICER-1)».

Учитывая наличие многоузлового зоба, размеры узловых образований, сложность цитологической верификации всех узлов в связи с их количеством и расположением, группу повышенного онкологического риска (детский возраст, мутация гена DICER-1) была проведена тиреоидэктомия. При гистологическом исследовании в фрагменте лимфатического узла, прилежащего к капсуле щитовидной железы выявлен микрометастаз папиллярного рака фолликулярного строения в краевом синусе. С целью поиска первичного очага папиллярной карциномы был исследован весь материал удаленной щитовидной железы. В одном из препаратов под капсулой доли обнаружен неинкапсулированный микроочаг папиллярной карциномы фолликулярного строения.

Заключение

Синдром DICER1 представляет собой совокупность доброкачественных и злокачественных опухолей, возникающих в результате аутосомно наследуемой зародышевой мутации, приводящей к наследственной предрасположенности к раку. Данное клиническое наблюдение доказывает причинную связь узловой, в том числе злокачественной, патологии щитовидной железы, обусловленной мутацией в гене DICER1, первоначально классифицированной как доброкачественный многоузловой зоб.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-41>

Скрининг на ВДКН и ВГ гипотиреоз в Архангельской области

Коробицына Г.В.

ГБУЗ Архангельской области «Приморская ЦРБ»,
г. Архангельск, Россия

Неонатальный скрининг для новорожденных Архангельской области проводится в отделении клинической лабораторной диагностики ГБУЗ АО «Архангельской областной клинической больнице» г. Архангельска. В настоящее время на диспансерном учете состоит 21 ребенок с ВДКН из них вновь выявлены в 2021 году — 2 ребенка, и 52 ребенка с врожденным гипотиреозом (вновь выявлены в 2021 году — 5 детей). Данные о выявленных случаях врожденного гипотиреоза и врожденной дисфункции коры надпочечников в 2020 и 2021 годах представлены в таблице.

Табл. Данные о скрининге на ВГ и ВДКН в Архангельской области в 2020-2021 годах

	Уровень 17-ОН прогестерона выше 20 нмоль/л	Диагноз ВДКН подтвержден	Уровень ТТГ выше 9 мкЕд/мл	Диагноз ВГ подтвержден
2020	56	—	47	4
2021	50	2	56	5

Кроме того, в 2020 году диагноз неклассической формой ВДКН диагностирован 1 девочки в возрасте 10 лет (проведено молекулярно-генетическое исследование по программе «АльфаЭндо»).

Таким образом, общая заболеваемость ВДКН в Архангельской области составляет 1 на 9900 детского населения, а первичная заболеваемость 1 случай на 100000. Общая заболеваемость ВГ составляет 1 на 3900, а первичная заболеваемость 1 на 40000.

Все дети с подтвержденным диагнозом ВГ и ВДКН наблюдаются детским эндокринологом до 3-х лет в Перинатальном центре ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница», затем они передаются под наблюдение детскому эндокринологу ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница».

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-42>

Клинический случай дебюта острого лейкоза под «маской» нарушения минерального обмена

Коровкина Т.И., Колбасина Е.В.,
Плаксына О.И., Родина Н.В.

ГБУЗ НО «НОДКБ», г. Нижний Новгород, Россия

Ранняя диагностика многих тяжелых, в том числе социально значимых, заболеваний у детей чрезвычайно сложна ввиду неспецифичности первичных симптомов, которые часто скрываются под «масками» других заболеваний. При этом ранняя диагностика позволяет избежать летального исхода и предотвратить инвалидизацию пациентов.

Больной Ш., 12 лет, направлен к эндокринологу ГБУЗ НО Нижегородская областная детская клиническая больница (ГБУЗ НО НОДКБ) ортопедом ФГБОУ ВПО «Приволжский медицинский исследовательский университет» (ПИМУ) с диагнозом: патологические множественные переломы Th2-12; остеопороз (вторичный?); дисплазия грудных и поясничных позвонков по типу «рыбьих»; астенический синдром.

Из анамнеза известно, что ребенок от 1 беременности, срочных родов с обвитием пуповиной вокруг шеи, с массой при рождении 3540г, ростом 57 см. Рос и развивался по возрасту.

В июне 2021 года после прыжка с высоты 1,5 метра мальчик почувствовал боль под коленкой,

далее жалоб не было. В сентябре 2021 года появились боли в грудном и поясничном отделах позвоночника при активных движениях (присаживание, вставание, наклоны). Ребенок был консультирован неврологом, диагностирована вертеброгенная люмбагия, коксалгия. В лечении мильгамма, нимесил, долобене, мидокалм без эффекта. На МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника отмечалась картина выраженного остеопороза, деформации тел позвонков грудного отдела позвоночника по типу «рыбьих», трабекулярный отек тел Th7-12, компрессионный перелом Th7-12. Лечение в отделении нейрохирургии ГБУЗ НО НОДКБ. При обследовании в общем анализе крови выявлено ускорение СОЭ до 48 мм/ч. На функциональных спондилограммах нестабильности не выявлено. В лечении: ЛФК, физиолечение, эуфиллин, дексаметазон, ибупрофен. После проведения массажа спины боли резко усилились, при ношении корсета отмечалось некоторое облегчение.

С октября 2021 года пациент наблюдался ортопедом института травматологии ПИМУ, был заподозрен несовершенный остеогенез. В обследовании: денситометрия позвоночника — минеральная плотность костной ткани грудного отдела позвоночника ниже возрастной нормы (Z-score-3,1SD) — остеопороз; ТТГ — 1,63 мЕд/л, витамин Д — 29 нг/мл (N 30–300 нг/мл), остеокальцин 67 нг/мл (N 85–232), щелочная фосфатаза 112 (N 141–460) ЕД/л, кальций общий 2,63 (N 2,1–2,55) ммоль/л, фосфор 1,66 (N 1,33–1,92) ммоль/л, С-концевые телопептиды коллагена (Бета Cross-Laps) 1,630 (N 0,553–2,071) нг/мл. В лечении назначен витамин Д 2000 МЕ/сутки, кальций Д3 никомед 2 г/сутки. В ноябре паратгормон 11,54 (N 115=65) пмоль/л, остеокальцин 7,34 (N 2–22) нг/мл, Бета Cross-Laps — 1,36 (N 0,23–1,24) нг/мл, выявлено повышение уровня ферритина 346,5 (N до 124) мкг/л.

В ноябре впервые консультирован эндокринологом КДЦ. При обращении жалобы на слабость, головокружения. По данным осмотра показатели физического и полового развития в пределах нормы. В биохимическом анализе крови показатели электролитов, мочевины, креатинина, альбумина в норме. В контроле сохранялась гиперкальциемия по уровню общего кальция 2,94 (N 2,25–2,75) ммоль/л, показатель ионизированного кальция, фосфора, ЩФ в норме. Рекомендовано продолжить терапию витамином Д.

В ноябре в общем анализе крови Ле $4,37 \times 10^9$ /л, относительный лимфоцитоз 62%, Нб 101 г/л, Тр 209×10^9 /л, резкое ускорение СОЭ до 85 мм/ч. В ана-

лизе мочи небольшая оксалурия и аморфные фосфаты в небольшом количестве. Консультирован гематологом ГБУЗ НО НОДКБ — анемия легкой степени неуточненная. Направлен на консультацию в ФНКЦ. В декабре ребенку выполнена костно-мозговая пункция. В пунктате определено 90% бластов. Ребенок госпитализирован в отделение гематологии ГБУЗ НО НОДКБ.

Заключение

У большинства детей острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) манифестирует бурно и характеризуется полиморфизмом клиники. Стадия предлейкоза не имеет характерных клинических симптомов, а анализ симптомов начального периода проводится ретроспективно, в связи с чем, диагноз не бывает поставлен во время. Несмотря на прогресс лабораторной диагностики, выявить лейкоз у детей на ранних этапах сложно, т.к. для появления характерных изменений гемограмме опухоль должна достичь критической массы, а манифестация ОЛЛ связана с бластной инфильтрацией различных органов с нарушением их функции. Клиническая симптоматика в данном случае опережала лабораторные изменения, и ребенок не был сразу госпитализирован в специализированный гематологический стационар.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-43>

Неонатальный скрининг в Республике Дагестан

^{1,2}Кострова И.Б., ²Солтаханов Э.М., ³Кострова В.П., ⁴Ахлакова А.И., ^{1,2}Алиомарова П.М., ^{1,2}Ахмедханова В.В., ⁵Гончарова Н.А.

¹ГБУ РД ДРКБ им. Н.М.Кураева, г. Махачкала, Россия

²ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, г. Махачкала, Россия

³Министерство здравоохранения Республики Дагестан, г. Махачкала, Россия

⁴ГБУ РД «РПЦ-МП», г. Махачкала, Россия

⁵ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, Россия

Прогноз реального состояния здоровья детей показывает, что существует угроза его ухудшения, особенно по заболеваниям, наиболее часто приводящих к инвалидности. По статистике около 55% причин детской инвалидности имеют врожденный, в том числе и наследственно обусловленный характер, риск возникновения, которых в Дагестане велик.

Поэтому сохранение репродуктивного здоровья, планирование семьи, антенатальная охрана плода, медико-генетическая профилактика являются ключевыми направлениями в Плане мероприятий по реализации Концепции развития ранней помощи в Республике Дагестан (далее — РД) на период до 2024 года.

Своевременная диагностика наследственных заболеваний является важным критерием качества медицинской помощи. Поздняя диагностика, несвоевременно начатая, или некорректная терапия могут привести к тяжелым и необратимым последствиям врожденных наследственных заболеваний. В связи с этим наибольшее значение имеют отработанные в республике вопросы проведения неонатального скрининга на раннее доклиническое выявление наследственных и врожденных заболеваний у новорожденных и раннее начало адекватной помощи ребенку по предупреждению нарушений в его психофизическом развитии и предупреждению вторичного отклонения. Скрининг, который проводится в массовом порядке всем новорожденным, позволяет своевременно выявить и предупредить тяжелые последствия пяти серьезных заболеваний: адреногенитальный синдром (далее — ВДКН); врожденный гипотиреоз (далее — ВГ); муковисцидоз; галактоземия; фенилкетонурия (далее — ФКУ).

Включение ВГ и ВДКН в спектр нозологических форм, подлежащих обязательному неонатальному скринингу на территории РФ, позволяет систематизировать данные о распространенности дефицита 21- гидроксилазы и врожденного гипотиреоза как в стране в целом, так и в отдельно взятых регионах РФ, обеспечить своевременность диагностики и разработать тактику терапии.

Как было отмечено, в Дагестане высок риск рождения детей с генетически обусловленной патологией, что подтверждает жизненную необходимость раннего их выявления.

Мероприятия по оказанию ранней помощи детям с генетическими отклонениями систематизировались в республике с началом развития медико-генетической службы.

Приказом Министерства здравоохранения Республики Дагестан № 133-Д от 13.07.1989 года «О мерах по развитию медико-генетической службы в ДАССР» определены основные направления по выявлению среди населения заболеваний, связанных с наследственными факторами:

- ранняя диагностика ФКУ и ВГ,
- медико-генетическое консультирование семьи,
- ультразвуковая диагностика врожденных пороков развития,
- мониторинг пороков развития и наследственной патологии.

Внедрение неонатального скрининга в родильных домах республики с 1989 года способствовало повышению выявляемости больных с ФКУ и ВГ в первые дни жизни ребёнка, значимость которых состоит в том, что в их клинической картине доминирует тяжёлая умственная отсталость, приводящая к глубокой инвалидизации ребёнка. Несмотря на определенные трудности в организации и проведении скрининга, т.к. длительное время в республике отсутствовало оборудование для проведения



неонатального скрининга (материалы забора крови отправлялись в г.г. Ставрополь, Ростов), удалось по республике с 2003 г. охват обследованием новорожденных в акушерских стационарах увеличить с 76,6% до 91,7% в 2005 г. (ежегодно обследовалось более 40 тыс. новорожденных).

В рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» в Дагестане с 2006 г. расширилась программа массового обследования новорожденных на наследственные заболевания и была внедрена диагностика таких болезней как адреногенитальный синдром (АГС) или врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), галактоземия и муковисцидоз. Был издан приказ № 504-Д от 09.11.2006 года «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные болезни», которым определены мероприятия по диагностике, лечению и наблюдению выявленных при неонатальном скрининге 5 наследственных заболеваний в специализированных отделениях и медицинских организациях республики. Оказание ранней помощи детям с генетическими отклонениями проводится по направлениям:

- неонатальный скрининг;
- мониторинг врожденных пороков развития и наследственной патологии,
- медико-генетическое консультирование,
- пренатальная диагностика.

Нами проанализирована эффективность организационных мероприятий и результаты неонатального скрининга на ВГ и ВДКН в популяции детского населения Республики Дагестан.

С 2007 г. по 2010 г. охват скринингом новорожденных в РД на 5 скринируемых наследственных заболеваний составил 92,8%. За этот период обследовано 129380 новорожденных. В результате проведенного скрининга ежегодно выявляли от 15 до 20 новорожденных с наследственной патологией на ранних стадиях и своевременно начинали патогенетическое лечение. По полученным результатам скрининга новорожденных установлено, что частота ФКУ колеблется от 1:6500 до 1:10000 (РФ — 1:6942), ВГ до 1:4500 (РФ — 1:3686), АГС — от 1:4700 до 1:7240 (РФ — 1:6000).

Программа скрининга на АГС и ВГ полностью стартовала в Республике Дагестан в 2007 году. Для увеличения объема неонатального скрининга «Республиканский медико-генетический центр» (далее — ГБУ РД «РМГЦ») был обеспечен соответствующим оборудованием и расходным материалом. Проведены значительные подготовительные мероприятия в учреждениях здравоохранения, в том числе повышение квалификации как врачей, так и средних медицинских работников. Третий год ГБУ РД «РМГЦ» расположен на базе ГБУ РД «Республиканский перинатальный центр», куда доставляют образцы крови новорожденных со всех медицинских организаций (территорий) РД. В республике сложилась четкая методология массовой

диагностики наследственных болезней на доклиническом этапе, основанная на критериях ВОЗ по доклиническому скринингу наследственных болезней обмена.

Программа диагностики включает: забор материала (кровь) у новорожденных в акушерских стационарах (на 4 день жизни у доношенных и на 7 день — у недоношенных) из пятки на фильтровальную бумагу и его доставку в диагностическую лабораторию ГБУ РД «РМГЦ», где на аппарате «Delfia-Victor», Финляндия, проводится лабораторная просеивающая диагностика, уточняющая диагностика всех позитивных случаев, лечение и наблюдение выявленных больных, медико-генетическое консультирование семьи. Новорожденные, имеющие высокие показатели 17-гидроксипрогестерона и неонатального ТТГ при ретестировании, направляются на консультацию к детскому эндокринологу в консультативно-диагностическую поликлинику ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М.Кураева», с целью определения дальнейшей тактики обследования, лечения и включения в Республиканский регистр соответствующей патологии. С 2014 года основным методом уточняющей диагностики является молекулярно-генетическое исследование, проводимое в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ, в рамках программы «Альфа-Эндо».

До 2006 г. в республике диагнозы: «Врожденная дисфункция коры надпочечников» и «Врожденный гипотиреоз» устанавливались эндокринологами по обращаемости в амбулаторно-поликлинические учреждения или в стационарах. Средний срок установления диагноза составлял от 1 мес. до 18 мес. (1–2 мес. для больных с сольтеряющей формой и до 12–18 мес. с вирильной формой), при этом летальность составляла 2–3% у больных с ВДКН. У детей с ВГ средний срок установления диагноза составлял 2–9 мес. жизни. К моменту начала скрининга в регистре ВДКН состояло 17 пациентов; в регистре ВГ — 49 больных.

Основными критериями для диагностики ВДКН являлись клинические проявления патологии: вирилизация по Prader I–III степени, сольтеряющие кризы (тяжесть электролитных нарушений); больные с вирилизацией по Prader IV–V степени в 12% случаев ошибочно регистрировались в мужском поле. Заболеваемость на тот период составляла 1:26522 новорожденных.

С 2010 г. по 2016 г. постепенно охват новорожденных увеличивался с 92,8% до 96,0%, исследования были проведены 375100 новорожденным, показатель заболеваемости составил 1:16380 (число выявленных больных с ВДКН 23 ребенка). Количество детей, прошедших ретестирование, при повышенных показателях 17-гидроксипрогестерона — 640 человек, что составило 0,2%. Детей с подтвержденными адреногенитальными нарушениями было взято на диспансерный учет

Табл. 1. Результаты неонатального скрининга на ВДКН за 2017-2021гг

Год	Количество новорожденных	Доставлено первичных тест-бланков в МГЦ	Количество проведенных исследований	% охвата	Проведено ретестов на ВДКН	Взято на учет ВДКН по скринингу	Заболеваемость
2017 г.	48950	42850	13442 (не было реактив.)	27,4	46	3	1:14283
2018 г.	50230	28030 (отсут. тест-бланки и реактивы)	23807	47,3	70	3	1:9343
2019 г.	47474	45771	45771	96,4	121	6	1:7628
2020 г.	46506	45115	45115	97,0	66	4	1:11279
2021 г.	44224	43645	43645	98,6	71	5	1:8729
Итого 2017–2021 гг.		205411	171780	72,4	374	21	1:10252

детскими эндокринологами и внесено в республиканский регистр 22 ребенка.

В периоде с 2017 по 2021 года количество обследованных новорожденных составило 205411 человек, процент охвата увеличился с 27,4 % до 98,6 % (с середины 2016 г. до 2018 г. в РД вновь отмечались перебои с закупкой реактивов и тест-систем). В эндокринологический стационар ГБУ РД «ДРКБ им. Н.М. Кураева» больные поступали по направлению участковых педиатров из медицинских организаций районов и городов РД, с результатами неонатального скрининга. Уровень 17-гидроксипрогестерона у пациентов, выявленных на первом этапе скрининга, и при ретестировании находился в пределах 180,0–750 нмоль/л (в среднем 225,0–415,3 нмоль/л). Ретестирование проводится в 0,2–0,3 % случаев, в основном у недоношенных детей и новорожденных с тяжелой сопутствующей соматической патологией. Начало заместительной терапии глюкокортикоидами приходится на сроки 15–27 дней, в среднем на 20–22 день жизни. Позднее начало заместительной терапии глюкокортикоидами и госпитализация в эндокринологический стационар обусловлена высокой миграцией населения внутри региона, и соответственно, позднее информирование родителей.

В структуре национального регистра ВДКН больные с мужским кариотипом (46XY) составили 48%, с женским кариотипом (46XX) — 52%. В 95 % случаев по результатам гормональных показателей (17-гидроксипрогестерона и рениновой активности плазмы), данных молекулярно-генетического исследования была подтверждена сольтеряющая форма; у 4 % пациентов — вирильная форма; у 1 % — редкие формы врожденной надпочечниковой недостаточности (дефицит 3-β-гидроксистероиддегидрогеназы; мутация в гене StAR-протеина). Возраст больных направленных на I этап феминизирующей пластики, в среднем составляет 12–15 месяцев. На конец 2021 года показатель

заболеваемости ВДКН составил 1:8729 случаев (РФ — 1:6000).

В республиканском регистре ВДКН на начало 2022 года состоит — 72 пациента с 0–17 лет, показатель распространенности составляет — 8,1 на 100 тыс. детского населения 0–17 лет. На сегодняшний день в республике выявлены территории с отдельными этническими группами, где отмечен наибольший рост ВДКН.

Скрининг на врожденный гипотиреоз в РД был начат с 1989 года, но так как по ряду объективных причин и отсутствия должной системы контроля исследований, охват новорожденных данным скринингом составлял 45–60 %. Дети поступали в эндокринологический стационар с направлением участковых педиатров и невропатологов в возрасте 2–3 мес., т.е. имела место поздняя диагностика заболевания.

Начиная с 2005 года, охват неонатальным скринингом увеличился с 64,8 % до 91,7 %, что позволило диагностировать патологию на 10–15 день жизни, и своевременно начинать заместительную терапию левотироксином. Показатель заболеваемости ВГ составлял 1:6000 новорожденных, заболевания регистрировались в 8–10 % случаев. Одной из причин поздней диагностики являлась ранняя выписка новорожденных из родильных домов и смена места жительства родителей. Новорожденным, переведенным по тяжести состояния на 2–3 сутки жизни из акушерских стационаров для дальнейшей терапии на II этап выхаживания в отделения патологии новорожденных, неонатальный скрининг проводится в стационаре, при выявлении патологии терапия начинается незамедлительно.

Распространенность ВГ в РД колеблется от 1:8570 до 1:3968 (РФ — 3686), что в определенной степени зависит от процента охвата неонатальным скринингом.

В 97 % случаев имеет место первичный врожденный гипотиреоз. В 58 % случаев первичного

Табл. 2. Результаты неонатального скрининга на ВГ за 2017-21гг.

Год	Количество новорожденных	Доставлено первичных тест-бланков в МГЦ	Количество проведенных исследований	% охвата	Проведено ретестов на ВГ	Взято на учет ВГ по скринингу	Заболеваемость
2017 г.	48950	42850	12485 (не было реактив.)	25,5	22	5	1:8570
2018 г.	50230	28030 (отсут. тест-бланки и реактивы)	23807	47,3	72	8	1:3504
2019 г.	47474	45771	45771	96,4	101	10	1: 4577
2020 г.	46506	45115	45115	97,0	75	9	1: 5013
2021 г.	44224	43645	43645	98,6	79	11	1:3968
Итого 2017–2021 гг.		205411	205411	72,4	349	43	1:4777

гипотиреоза он спорадический, в основном за счет дисгенезии ЩЖ; агенезия ЩЖ диагностируется в 10 % случаев; в 15 % ткань железы эктопирована; в 17–20 % имеет место гипоплазия ЩЖ.

С учетом, что в Дагестане высока угроза наследственно обусловленной патологии, все дети первого года жизни с задержкой психического развития и умственной отсталостью, обязательно проходят ретестирование на ВГ независимо от ранее проведенного обследования, что также является средством профилактики детской инвалидности наследственного генеза.

В республиканском регистре ВГ на начало 2022 года состоит — 115 пациентов в возрасте 0–17 лет, показатель распространенности патологии составляет — 13,0 на 100 тыс. детского населения.

Заключение

Скрининг новорожденных позволяет выявить указанные заболевания в ранний период новорожденности, соответственно начать лечение с первых дней жизни, снизить степень потери здоровья, тяжесть инвалидности у ребёнка, а в ряде случаев предотвратить смерть.

Современная ранняя выписка новорожденного из родильного дома, проживание семьи не по месту регистрации нарушают этапность скрининга.

Результаты неонатального скрининга в Республике Дагестан имеют отличия от показателей Российской Федерации, что требует дальнейшего совершенствования организации неонатального скрининга в регионе.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-44>

Влияние низкой приверженности к лечению врожденного гипотиреоза на состояние здоровья пациента с сопутствующим ювенильным хроническим артритом

Кунгурцева А.Л., Витебская А.В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия

Введение

Своевременная диагностика и адекватная терапия врожденного гипотиреоза (ВГ) существенно влияют на прогноз и качество жизни ребенка. Низкая приверженность к лечению в любом

возрасте ребенка может приводить к нежелательным последствиям для здоровья и развития ребенка, в том числе к декомпенсации сопутствующих заболеваний.

Цель работы

Продемонстрировать клинический случай ребенка с ВГ, выявленном при неонатальном скрининге, и ювенильным хроническим артритом (ЮХА).

Материалы и методы

Юноша 17 лет с ВГ, наблюдается в УДКБ Сеченовского университета с 8 лет по поводу ЮХА. ВГ был выявлен в ходе неонатального скрининга, однако, со слов мамы, результаты скрининга не были вовремя сообщены родителям в связи с переменой места жительства. Терапия ВГ была начата в 3 месяца.

За 9-летний период наблюдения пациент регулярно проходил стационарное обследование в детском ревматологическом и эндокринологическом отделениях, что позволило обобщить результаты наблюдения.

Результаты

Пациент впервые госпитализирован в детское ревматологическое отделение в 2013 г. (8 лет) по поводу ЮХА, суставная форма, серонегативный по РФ, активность 1, рентгенологическая стадия 1–2, НФ 0–1. В 2019 г. и при последующих госпитализациях, активность ЮХА 2, рентгенологическая стадия 2, НФ 2А.

При первичном обследовании в детском эндокринологическом отделении в 2013 г. (8 лет) ВГ был компенсирован на фоне заместительной терапии 75 мкг левотироксина натрия (L-T4): рост — 126,8 см (SDS роста -0,55), вес — 32,8 кг, ИМТ — 20,38 кг/м² (SDS ИМТ — 1,92), половое развитие по Таннеру 1; ТТГ — 1,70 мкЕд/мл (N 0,35–5,5), Т4св — 22,10 пмоль/л (N 11,5–22,7); объем щитовидной железы по данным УЗИ 0,59 мл, паренхима повышенной эхогенности, диффузно неоднородная за счет гиперэхогенных участков по типу тяжистости, кровоток при ЦДК снижен; костный возраст (КВ) соответствовал паспортному. При консультации невролога и логопеда выявлены астено-невротический синдром, общее недоразвитие речи 4 ст., дисграфия, дислексия, которые требовали педагогической коррекции и могли быть следствием позднего начала терапии ВГ.

До 13 лет отмечалась достаточно хорошая приверженность к терапии: при обследовании в рамках госпитализаций ТТГ и свТ4 в большинстве случаев были в рамках референсных диапазонов, скорость роста соответствовала возрастной норме (скорость роста 5,12 см/год, SDS скорости роста +0,14). В 2018 г. (13 лет) зафиксирован отказ от приема L-T4, подтвержденный лабораторно (ТТГ — 461,8 мкЕд/мл), отмечено снижение скорости роста (скорость роста 4,56 см/год, SDS скорости роста: -2,60), половое развитие по Таннеру 1. Терапия L-T4 была возобновлена в дозе 125 мкг, на момент выписки из стационара достигнута нормализации уровня свТ4 (ТТГ — 15,3 мкЕд/л, свТ4 — 20,8 пмоль/л), уменьшение массы тела на 1,5 кг.

В 2019 г. (14 лет) выявлена повторная декомпенсация ВГ (ТТГ — 940,1 мкЕд/л), клинически отмечалась отечность стоп, сохранялась сниженная скорость роста (2,72 см/год, SDS скорости роста -3,86), выявлено отставание КВ на 1 год. Половое развитие по Таннер 2. Терапия L-T4 была возобновлена в дозе 150 мкг, на момент выписки из стационара достигнута нормализации уровня свТ4 (ТТГ — 5,3 мкЕд/л, свТ4 — 16,0 пмоль/л), уменьшение массы тела на 2,0 кг за счет исчезновения отеков. В то же время зафиксировано увеличение активности ЮХА до 2.

При повторных госпитализациях в 2020–2021 гг. также выявлялись высокие значения ТТГ (41,8–183 мкЕд/л), свидетельствующие о низкой приверженности к терапии; на фоне приема в стационаре 150–200 мкг L-T4 достигалась компенсация. Несмотря на самостоятельную инициацию

пубертата, выраженного пубертатного ростового скачка не отмечено (скорость роста — 5,27 см/год, SDS скорости роста: -0,19), в 17 лет рост — 164 см SDS роста -1,39).

За период декомпенсации ВГ с 13 лет пациент неоднократно консультирован неврологом в связи с церебро-астеническим синдромом; беспокоили артралгии; отмечено повышение активности ЮХА.

Избыток массы тела отмечался в течение всего периода наблюдения, начиная с 8 лет (SDS ИМТ +1,92). На фоне декомпенсации ВГ, начиная с 13 лет, отмечается выраженное прогрессирование степени ожирения (SDS ИМТ: +2,44 (13 лет) — +2,66 (15 лет) — +3,35 (17 лет)). Данных за нарушение углеводного обмена не получено.

Вывод

Позднее начало заместительной терапии врожденного гипотиреоза у пациента привело к минимальным неврологическим и логопедическим нарушениям, требовавшим педагогической коррекции.

Низкая приверженность к заместительной терапии в подростковом возрасте и, как следствие, длительные периоды декомпенсации врожденного гипотиреоза, привели к снижению скорости роста, задержке полового созревания, прогрессированию ожирения, церебро-астеническим проявлениям, артралгиям и повышению активности ЮХА.

В подростковом возрасте, когда пациенты с врожденным гипотиреозом подвержены меньшему контролю со стороны родителей, особенно важен регулярный контроль адекватности заместительной терапии. Важно понимать, что с клиническими проявлениями врожденного гипотиреоза встречаются врачи разных специальностей, в представленном случае эндокринологи, неврологи и ревматологи.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-45>

Клинический случай синдромального сахарного диабета с делецией короткого плеча 4 хромосомы (синдром Вольфа-Хиршхорна)

¹Кураева Т.Л., ¹Сечко Е.А., ²Данилова Г.И.,
¹Петеркова В.А.

¹ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

²ГАУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ», г. Якутск, Россия

Микроделеционные синдромы вызваны делециями хромосом, которые включают несколько генов. Клиническая картина характеризуется многообразием различных симптомокомплексов с поражением множества органов и систем с преобладанием таких признаков, как отставание в физи-



ческом развитии, снижение показателей массы тела и роста, задержка психомоторного развития, лицевые дизморфии, врожденные пороки сердца, деформации твердого и мягкого неба и т.д. Тяжесть заболеваний напрямую зависит от размера делеции. Классическими синдромами микроделеции являются синдром Ангельмана (15q11.2-q13), синдром Прадера-Вилли (15q11.2-q13), синдром Вильямса-Бёрена (7q11.23) и синдром Ди Джорджи (22q11.2). Среди них описаны ассоциации синдрома Прадера-Вилли с сахарным диабетом (СД). Как правило, микроделеционные синдромы не являются наследственными, возникают de novo.

Клинический случай

Пациентка Р, наблюдается в детском отделение сахарного диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с 12-летнего возраста. Из анамнеза, девочка от 1 беременности, протекавшей на фоне токсикоза, угрозы прерывания. Роды на 35–36 неделе (отслойка плаценты), стремительные. При рождении масса 2400 г, рост 49 см. 1,5 мес. находилась в отделении патологии новорожденных. Развитие с задержкой психо-речевого и физического развития: сидит с 2,5 лет, держит игрушки с 3 лет, ходит с 4,5 лет. С раннего возраста отмечалась задержка роста, подозрение на синдром Секкеля? Кариотип 46XX. СД диагностирован в 11 лет, манифестация острая с кетозом, на фоне ожирения, гипергликемия 38 ммоль/л. Получала инсулин 0,2 ед/кг/сут (Детемир 7 ед/сутки). Родители здоровы.

При обследовании в ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» в возрасте 12 лет (длительность СД 1 год): рост 141 см (SDS=-2,3), масса тела 61 кг, ИМТ 30,7 кг/м² (SDS=2,1). Фенотипически отмечается лицевой дисморфизм (гипотелоризм, грушевидный нос, макростомия, микрогения), узкая грудная клетка, гипермобильность суставов, низкий мышечный тонус, на шее, в подмышечных впадинах выраженный acantosis nigricans. HbA1c — 6,8%. Признаки метаболического синдрома: ожирение, дислипидемия (холестерин — 6,97 ммоль/л, ЛПНП — 5,3 ммоль/л), повышение АЛТ (88 ед/л), гиперурикемия (мочевая кислота — 463 мкмоль/л), жировой гепатоз.

По данным проба с завтраком на фоне отмечены инсулина глюкоза натощак — 5,0 ммоль/л, на 60 мин — 6,6 ммоль/л, на 120 мин — 5,9 ммоль/л; ИРИ натощак — 42,3 мкЕ/мл, на 60 мин -166,5 мкЕ/мл, на 120 мин. — 92,3 мкЕ/мл, С-пептид натощак — 4,95 нг/мл, на 60 мин — 13,2 нг/мл, на 120 мин — 9,6 нг/мл. Выявлена инсулинорезистентность: индекс НОМА — 9,3 (норма менее 3,2). Мутации в гене-рецепторе инсулина не обнаружены. Микроальбуминурия — непостоянная на фоне удвоения чашечно-лоханочной системы. В ходе обследования выявлены тугоухость, стеноз и недостаточность слезных протоков, частичная атрофия дисков зрительных нервов, высокая степень близорукости. Отмечаются выраженные нарушения

психоэмоциональной сферы при полном отсутствии речи: раздражительность, вплоть до агрессии, особенно на различные шумы, работу бытовых приборов, в метро, беспокойный сон, немотивированная слезливость, неусидчивость, импульсивность поведения (беспорядочно хватает предметы, бросает их), переедает мучное. Консультация психотерапевта: психические расстройства, обусловленные дисфункцией и повреждением головного мозга или соматическим заболеванием.

Учитывая сохранную секрецию инсулина с гиперинсулинемией, а также клинические и лабораторные проявления инсулинорезистентности, переведена с инсулина на бигуаниды (метформин — 500 мг 2 раза в день) — с хорошим эффектом (HbA1c — 6,6%), получает лечение, назначенное психотерапевтом, с положительным эффектом.

Моногенные формы сахарного диабета были исключены в ходе молекулярно-генетического исследования. Учитывая множественную сочетанную патологию, проведен микроматричный анализ, выявлена делеция субтеломерного района короткого плеча 4 хромосомы.

Заключение

Делеции короткого плеча 4 хромосомы описаны при синдроме Вольфа-Хиршхорна, который характеризуется многочисленными врожденными пороками развития и выраженной задержкой физического и психомоторного развития, в том числе характерны деформации черепа (клювовидный нос), мышечная атония, тугоухость, задержка роста, аномалии строения почек, а также описан случай сахарного диабета при данном синдроме. Множественная патология у нашей пациентки в совокупности с делецией короткого плеча 4 хромосомы может быть интерпретирована как синдром Вольфа-Хиршхорна. СД, возможно, входит в состав синдрома и характеризуется выраженной инсулинорезистентностью.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-46>

Семейный случай синдрома инсулинорезистентности типа А, диагностированного после перенесенного COVID-19

Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Кулакова Е.Г.,
Лаптев Д.Н., Петеркова В.А.

ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

В основе большинства форм сахарного диабета (СД) у детей лежит дефицит инсулина, однако встречаются другие формы СД, обусловленные инсулинорезистентностью. К ним относятся сахарный диабет 2 типа, а также генетические дефекты действия инсулина (резистентность

к инсулину типа А, синдром Донахью, синдром Рабсона-Менделлха, липоатрофический диабет). Инсулинорезистентность типа А встречается редко и только у лиц женского пола, у всех пациенток отмечается *acanthosis nigricans*, характерными клиническими проявлениями также являются гиперандрогения в пубертатный период (гирсутизм, акне, олигоаменорея). Нарушения углеводного обмена в детском возрасте, как правило, отсутствуют, в отдельных случаях возможно нарушение толерантности к глюкозе.

Клинический случай

В детское отделение ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России поступили две сестры, 13 и 11 лет, в связи с повышением гликемии после перенесенной вирусной инфекции COVID-19. До заболевания COVID-19 у обеих сестер определялась нормогликемия (проводился периодический контроль уровня глюкозы в условиях лаборатории в связи с ожирением, а также СД2 у бабушки).

Старшая сестра, 13 лет, ожирение с 3 лет, в 12 лет прибавка в весе 15 кг. Через 5–6 месяцев после перенесенного COVID-19 появились жалобы на приступы слабости, вялости, ощущения жара в теле, повышение АД 130/90 мм.рт.ст., зафиксирована гипергликемия в лабораторных условиях 7,2–7,7 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) — 6,2%, гиперинсулинемия — 14,3 мМЕ/л

Младшая сестра, 11 лет, с 3-х лет наблюдается у невролога с задержкой развития, в 6 лет диагностирован аутизм, ожирение с 3 лет. В связи с гипергликемией у старшей сестры и перенесенной инфекцией COVID-19 исследован углеводный обмен: гликемия натощак — 7,2 ммоль/л, HbA1c — 6,2%.

Обеим сестрам назначена терапия метформинном 500 мг/сутки.

Мать, 40 лет, ожирение с 24 лет, СД2 диагностирован одновременно с детьми в 40 лет через 5–6 месяцев перенесенной вирусной инфекции COVID-19. Гликемия натощак 11 ммоль/л, HbA1c — 6,4%, назначена терапия: дапаглифлозин, саксаглиптин, метформин. Семейный анамнез отягощен: у бабушки СД2 с 58 лет без ожирения, получает терапию базальным инсулином.

Обследование сестер проведено через 6 мес. Старшая сестра: рост — 167,6 см (SDS 1,5), вес — 93 кг, ИМТ — 33,1 кг/м² (SDS 2,3). *Acantosis nigricans* подмышечных впадин и шейной складки, стрии багрового цвета на внутренней поверхности бедер, боковых поверхностях живота, Таннер 3 (P3; V3), Me abs. ПГТТ (на фоне отмены метформина): глюкоза: 5,27–10,73–8,45 ммоль/л, инсулин 63,6–306,1–502,1 мкЕд/л, НОМА — 14,9 (норма до 3,2) — диагностировано нарушение гликемии натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), ИР. HbA1c — 6,2%. У пациентки отмечаются проявления метаболического синдрома:

дислипидемия (холестерин общий — 7,2 ммоль/л, ЛПНП — 5,2 ммоль/л, ЛПВП — 1,2 ммоль/л), жировой гепатоз, артериальная гипертензия.

Младшая сестра: рост — 165,5 (SDS 2,38), вес — 67,3 кг, ИМТ — 24,6 кг/м² (SDS 1,63). Стрии на боковых поверхностях живота багрового цвета, Таннер 2 (B2, P2), Me abs. HbA1c — 6,0%. ПГТТ (на фоне отмены метформина) — глюкоза 6,32–12,24–8,11 ммоль/л, инсулин 42,9–172,4–217,4 мкЕд/мл, НОМА — 12,06 (норма до 3,2) — диагностировано НГН, НТГ, ИР. Отмечались проявления метаболического синдрома: дислипидемия (холестерин общий 5,3 ммоль/л, ЛПНП 4,04 ммоль/л, ЛПВП 0,95 ммоль/л), жировой гепатоз, артериальная гипертензия.

Специфические панкреатические антитела (ZnT8A, IA2, GAD) отрицательные у обеих сестер.

Учитывая отягощенный семейный анамнез по СД в трех поколениях, отсутствие специфичных для СД1 АТ, проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлена ранее не описанная, патогенная мутация в гене *INSR* p.V167M у обеих сестер, матери и бабушки.

Заключение

Аутосомно-доминантные мутации в гене рецептора инсулина вызывают синдром инсулинорезистентности типа А, основными проявлениями которого являются гиперинсулинемия, *acanthosis nigricans*, гиперандрогения и поликистоз яичников, ИР при данном заболевании часто сочетается с нарушениями углеводного обмена, в том числе с СД. У обеих сестер с нарушениями углеводного обмена неиммунного генеза в сочетании с ожирением и выраженной ИР выявлена гетерозиготная, ранее не описанная, патогенная мутация в гене *INSR*. Триггером манифестации нарушений углеводного обмена у обеих сестер и матери, очевидно, послужила перенесенная вирусная инфекция COVID-19.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-47>

Оценка качества жизни подростков с сахарным диабетом 1 типа

Малиевская Р.И.

Клиника БГМУ, г. Уфа, Россия

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — хроническое заболевание, характеризующееся развитием специфических осложнений, приводящих к ранней инвалидизации, что и определяет его высокую социальную значимость. Игнорирование своего заболевания, отсутствие желания адекватно менять лечение, увеличение вероятности развития депрессивных состояний в подростковом возрасте приводит к снижению качества жизни



пациентов (Hassan K., Loar R., Anderson B.J., Neptulla R.A. et al., 2006). Пациенты с СД рассматривают свое заболевание как причину трудностей в повседневной жизни и социальной сфере (Cohen M., Tripp-Reimer T., Smith C. et al., 2008). Длительность СД1 является важным прогностическим параметром качества жизни (КЖ) и развития осложнений (Buresova R., Veleminsky M., Veleminsky M. et al., 2008). Подростковый возраст характеризуется расширением режима жизни, что требует значительной физической активности. Развитие осложнений СД ограничивает круг этих возможностей. Физическое функционирование при увеличении длительности болезни прогрессивно ухудшается, тогда как психоэмоциональное функционирование максимально страдает в дебюте заболевания (Болотова Н.В. и до., 2006).

Таким образом, КЖ является важным показателем для изучения влияния СД1 на психосоциальную адаптацию, эмоциональное состояние, физическое функционирование подростков.

Цель исследования

Оценить влияние пола, места проживания, наличия осложнений на качество жизни подростков с сахарным диабетом 1 типа.

Материалы и методы

Проведено исследование 86 подростков в возрасте 13–17 лет (средний возраст 15,5 лет), которые составили основную группу, в т.ч. мальчиков — 41 (47,7%), девочек — 45 (52,3%). Длительность заболевания варьировала от 1 до 13 лет (средняя длительность 6,5 лет). Количество подростков, проживающих в городе, составило 46 (53,5%), в селе — 40 (46,5%) человек. У 26 подростков (30,2%) отмечались различные осложнения: нефропатия — у 7 (8,1%), хайропатия — у 11 (12,8%), нейропатия — у 22 (25,6%), ретинопатия — у 3 (3,5%) обследованных. С помощью опросника оценки качества жизни PedsQL 4.0 (общего модуля) при участии одного из родителей проводилась оценка влияния пола, места проживания, наличия осложнений на показатели физического функционирования (ФФ), социального функционирования (СФ), психического здоровья (ПЗ), эмоционального функционирования (ЭФ), школьного функционирования (ШФ) и суммарного балла (СБ) по данным детского и родительского опросников. Контрольную группу составили подростки без сахарного диабета, соответствующие по полу, возрасту и месту проживания основной группе. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ «Статистика 6.0». Распределение значений в выборке не явилось нормальным, поэтому рассчитывались медиана и процентильный размах, оценка статистической значимости различий проводилась по критерию Манна — Уитни, а корреляционной связи — по коэффициенту Спирмена.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании показатель ФФ достоверно ниже при наличии нейропатии и ретинопатии по данным детских опросников ($p = 0,044$ и $p = 0,038$ соответственно) и родительских ($p = 0,034$ и $p = 0,019$ соответственно) опросников, но длительность СД1 не коррелирует с началом этих осложнений. Полученные результаты являются следствием особенности патологии — проявляющиеся ввиду хронической гипергликемии и снижения гемодинамики в периферических нервах двигательные и сенсорные нарушения, судороги, боли значительно ограничивают физическую активность.

При сравнении групп здоровых и больных подростков, проживающих в селе, выявлено, что ЭФ и СБ ниже у подростков с СД, чем у здоровых ($p = 0,033$) и составляет соответственно 70,80 и 79,85 баллов. Однако родители отмечают достоверно более низкий показатель ФФ у больных СД подростков по сравнению со здоровыми (76,5 и 88,0).

Отмечается высокая оценка СФ среди подростков с СД, проживающими как в городе, так и в селе (100 и 90 баллов соответственно) ($p = 0,045$). СФ мальчиков с СД1 достоверно выше, чем у здоровых по данным детского ($p = 0,039$) и родительского ($p < 0,001$) опросников. Полученные данные свидетельствуют о нормальном уровне общения больных детей со своими ровесниками. Проживающие в городе подростки с СД1 имели высокие показатели СФ (100 баллов), ФШ (75 баллов), ПЗ (81 балл), СБ (79,5 балла), что достоверно выше показателей здоровых подростков ($p = 0,002$; $0,023$; $0,017$; $0,020$ соответственно). По результатам родительского опросника значимо выше у подростков с СД1 показатели СФ и СБ ($p = 0,006$ и $p = 0,022$ соответственно). Высокие показатели шкалы СФ свидетельствуют о готовности поддерживать социальную активность и стремлении добиться высоких результатов в учебе, несмотря на болезнь.

Таким образом, высокие показатели КЖ свидетельствуют об адаптации подростков к болезни, деятельном отношении к жизни.

ФФ мальчики с СД1 оценили выше, чем девочки (соответственно 90,6 и 81,3 балла, ($p = 0,044$). Однако родители данный показатель оценивают ниже (87,5 и 78,1 балла соответственно). ЭФ выше у мальчиков (80 баллов) по сравнению с девочками (70 баллов) ($p = 0,046$). Суммарный балл КЖ у мальчиков значимо выше, чем у девочек (84,8 и 79,4 баллов соответственно) ($p = 0,049$).

В ходе корреляционного анализа достоверной зависимости между результатами шкалирования и длительностью заболевания не наблюдается.

Так же не отмечалось значимой связи между показателями КЖ и уровнем HbA1c.

Результаты исследования показали, что наличие хайропатии достоверно не влияет на КЖ подростков ($P > 0,05$). Также не прослеживается корреляционная связь длительности СД1 к началу хайропатии. Это может быть объяснено безболезненным течением осложнения, односторонним характером поражения или ограничением подвижности суставов 1-й степени без дальнейшего прогрессирования.

Таким образом, СД1 оказывает большее влияние на эмоциональное функционирование, тогда как физическое функционирование страдает в меньшей степени. Социальное же функционирование остается на высоком уровне.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-48>

Распространенность ожирения у детей в возрасте 7–11 лет в Республике Башкортостан

Малиевская Р.И.

Клиника БГМУ, г. Уфа, Россия

Избыточная масса тела и ожирение развиваются в результате хронического поступления избытка энергии при низком уровне ее расхода. Около 95% всех случаев ожирения имеет экзогенно-конституциональный генез, что связано с избыточным поступлением калорий и малоподвижным образом жизни, а также наличием близких родственников, имеющих избыточный вес. С длительностью течения и степенью ожирения связаны серьезные осложнения: неалкогольная жировая болезнь печени, нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет 2 типа, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность и, как следствие, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, нарушения опорно-двигательного аппарата с развитием остеопороза, повышенный риск развития онкологических заболеваний (Витебская А.В. и соавт., 2021; Ефременкова А.С. и соавт., 2021; Звягин Н.Ю. и соавт., 2021; Петеркова В.А. и соавт., 2020; Faienza M.F. et al., 2019; WHO, 2021). В последние десятилетия по данным российских и зарубежных исследований отмечается рост избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков.

По данным официальной статистики, представленными Т.А.Голиковой (2021), в 2020 году в России ожирение среди детей составило почти 1318 случаев на 100 тысяч детского населения, у подростков — в 2,3 раза выше, или 3075 случаев на 100 тысяч подростков. При этом, при выборочном

анкетировании школьников, проведенном в рамках федерального проекта «Укрепление общественного здоровья» национального проекта «Демография», избыточная масса тела выявлена у 18%, ожирение — у 8% школьников, а по отдельным регионам в 1–4 классах количество детей с избыточной массой тела превышает 30% (Голикова Т.А., 2021). Данные о распространенности ожирения среди детей значительно различаются в различных субъектах РФ с колебаниями от 2,3% до 14,5% (Ануфриева Е.В. и соавт., 2020; Гирш Я.В. и соавт., 2019; Гоголова А.Д. и соавт., 2019; Пузанкова Н.В. и соавт., 2019). По данным Ларионовой М.А. 2021г распространенность ожирения среди детей прелюбертатного возраста составляет 93,1 на 1000 обследованных.

Распространенность ожирения среди детей 0–14 лет по данным Ларионовой М.А. и соавт. (2019) за 10 лет увеличилась с 5,4 до 16,2 на 1000 детского населения, среди подростков 15–17 лет — с 7,5 до 45,4 на 1000 подростков. По данным Ануфриевой Е.В. среди детей 0–14 лет частота ожирения за 15 лет возросла с 8,3 до 16,3 на 1000 детского населения, среди подростков 15–17 лет — с 11,8 до 35,5 на 1000 подростков. Большинство исследований указывает на более высокую частоту заболевания у мальчиков.

Проведена оценка индекса массы тела (ИМТ) питания учащихся начальных классов трех школ в возрасте 7–11 лет. Для оценки рассчитывался индекс массы тела как соотношение веса (кг) к росту (m^2). В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «Ожирение у детей» (2021) избыточная масса тела диагностировалась, если ИМТ находился в интервале $+1$ SD до $+2$ SDS, ожирение — если ИМТ был более $+2$ SDS.

Таблица 1. Частота избыточной массы тела и ожирения у детей в возрасте 7–11 лет

Пол	Мальчики, n=842		Девочки, n=704		Всего, n=1546	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Избыточная масса тела	123	14,6	81	11,5	204	13,2
Ожирение	97	11,5	30	4,3	127	8,2
Итого	220	26,1	111	15,8	331	21,4

По результатам проведенного исследования отмечено, что 13,2% обследованных детей имеют избыточную массу тела и 8,2% ожирение, что соответствует общероссийским показателям. Среди мальчиков ожирения встречалось в 2,7 раза чаще (соответственно 11,5% и 4,3%, $\chi^2=26,79$, $p < 0,001$). Различия в частоте избыточной массы тела между мальчиками и девочками оказалась статистически незначимой ($\chi^2=3,22$, $p=0,082$).

Проведенное исследование показывает, что истинная распространенность ожирения у детей значительно превышает официальные статистические



данные. Отмечается поздняя обращаемость к детскому эндокринологу, чаще при наличии у ребенка уже выраженного ожирения, во многих случаях уже при наличии осложнений. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что родителями и врачами-педиатрами не уделяется должного внимания детям на начальном этапе набора массы тела и не проводятся соответствующие профилактические мероприятия, направленные на нормокалорийное по возрасту питание и адекватные физические нагрузки. Зачастую постепенная прибавка в весе начинает формироваться у детей с младшего школьного и дошкольного возрастов. Доступность в настоящее время в ценовой категории продуктов быстрого питания, продуктов с различными вкусовыми добавками, раннее начало употребления их детьми и привыкание к данным вкусовым качествам способствует более раннему началу формирования «неправильных» гиперкалорийных вкусовых привычек.

Таким образом, своевременное выявление детей младшего возраста с избыточной массой тела и ожирением и своевременно начатая работа по коррекции питания и физической активности с ребенком, а также с его семьей, является важным лечебно-профилактическим мероприятием в развитии ожирения в подростковом возрасте, взрослом состоянии и предотвращении возникновения тяжелых осложнений избыточного веса.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-49>

Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в субъектах Приволжского федерального округа

¹Малиевский О.А., ³Абрукова А.В., ³Алексеева Т.Л.,
²Бабрай А.А., Барханскова Е.А., ²Будылина М.В.,
²Гринкевич А.В., ²Добролюбова М.В., ²Ерусова
А.В., ²Зорина С.А., ²Коваленко Т.В., ²Колбасина
Е.В., ³Куткова Ю.К., ²Макеева Н.В., ²Михайлова Е.Г.,
²Мухина Л.Ю., ³Ненашева С.А., ²Свинарев М.Ю.,
²Шайдуллина М.Р., ²Чистоусова Г.В.

¹ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ, г. Уфа, Россия

²главные внештатные детские специалисты эндокринологи субъектов Приволжского федерального округа

³сотрудники медико-генетических консультаций

Актуальность

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний щитовидной железы у детей, в основе которого лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов, приводящая при поздней заместительной гормональной терапии к задержке развития всех органов и систем организма. Это разнородная

по этиологии группа заболеваний, обусловленных чаще всего морфофункциональной незрелостью ЩЖ или, значительно реже, поражением гипоталамо-гипофизарной системы. Выраженный дефицит тиреоидных гормонов грубо нарушает не только ростовые процессы, но и дифференцировку всех органов и систем организма, особенно центральной нервной системы. Если нарушения большинства органов и систем на фоне заместительной терапии препаратами тироксина являются обратимыми, то поражение центральной нервной системы при поздней диагностике восстановить уже невозможно.

Частота врожденного гипотиреоза колеблется от 1:3000–4000 новорожденных в Европе и Северной Америке до 1:6000–7000 новорожденных в Японии. У лиц негроидной расы заболевание встречается достаточно редко (примерно 1:30 000), а у латиноамериканцев, напротив, часто (1:2000). У девочек заболевание встречается в 2–2,5 раза чаще, чем у мальчиков. Распространенность ВГ в Российской Федерации по результатам неонатального скрининга составляет 1 случай на 3600 новорожденных (Дедов И.И. и соавт., 2018).

Скрининг позволяет поставить диагноз в первые дни жизни ребенка до появления развернутой клинической картины заболевания и, таким образом, избежать тяжелых последствий заболевания, в первую очередь задержки умственного и физического развития ребенка. В связи с достаточно высокой встречаемостью гипотиреоза, незначительной выраженностью его клинических проявлений в первые дни и недели жизни, а также серьезными последствиями поздней диагностики, с середины 70-х гг. во многих развитых странах мира, а с 1993 года и в Российской Федерации была внедрена государственная система неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз, который предполагает массовое обследование всех новорожденных детей на гипотиреоз с определением ТТГ в капиллярной крови.

Цель и задачи

Оценка результатов неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в субъектах Приволжского федерального округа.

Материал и методы

В данной работе проведен анализ результатов неонатального скрининга врожденного гипотиреоза во всех субъектах Приволжского федерального округа. Данные были предоставлены главными внештатными детскими специалистами Министерств/Департаментов здравоохранения субъектов и/или руководителями региональных медико-генетических консультаций. Некоторые регионы смогли представить данные не с первых лет скрининга, т.к. первоначально исследование уровня ТТГ проводилось в лабораториях неонатального скрининга других субъектов РФ, в связи с чем дет-

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

Персонализированный подход в детской эндокринологии

ские эндокринологи не смогли предоставить эти данные. В соответствии с процедурой скрининга на первом этапе в родильных домах у всех новорожденных на 4–5 день жизни (у недоношенных на 7–14 день жизни) проводился забор цельной крови на специальную фильтровальную бумагу. Образцы крови отправлялись в лаборатории неонатального скрининга. В качестве верхнего допустимого предела (точка cut-off) принимались разные уровни ТТГ (первоначально более 20 мМЕ/л, в настоящее время более 9 мМЕ/л). В случае повышенного уровня ТТГ в тех же образцах крови осуществлялось повторное исследование его концентрации. На третьем этапе дети вызывались в лаборатории неонатального скрининга для исследования

уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови и передавались под наблюдение врачей — детских эндокринологов.

Результаты. Получены результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз у 1337279 новорожденных. В первые годы скрининга охват новорожденных в некоторых субъектах был недостаточным и составлял 56–82%, однако в последующем во всех без исключениях регионах удалось увеличить его до 99–100%. Уровень ТТГ выше порогового значения выявлен у 0,08–1,6% новорожденных. Исследование уровня тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови позволило верифицировать диагноз врожденного гипотиреоза у 1740 детей.

Табл. Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в субъектах Приволжского федерального округа

Субъекты ПФО	Годы скрининга, включенные в публикацию	Количество новорожденных	Количество больных с ВГ	Распространенность ВГ, 1 случай на количество новорожденных
Республика Башкортостан	1993–2021	1337279	321	1:4165
Республика Марий Эл	2006–2021	136055	29	1:4692
Республика Мордовия	2007–2021	109956	38	1:2894
Республика Татарстан	2006–2021	770201	232	1:3319
Удмуртская Республика	1995–2021	495096	146	1:3391
Чувашская Республика	1995–2021	327924	101	1:3247
Пермский край	2006–2021	539279	155	1:3479
Кировская область	2009–2021	189462	57	1:3323
Нижегородская область	2002–2021	672008	214	1:3140
Оренбургская область	2007–2021	353089	82172145	1:4305
Пензенская область	2019–2021	28875	2	1:14437
Самарская область	1994–2021	724704	171	1:4238
Саратовская область	1994–2021	678497	145	1:4679
Ульяновская область	2006–2021	205284	47	1:4368
Всего		6 567 709	1740	1:3775

Таким образом, распространенность заболевания по скринингу составила 1 случай на 3775 новорожденных, что полностью соответствует таковой в целом в Российской Федерации (1 случай на 3600 новорожденных).

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-50>

Результаты неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников в субъектах Приволжского федерального округа

¹Малиевский О.А., ³Абрукова А.В., ³Алексеева Т.Л.,
²Бабрай А.А., Барханскова Е.А., ²Будылина М.В.,
²Гринкевич А.В., ²Добролюбова М.В., ²Ерусова
А.В., ²Зорина С.А., ²Коваленко Т.В., ²Колбасина
Е.В., ³Куткова Ю.К., ²Макеева Н.В., ²Михайлова Е.Г.,
²Мухина Л.Ю., ³Ненашева С.А., ²Свинарев М.Ю.,
³Тимофеева Т.А., ²Шайдуллина М.Р., ²Чистоусова Г.В.

¹ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ, г. Уфа, Россия

²главные внештатные детские специалисты эндокринологи субъектов Приволжского федерального округа

³сотрудники медико-генетических консультаций

Актуальность

Врожденная дисфункция коры надпочечников — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. На сегодняшний день известно 7 форм врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН). Самой частой формой ВДКН является дефицит 21-гидроксилазы, на который приходится более 90 % всех пациентов с ВДКН. Частота данного заболевания в мировой

популяции, рассчитанная по данным неонатального скрининга, составляет 1 случай на 14000 живых новорожденных. В России по данным скрининга частота составляет 1:9500.

В рамках национального приоритетного проекта «Здоровье» в субъектах Российской Федерации в программу неонатального скрининга в 2006 году была включена врожденная дисфункция коры надпочечников, в результате чего частота встречаемости данного заболевания выросла более чем в 2 раза, сократился срок постановки диагноза, уменьшилась выраженность электролитных нарушений.

Материал и методы

В данной работе проведен анализ результатов неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников во всех субъектах Приволжского федерального округа. Данные были предоставлены главными внештатными детскими специалистами Министерств/Департаментов здравоохранения субъектов и/или руководителями региональных медико-генетических консультаций.

Результаты

Получены результаты неонатального скрининга 4 979 031 новорожденных. В настоящее время охват новорожденных скринингом во всех регионах составляет 99–100%. Повышенный уровень 17-ОНР был выявлен у 0,14–0,76% новорожденных, включенных в программу скрининга. Этим новорожденным в последующем проводился ретест уровня 17-ОНР в цельной капиллярной крови. При повторно повышенном уровне показателя дети вызывались в лаборатории неонатального скрининга для исследования уровня 17-ОНР, калия и натрия в сыворотке крови.

Табл. Результаты неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников в субъектах Приволжского федерального округа

Субъекты ПФО	Годы скрининга, включенные в публикацию	Количество новорожденных	Количество больных с ВГ	Распространенность ВГ, 1 случай на количество новорожденных
Республика Башкортостан	2008–2021	680996	73	1:9328
Республика Марий Эл	2006–2021	136056	13	1:11338
Республика Мордовия	2007–2021	109956	16	1:6872
Республика Татарстан	2006–2021	770201	47	1:16387
Удмуртская Республика	2006–2021	306570	38	1:8067
Чувашская Республика	2011–2021	163537	7	1:23362
Пермский край	2006–2021	539279	87	1:6199
Кировская область	2009–2021	189462	24	1:6139
Нижегородская область	2006–2021	548528	73	1:7514
Оренбургская область	2007–2021	353089	28	1:12610
Пензенская область	2019–2021	29283	5	1:5856
Самарская область	2006–2021	560739	48	1:11327
Саратовская область	2006–2021	403068	43	1:9374
Ульяновская область	2006–2021	205284	22	1:9331
Всего		4 979 031	524	1:9502

Врожденная дисфункция коры надпочечников была диагностирована у 7524 новорожденных. Распространенность заболевания в целом в Приволжском федеральном округе составила 1 случай на 9501 новорожденных. Данный показатель существенно не отличается от аналогичного в большинстве других субъектов РФ и в других странах.

Таким образом, распространенность классических форм дефицита 21-гидроксилазы в целом в Приволжском федеральном округе существенно не отличается от таковой в большинстве других субъектов РФ и в других странах и составляет 1 случай на 9501 новорожденных.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-51>

Пренатальное выявление врожденной дисфункции коры надпочечников во втором триместре беременности в неотягощенной заболеванием семье: клинический случай

Минайчева Л.И., Соловьёва Е.В., Склеимова М.М., Суханова Т.И., Сеитова Г.Н., Торхова Н.Б., Назаренко Л.П.

НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ РАН,
г. Томск, Россия

Введение

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН; аденогенитальный синдром) — группа наследственных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленных дефектом ферментов биосинтеза кортикостероидов. Более 90 % случаев ВДКН обусловлено мутациями в гене CYP21A2, кодирующем 21-гидроксилазу. ВДКН выявляется у новорожденных детей при проведении неонатального скрининга (определение уровня 17-гидроксипрогестерона в крови). Несмотря на успехи по раннему выявлению и лечению заболевания, пренатальная диагностика (ПД) остается актуальной для предотвращения рождения детей с тяжелой формой ВДКН. Инвазивная ПД проводится для отягощенных семей, имеющих детей с этим заболеванием. Цель настоящей работы — описание клинического случая ПД ВДКН в семье с неотягощенным анамнезом.

Материалы и методы

Беременная женщина (28 лет) и супруг (26 лет) обследованы в Медико-генетическом центре (Генетической клинике) НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. Кровное родство супруги отрицали, случаев моногенных заболеваний (в том числе аденогенитального синдрома) в семье

не было выявлено. Беременной проводилось ультразвуковое исследование плода (УЗИ) в 12,5 недель в рамках раннего пренатального скрининга первого триместра (РПС), и в 19,4 недель гестации (УЗИ второго триместра). Кордоцентез выполнялся стандартной методикой под контролем УЗИ; образцы пуповинной крови плода использовали для стандартного цитогенетического исследования и выделения ДНК. Также ДНК выделяли из образцов крови беременной и супруга. Молекулярно-генетические исследования (анализ частых мутаций в гене 21-гидроксилазы CYP21A2, шести STR-маркеров, сцепленных с геном CYP21A2 и анализ генов AMEL и SRY) выполняли с применением методов ПЦР, рестрикционного анализа, гель-электрофореза и фрагментного анализа.

Результаты

По результатам РПС отклонений не было выявлено. При УЗИ второго триместра обнаружен врожденный порок развития (ВПР) половых органов плода. Гениталии идентифицировались неопределенного типа: уменьшение пениса (либо увеличение клитора), мошонка четко не визуализировалась. При проведении инвазивной ПД кариотип плода определен как нормальный женский (46,XX), анализ молекулярно-генетических маркеров пола (гены AMEL и SRY) подтвердили женский пол плода. Анализ мутаций гена CYP21A2 выявил наличие трех мутаций (P30L, IVS2AS A/C-G, -13 и 8 bp del) в гомозиготном, либо гемизиготном состоянии у плода и в гетерозиготе у беременной пациентки. Включенные в исследование STR-маркеры свидетельствовали в пользу однородительской дисомии. Проведены медико-генетическое консультирование и перинатальный консилиум, пациентка приняла решение не пролонгировать беременность. Обследован супруг женщины, обнаружен аналогичный гетерозиготный статус по мутациям и STR-маркерам. Таким образом, в данной семье установлен высокий риск гомозиготного варианта патологического генотипа гена CYP21A2 (учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования — 25%). Супружеской паре рекомендовано проведение ПД аденогенитального синдрома в последующие беременности.

Заключение. Выявление ВПР половых органов у плода при УЗИ второго триместра и молекулярно-генетическая ПД позволили выявить ВДКН в неотягощенной семье.

Контактное лицо

Минайчева Лариса Ивановна, д.м.н. врач генетик, заведующая клинико-диагностическим отделением Медико-генетического центра (Генетическая клиника) Научно-исследовательского института медицинской генетики Томского национально-исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Россия.

Телефон: +7 (913)-864-61-71

E-mail: larisa.minaycheva@medgenetics.ru



<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-52>

Взаимодействие с генетической службой в проведении неонатального скрининга в Самарской области

^{1,2}Михайлова Е.Г., ³Ненашева С.А., ¹Скворцова О.В.,
¹Шевкуленко И.Г., ¹Калабина Е.В., ¹А.В. Куляшова

¹ ГБУЗ «СОДКБ им. Н.Н. Ивановой», г. Самара, Россия

² ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Россия

³ ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница
им. В.Д. Середавина», г. Самара, Россия

Неонатальный скрининг проводится в том случае, когда заболевание имеет четкие биохимические и клинические критерии. Частота заболевания в данной популяции известна. Заболевание без лечения или с поздно начатым лечением приводит к инвалидности или смерти. Лечение в доклинический период значительно улучшает прогноз. Лечение эффективно и доступно. Есть этичный, безопасный и достоверный скринирующий тест. Наличие экономической эффективности неонатального скрининга. На основании этого на территории РФ развернут неонатальный скрининг 5 наследственных врожденных заболеваний, два из которых являются зоной интереса детских эндокринологов.

Эндокринологической службой совместно с мидико-генетическим центром в Самарской области с 1995 года начато проведение неонатального скрининга врожденного гипотиреоза. На тот момент средний возраст выявления этого заболевания приходился на 8 месяцев, после появления клинической картины заболевания, что приводило к инвалидизации пациентов. Начиная с того момента все больший процент новорожденных проходил через процедуру скрининга. За 5 лет он вырос с 82 до 99%, при этом возраст начала лечения снизился с 8 месяцев до 1 месяца, что привело к нормальному психомоторному развитию у пациентов с врожденным гипотиреозом. С 2001 года 100% новорожденных охвачено неонатальным скринингом, что привело к выявлению заболевания и началу его лечения в трехнедельном возрасте. Всего за 23 года неонатального скрининга было обследовано 724704 ребенка, выявлен 171 пациент с врожденным гипотиреозом. Таким образом, частота врожденного гипотиреоза по Самарской области 1:4238 (по России 1:3689). Также было проанализировано среднее количество случаев с уровнем неонатального ТТГ. Это число колеблется около 30%, свидетельствуя о наличии йодного дефицита легкой и среднетяжелой степени. По полученным результатам сформирована региональная

карта йодной обеспеченности по которой проводятся мероприятия йодной профилактики.

С 2006 года начато проведение неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников. Всего за 15 лет обследовано 530824 ребенка, из них, выявлено 50 детей с заболеванием: 41 с сольтеряющей формой. У мальчиков частота заболевания выше, чем у девочек. Диагноз верифицирован генетически. По последним данным частота встречаемости заболевания в Самарской области составляет 1:11327, по РФ — 1:9563. Средний возраст получения результатов скрининга 18 дней, поэтому у девочек с интерсексуальным строением гениталий доскрининговая диагностика вирильной и сольтеряющей форм заболевания составляет 95%, у мальчиков сольтеряющая форма диагностируется до получения результатов скрининга в 60% случаев. Диагноз вирильной формы заболевания у мальчиков выставляется в области по результатам неонатального скрининга, что предотвращает развитие ложного преждевременного полового созревания в последние 10 лет.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-53>

Распространенность избытка массы тела и ожирения у детей школьного возраста в городе Самаре

^{1,2}Михайлова Е.Г., ²Мигачева Н.Б., ¹Скворцова О.В.

¹ ГБУЗ «СОДКБ им. Н.Н. Ивановой», г. Самара, Россия

² ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Россия

Актуальность

Детское ожирение является актуальной проблемой современной педиатрии и одной из главных причин формирования инвалидности и смерти в молодом возрасте. Серьезный научно-практический интерес представляет распространенность заболевания и ее динамика.

Цель

Оценка распространенности избытка массы тела (ИМТ) и ожирения в динамике на примере детского населения одного из районов г. о. Самара с учетом половой принадлежности и степени ожирения в условиях быстро меняющихся стереотипов питания и образа жизни.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное одномоментное исследование. В ходе осуществления ежегодного профилактического осмотра обследованы 1503 ребенка в возрасте от 7 до 14 лет с оценкой антропометрических данных, стадии полового развития, расчетом индекса массы тела и определением его SDS (согласно критериям антропометрических стандартов ВОЗ). Распространенность ИМТ и ожирения

вычислялась в виде процентного соотношения случаев отклонения веса от общего числа детей.

Результаты

Общая распространенность ИМТ у школьников составила 20,9%, а ожирения — 13,5% с колебаниями от 8,3% до 32,5% в различных возрастных группах. Минимальный показатель распространенности ожирения отмечался у подростков, максимальный — в возрасте 7 лет. Распространенность ИМТ также наиболее часто встречалась в возрасте 14 лет. У детей с ожирением I степень заболевания обнаружена в 67,2% случаев, II степень — в 23,8%, III степень — в 9,2%. Ожирение IV степени у детей исследуемой группы выявлено не было. При этом ожирение у школьников чаще выявлялось у мальчиков, чем у девочек (63,58% и 39,48%, соответственно).

Нам удалось сравнить полученные результаты с данными, полученными в ходе профилактических осмотров школьников г. Самары в 2006 и 2014 гг. Оказалось, что в течение последних 15 лет показатель распространенности ожирения и ИМТ у детей изучаемой группы последовательно нарастает (с 3,6% до 13,5% и с 10,6% до 20,9%, соответственно). В то же время, возрастной пик распространенности ожирения у школьников снизился с 11–13 до 7 лет.

Заключение

Результаты исследования подтверждают не только высокую распространенность ИМТ и ожирения среди школьников г. Самары, но и очевидную тенденцию к ее увеличению. Пик дебюта ожирения приходится на ранний школьный возраст, что значительно повышает риски развития коморбидных состояний и осложнений лишнего веса в последующем. Представленные данные определяют серьезную значимость изучаемой проблемы и необходимость разработки и внедрения в клиническую практику эффективных профилактических программ.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-54>

Случай врожденной дисфункции коры надпочечников у ребенка, связанный с мутацией в гене CYP11A1

Никифорова М.Е., Аргунова Е.Ф., Желобцова А.Ф.

ГАУ РС (Я) «РБ№1-НЦМ», г. Якутск, Россия

Дефицит фермента отщепления боковой цепи 20,22-десмолазы (11 α -гидроксилазы) (мутация CYP11A1), отвечающей за начальный этап синтеза стероидных гормонов, как причина врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) встречается крайне редко. Приводим описание

клинического случая ВДКН, обусловленной дефицитом фермента, кодируемого геном CYP11A1.

Ребенок от пятой беременности путем ЭКО (1 яйцеклетка материнская, 1 донорская) первый из двойни. Беременность протекала без патологии. Роды первые на 35,5 неделе путем экстренного кесарева сечения в связи с гипоксией плода, вес 2800 г., длина тела — 47 см. При рождении состояние тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью, неврологической симптоматикой. Ребенок был переведен в отделение реанимации новорожденных, диагностирована врожденная пневмония, микоплазменная инфекция. 7 дней был на ИВЛ. На 14 сутки жизни обильные срыгивания, снижение массы тела, гиперпигментация кожных покровов. По результатам обследования выявлено снижение уровня кортизола до 0 нмоль/л, повышение уровня АКТГ до 809,1 нг/мл, ренина до 335 пг/мл. Наружные половые органы сформированы по женскому типу, вирилизации нет. Неонатальный скрининг не проведен в виду отсутствия реактива. По МРТ надпочечники расположены обычно, форма и структура не изменена. Установлен диагноз: Первичная надпочечниковая недостаточность, назначена заместительная терапия кортеф (3,75 мг/сут = 15 мг/м²/сут) и кортинефф (37,5 мг/сут). Несмотря на лечение, до 3 месяцев сохранялись срыгивания. В возрасте 3 месяца госпитализирована в эндокринологическое отделение Педиатрического центра (ПДЦ) РБ №1-НЦМ. Рост — 54 см, вес — 5,6 кг. При обследовании глюкоза — 4,92 ммоль/л, 17-ОН прогестерон (17-ОНП) — 7,8 нмоль/л, тестостерон — 0,1, АКТГ — 413,8 нг/мл, ренин — 288,56 пг/мл, калий — 5,77 ммоль/л, натрий — 133 ммоль/л. Выписана на терапии: кортеф — 3,75 мг/сут (7.00 ч — 1,25 мг (1/8 табл), 15.00 ч — 1,25 мг (1/8 табл), 22.00 ч — 1,25 мг (1/8 табл)), кортинефф — 25 мг/сут (12,5 мг — 1/8 табл 2 раза в сутки в 8.00 ч и 18.00 ч).

В возрасте 7 месяцев ребенок направлен в НИИЦ Эндокринологии с целью дообследования, уточнения диагноза, коррекции терапии, определения дальнейшей тактики ведения. Жалобы на срыгивания, задержку физического и психо-моторного развития. Рост составил 61,7 см, SDS роста: -2,47, вес — 6,5 кг, SDS веса: -1,19; ИМТ — 17,19 кг/м², SDS ИМТ: -0,3, ППТ: 0,35; ЧСС — 130 в мин., АД — 75/40 мм.рт.ст. При обследовании выявлены микроцитарная гипохромная анемия легкой степени, гипогликемия натощак (2,86 ммоль/л), электролитные нарушения в виде гипонатриемии (126 ммоль/л), гипохлоремии (96 ммоль/л), гиперкалиемия (5,5 ммоль/л), высокие уровни АКТГ (908,6 пг/мл) и ренина (более 500 мЕд/л). При исследовании стероидных гормонов с использованием тандемной хроматомасс-спектрометрии выявлены низкие показатели 17-ОНП — 0,01 нмоль/л (норма 0,2–7), альдостерона — 10 пмоль/л (норма 71–980),



дезоксикортикостерона — 0,01 нмоль/л (0,21–1,5), кортикостерона — 0,01 нмоль/л (1–50). Надпочечники по УЗИ не изменены. При УЗИ малого таза визуализирована матка, размеры которой соответствуют возрастной норме. По результатам лабораторных исследований подтверждена первичная недостаточность коры надпочечников. По результатам лабораторного исследования выявлена декомпенсация по глюко- и минералокортикоидной недостаточности. В связи с этим был назначен Солу-Кортеф 12,5 мг внутримышечно однократно, увеличена доза кортефа в 2 раза с постепенным снижением до 3,75 мг/сут, доза кортинефа увеличена до 100 мг/сут, в пищу добавлена ½ чайной ложки соли.

При молекулярно-генетическом исследовании выявлен кариотип 46 XY мутация в гене CYP11A1. Таким образом ребенку установлен диагноз: Нарушение формирования пола 46 XY, врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит CYP11A1 (дефицит глюко-, минералокортикоидов и половых гормонов). В настоящее время ребенок компенсирован по глюко- и минералокортикоидной недостаточности, постоянно принимает кортеф в дозе 7,07 мг/сут и кортинеф 50 мкг/сут. В плановом порядке рекомендована гонадэктомия.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-55>

Пренатальная терапия ВГКН: описание клинического случая

¹Окминя Г. Ф., ¹Латышев О. Ю., ³Стрункина И.В.,
¹Киселёва Е.В., ²Ромайкина Д.С., ¹Касаткина Э.П.,
¹Самсонова Л.Н.

¹ФГБОУ РМАНПО Минздрава России, г. Москва, Россия

²ФГАУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России,
г. Москва, Россия

³ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», г. Москва, Россия

Введение

Пренатальная терапия ВГКН, направлена на предотвращение вирилизации наружных гениталий у плода женского пола и проведения в последующем генитопластики.

Цель

Представить опыт пренатальной терапии ВГКН.

Клинический случай

Беременная женщина обратилась на 10–11 неделе гестации в центр пренатальной диагностики для консультации, так как в семье воспитывался сын страдающий ВГКН (дефицит 21-гидроксилазы), вирильная форма. У мальчика, рожденного в доскрининговый период, диагноз верифицирован в возрасте 7,7 лет, на основании ложного преждевременного полового развития по изо-сексуальному типу, повышенного уровня 17-ОНП

(70 нмоль/л), и подтвержден результатами молекулярно-генетического анализа (делеция гена CYP21OHV в гетерозиготном состоянии и мутация R408H в гемизиготном состоянии). Учитывая, что женщиной было принято решение о сохранении беременности и подписано информированное согласие, была назначена терапия дексаметазоном 0,5 мг в сутки (8,3 мкг/кг в сутки). Пренатальная диагностика, проведенная на 13 неделе гестации, включала: исследование кариотипа плода и анализ ДНК, выделенной из ворсин хориона. Результаты проведенного исследования свидетельствовали о женском кариотипе — 46,XX и наличии у плода делеции гена CYP21OHV в гетерозиготном состоянии и мутации R408H в гемизиготном состоянии. По результатам косвенной ДНК-диагностики с использованием полиморфного маркера HLA CA2, сцепленного с геном CYP21OHV, плод и больной ребенок получили от родителей одинаковые хромосомы 6. Прогноз для плода неблагоприятный — ожидалось рождение девочки с ВГКН (дефицит 21-гидроксилазы), вирильная форма. Терапия дексаметазоном, продолженная до конца беременности в минимальной дозе — 0,5 мг в сутки, переносилась женщиной хорошо. Роды срочные на 39 неделе гестации. При рождении длина тела девочки 50 см, масса тела 3070 г, оценка по шкале Апгар 9/9 баллов, строение наружных половых органов по женскому типу. Неонатальный скрининг на АГС на 4-ый день жизни — отрицательный, выписана из родильного дома на 5-ый день жизни с рекомендациями обратиться к детскому эндокринологу для подтверждения диагноза и назначения терапии. При обследовании на 12-ый день жизни жалоб и клинических симптомов, патогномичных надпочечниковой недостаточности, не было, показатели электролитов в сыворотке крови (K — 4,8 ммоль/л, Na — 140 ммоль/л) в пределах нормы. Подтверждающая диагностика основывалась на результатах мультистероидного анализа: 17-ОНП — 79,2 нмоль/л (0,2–7,0 нмоль/л), 21-дезоксикортизол — 20 нмоль/л (0–7,0 нмоль/л), андростендион — 8,3 нмоль/л, (0–2,4 нмоль/л). Патогенетическая терапия назначена с 14 дня жизни и включала гидрокортизон в стартовой дозе 50 мг/м² в сутки с последующим уменьшением суточной дозы до 20 мг/м².

При обследовании в возрасте 8,2 лет на терапии гидрокортизоном — 13,75 мг/сут (13,1 мг м² в сутки): рост — 132,2 см (+1,05 SD), масса тела — 29,8 кг, ИМТ=17,1 кг/м². (+0,49 SD), костный возраст — 8,5–9 лет (+0,7 SD), половая формула — Ma1P1, 17-ОНП — 6,23 нмоль/л (0,1–8,64 нмоль/л), тестостерон — <0,35 нмоль/л (<0,62 нмоль/л).

Заключение

В представленном клиническом случае своевременно назначенная пренатальная терапия ВГКН низкими дозами дексаметазона позволила

предотвратить вирилизацию наружных половых органов у плода женского пола. Однако отсутствие стандартизированного протокола пренатальной терапии дексаметазоном ВГКН., долгосрочного наблюдения за женщинами и детьми, получавшими пренатальное лечение дексаметазоном, отсутствие реестра этой группы пациентов, противоречивые и малочисленные данные об эффективности терапии не позволяют на сегодняшний день рассматривать пренатальную терапию ВГКН, как рутинную клиническую практику.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-56>

Выбор пола у ребенка с дефицитом 5 α -редуктазы II типа в период мини-пубертата

Орешкина Е.М., Дерюгина Л.А., Долгов Б.В.,
Райгородская Н.Ю.

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского
Минздрава России, г. Саратов, Россия

Дефицит 5-альфа-редуктазы 2 типа — одна из причин двойственного или феминного строения наружных половых органов у пациентов с кариотипом 46, XY. Причиной заболевания являются мутации в гене SRD5A2, которые наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Воспитание в мужском поле предпочтительно для ребенка с дефицитом 5-альфа-редуктазы 2. Для пациентов с сохраненными гонадами прогнозируется вирилизация в период полового созревания, обусловленная высокой продукцией тестостерона. Ранняя верификация диагноза необходима для выбора половой принадлежности и своевременного лечения ребенка.

Ребенок П. родился от 2 срочных родов путем операции кесарева сечения, с ростом 50 см, массой 3080 г. Наружные половые органы при рождении в большей степени соответствовали феминному фенотипу, вирилизация 2 стадии по классификации Прадера. При пальпации в половых складках определялись яички. Кариотип — 46, XY. В родильном доме осмотрен детским урологом, эндокринологом, рекомендовано отложить регистрацию пола ребенка до завершения гормонального и молекулярно-генетического обследования. По результатам гормонального обследования в возрасте 19 дней, в период мини-пубертата, выявлен повышенный уровень тестостерона — 8,3 нмоль/л и ЛГ — 6,23 мМЕ/мл при нормальном уровне ФСГ — 1,16 мМЕ/мл. Уровень ДГТ — 0,83 нмоль/л, соотношение Т/ДГТ=10. Данных за врожденную дисфункцию коры надпочечников не получено: АКГ — 24 пг/мл. Повышение уровня тестостерона и ЛГ при нормальном соотношении Т/ДГТ потребовало исключения синдрома резистентности к андрогенам. Молекулярно-генетическое

обследование было проведено на базе НМИЦ Эндокринологии в рамках Национальной благотворительной программы помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альфа-Эндо». При исследовании гена AR мутаций не обнаружено. В возрасте 1 месяца проведено молекулярно-генетическое исследование крови методом параллельного секвенирования на панели НФП, выявлены 2 две однонуклеотидные замены в гетерозиготном состоянии p.L54P и p.Y90D в гене SRD5A2, установлено Нарушение формирования пола, обусловленное дефицитом 5-альфа-редуктазы 2. В возрасте трех месяцев по решению врачебной комиссии было проведено пробное лечение препаратом Дигидротестостерон гель 2,5% по 1,25 гр в сутки наружно, с положительным эффектом в виде появления кавернозных тел. Совместно с родителями принято решение о воспитании ребенка в мужском гражданском поле.

Данный клинический случай подтверждает необходимость гормонального и молекулярно-генетического обследования детей с нарушением формирования пола в период мини-пубертата для дифференциальной диагностики НФП, выбора половой принадлежности, определения гормональной и хирургической тактики лечения.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-57>

ИРЕХ-подобный синдром у пациента с новой мутацией в гене LRBA

¹Петряйкина Е.Е., ²Тихонович Ю.В., ¹Кондратенко И.В.,
¹Вахлярская С.С., ¹Демина Е.С., ¹Воронцова И.Г.,
¹Путилина Е.А., ^{1,3}Тюльпаков А.Н.

¹РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
г. Москва, Россия

²ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский
Университет им И.М. Сеченова, г. Москва, Россия

³ФГБНУ «МГНЦ», г. Москва, Россия

В настоящее время известно около 20 генов, ответственных за моногенные формы сахарного диабета (СД) у детей. Особое место среди них занимает СД в составе синдромов аутоиммунной дисрегуляции. Болезни иммунной дисрегуляции относятся к первичным иммунодефицитным состояниям (ПИД), возникающим за счет нарушения функции Т-регуляторных лимфоцитов. Одним из наиболее известных синдромов, встречающихся в практике детского эндокринолога, является X-сцепленный синдром аутоиммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (ИРЕХ-синдром) в результате гемизиготных мутаций в гене FOXP3. Заболевания с похожим фенотипом в результате мутаций в генах IL2RA, STAT5b, STAT1, LRBA и т.д. получили название ИРЕХ-подобный синдром.



Лечение ПИД с нарушениями иммунной регуляции является сложной задачей, поскольку требует тщательного подбора иммуносупрессии у субъектов с повышенным риском инфекций; поэтому ранняя диагностика заболевания критична для назначения патогенетической терапии.

Мы представляем описание случая инсулинзависимого СД в сочетании с тяжелой аутоиммунной энтеропатией у пациента раннего возраста с новой компаунд-гетерозиготной мутацией в гене LRBA.

Цель

Представить описание случая IPЕХ-подобного синдрома в результате компаунд-гетерозиготной мутации в гене LRBA.

Материалы и методы

Клинико-лабораторное обследование пациента проводилось в отделении иммунологии Российской детской клинической больницы (РДКБ), г. Москва.

Молекулярно-генетический анализ проводился в частной медицинской лаборатории.

Результаты

Пациент 2,5 года. При рождении рост — 53 см, вес — 3520 грамм, раннее физическое, психомоторное развитие без особенностей. С 1 года 11 месяцев манифестация инсулинзависимого сахарного диабета (СД). С того же возраста несколько эпизодов рвоты, частого жидкого стула с развитием острого диабетического кетоацидоза и госпитализацией в ОРИТ. Проводилась дифференциальная диагностика с целиакией, болезнью Крона, инфекционным энтероколитом. Учитывая отсутствие клинического эффекта от проводимой терапии (в том числе, от аглутеновой диеты), у ребенка мужского пола с ранней манифестацией энтеропатии и инсулинзависимого СД был заподозрен IPЕХ-синдром.

При обследовании в отделении иммунологии РДКБ выявлены аутоиммунная цитопения, по данным иммунологического обследования показатели субпопуляций лимфоцитов и сывороточных иммуноглобулинов в пределах референсных значений, экспрессия FOXP3 на нижней границе нормы. Проведено полное секвенирование экзома: в гене LRBA выявлена ранее неопи́санная компаунд-гетерозиготная мутация.

Установлен клинический диагноз: Первичный иммунодефицит. Синдром иммунной дисрегуляции: Сахарный диабет. Аутоиммунная энтеропатия. Аутоиммунная цитопения. Назначена таргетная терапия Оренсия (Абатацепт) в дозе 10 мг/кг/сутки с положительным эффектом: полным купированием желудочно-кишечных нарушений, достижением целевых показателей компенсации сахарного диабета, удовлетворительного состояния.

Заключение

представленный клинический случай демонстрирует сложности диагностики IPЕХ-подобного синдрома в связи с редкостью данной патологии, неспецифичностью клинической картины у детей

раннего возраста, а также необходимостью междисциплинарного подхода к ведению таких пациентов. Генетическая верификация диагноза необходима для проведения дифференциальной диагностики с IPЕХ-синдромом и другими формами IPЕХ-подобного синдрома и выбора оптимальной тактики ведения пациентов.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-58>

Неонатальный скрининг врожденного гипотиреоза и врожденной дисфункции коры надпочечников в Центральном федеральном округе Российской Федерации в период с 2019 по 2021 гг.

^{1,2}Петряйкина Е.Е., ¹Воронцова И.Г.,
³Безлепкина О.Б.

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия

²ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЭМ», г. Москва, Россия

³ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, Россия

Введение

В России массовый неонатальный скрининг (НС) проводится с 1993 года, изначально включал в себя два заболевания. С 2006 года НС был расширен до пяти врожденных заболеваний, с 2018 г. в Москве проводится массовый неонатальный скрининг на 11 заболеваний. Наиболее часто по результатам НС выявляются заболевания как: врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) и врожденный гипотиреоз (ВГ).

ВДКН (адреногенитальный синдром, врожденная надпочечниковая гиперплазия) — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизол в коре надпочечников. Дефицит фермента 21-гидроксилазы является самым частым вариантом и составляет более 90 % всех случаев ВДКН. По результатам НС 1 млн новорожденных в разных странах мира была определена частота классических форм дефицита 21-гидроксилазы — 1:14199. В России после введения НС определена частота дефицита 21-гидроксилазы в отдельных регионах России, которая варьирует от 1:5000 до 1:12000.

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) у детей, в основе которого лежит полная или частичная

Табл. 1. Неонатальный скрининг ВГ 2019–2021 гг. в ЦФО РФ

Год	Количество обследованных новорожденных	Количество выявленных	Количество подтвержденных	Частота
2019	356389	331	132	1:2700
2020	342261	371	140	1:2445
2021	331931	321	119	1:2789
Всего	1033898	1023	391	1:2644

Табл. 2. Неонатальный скрининг ВДКН 2019–2021 гг. в ЦФО РФ

Год	Количество обследованных новорожденных	Количество выявленных	Количество подтвержденных	Частота
2019	358026	508	53	1:6755
2020	343222	461	48	1:7150
2021	332650	455	39	1:8529
Всего	1033898	1424	140	1:7385

недостаточность тиреоидных гормонов, приводящая к патологии всех органов и систем организма при отсутствии своевременно начатого лечения.

По результатам НС (1997–2015гг.) в России распространённость ВГ составляла 1 случай на 3600 новорожденных.

Для своевременного оказания специализированной медицинской помощи при выявлении заболевания на доклинической стадии, логистика программы НС выстроена по территориальному признаку, проводится массовое обследование всех новорождённых детей. Скрининг позволяет поставить диагноз в первые дни жизни ребенка до появления развернутой клинической картины заболевания и, таким образом, избежать тяжелых осложнений заболевания, инвалидизации и смертности детей.

Материалы и методы

Проведен анализ эпидемиологических показателей выявленных заболеваний ВГ и ВДКН на основании результатов НС с 2019 по 2021 гг. в Центральном Федеральном округе (ЦФО) Российской Федерации (РФ). Диагностика заболеваний ВГ и ВДКН осуществляется согласно результатам НС на определение в крови тиреотропного гормона (ТТГ) и 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-П). Дети с аномально высоким уровнем ТТГ и 17-ОН-П требуют в дальнейшем углубленного обследования для верификации заболевания.

Обследование и дальнейшее наблюдение детей осуществляется в три этапа:

- I этап — родильный дом,
- II этап — медико-генетическая лаборатория,
- III этап — детская поликлиника.

Результаты

За анализируемый период (2019–2021 гг.) обследовано 1033898 новорожденных детей, родившихся в Центральном Федеральном округе (ЦФО). Выявлено 1023 «положительных» значений, из обследованных детей по данным ретестирования и последующей уточняющей диагностики

подтвержден 391 случай ВГ (табл. 1), также подтверждено 140 случаев ВДКН (табл. 2).

В регионах ЦФО отмечаются различия в частоте ВГ. Самая высокая частота подтвержденных случаев ВГ, отмечена в Москве 1 случай на 1983 обследованных новорожденных, реже всего заболевание встречается в Ярославской области: 1 случай на 6448 обследованных новорожденных.

В регионах ЦФО отмечаются различия в частоте данной патологии. Самая высокая частота подтвержденных случаев ВДКН отмечена в Калужской области 1 случай на 4298 обследованных новорожденных, в Ивановской области за 3 года не выявлено ни одного подтвержденного случая.

Выводы

За последние 3 года в ЦФО РФ обследовано в рамках НС 1033898 новорожденных, из них подтвержден 391 случай ВГ и 140 случаев ВДКН. Частота ВГ среди обследованных в ЦФО РФ новорожденных в период с 2019 по 2021гг. составила 1 случай на 2644 человек, частота ВДКН в ЦФО РФ среди обследованных в 2019–2021 гг. новорожденных — 1 случай на 7385 человек.

Модель дистанционного медицинского контроля в управлении сахарным диабетом 1 типа у детей, использующих системы непрерывного мониторирования уровня глюкозы

¹Промин И.А., ^{1,2}Кияев А.В., ¹Словак М.А.,
¹Асташова Е.С., ¹Вянцловайте К.В.

¹ГАУЗ СО «ОДКБ», г. Екатеринбург, Россия

²ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия

Введение и цель

Широкое внедрение в клиническую практику льготного обеспечения детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1) системами непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) на фоне недостаточной оценки со стороны родителей динамики гликемии и своевременной коррекции инсулинотерапии, предопределило создание модели дистанционного медицинского контроля в управлении СД1 с целью предотвращения развития диабетического кетоацидоза (ДКА) и тяжелых гипогликемий у детей.

Методы

На 01.01.2022 52% (860 из 1645) детей с СД1, проживающих в Свердловской области, обеспечены датчиками «Freestyle Libre». 97% (838 из 860) детей подключены к аккаунту Областного центра детской эндокринологии платформы «LibreView». В еженедельном режиме выгружаются и анализируются выбранные нами «сигнальные» параметры: TAR >17,0 ммоль/л; TBR <3,0 ммоль/л; при условии активности датчика ≥70% за 2 недели. При TAR/TBR >10% за последние 2 недели, пациент информируется о высоком риске развития острых осложнений и родителям предлагается внеплановая очная или телемедицинская консультация.

Результаты

За 2 месяца с момента внедрения модели проведено 65 внеплановых консультаций детей с высоким риском развития ДКА и 18 — детей из группы риска по развитию тяжелой гипогликемии. Ни у одного из этих пациентов не возникло острых осложнений и неотложных госпитализаций.

Заключение

Дальнейшая оптимизация «сигнальных» параметров, режима аналитики и обратной связи в рамках разработанной модели дистанционного медицинского контроля позволит повысить эффективность управления СД1 у детей, использующих НМГ, предотвратить развитие острых осложнений и снизить число неотложных госпитализаций.

Синдром Смита-Лемли-Опица: клинический случай

Райгородская Н.Ю., Поляков В.К.,
Стульникова К.А., Болотова Н.В.

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского
Минздрава России, г. Саратов, Россия

Синдром Смита-Лемли-Опица — редкое наследственное заболевание, 1:20000 — 1:40000 новорожденных, с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловлено дефицитом фермента 7-дегидрохолестерин-редуктазы, катализирующей превращение 7-дегидрохолестерола в холестерол. Диагноз ставится на основании совокупности клинических признаков с повышением уровня 7-дегидрохолестерола в сыворотке крови и/или при идентификации биаллельных мутаций в гене DHCR7. Заболевание имеет широкий спектр клинических проявлений, тяжесть которых может быть обусловлена недостаточностью питания и задержкой физического развития, умственной отсталостью, нарушением биосинтеза стероидных гормонов. Добавление холестерина в питание ребенка может улучшить клинические проявления, что обуславливает необходимость ранней диагностики.

Мальчик С. родился на 38 неделе гестации от матери, страдающей сахарным диабетом 1 типа, с ростом 51 см и массой 3200 г. При рождении обнаружено неправильное строение наружных половых органов: мошоночная гипоспадия. Кариотип 46, XY. Ребенок находился на искусственном вскармливании адаптированной молочной смесью. Средняя ежемесячная прибавка массы тела в первом полугодии жизни составляла 600–700 гр. В возрасте 4,5 месяцев начато введение прикорма. Несмотря на адекватность вскармливания, во втором полугодии жизни прибавка в массе резко уменьшилась до 50–100 гр в месяц. Темпы роста ребенка соответствовали возрасту. При обследовании в возрасте 11 месяцев Рост ребенка составлял 76 см, SDS роста 0,62, Масса 7,5 кг, SDS ИМТ -3,5. В возрасте 1 года 2 месяцев Рост составил 79 см, SDS роста 0,05, Масса — 8,1 кг, наблюдалось прогрессирующее белково-энергетической недостаточности: SDS ИМТ — 4,6. Отмечалась легкая задержка нервно-психического развития с отставанием на 1,5–2 месяца. При осмотре ребенка обращали на себя внимание истончение подкожно-жирового слоя, мышечная гипотония, синдактилия 2–3 пальцев стоп. ЧСС 118 ударов в минуту, АД 80/50 мм рт ст Наружные половые органы имели неправильное строение: мошонка частично расщеплена, в расщепленной мошонке пальпировались тестикулы объемом около 1 мл; мошоночная гипоспадия.

По совокупности клинических данных: прогрессирующий дефицит массы тела, гипоспадия, синдактилия 2 — 3 пальцев ног, задержка нервно-психического развития (легкая) был заподозрен синдром Смит-Лемли-Опиц.

При обследовании уровень холестерина составил — 4,3 ммоль/л, глюкозы — 4,8 ммоль/л, триглицеридов 0,53 ммоль/л, АСТ 41,3 U/l; АЛТ 20,0 U/l; Натрия — 139,6 ммоль/л, Калия — 4,8 ммоль/л. Уровень сывороточного кортизола составил 326 ммоль/л при нормальном АКТГ — 10 пг/мл; тестостерон на фоне симуляции хорионическим гонадотропином — 20 нмоль/л

С целью генетической верификации диагноза на базе НМИЦ Эндокринологии в рамках программы «Альфа-Эндо» было проведено секвенирование панели «Нарушения формирования пола», выявлены две гетерозиготные замены: в экзоне 3: с.G89С:p.G30А и в экзоне 6: с.G452А:p.W151Х, описанные при синдроме Смита-Лемли-Опица.

После установления диагноза ребенку было рекомендовано добавление в питание холестерина из расчета 100 мг/кг/сутки. В качестве источника холестерина были даны яичные желтки 40–50 мг в сутки. За 6 месяцев ребенок прибавил в массе 1 кг, SDS ИМТ составило -3,38.

Заключение

Нарушение формирования наружных половых органов может быть манифестным клиническим симптомом синдрома Смита-Лемли-Опица. Гипоспадия в сочетании со стойким дефицитом массы тела является показанием для подтверждения диагноза. Уровень холестерина не является маркером заболевания и может быть нормальным при генетически подтвержденном диагнозе.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-61>

Результаты работы неонатального скрининга в г. Челябинске

Романенко Е.С.

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург,
Россия

Актуальность

Поздняя диагностика, несвоевременная и некорректная терапия врожденной дисфункции коры надпочечников приводят к тяжелым последствиям: гибели ребенка от сольтеряющих кризов, ошибкам в выборе половой принадлежности при выраженной вирилизации наружных гениталий у девочки, нарушениям роста и полового созревания, бесплодию. Избежать диагностических ошибок позволяет проведение неонатального скрининга на выявление 21-гидроксилазного дефицита. Исследование по программе массового

неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН) методом определения уровня основного патогенетического маркера недостаточности 21-гидроксилазы-17-ОН прогестерона в капиллярной крови в Челябинской области начато с июня 2006 года.

Цель

На основании проведенного анализа историй болезни детей с ВДКН, находящихся на обследовании и лечении в детском эндокринологическом отделении ДГКБ №8 г. Челябинска, оценить возможности ранней диагностики ВДКН при использовании неонатального скрининга.

Результаты

Были проанализированы 30 историй болезней детей, поступивших в детское эндокринологическое отделение ДГКБ №8 г. Челябинска в 2005 году в возрасте от 2 недель до 16 лет с диагнозом ВДКН. Из 30 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в отделении, трое детей поступили с впервые установленным диагнозом. Остальные пациенты поступали планомерно для проведения обследования, оценки эффективности проводимой терапии и определения дальнейшей тактики ведения. У 13 пациентов (43,3%) имела место вирильная форма заболевания, 17 детей (56,7%) имели сольтеряющую форму. Все дети получали терапию глюкокортикоидами и минералокортикоидами (при сольтеряющей форме). Сроки постановки диагноза ВДКН были разные. Так у мальчиков с сольтеряющей формой заболевания в 17% случаев диагноз был заподозрен на этапе родильного дома, а 10 пациентам (83%) диагноз был установлен в более поздние сроки при экстренной госпитализации в стационар по поводу ухудшения состояния, связанного с развитием сольтеряющего криза. У девочек с сольтеряющей формой только в 50% случаев диагноз был выставлен на этапе родильного дома. У девочек и мальчиков с вирильной формой сроки постановки диагноза были от периода новорожденности до 14 лет. С 2006 года в Челябинской области было начато проведение неонатального скрининга на АГС. Стопроцентного охвата скринингом удалось достичь только к 2010 году. В 2021 году в городе Челябинске под наблюдением детских эндокринологов находилось 46 детей с ВДКН, их них шестерым — диагноз был установлен впервые. Благодаря скринингу на АГС, заболевание было выявлено в первые 2 недели жизни, что позволило начать терапию в неонатальном периоде.

Выводы

Анализ представленных данных показывает, что до внедрения неонатального скрининга имела место поздняя диагностика ВДКН, что влекло за собой отсроченную терапию данного заболевания. Проведение неонатального скрининга способствует оптимальному решению вопроса о своевременной диагностике и начале терапии ВДКН.



<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-62>

Анализ результатов неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Саратовской области за 1996– 2021 годы

^{1,2}Свинарёв М.Ю., ²Курмачёва Н.А., ^{2,3}Аранович В.В.,
²Гуменюк О.И., ¹Андреева Л.П., ²Черненко Ю.В.,
¹Анисимова С.В., ^{1,2}Паролина К.В., ²Яковлева К.В.

¹ ГУЗ «СОДКБ», г. Саратов, Россия

² ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им.В.И.Разумовского
Минздрава России, г. Саратов, Россия

³ООО «Первый детский медицинский центр», г. Саратов,
Россия

В Саратовской области неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз (ВГ) проводится с 1996 года, что оказалось возможным благодаря наличию в структуре ГУЗ «Саратовская областная детская клиническая больница» (СОДКБ) медико-генетической консультации с лабораторией селективного неонатального скрининга.

Главными задачами скрининга на ВГ являются своевременная диагностика данного заболевания у новорожденных и раннее начало заместительной терапии левотироксином, что позволяет избежать тяжелых последствий в виде задержки умственного и физического развития у этой категории пациентов. Согласно существующим в настоящее время рекомендациям все новорожденные должны пройти скрининг на ВГ путем определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сухом пятне крови, доношенные дети — на 3-й день после рождения, недоношенные — на 7–14-й день после рождения. При уровне ТТГ в пятне крови > 9 мКМЕ/л (при использовании иммунодиагностической системы «Делфия», Финляндия) необходимо исключить наличие ВГ [1].

Кроме выявления детей с ВГ, по результатам неонатального скрининга можно определять количество новорожденных с неонатальной гипертиреотропиемией (НГТ) — уровнем ТТГ >5 мКМЕ/л, основной причиной которой в йододефицитных регионах является недостаточное потребление йода беременными женщинами [2]. Поэтому НГТ в 1994 году была признана ВОЗ одним из критериев оценки степени тяжести йодного дефицита. Согласно рекомендациям ВОЗ в регионах с достаточным йодным обеспечением НГТ регистрируется не более чем у 3% новорожденных, в территориях с легким йодным дефицитом этот показатель составляет 3–19,9%, с умеренным — 20–39,9%, с тяжелым — ≥ 40% [3].

Показатель частоты НГТ для оценки степени тяжести йододефицита и мониторинга эффективности профилактических программ является

экономически выгодным, поскольку скрининг охватывает практически всех новорожденных на данной территории и не требует дополнительных материальных затрат [2]. Так, в 2012–2015 годах охват новорожденных неонатальным скринингом на ВГ в РФ достиг 98,0–99,8% [4].

В Саратовской области более 20 лет назад было доказано наличие йодного дефицита средней степени тяжести [5], поэтому оценка динамики показателей частоты ВГ и НГТ в регионе за период проведения неонатального скрининга является важной и актуальной задачей.

Цель исследования

Проанализировать результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Саратовской области за период с 1996 по 2021 годы.

Материалы и методы

Проанализирована частота ВГ в Саратовской области по результатам неонатального скрининга за 1996–2021 годы (631812 исследований за 26 лет). Также сравнили частоту НГТ в 1996–2000 годах (по результатам 95657 определений неонатального ТТГ) и в 2015–2021 годах (за данный период было проведено 151991 исследование).

Определение концентрации ТТГ в высушенных образцах капиллярной крови у новорожденных проводили не позднее 3-х суток после забора крови в лаборатории селективного скрининга медико-генетической консультации ГУЗ СОДКБ иммунофлюоресцентным методом с помощью тест-систем «DELFLIA Neonatal hTSH».

Для анализа частоты НГТ были обработаны бухгалтерские отчеты медико-генетической консультации ГУЗ СОДКБ, затем была сформирована электронная база данных и проведен статистический анализ.

Результаты и обсуждение

В 1996 году охват неонатальным скринингом на территории Саратовской области составил лишь 63% новорожденных, что было связано с отсутствием отработанной системы сбора и доставки материала, нерегулярным поступлением реактивов. В последующие годы охват увеличился до 97–98%, превысив 99% в 2000–2001 годах.

Значительному улучшению охвата скринингом на ВГ способствовало принятие в 2006 году федерального законодательства о массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания [6].

Важным является тот факт, что, начиная с 1999 года, доля охвата новорожденных скринингом на ВГ на территории Саратовской области была не ниже 98,0%.

Всего за 26 лет скрининга было выявлено 145 детей с ВГ. В 1996–2000 годах средняя частота ВГ составляла 1 случай на 3700 новорожденных, затем наметилась тенденция постепенного снижения данного показателя. В 2021 году частота ВГ составила 1 случай на 4506 новорожденных,

что в 1,2 раза ниже по сравнению со средней частотой данного заболевания в 1996–2000 годах (табл. 1).

Табл. 1. Динамика частоты врожденного гипотиреоза в Саратовской области за 1996–2021 годы по данным неонатального скрининга

Годы	Частота ВГ (количество новорожденных)	Охват скринингом, %
1996–2000	1:3700	1996 г. — 63,0 2000 г. — 99,2
2015	1: 4583	99,5
2016	1: 2459	99,7
2017	1: 3367	99,8
2018	1: 3183	100
2019	1: 4937	98,0
2020	1: 4600	98,6
2021	1:4506	98,4

В 1997–1999 гг. средний возраст детей на момент начала лечения ВГ равнялся 58 дням, в 2000–2005 гг. он составлял, в среднем, от 32 до 42 дней жизни ребенка. С 2006 года сроки начала лечения ВГ имеют четко положительную динамику, снизившись за последние 5 лет, в среднем, до 16-го и даже 13-го дня жизни.

В 1996–2000 годах НГТ в среднем выявлялась у 37,4% новорожденных Саратовской области, что в соответствии с критериями ВОЗ (1994) свидетельствовало о наличии в регионе йодного дефицита средней степени тяжести. По данным за 2015–2021 годы на фоне проведения групповой йодной профилактики у беременных частота НГТ существенно снизилась, достигнув в 2021 году 4,8% (табл. 2).

Табл. 2. Динамика частоты неонатальной гипертиреотропинемии в Саратовской области с 1996 по 2021 годы по данным скрининга на врожденный гипотиреоз

Годы	Всего обследовано новорожденных	Число детей с ТТГ >5 мкМЕ/л	Частота НГТ, %
1996–2000	95657	35776	37,4
2015	22914	2105	9,2
2016	27051	1988	7,3
2017	23570	1301	5,5
2018	22284	1320	5,9
2019	19748	1468	7,4
2020	18401	1108	6,0
2021	18023	862	4,8

Однако частота НГТ остается выше целевых показателей ВОЗ для йодобеспеченных регионов (<3%), что свидетельствует о сохранении в настоящее время легкого йодного дефицита у беременных и новорожденных Саратовской области.

По нашим данным последних лет охват беременных женщин региона йодной профилактикой является недостаточным, что приводит к персистенции йодного дефицита в гестационном периоде: йодную профилактику получали прегравидарно только 3,5% женщин, а во время беременности регулярно принимали препараты калия йодида лишь 57,9% [7].

Таким образом, у беременных женщин и новорожденных Саратовской области сохраняется недостаточное потребление йода, что требует дальнейшего совершенствования системы региональных мероприятий по ликвидации йодного дефицита в группах риска. Однако существенный прогресс в борьбе с йододефицитом в питании населения России может быть достигнут только после принятия федерального закона о всеобщем йодировании соли.

Заключение

За последние 26 лет в Саратовской области по результатам неонатального скрининга частота ВГ снизилась в 1,2 раза, а частота НГТ уменьшилась в 7,8 раза.

С 2006 года сроки начала лечения ВГ имеют четко положительную динамику, а за последние 5 лет старт терапии ВГ приходится, в среднем, на 13–16 дней жизни ребенка.

Литература

1. Клинические рекомендации РАЭ «Диагностика и лечение врожденного гипотиреоза» / под редакцией В.А. Петерковой. М.; 2020.
2. Трошина Е.А., Рыбакова А.А., Куцев С.И., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Османова П.О. Информативность эпидемиологических показателей в оценке йодной обеспеченности населения (на примере регионов Российской Федерации). Архивъ внутренней медицины. 2019;9(5):367-372. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-5-367-372>.
3. WHO, UNICEF and ICCIDD. Indicators for assessing Iodine Deficiency Disorders and their control through salt iodization. Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT/. 1994. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70715>.
4. Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вагина Т.А., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Караваева Л.В., Безлепкин А.С., Петеркова В.А. Скрининг на врожденный гипотиреоз в Российской Федерации. Проблемы эндокринологии. 2018; 64 (1): 14–20. doi.10.14341/probl8752.
5. Свиначев М.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности йодного дефицита у детей (диагностика, лечение, профилактика): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2002.



6. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 №185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания».

7. Курмачёва Н.А., Свиначев М.Ю., Черников Ю.В., Панина О.С., Яковлева К.В., Анисимова С.В. Йодный дефицит у беременных и новорожденных Саратовской области: современное состояние проблемы. Медицинский совет. 2021; (13):156-161. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-156-161>.

Резюме

М.Ю. Свиначев, В.В. Аранович, Н.А. Курмачева, Л.П. Андреева

Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз в Саратовской области: что изменилось за двадцать лет?

В работе анализируются результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Саратовской области в течение 23 лет его существования. Приводятся статистические данные, динамика показателей охвата, структура дефектуры обследования и сроков старта терапии, обсуждаются проблемные организационные вопросы. Также представлены данные о показателях выявления неонатальной гипертиреотропиемии за весь период наблюдения.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-63>

Сахарный диабет GSK-MODY в сочетании с ожирением у детей

Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Хусева Х.Ж.

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

С увеличением частоты ожирения в популяции все больше различных форм сахарного диабета (СД) будут с ним сочетаться, в том числе, моногенные формы диабета. Ожирение и сопутствующее ожирение может модифицировать клиническую картину различных форм СД, приводя к диагностическим ошибкам. Частота ожирения при GSK-MODY составляет 5–6 % и соответствует распространенности ожирению среди детей в популяции. Инсулинорезистентность (ИР) у детей с гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы наблюдается в 15 % и ассоциирована с ожирением или избыточной массой тела, а также с пубертатным снижением чувствительности к инсулину. Кроме того, в патогенезе ИР при GSK-MODY играет роль сниженная супрессия продукции глюкозы печени при физиологической концентрации инсулина.

Клинический случай 1

В детское отделение ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России поступила девочка, 11 лет, с жалобами на повышение гликемии.

Избыточная масса тела с раннего возраста постепенно прогрессирующего характера. Впервые гликемия 15,8 ммоль/л зафиксирована в возрасте 6 лет на фоне кишечной инфекции. Клинических симптомов СД не отмечалось. Гликированный гемоглобин (HbA1c) 5,4 %. Специфические диабетические антитела (GAD, ICA, IAA) отрицательные. Установлен диагноз сахарный диабет 2 типа. Рекомендовано соблюдение диеты. При обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: рост 151,5 см, масса тела 54,8 кг, ИМТ 23,8 кг/м² (SDS +2,26), клинических проявлений ИР не отмечалось, подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно, Таннер 2 (B2, P2), Me abs. HbA1c — 7,3 %. Проба с жидким завтраком: глюкоза 7,6–7,89–6,62 ммоль/л, инсулин 17,49–94–19,05 мкЕд/мл, НОМА 5,91 - диагностировано нарушение гликемии натощак (НГН), ИР. АТ (GAD, IA2) — отрицательные.

Наследственный анамнез: у мамы нарушение толерантности к глюкозе без ожирения с 17 лет, у деда по линии мамы гипергликемия до 8 ммоль/л (при нормальной массе тела).

В гене GSK выявлена ранее описанная, патогенная мутация в гене INSR p.A188T.

Клинический случай 2

В детское отделение ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России поступила мальчик, 8 лет, с жалобами на повышение гликемии. Избыточная масса тела с раннего возраста постепенно прогрессирующего характера. Впервые гликемия 6,4 ммоль/л зафиксирована в возрасте 5 лет при диспансерном обследовании. HbA1c 6,5 %. АТ (IA2) отрицательные. Установлен диагноз Сахарный диабет 1 типа, назначен инсулин Гларгин 6 ед.

При обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: рост 137 см, масса тела 41 кг, ИМТ 21,8 кг/м² (SDS +2,46), клинических проявлений ИР не отмечалось, подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно, Таннер 1, Me abs. HbA1c — 6,3 %. ОГТТ 6,32–8,34–5,97–7,03–7,29 ммоль/л, инсулин 7,87–50,29–24,23–30,63–26,75 мкЕд/мл, НОМА 2,21 - диагностировано НГН, ИР не выявлено. GAD, IA2 — отрицательные. В отделении отменена терапия гларгином без ухудшения показателей гликемии.

Наследственный анамнез: у мамы, 34 года, с 33 лет СД без ожирения, получает гларгин, у тети по материнской линии, 32 года, в 32 года гестационный сахарный диабет.

В гене GSK выявлена ранее описанная, патогенная мутация p.C220X.

Заключение

У пациентов с GSK-MODY с сопутствующим ожирением в реальной клинической практике может ошибочно диагностироваться СД 1 типа или 2 типа с назначением необоснованной терапии. Описанные клинические случаи демонстрируют необходимость

исследования специфических диабетических АТ, а при их отсутствии — проведение молекулярно-генетического исследования генов, ответственных за развитие СД пациентам с ожирением, отягощенным семейным анамнезом по СД и нарушениями углеводного обмена.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-64>

Ассоциация между аллергическим ринитом и патологическим увеличением массы тела у детей школьного возраста в г. Самаре.

¹Скворцова О.В., ²Мигачева Н.Б., ^{1,2}Михайлова Е.Г.

¹ГБУЗ «СОДКБ им. Н.Н.Ивановой», г. Самара, Россия

²ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Россия

Аллергические заболевания и ожирение являются наиболее распространенными патологическими состояниями в мире среди детского и взрослого населения с неуклонно сохраняющейся тенденцией к росту, несмотря на всеобщую обеспокоенность и ориентированность ученых, представителей профессиональных сообществ и организаторов здравоохранения на борьбу с этими заболеваниями. В последние годы в медицинской научной литературе появляется все больше публикаций, посвященных анализу взаимосвязи между ожирением и аллергией с учетом выявленных в современных исследованиях общих механизмов патогенеза, связанных с развитием хронического неинфекционного воспаления при этих состояниях. Результаты многих исследований демонстрируют, что наличие ожирения положительно коррелирует с клиническими проявлениями аллергических заболеваний (астма, аллергический ринит, атопический дерматит) или уровнем общего IgE в сыворотке крови у взрослых и детей.

Одним из заболеваний, представляющих наибольший интерес для изучения в этой области, является аллергический ринит (АР). С одной стороны, результаты некоторых масштабных эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии положительной корреляции между ожирением и АР. С другой стороны, имеются данные о том, что ожирение/избыток массы тела ассоциированы с более высоким риском развития АР в детской популяции, но не у взрослых. Кроме того, заслуживает внимания и широкий диапазон распространенности в популяции АР, достигающий по разным данным от 10 до 40%. Учитывая противоречивые результаты представленных данных, значительный интерес к проблеме взаимосвязи аллергической патологии и ожирения, в том числе среди детского населения,

проведение дополнительных исследований по изучению распространенности АР у детей в различных регионах Российской Федерации и его ассоциации с патологическим увеличением массы тела является актуальным и целесообразным.

Основная цель проведенного исследования — изучить распространенность АР и избытка массы тела/ожирения у детей г. Самары, а также проанализировать наличие положительной ассоциации между этими состояниями.

Материалы и методы

Ретроспективное одномоментное одноцентровое исследование проводилось на базе детского поликлинического отделения ГБУЗ СО СГБ №10 Куйбышевского района г. Самары. Данные о наличии установленного доктором диагноза АР, а также о росте и весе ребенка были получены из первичной медицинской документации (учетная форма №112/у — история развития ребенка — амбулаторная карта ребенка, №026/у — медицинская карта ребенка для образовательных учреждений). Всего было проанализировано 1503 амбулаторных карт детей 7–14 лет (750 мальчиков и 753 девочки, медианный возраст 10,8 лет).

Критериями исключения являлись следующие признаки: наличие сопутствующих хронических заболеваний, влияющих на физическое развитие ребенка (соматотропная недостаточность, синдром Шерешевского-Тернера, детский церебральный паралич, хроническая декомпенсация сахарного диабета и т.д.). Всем детям был произведен расчет индекса массы тела (ИМТ) и определение SDS (standard deviation score) индекса массы тела (SDS BMI) с помощью программы AnthroPlus. Согласно критериям ВОЗ, избыток массы тела у детей определяется по данным перцентильных таблиц или стандартных отклонений, в которых учитывается не только рост и вес, но и пол и возраст ребенка.

Статистический анализ был выполнен с помощью программного пакета Statistica v.12.6. Проводилась оценка веса ребенка, ИМТ и SDS BMI у детей с наличием или отсутствием АР. Систематизация данных приведена в виде среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$). Поскольку выборка имела отличное от нормального распределение, статистическая значимость отличий производилась с использованием расчётного U-критерия Манна-Уитни. Взаимосвязь между изучаемым признаком и параметрами оценивали с использованием хи-квадрата Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ проводился как в общей когорте детей, так и отдельно по полу и возрасту. Оценка распространенности АР вычислялась в процентном соотношении случаев заболевания от общего числа детей.

Результаты

Распространенность АР (установленного доктором диагноза) среди исследуемых детей составила 6,7% (6,8% среди мальчиков, 6,6% среди



девочек). Анализ изучаемых показателей не выявил корреляции между наличием диагноза АР и патологическим увеличением массы тела в общей группе. Так, средние значения массы тела у детей с наличием и отсутствием АР составили $41,61 \pm 13,58$ кг и $40,78 \pm 12,27$ кг, соответственно ($p=0,686$), ИМТ — $19,09 \pm 4,19$ и $18,72 \pm 3,60$, соответственно ($p=0,589$), SDS BMI — $0,49 \pm 1,37$ и $0,38 \pm 1,30$, соответственно ($p=0,468$). При анализе наличия признака АР в зависимости от веса, пола и возраста детей в изучаемой группе также не было выявлено статистически значимой положительной корреляции.

Обсуждение

Неоднозначные результаты многочисленных зарубежных и отечественных наблюдений, а также наших собственных исследований, безусловно, заслуживают серьезного внимания и требуют тщательного анализа. На наш взгляд, одной из причин полученных противоречий может являться недостаточная диагностика АР, связанная с низким уровнем обращаемости пациентов и недостаточным уровнем знаний врачей первичного звена в вопросах аллергологии. Несоответствие данных официальной статистики по распространенности АР результатам эпидемиологических исследований было продемонстрировано и в международных проектах, что может влиять на результаты поиска взаимосвязи между АР и избыточной массой тела/ожирением как в детской, так и во взрослой популяции.

Заключение

Полученные результаты не выявили положительной ассоциации между АР и патологическим увеличением массы тела у детей школьного возраста в г. Самаре. Тем не менее, низкая распространенность АР (установленный доктором диагноз), выявленная нами в изучаемой группе, заставляет задуматься о необходимости более детального подхода к диагностике АР в ходе эпидемиологического исследования и последующем проведении анализа его взаимосвязи с ожирением.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-65>

Оптимизация алгоритма этиологической диагностики и подходов к терапевтической тактике при врожденном гипотиреозе у детей

¹Словак М.А., ^{1,2}Кияев А.В., ³Сумина М.Г.,
³Беляева Т.И., ⁴Чугунов И.С.

¹ГАУЗ СО «ОДКБ», г. Екатеринбург, Россия

²ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия

³ГАУЗ СО «КДЦ «ОЗМР», г. Екатеринбург, Россия

⁴ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

Введение

Частота врожденного гипотиреоза (ВГ) в до-скрининговую эру составляла: 1:6700 — 7500 новорожденных детей. После внедрения неонатального скрининга на ВГ по уровню ТТГ частота выявленных случаев ВГ у детей в мире увеличилась в 2–3 раза: 1:2000 – 4000 новорожденных детей. Поскольку заболеваемость ВГ носит спорадический характер, сложно предположить истинные причины такого лавинообразного роста случаев ВГ. В этой связи, назрела необходимость в уточнении типов и этиологической структуры ВГ с последовательным применением современных методов обследования. Кроме того, необходимо пересмотреть показания для выбора препарата при лечении так называемого врожденного субклинического гипотиреоза (ВСГ). По сути своей ВСГ — является неким лабораторным феноменом, при котором уровень тиреоидных гормонов, определяющих развитие всех тканей человека, находится в пределах нормальных значений на фоне повышенного уровня ТТГ, изолированное повышение которого может быть связано с рядом генетических дефектов на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы.

Цель исследования

Совершенствовать подходы к установлению этиологических форм врожденного гипотиреоза (ВГ) у детей для оптимизации терапевтической тактики и диспансерного наблюдения

Материалы и методы

На первом этапе была проанализирована база данных лаборатории неонатального скрининга ГБУЗ СО «КДЦ ОЗМИР», в которой имелась информация по результатам сывороточного ретестирования 276 детей с ВГ, рожденных с 2004 по 2021 годы. При анализе данных из РМИС ГАУЗ СО «ОДКБ» установлено, что 115 из них состоят на диспансерном наблюдении в Областном центре детской эндокринологии (ОЦДЭ). Нами предложен оригинальный подход последовательного

применения следующих методов диагностики: 1) ультразвуковое исследование области шеи; 2) при отсутствии ЩЖ в типичном месте — определение уровня тиреоглобулина в крови (Тг) — как лабораторного маркера наличия тиреоидной ткани в организме; 3) в случаях определяемого уровня Тг — проведение радиоизотопной сцинтиграфии шеи с радиофармпрепаратом Тс-99м с целью уточнения локализации ткани; 4) при наличии ЩЖ в типичном месте необходимо проведение молекулярно-генетического исследования на панель генов, ответственных за выработку ферментов, участвующих в синтезе тиреоидных гормонов.

Результаты

У 99 из 115 детей определен тип врожденного гипотиреоза: «1 группа ВГ» — 67 детей; «2 группа врожденный субклинический гипотиреоз (ВСГ)» — 32 ребенка. Тип гипотиреоза устанавливался на основании данных ре-теста при проведении неонатального скрининга: ВГ — ТТГ повышен и сТ4 — снижен; ВСГ — ТТГ повышен и сТ4 — выше нижнего предела референсных значений лаборатории неонатального скрининга. На основании алгоритма этиологической диагностики, представленного на рисунке, установлены следующие формы в «группе ВГ»: 1) дисгенезия ЩЖ (86,6%) у 58 из 67 (из них, агенезия — 26; гипоплазия — 4; дистопия различной локализации — 28); дисгормоногенез (13,4%) — 9 из 67. Формы в «группе ВСГ»: 1) дисгенезия ЩЖ (18,7%) у 6 из 32 (из них, дистопия срединная — 3; дистопия подъязычная — 2; дистопия в корень языка — 1); дисгормоногенез (81,3%) — 26 из 32. В случаях установления ВСГ по результатам сывороточного ре-теста, начиная с 2019 года, ЗГТ стартово не назначается. Ребенок в 1 месяц жизни направляется в ОЦДЭ, где проводится обследование согласно представленного алгоритма. В случае установления факта дистопии ЩЖ (УЗИ — ткани нет в типичном месте, но имеется определяемый уровень тиреоглобулина), сразу же назначается ЗГТ. В случаях наличия тиреоидной ткани в типичном месте, назначаются препараты калия йодида с ежемесячным мониторингом ТТГ и сТ4, а также планируется проведение молекулярно-генетического исследования на панель генов «врожденный гипотиреоз» методом секвенирования нового поколения в лаборатории молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Все исследования проводятся для детей бесплатно в рамках «Программы помощи детям с заболеваниями эндокринной системы «Альфа-Эндо» Благотворительного Фонда развития филантропии «КАФ» (руководитель — д.м.н. А.В. Карпушкина). В нашей группе из 26 пациентов с врожденным субклиническим гипотиреозом на фоне дисгормоногенеза: у 10 детей выявлены гетерозиготные мутации в генах TPO, DUOX2, RTSH, Tg, GLIS3 PAX8; у 12 детей — мутаций не обнаружено;

у 4 детей — результаты в работе. Все пациенты с ВСГ в настоящее время получают препараты калий йодида в возрастных дозах. У 8 пациентов с ВСГ, которые принимали ЗГТ, назначенную ранее 2019 года, нами была проведена пробная отмена левотироксина под динамическим контролем гормонального профиля и произведен пересмотр диагноза с ВГ на ВСГ. В настоящее время все они находятся под динамическим контролем и принимают препараты йода.

Заключение

Внедрение в клиническую практику алгоритма этиологической диагностики врожденного гипотиреоза у детей позволит сделать правильный выбор метода терапии, в ряде случаев отказавшись от пожизненной заместительной гормональной терапии.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-66>

Клинический случай гипофосфатазии у девочки с выраженным нарушением походки и нормальными антропометрическими показателями

¹Стефанюк М.И., ²Никитина Н.В., ¹Тихонович Ю.В.,
¹Витебская А.В.

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России, г. Москва, Россия

²ГАУЗ СО «КДЦ «ОЗМР», г. Екатеринбург, Россия

Гипофосфатазия (ГФФ) — редкое наследственное заболевание, возникающее в результате мутации в гене ALPL, кодирующей тканеспецифическую щелочную фосфатазу. В настоящее время выявлено более 340 мутаций, которые в ответе за это метаболическое нарушение. Распространенность тяжелых форм в мире представлена, как 1:100000 новорожденных, более мягкий вариант встречается 1:6000 человек.

Цель

Описание клинического случая детской формы ГФФ с выраженным нарушением походки и нормальными антропометрическими показателями.

Клинический случай

Пациентка В. Из анамнеза известно, что ребёнок от 3 беременности, 3 срочных родов, при рождении 4260, рост 53 см. В периоде раннего детства наблюдалась по поводу мышечной гипотонии. Отмечалось отставание в моторном развитии (голову держит с 2х месяцев, сидит с 8 месяцев, ходит с 2,5 лет). Наблюдалась неврологом, педиатром, ортопедом с диагнозом: ДЦП, нижний парализованный, рахитоподобное заболевание, системное



заболевание скелета. Отмечено раннее выпадение молочных зубов.

В 3 года по совокупности клинических, рентгенологических и лабораторных данных (выраженное снижение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) 38 ЕД/л (норма 150–350 ЕД/л)) заподозрена ГФФ.

Проведено обследование в лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики в НМИЦЗД, по результатам которого в гене ALPL выявлены патогенные варианты с.571G>A и с.1171del в компаунд-гетерозиготном состоянии. Подтвержден диагноз: ГФФ, детская форма, аутосомно-рецессивный тип наследования.

В 4 года 3 мес впервые обследована в Университетской детской клинической больнице Сеченовского университета. При осмотре: рост 105 см (SDS роста 0,48), вес 18,5 кг (SDS ИМТ 0,8); воронкообразная деформация грудной клетки; вальгусная деформация конечностей; нарушение походки в виде утиной; ранее выпадение молочных зубов (отсутствуют нижние центральные резцы); рахитические четки; снижение мышечного тонуса.

При обследовании: кальций и фосфор в пределах нормы, ЩФ — 89 ед/л, 25ОНД — 43 нг/мл (N >30), ПТГ — 0,9 пмоль/л (N_{1,3–10}); по данным УЗИ выявлены эхопризнаки уплотнения стенок собирательного комплекса обеих почек, гиперэхогенных включений в пирамидках. Осмотрена ортопедом: позиционный кифоз; укорочение левой нижней конечности; плосковальгусная деформация стоп с двух сторон; плосковальгусная деформация голеней с двух сторон. Осмотрена неврологом: нижний парапарез; нарушение походки по паретическому типу.

По результатам обследования было решено временно воздержаться от назначения асфотазой альфа, рекомендовано динамическое наблюдение.

При повторном обследовании в 4 года 10 мес антропометрические показатели в пределах нормы (рост 109,2 см (SDS роста 0,64), вес 20 кг (SDS ИМТ 0,87), но отмечено ухудшение походки, усиление утомляемости и болевых ощущений при ходьбе (расстояние, которое пациентка может пройти самостоятельно, сократилось до 20 м). При обследовании: кальций общий — 2,27 ммоль/л (N 2,08–2,65), фосфор — 2 ммоль/л (N 0,78–1,65), ЩФ — 89 ед/л (N 70–360), паратгормон — 0,6 пмоль/л (N_{1,3–10}). С учетом отрицательной динамики пациентке рекомендована терапия препаратом асфотаза-альфа.

Заключение

Редкая встречаемость ГФФ объясняет гиподиагностику заболевания. Из-за многообразия клинических проявлений ГФФ часто имитирует ряд других заболеваний опорно-двигательного аппарата, в частности ДЦП. Решающее значение в диагностике заболевания имеют клиническо-анамнестические данные, определение уровня ЩФ с учетом возрастных норм и молекулярно-генетический

анализ. Ранняя диагностика приобрела наиболее важное значение после появления заместительной терапии асфотазой-альфа.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-67>

Скрининг на врожденный гипотиреоз в Красноярском крае: прошлое и настоящее

¹Таранушенко Т.Е., ¹Киселева Н.Г., ²Елизарьева Т. Ю.,
²Лейман Т.В.

¹ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого
Минздрава России, г. Красноярск, Россия

²КГБУЗ «ККМГЦ», г. Красноярск, Россия

Профилактика наследственной и врожденной патологии является основной целью деятельности учреждений и подразделений медико-генетической службы. Неонатальный скрининг относится к важнейшим профилактическим мероприятиям здравоохранения.

В Красноярском крае неонатальный скрининг реализуется ведущим учреждением — Краевым медико-генетическим центром, который с 1970 года занимается вопросами консультирования, а в настоящее время выполняет весь спектр профилактических и диагностических мероприятий с применением современных методов пренатальной (дородовой) диагностики врожденных и наследственных заболеваний, периконцепционной профилактики (подготовка к беременности) и массового обследования всех новорожденных края на наследственные заболевания. С 2006 г. в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» Программа неонатального скрининга была расширена до пяти заболеваний (галактоземия, муковисцидоз, адреногенитальный синдром, фенилкетонурия и врожденный гипотиреоз), регламентируется соответствующими документами (Приказом Минздравсоцразвития России от 22 марта 2006 года № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания», Приказом Минздрава России от 15 ноября 2012 года № 917н «Об утверждении порядка оказания помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями», Приказом Минздрава России от 15 ноября 2012 года № 921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «неонатология») и финансируется за счет средств субъекта РФ (Красноярский край).

Важность неонатального скрининга не вызывает сомнений, поскольку результаты этой работы позволяют своевременно верифицировать патологию и лечить заболевания, которые представляют серьезные диагностические трудности для врачей общей практики.

Цель настоящего исследования: ретроспективный анализ статистических данных о результатах неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз (ВГ) в Красноярском крае за период 1994–2021 гг.

Выполненная работа основана на сведениях из статистических отчетов Красноярского краевого медико-генетического центра с данными о количестве новорожденных, количестве обследованных и выявленных случаев ВГ за 26-летний период. Все данные, внесенную в электронную базу, обработаны с использованием пакета программ. Заболеваемость рассчитывалась за каждый календарный год с учетом числа обследованных новорожденных и количества выявленных случаев за тот же календарный год.

Результаты и обсуждения

Впервые анализ результатов неонатального скрининга на ВГ в Красноярском крае был проведен в 1995 г. и включил 25 130 новорожденных, что составило 91% от числа детей, родившихся живыми [1]. Уровень ТТГ определялся в сухих пятнах крови иммуно-флюоресцентным методом с использованием коммерческих наборов «Delfia Neonatal hTSH». На I этапе скрининга при увеличении концентрации ТТГ выше порогового значения (более 20 мкЕД/мл) при подтверждении анализа повторным исследованием (ретестингом) в том же образце крови, результат расценивался как первично-положительный, в ЛПУ по месту жительства ребенка направлялось сообщение о подозрении на врожденный гипотиреоз и о необходимости повторного обследования для уточнения диагноза. На II этапе скрининга при повышении уровня ТТГ более 5 мкЕД/мл в повторно взятом образце крови. Впервые полученные результаты указывали на следующее: первично-положительные пробы со значением ТТГ более 20 мкЕД/мл, подтвержденные ретестингом, составили 3,76% от общего числа проведенных исследований (гипертиреотропинемия, требующая проведения II этапа скрининга) и отмечены у 946 новорожденных. С учетом окончательных данных частота врожденного гипотиреоза на территории Красноярского края в 1995 г. по итогам неонатального скрининга составила 1:4132. В целом представленные результаты скрининга, выполненного в Красноярском крае 25 лет назад, позволили впервые обозначить частоту первичного ВГ в регионе, обозначить долю детей с транзиторной дисфункцией щитовидной железы в неонатальном периоде, высказать предположение о взаимосвязи преходящей гипертиреотропинемии с особенностями адаптационного периода у детей в ранней постнатальной жизни и подтвердить гипотезу о более позднем становлении гипофизарно-тиреоидных взаимоотношений с запоздалым снижением ТТГ при неблагоприятном течении беременности, патологии родов, заболеваниях матери.

Краткая информация о результатах неонатального скрининга на ВГ за период 1994–2021 гг. представлена в таблице 1.

Табл. 1.

Данные неонатального скрининга на ВГ за период 1994–2021 гг.		
1.	Начало скрининга на ВГ	1994 г.
2.	Число новорожденных, обследованных по программе скрининга	914 714
3.	Число новорожденных с положительным 1 тестом на ТТГ	4574 (0,5%)
4.	Выявлено больных с ВГ	259
5.	Частота ВГ в Красноярском крае (усредненный показатель)	1: 3 532
6.	Cut-off по ТТГ (в первые 2 недели жизни) на начало скрининга в настоящее время	20 мкЕД/мл 12 мкЕД/мл
	Cut-off по ТТГ (после двух недель жизни)	5,0 мкЕД/мл

За период 1994–2021 гг. скрининг позволил выявить 259 детей с ВГ, т.е. благодаря неонатальному скринингу значительная часть этих детей начала получать заместительную терапию тироксином в максимально раннем возрасте (первые дни и недели жизни). Хорошо известны литературные данные «доскринингового периода» о поздних сроках постановки диагноза ВГ, когда результатом поздней диагностики и несвоевременной терапии были снижение среднего интеллектуального коэффициента (IQ), тяжелая задержка умственного развития, нарушения тонкой моторики, отставания в физическом развитии, ограниченные способности к обучению и т.д. [2,3,4]

Сравнение представленных выше данных от 1995 г. с результатами неонатального скрининга за последние годы показало важные и позитивные изменения анализируемых показателей в Красноярском крае. Так доля новорожденных с первично-положительными значениями ТТГ (гипертиреотропинемия, подтвержденная ретестингом), сократилась с 3,76% до 0,5%. Объяснением данного факта может быть снижение вклада йодной недостаточности в нарушение состояния тиреоидной системы как у матери в период беременности, так и плода и новорожденного. Хорошо известно, что природная йодная недостаточность во внешней среде приводит к развитию умеренно выраженного первичного гипотиреоза с повышением базальной и индуцированной тиролиберинотропной секреции ТТГ у недоношенных новорожденных детей. Риск развития транзиторного гипотиреоза повышается с увеличением степени недоношенности ребенка. Важно, что даже легкая степень

йодной недостаточности может сопровождаться развитием транзиторного гипотиреоза и транзиторной гипертиротропиемией у новорожденных [2]. Однако эти нарушения секреции ТТГ можно предупредить назначением препаратов йода матери в период беременности. Последние годы работы педиатров, акушеров гинекологов, эндокринологов в Красноярском крае характеризуются высокой активностью в отношении профилактических мероприятий, направленных на охрану материнства и детства; при этом предупреждению йододефицитных состояний уделяется особое повышенное внимание, не сопоставимое с историческим прошлым 25-летней давности.

Другим показателем, который демонстрирует положительную динамику данных неонатального скрининга, является показатель заболеваемости ВГ, который существенно снизился и составил 1:3530 (в 2020 г.), против 1:4132 (в 1995 г.). Многочисленными научными исследованиями доказана и неоспорима причастность тяжелой йодной

недостаточности к развитию тяжелого неонатального гипотиреоза у 10% популяции новорожденных детей. Это состояние может иметь транзиторный характер, но при этом в критические периоды формирования головного мозга (первые месяцы и годы жизни ребенка), даже временные снижения функции ЩЖ могут становиться причиной развития эндемических ментальных нарушений, которые описаны у клинически эутиреоидных лиц, проживающих в районах с эндемическим зобом. Хочется надеяться, что причинно-следственная связь между проводимой в крае йодной профилактикой (особенно у беременных женщин) и снижением показателя заболеваемости ВГ по данным неонатального скрининга внесла определенный вклад в контроль над рассматриваемой врожденной тиреопатией.

Данные о доле (%) новорожденных, вовлеченных в скрининг на ВГ, и о количестве выявленных случаев заболевания в целом по Красноярскому краю представлены в табл. 2.

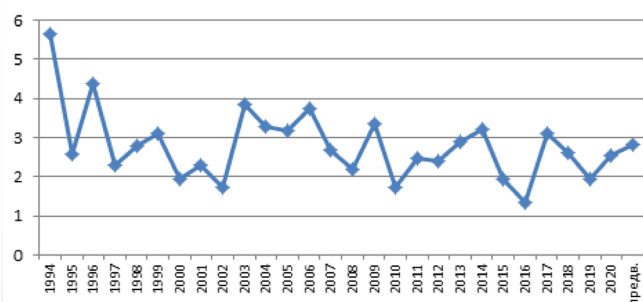
Табл. 2.

Год	Родились живыми	Умерли без обследования	Обследовано на ВГ	% охвата скринингом	Заболеваемость
1994	29160	нет данных	24184	82,9	1:8061
1995	27620	нет данных	25328	91,7	1:3618
1996	26427	нет данных	24975	94,5	1:6243
1997	27333	216	25898	95,5	1:3237
1998	28773	310	27595	97,0	1:3942
1999	27170	328	26331	98,1	1:4388
2000	28268	306	27531	98,5	1:2753
2001	30011	371	29349	99,0	1:3261
2002	31925	251	31485	99,4	1:2421
2003	33119	220	32719	99,5	1:5453
2004	33089	224	32685	99,5	1:4669
2005	31758	200	31385	99,5	1:4483
2006	32084	176	31805	99,7	1:5300
2007	34369	153	34170	99,9	1:3796
2008	37108	149	36868	99,8	1:3072
2009	38230	160	37975	99,8	1:4746
2010	38604	125	38382	99,7	1:2398
2011	38363	104	38136	99,7	1:3466
2012	41256	156	40869	99,4	1:3405
2013	41195	130	40905	99,6	1:4090
2014	41227	125	40975	99,7	1:4552
2015	41053	84	40815	99,6	1:2721
2016	39581	83	39341	99,6	1:1873
2017	35440	83	35212	99,6	1:4401
2018	33427	68	33199	99,5	1:3688
2019	30013	60	29779	99,4	1:2707
2020	28989	66	28766	99,5	1:3595
предв. 2021	28302	68	28052	99,4	1:4007
Итого			914 714		1:3531

Приведенные в таблице сведения указывают на значительный прирост числа обследованных детей до 2015 г. и некотором снижении этого показателя за последние годы, что обусловлена демографическими особенностями со снижением рождаемости. Важно, общее число детей, вовлеченных в обследование, составило 914 714 человек, а доля (%) охвата скринингом за последние 20 лет (с 2001 г.) не снижался ниже 99%. Абсолютное количество случаев заболевания на территории Красноярского края в разные годы территории существенно варьирует от минимальных (4 подтвержденных случая) до максимальных значений (21), при этом медиана составила 8,5, а среднее значение подтвержденных диагнозов 9,7 случаев ВГ в год.

Собственный анализ ежегодной заболеваемости ВГ за 25-летний период свидетельствует об определенной вариативности показателя (рис. 1).

Рис. 1. Заболеваемость ВГ по данным неонатального скрининга



Согласно правилам статистики, множество считается значимо неоднородным при коэффициенте вариации $>20\%$. Первые годы проведения скрининга на ВГ характеризовалась значительной вариативностью с коэффициентом вариации свыше 35% . За последние годы к особенностям заболеваемости ВГ в Красноярском крае можно отнести существенное снижение выявляемости ВГ в сравнении с начальными этапами массового обследования, сопоставимость полученных сведений по краю с данными российской и зарубежной статистики [4,5,6]. Причины внутрирегиональной неоднородности результатов скрининга остаются недостаточно понятными, вместе с тем бесспорным следует считать важность и значимость неонатального скрининга в педиатрии и детской эндокринологии. В крае не зарегистрировано ни одного случая врожденного первичного гипотиреоза, который диагностирован после обследования новорожденного на врожденный гипотиреоз.

Заключение

Представленный ретроспективный анализ статистических данных о результатах неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз (ВГ) в Красноярском крае за период 1994–2021 гг. позволяет обсуждать положительную динамику заболеваемости врожденным гипотиреозом, а также

существенное снижение выявляемости первично-положительных значений ТТГ (гипертиреотропиемия), что свидетельствует о позитивных изменениях ситуации в регионе по профилактике йодного дефицита.

Литература

1. Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Красноярском крае Т.Е. Таранушенко, А.К. Костюк, Т.В. Лейман, С.А. Догадин, И.И. Калужная <https://doi.org/10.14341/probl199743219-21>

2. Деланж Ф. Неонатальный скрининг врожденного гипотиреоза: результаты и перспективы. Проблемы Эндокринологии. 2000;46(1):37–46. <https://doi.org/10.14341/probl11835>

3. Петеркова В.А. Скрининг врожденного гипотиреоза в Российской Федерации / В.А. Петеркова, Т.А. Клименко // Фарматека. — 2009. — № 3. — С. 54–58.

4. New England Regional Screening Program and the New England Congenital Hypothyroidism Collaborative // Pediatrics. Vol. 70. P. 165–200.

5. Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вадина Т.А., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Караваева Л.В., Безлепкин А.С., Петеркова В.А. Скрининг на врожденный гипотиреоз в Российской Федерации. Проблемы Эндокринологии. 2018;64(1):14–20. <https://doi.org/10.14341/probl8752>

6. Gusina N.B., Zinovik A.V., Kolkova T.V. Результаты популяционного неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз как отражение программ йодной профилактики в Республике Беларусь. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2010;6(2):40–45. <https://doi.org/10.14341/ket20106240-45>

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-68>

Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз и адреногенитальный синдром в Ставропольском крае

¹Углова Т.А., ¹Аракелян Р.И., ²Волчкова Е.В.

¹ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского», г. Ставрополь, Россия

²ГБУЗ СК «СККПЦ», г. Ставрополь, Россия

Неонатальный скрининг (массовое обследование новорожденных) — один из эффективных способов выявления наиболее распространенных врожденных и наследственных заболеваний у новорожденных детей. В нашей стране с середины 80-х годов проводится скрининг на фенилкетонурию, с середины 90-х годов — на врожденный гипотиреоз (ВГ), а с 2006 года в рамках реализации

Табл. 1

Годы	Кол-во новор-х СК по данным РОССТАТА	Проведено тестов на ВГ вкл. ретест-е	Кол-во подтвержденной патологии	Отказ от 5НЗ (первично)	Отказ от ретеста на ВГ	Взято на учет ВГ по скринингу
2017	32253	32584	8	7	0	8
2018	30670	31672	7	28	1	8
2019	27974	28132	10	29	0	10
2020	27394	26685	5	33	0	5
2021	26987	26912	10	36	0	10
Итого:	145278	145985	40	133	1	40

приоритетного национального проекта «Здоровье» в неонатальный скрининг включена диагностика аденогенитального синдрома (АГС), галактоземии и муковисцидоза, согласно приказу Минздравсоцразвития России от 22.03.2006 г.

ВГ — наиболее часто встречающееся заболевание щитовидной железы у детей, при котором наблюдается снижение функции железы вплоть до полного ее выпадения, что приводит к задержке развития и дифференцировки всех органов и систем, и в первую очередь ЦНС. Частота данной патологии составляет 1:3000–4000 новорожденных в Европе, до 1:6000 в Японии, у лиц негроидной расы заболевание встречается достаточно редко (примерно 1:30000), при этом в 2–2,5 раза чаще встречается у девочек, чем у мальчиков. В России этот показатель составляет в среднем 1:3600.

В связи с малой специфичностью и стертой симптоматикой у новорожденных, клиническая картина заболевания проявляется поздно, обычно не ранее 4–6-ти месяцев жизни. В эти сроки формируются тяжелые соматические и метаболические нарушения, вследствие чего эффективность лечения резко снижается. Только включение ВГ в систему неонатального скрининга позволяет осуществить своевременную диагностику и начало лечения больных детей. Это заболевание отвечает всем критериям неонатального скрининга, поэтому оно включено в программы неонатального скрининга практически всех стран. Неонатальный скрининг на ВГ стал возможен после того, как в 1973 г. канадский ученый Дюссо разработал радиоиммунологиче-

ский метод тестирования тироксина в сухом пятне крови. Первые скрининговые обследования были проведены в Квебеке (Канада). В 1975 г. японский ученый Хироши Нарусе предложил метод определения в сухом пятне тиротропина, который получил широкое распространение во многих странах мира. В Ставропольском крае скрининг на ВГ начался с 1996 г.

В таблице 1 представлены данные по неонатальному скринингу на ВГ в Ставропольском крае за 2017–2021 г.г.

По результатам неонатального скрининга за 2017–2021 г.г. определена частота ВГ на территории Ставропольского края — в среднем 1:3632 новорожденных.

АГС — группа наследственных заболеваний, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу и протекающих с различными клиническими и гормонально-метаболическими проявлениями, в основе которых лежит де-фект ферментных систем, участвующих в биосинтезе кортизола. Неонатальный скрининг проводится для выявления лишь одной наиболее распространенной формы АГС, обусловленной дефицитом фермента 21-гидроксилазы (P450c21); распространенность этой формы в сотни раз превышает распространенность других форм АГС и в среднем в мире составляет 1 на 14 000 новорожденных. В Ставропольском крае скрининг на АГ проводится с 2006 г.

В таблице 2 представлены данные по неонатальному скринингу на АГС в Ставропольском крае за 2017–2021 г.г.

Табл. 2

Годы	Кол-во новор-х СК по данным РОССТАТА	Проведено тестов на ВГ вкл. ретест-е	Кол-во подтвержденной патологии	Отказ от 5НЗ (первично)	Отказ от ретеста на ВГ	Взято на учет ВГ по скринингу
2017	32253	32584	4	7	1	4
2018	30670	31672	6	28	0	4
2019	27974	28132	3	29	2	3
2020	27394	26685	0	33	2	0
2021	26987	26912	3	36	4	3
Итого:	145278	145985	16	133	9	16

По результатам неонатального скрининга за 2017–2021 г.г. определена частота АГС на территории Ставропольского края — в среднем 1:9080 новорожденных.

Выводы

Результаты неонатального скрининга, организация его лабораторного этапа на ВГ и АГС подтвердили его высокую эффективность в ранней диагностике заболевания.

На ранних этапах проведения неонатального скрининга в Ставропольском крае момент постановки диагноза и старта лечения занимал до 2–3 недель. В настоящее время данный срок сократился от нескольких дней до недели, что позволяет своевременно начать специфическую терапию, предотвратить неблагоприятные исходы, сохранив хорошее качество жизни и полную социальную адаптацию пациента и его семьи.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-69>

Случай врожденной дисфункции коры надпочечников — проблемы определения пола при рождении

^{1,2}Филимонова А.Ю., ²Вязкова Е.Н., ^{1,3}Якубовский Г.И., ⁴Привалова Е.Г., ²Швецова А.О.

¹ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, Россия

²ГБУ РО «ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой», г. Рязань, Россия

³ГБУ РО «ОКПЦ», г. Рязань, Россия

⁴ГБУ РО «Городская детская поликлиника №1», г. Рязань, Россия

Введение

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) (адреногенитальный синдром (АГС), врожденная надпочечниковая гиперплазия) — обусловлена нарушением синтеза кортизона и гидрокортизона в коре надпочечников, повышением адренокортикотропного гормона гипофизом. В 95 % случаев ВДКН является результатом дефицита фермента 21-гидроксилазы. Ген CYP21, кодирующий фермент 21-гидроксилазу, локализован на коротком плече 6-й хромосомы. В результате дефекта выработки 21-гидроксилазы снижается синтез кортизола, что по механизму обратной связи стимулирует выработку АКТГ в гипофизе. Это приводит к гиперплазии коры надпочечников, где усиленно продуцируются те гормоны, синтез которых не нарушен — преимущественно андрогены. Образуется много промежуточных продуктов синтеза кортизола, например 17ОН-прогестерон (17-ОНП), оказывающий натрийуретическое действие. Синтез кортизола и альдостерона остается низким. Данные изменения приводят к нарушению обмена

электролитов — усиленному выведению натрия, хлоридов, гиперкалиемии. Выделяют классическую: вирильную и сольтеряющую, и неклассическую формы ВДКН. Тяжелое состояние пациентов чаще отмечается у лиц с сольтеряющей формой. Своевременная диагностика и лечение позволяют обеспечить пациентам с ВДКН улучшение качества жизни и социальную адаптацию.

Описание случая

Ребенок родился от 4 беременности (1 беременность — мальчик 18 лет здоров, 2 беременность ме-даборт, 3 беременность неразвивающаяся), протекавшей с угрозой прерывания в 12 недель, стационарное лечение, 20 недель истмикоцервикальная недостаточность, с 26 недель гестационный сахарный диабет. Наследственность — у мамы диффузный нетоксический зоб. Роды 2, самопроизвольные на 38 неделе, рост при рождении 52 см, вес — 3170 гр, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. При рождении в перинатальном центре у ребенка зафиксирована гипоспадия, крипторхизм. В первые сутки отмечался сниженный уровень гликемии, в связи с чем на 3 сутки переведен в ОПНД областной детской клинической больницы, где при поступлении отмечалось неправильное строение наружных половых органов — гипертрофия кавернозных тел, общее мочеполовое отверстие узкое, мошонка недоразвита, тестикулы не определяются, электролиты крови: калий — 5,4 ммоль/л, натрий — 136,9 ммоль/л, при проведении УЗИ органов мошонки подозрение на наличие яичек, УЗИ органов малого таза — определяется матка, яичники четко не лоцируются. Заподозрен диагноз врожденной дисфункции коры надпочечников, проведена беседа с родителями о необходимости воздержаться с регистрацией ребенка до получения результатов неонатального скрининга и кариотипа, однако ребенок был зарегистрирован в мужском поле. С учетом полученных результатов неонатального скрининга: 17-ОН прогестерон — 80 нг/мл, в сыворотке крови — 69 нг/мл, с показателями уровня калия — 6,9–5,2 ммоль/л и натрия — 132,0–123,4 ммоль/л, а также результатов мультистероидного анализа (17-ОН прогестерон — 73,5 нмоль/л, 21-дезоксикортизол — 65,4 нмоль/л, андростендион — 7,36 нмоль/л, кортизол — 13 нмоль/л, альдостерон — 27,0 пмоль/л), проведенного в ФГБУ НМИЦ Эндокринологии после телемедицинской консультации, установленного кариотипа 46XX, с последующим подтверждением при проведении молекулярно-генетического исследования методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) с ДНК зондами на хромосомы X и анализом интерфазных ядер и метафазных пластин — обнаружены два сигнала хромосомы X. SRY- зона и маркеры хромосомы Y не выявлены — был выставлен диагноз врожденной дисфункции коры надпочечников, сольтеряющая форма и инициирована заместительная гормональная терапия: гидрокортизон

(кортеф) — 15 мг/м² и флудокортисон (кортинефф) — 0,1 мг/сут. С учетом женского кариотипа рекомендовано произвести смену регистрации пола и воспитание ребенка в женском поле. Для дальнейшего определения тактики ведения пациентки направлена в ФГБУ НМИЦ Эндокринологии. По результатам генетического исследования в гене CYP21A2 не выявлены патогенные мутации, проводится полное секвенирование панели «Нарушение формирования пола». При контрольном УЗИ органов малого таза лоцируются матка и яичники (мультифолликулярного строения правый и с кистой в левом яичнике), в паховых каналах гонады не определяются. В дальнейшем планируется хирургическое лечение — феминизирующая пластика.

Заключение

Данный клинический случай врожденной дисфункции коры надпочечников сольтерющей формы у девочки с вирилизацией наружных половых органов позволяет продемонстрировать возможности комплексного подхода в диагностике данной патологии в сочетании неонатального скрининга, тандемной масс-спектрометрии и молекулярно-генетического анализа для подтверждения диагноза и определения формы заболевания.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-70>

История неонатального скрининга в Рязанской области

^{1,2}Филимонова А.Ю., ^{1,3}Якубовский Г.И.,
¹Белых Н.А.

¹ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, Россия

²ГБУ РО «ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой», г. Рязань, Россия

³ГБУ РО «ОКПЦ», г. Рязань, Россия

Массовый неонатальный скрининг в Рязанской области проводится с 1996 года, в тот период лабораторные исследования проводились в Центре неонатального скрининга при психоневрологической клинической больнице №6 г. Москва. В 2007 году в Рязани организована лаборатория неонатального скрининга при областном консультативно-диагностическом центре для детей, а в настоящее время располагается в медико-генетической консультации ГБУ РО «Областной клинический перинатальный центр».

Табл. Неонатальный скрининг в Рязанской области 1996–2021 гг.

Год	Всего обследовано	Выявлено ФКУ	Выявлено ВГ	Выявлено АГ	Выявлено муковис.	Выявлено галактоземия
1996	9196	3				
1997	8815		4			
1998	9306	1	1			
1999	8566	2	1			
2000	8516					
2001	8988	3	1			
2002	9514	1				
2003	10054	2	1			
2004	10074	2				
2005	9992	4	2			
2006	10049	4	3			
2007	10796 (ФКУ и ВГ), остальные 3690	3	1			
2008	11430	3	4	2	1	1
2009	11544	1	4	2		1
2010	11740	3	2		2	1
2011	11346	1	4		1	
2012	12404	3	2	2	1	
2013	12355	3	6		2	
2014	12482	1	2			
2015	12579	3	4	2	1	
2016	12608	2	3	1	3	
2017	10998	1	2	2	1	
2018	9935	1	2	1	2	
2019	8974	3	2	1		
2020	8476	1	1			1
2021	7835	1	3	3		
Всего	280002	52	55	15	14	4

В медико-генетической консультации осуществляется определение частых мутаций в гене PАН (фенилкетонурия) и CFTR (муковисцидоз). С целью подтверждения диагноза (второй этап скрининга) используются молекулярно-генетические методы исследования, которые проводятся на базе МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова г. Москва. С 2014 года молекулярно-генетические исследования проводятся так же в рамках программы «Альфа-Эндо».

При врожденной дисфункции коры надпочечников (АГС) с целью определения генетического пола ребенка используются цитогенетические методы диагностики, проводимые в цитогенетической лаборатории медико-генетической консультации. Наряду с классическим цитогенетическим анализом используется флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH — метод).

Частота фенилкетонурии в Рязанской области по данным неонатального скрининга составила 1:5385; врожденного гипотиреоза 1:5091; адреногенитального синдрома (ВДКН) 1:10560; муковисцидоза 1:11314; галактоземии 1:39599.

Проведение неонатального скрининга позволяет выявить наиболее распространенные генетические заболевания, которые представляют угрозу для жизни и здоровья ребенка и дает возможность врачам своевременно начать лечение и избежать тяжелых осложнений.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-71>

Клинический случай синдрома Паллистера-Холла

Хабибуллина Д.А., Новокрещенных Е.Э.,
Колодкина А.А.

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

Введение

Синдром Паллистера-Холла (СПХ) представляет собой редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующийся полидактилией или олигодактилией, пороками развития надгортанника, висцеральными аномалиями, гипоталамической гамартомой. Наиболее частой эндокринной патологией является центральное преждевременное половое созревание. Несмотря на то, что гипопитуитаризм, дефицит гормона роста и аномалии половых органов также описаны при СПХ, остается неясным, являются ли они вторичными по отношению к гамартме или представляют собой самостоятельные проявления гипоталамо-гипофизарной дисфункции. СПХ характеризуется значительной вариабельностью выраженности клинических симптомов. В 1997 г. Kang и соавт. идентифицировали у пациентов с синдромом

Паллистера-Холла патологические изменения в гетерозиготном состоянии в гене GLI3 (OMIM no. 165240), установив, таким образом, молекулярно-генетическую основу заболевания. Ген локализован на коротком плече 7 хромосомы (7p14.1) и состоит из 15 экзонов.

Описание клинического случая

Пациент С., 3 года 7 месяцев, поступил в детское отделение ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами прогрессирующее половое созревание и ускорение темпов роста с первого года жизни, задержку речевого развития. Из анамнеза известно, что в связи с клиникой дыхательной недостаточности с первых суток жизни, диагностирован порок развития гортани и бронхиального дерева справа, что потребовало установки трахеостомы с последующим проведением нескольких этапов пластики надгортанника и гортани. Учитывая трудности с кормлением и необходимость в длительном зондовом питании, ребенку проведена фундопликация, наложение гастростомы.

В возрасте 9 месяцев, после выписки из хирургического стационара, получены положительные результаты скрининга на муковисцидоз. Подтвержден молекулярно-генетически: в гене CFTR (NM 000492.4) выявлено 2 гетерозиготных варианта. Также при обследовании выявлена гипоплазия правой почки, гипоплазия желчного пузыря, олигодактилия обеих кистей, синдактилия 1 и 2 пальцев обеих стоп.

По результатам проведенного обследования у ребенка выявлено ускорение роста (SDS роста: +2,47), половое развитие (Таннер 3, яички по 12–15 ml), пубертатный выброс ЛГ на пробе с аналогом ГнРГ (ЛГ мах через 60 мин — 25 Ед/л) и значительное опережение костного возраста (КВ на 8,5 лет по атласу TW-20). МРТ головного мозга: выявлена гамартома гипоталамуса ретроселлярной локализации 20×16×19 мм.

Учитывая наличие не характерных для муковисцидоза пороков развития гортани, почек, в сочетании с олигодактилией и гамартмой гипоталамуса у ребенка был заподозрен СПХ. Проведено молекулярно-генетическое исследование: в гене GLI3 выявлен гетерозиготный вариант с.3454G>T:р.Е1152Х.

Заключение

Мутации, ассоциированные с СПХ, приводят к формированию усеченного белка-репрессора, играющего важную роль в эмбриональном развитии. Основные диагностические критерии СПХ: гипоталамическая гамартома (прогонобластома), олиго- или полидактилия, пороки развития надгортанника, часто встречаются также неперфорированный анус, агенезия, дисплазия или отсутствие почки, врожденные пороки сердца, гипопитуитаризм, гипоспадия (отсутствие дистальной части мочеиспускательного канала у мальчиков или дефект задней стенки мочеиспускательного канала у девочек), задержка психического развития.



Учитывая аутосомно-доминантный характер наследования, наличие патогенного варианта GLI3 в сочетании с одним из диагностических критериев рекомендовано считать достаточным для подтверждения синдрома Паллистера-Холла, что позволяет поставить диагноз пациентам парциальной формой патологии.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-72>

Редкий вариант врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие гомозиготной мутации в гене STAR

Холмогорова Л.В., Дик О.Г., Бахаева О.С.,
Охремчук Л.В.

ГБУЗ ИГОДКБ, г. Иркутск, Россия

Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром, врожденная надпочечниковая гиперплазия) — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников [1,2]. В настоящее время описано 7 форм врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), среди которых выделяют липоидную гиперплазию коры надпочечников, или ВДКН, обусловленную дефектом транспортного белка StAR (steroidogenic acute response protein, регулятор быстрого ответа стероидогенеза на стресс). Белок StAR играет ключевую роль в инициации стероидогенеза, регулируя поступление холестерина с наружной мембраны митохондрии на внутреннюю мембрану, где располагается комплекс энзимов, непосредственно участвующих в биосинтезе стероидных гормонов из холестерина [3]. Мутации в гене STAR приводят к развитию липоидной гиперплазии коры надпочечников, характеризующейся нарушением синтеза всех групп надпочечниковых стероидных гормонов, включая половые, что обуславливает развитие первичной надпочечниковой недостаточности в сочетании с первичным гипогонадизмом у пациентов с кариотипом 46XX и нарушением формирования пола у пациентов с кариотипом 46XY [4].

Мы приводим клинический случай сочетания хронической надпочечниковой недостаточности с нарушением формирования пола 46XY, обусловленный гомозиготной мутацией в гене STAR.

Описание случая

Девочка Т. 4 года 4 месяца.

Из анамнеза: родилась в близкородственном браке от 6 беременности, 5 родов. Беременность проте-

кала с токсокозом. Роды в 40 недель, самостоятельные. Масса тела при рождении 3200 г, длина тела 51 см. Закричала сразу. Неонатальный скрининг на 17-ОН прогестерон отрицательный. Из родильного дома выписана на 3-е сутки. В возрасте 2-х месяцев состояние ребенка резко ухудшилось: нарастала вялость, сонливость, снижение аппетита, быстро уставала при кормлении. В возрасте 3-х месяцев состояние девочки продолжало прогрессивно ухудшаться: отказывалась от еды, были срыгивания, эпизоды жидкого стула. Пациентка была госпитализирована в Ивано-Матренинскую детскую клиническую больницу города Иркутска, где находилась в отделении анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии. Состояние ребенка оценивалось, как тяжелое, тяжесть обусловлена была токсико-эксикозом, электролитными нарушениями (гипонатриемия, гиперкалиемия). При обследовании: уровень АКГГ 1250 пг/мл (норма до 45 пг/мл), кортизол 20,14–15,36 нмоль/л, 17-ОН прогестерон — норма, тестостерон — норма. Установлен диагноз: Хроническая надпочечниковая недостаточность первичная, назначена терапия глюко- и минералокортикоидами в постоянном режиме. На фоне стероидной терапии состояние ребенка улучшилось, отмечалась прибавка в массе тела, исчезли электролитные нарушения. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии. В возрасте 1 года девочке было проведено молекулярно-генетическое исследование в ФГБУ ЭНЦ. В гене STAR выявлена гомозиготная мутация с.545GA:p.R182H. Кариотип: 46XY, ген SRY. При УЗИ органов малого таза: матка и яичники не определяются, в паховых каналах с двух сторон определяются яички, правое 18*8*9 мм, левое 15*7*8 мм, наружные гениталии по женскому типу.

Диагноз клинический: Врожденная дисфункция коры надпочечников, дефект STAR-протеина. Нарушение формирования пола 46XY. Рекомендована орхектомия в плановом порядке.

Обследование пациентки в возрасте 4 года 4 месяца перед проведением плановой орхектомии.

Масса тела — 21 кг. Рост — 115,5 см. ИМТ — 15,9. Кожа и слизистые умеренной влажности, бледные. Наружные гениталии по женскому типу. Расположение отверстия девственной плевы, наружного отверстия уретры типичные для женского строения гениталий.

Гормональный профиль:

Название	Результат	Референтные значения
Кортизол	0	47,8–600 нмоль/л
Тестостерон	0,025	0–2,15 нмоль/л
17-он прогестерон	0,4	0,1–2,7 нмоль/л
Эстрадиол	5,0	22,0–99,1 пг/мл
Лютеинизирующий гормон	3,46	0–0,27 IU/l
Пролактин	12,58	1,6–13,1 нмоль/л
ФСГ	12,04	0,22–7,52 mIU/ml

ЭКГ: Синусовая тахикардия, с ЧСС 122–140 уд. в минуту, аритмия дыхательная. ЭОС — вертикальное положение. Косвенные признаки усиления электрических потенциалов миокарда левого желудочка. СРРЖ. Особенности: з. RV2≥RV3; з. SV3-SV4>N.

УЗИ надпочечников: в их проекции гиперплазии и дополнительных образований не выявлено.

УЗИ яичек и паховых каналов: яички расположены в паховых каналах, овальной формы, нормальной эхогенности, однородной структуры. При ЦДК кровотоков в паренхиме яичек обычный. Объем правого 1,5 см³. Объем левого 1,1 см³. Паховые каналы не расширены на всем протяжении. Заключение: Яички в паховых каналах.

УЗИ органов малого таза трансабдоминально: матка: убедительно матка обычного строения не регистрируется, в проекции матки тяж длиной 2,3 см, шириной 0,7 см, передне-задний размер ≈0,45 см. Яичники убедительно не дифференцируются.

Рентгенография кистей в прямой проекции: «Костный возраст» соответствует 2–2,5 годам (паспортный возраст 4 года).

Консультация онколога: В связи с высоким риском малигнизации расположенных в паховых каналах яичек, необходимо проведение орхэктомии в плановом порядке.

Ребенок планировался на перевод в хирургическое отделение на плановую орхектомию, поэтому начата предоперационная подготовка, увеличена доза гормонов глюко- и минералокортикоидов в 2 раза.

Проведена операция орхектомия.

Выводы

Данная форма ВДКН является редко встречающейся. Сложности представляет диагностика, так как отсутствует повышение 17-ОН прогестерона при проведении неонатального скрининга, а также нет вирилизации гениталий у ребенка при рождении, которая могла бы указать на возможные нарушения формирования пола.

Данный ферментативный дефект STAR протеина можно выявить только с помощью молекулярно-генетического анализа. Поэтому для данной категории пациентов этот метод бесценен.

1. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. — М.: Практика, 2014. — 442 с.

2. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020.

3. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков / Под редакцией проф. Н.П.Шабалова. — Москва. Мед-пресс ин-форм, 2018.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-73>

Структура и распространенность патологии щитовидной железы у детей с избыточной массой тела и ожирением

Чубаров Т.В., Жданова О.А., Шаршова О.Г.,
Артющенко А.И.

ВДКБ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

Ожирение является одной из наиболее важных проблем современного мира, распространенность избыточной массы тела и ожирения за последние десятилетия увеличилась почти в 1,5–2 раза [1]. Ожирение у детей и подростков повышает риск раннего формирования болезней сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, нарушенный углеводного и липидного обмена. Связь между тиреоидными гормонами и факторами, секретируемыми жировой тканью, является двусторонней: как жировая ткань может влиять на тиреостат, так и гипотиреоз может влиять на уровень массы тела [2]. Воронежская область является эндемичным районом по дефициту йода, что в совокупности с вышеуказанными данными объясняет необходимость изучения распространенности тиреоидной патологии среди детей и подростков с избытком массы тела и ожирением [3].

Методы исследования: Ретроспективный анализ историй болезни 106 пациентов с избытком массы тела и ожирением, находившихся на госпитализации в эндокринологическом отделении в 2019–2020 г.

Результаты и выводы: В исследование были включены 61 мальчик (57,5%) и 45 девочек (42,5%). С ожирением 1 степени наблюдалось 15 детей (14%), 2 степени — 39 детей (36,8%), 3 степени — 31 ребенок (29,2%), с морбидным ожирением — 14 человек (13,2%), с избытком массы тела — 7 детей (6,8%). Патология щитовидной железы выявлена у 46 детей (43,4%), наследственную отягощенность, связанную с болезнями щитовидной железы, имели 7 человек (15,2%). Среди детей с 1 степенью ожирения патология щитовидной железы выявлена у 7 человек (46,6%), диффузный нетоксический зоб встречался у 5 (33,3%) пациентов, у 1 ребенка (6,6%) — субклинический гипотиреоз, у 1 (6,6%) — аутоиммунный тиреоидит; среди детей со 2 степенью ожирения патология щитовидной железы выявлена у 22 детей (56,4%), при том у 13 детей (33,3%) был установлен диагноз диффузный нетоксический зоб, у 6 детей (15,4%) — субклинический гипотиреоз, у 3 (7,7%) — клинический гипотиреоз; среди пациентов с 3 степенью



Диагностика «скрытого» ожирения у детей с использованием биоимпедансного анализа

Чубаров Т.В., Настаушева Т.Л., Жданова О.А.,
Шаршова О.Г., Патрицкая М.В.

ВГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, г.
Воронеж, Россия

Актуальность

В последнее время отмечается неуклонный рост ожирения у детей. Формирование этого заболевания часто начинается в раннем детском возрасте [1]. Основными причинами данной патологии являются несбалансированное питание, отсутствие физической активности, семейные и социально-экономические особенности [2, 3]. Выявление особенностей компонентного состава при избыточной массе тела методом биоимпедансного анализа позволит повысить эффективность мероприятий, направленных на предупреждение развития данного заболевания.

Цель исследования

Оценить компонентный состав тела у детей с избыточной массой для ранней диагностики «скрытого» ожирения.

Материалы и методы

Данные получены в результате ретроспективного анализа историй болезни 40 пациентов, находившихся на лечении в эндокринологическом и кардиологическом отделениях Воронежской детской клинической больницы ВГМУ им. Н.Н. Бурденко с 2020 по 2021 гг. Медиана возраста пациентов — 14 лет (8; 16 лет). Мальчиков — 32 человека (80%), девочек — 8 (20%). У всех детей диагностирован избыток массы тела (SDS индекса массы тела (ИМТ) от +1,0 до +2,0). Всем детям, включенным в исследование, проводилась антропометрия, вычисление ИМТ, SDS ИМТ, биоимпедансный анализ состава тела.

Результаты

Проводя персонализированный биоимпедансный анализ отмечено, что у части пациентов (8 мальчиков, 20%) увеличение массы тела обусловлено тощей массой, при сохранении процента жировой массы в пределах допустимых значений. Несмотря на избыток массы тела по данным расчета ИМТ, эти пациенты не имели «скрытого» ожирения, у них исключался риск развития данного заболевания. Остальные 24 мальчика и 8 девочек имели повышенный ИМТ за счет преобладания жировой массы над тощей. Эти дети нуждаются в проведении профилактических мероприятий для предотвращения развития ожирения в более старшем возрасте.

ожирения патология щитовидной железы выявлена у 8 человек (25,8%): диффузный нетоксический зоб сформировался у 2 детей (6,5%), у 5 человек (16,1%) определялся субклинический гипотиреоз, у 1 ребенка (3,2%) — клинический гипотиреоз. Среди детей с морбидным ожирением патология щитовидной железы была обнаружена у 7 человек (50%), из них у 3 человек (21,5%) выявлен диффузный нетоксический зоб, у 4 (28,6%) — субклинический гипотиреоз. Среди детей с избытком массы тела патология щитовидной железы выявлена у 2 пациентов (28,6%): у 1 ребенка (14,3%) определялся диффузный нетоксический зоб, также у 1 ребенка (14,3%) — субклинический гипотиреоз. Гипотиреоз разной степени компенсации чаще являлся сопутствующим заболеванием у пациентов с ожирением 2 и 3 степени (40,9% и 75,0% соответственно) по сравнению с пациентами с ожирением 1 степени (14,5%), $p=0,058$.

Заключение. Выявленная высокая распространенность патологии щитовидной железы среди детей с ожирением и избытком массы тела, указывает на необходимость оценки тиреоидного статуса у данных пациентов. Учитывая полученные результаты, пациенты с ожирением 2 степени и выше находятся в группе риска по наличию патологии щитовидной железы. Помимо оценки степени увеличения щитовидной железы по данным ультразвуковой диагностики, необходимо исследовать ее функциональное состояние путем определения уровня тиреоидных гормонов для своевременной диагностики и назначения лечения.

Библиографический список

1. Zakharova S.M., Savelieva L.V., Fadeeva M.I. Ожирение и гипотиреоз. Ожирение и метаболизм. 2013;10(2):54-58. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4826>
2. Petunina N.A., Al'tshuler N.E., Rakova N.G., Trukhina L.V. Гормоны жировой ткани и функциональная активность щитовидной железы. Ожирение и метаболизм. 2010;7(4):8-11. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5081>
3. Петрова Т.Н. Оценка йодной недостаточности на территории Воронежской области / Т.Н. Петрова, А.А. Зуйкова, Г.М. Панюшкина // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. — 2010 — №1. — С.107-112.

Заключение

Раннее выявление «скрытого» ожирения у детей с избыточной массой тела поможет подобрать индивидуальный план эффективных методов профилактики на догоспитальном этапе, путем влияния на потенциально модифицируемые факторы риска (образ жизни, питание и пищевые привычки, физическая активность), что в дальнейшем уменьшит риск развития ожирения, замедление прогрессирования заболевания, формирование осложнений и повысит качество жизни детей.

Литература

1. Витебская А.В. Образ жизни детей и подростков с ожирением; результаты анкетирования пациентов и их родителей / А.В. Витебская, Е.А. Писарева, А.В. Попович // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т. 13, № 2. — С. 33–40.

2. Значение поведенческих детерминант в формировании избыточной массы тела и ожирения у подростков / Л.С. Намазова-Баранова, О.П. Ковтун, Е.В. Ануфриева, Е.С. Набойченко // Профилактическая медицина. — 2019. — Т. 22, № 4. — С. 2043–2048.

3. Роль наследственных, перинатальных и внешнесредовых факторов в формировании ожирения в детском возрасте / О.И. Красноперова, Е.Н. Смирнова, Н.Б. Мерзлова, В.И. Батурина // Детская больница. — 2013. - № 3. — С. 19–24.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-75>

Витамин-Д-зависимый рахит 1А типа у ребенка 4 лет

Шадрина А.В., Куликова К.С.

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

Актуальность

Витамин-Д-зависимый рахит 1А типа — это редкая наследственная форма рахита с аутосомно-рецессивным типом наследования, ассоциированная с дефектами в гене CYP27B1, кодирующим митохондриальную 1 α -гидроксилазу в почках, при котором нарушен синтез кальцитриола. Распространенность в популяции данного типа рахита на сегодняшний день неизвестна.

Клинический случай

Девочка Т. 4 лет поступила в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на низкий рост, стёртость зубной эмали и О-образную деформацию нижних конечностей. Из семейного анамнеза известно, что первый ребенок погиб в возрасте 4 лет (двухсторонняя пневмония), имел множественные переломы.

Из анамнеза известно, что в возрасте 1 года родители впервые обратили внимание на деформацию конечностей, в возрасте 1,5 лет появилась «утиная походка». Получала терапию витамином

Д в возрастной дозировке. С 2,5 лет девочка перестала ходить, резко снизился аппетит. В 3 года установлен диагноз витамин Д зависимый рахит (на основании гипокальциемии — 1,94 ммоль/л, гипофосфатемии — 0,74 ммоль/л, повышения уровня ЩФ — 1188 ед/л и ПТГ — 839 пг/мл на фоне высокого уровня 1,25 (ОН)Д — 111,1 нмоль/л). На рентгенограммах — подвывих тазобедренных суставов на фоне дисплазии, признаки рахита коленных суставов, голеностопных суставов, сколиоз 2–3 степени. Была назначена терапия рокальтролом 1 мг/сут, кальция карбонатом 500 мг/сут, с постепенным двухкратным увеличением. На фоне проводимой терапии была отмечена положительная динамика, девочка начала ходить и прибавлять в весе. Отмечалась нормализация уровня ЩФ до 256 ЕД/л, ионизированного кальция — 1,14 ммоль/л.

В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» проведена коррекция получаемой терапии (дозировка рокальтрола снижена до 1,75 мг/сут). По УЗИ признаков нефрокальциноза — нет. По данным рентгенографии костей верхних и нижних конечностей активность рахита умеренно выражена (индекс RSS 2 балла).

Было проведено молекулярно-генетическое исследование крови — выявлен дефект в гене CYP27B1 гомозиготный вариант с.403>T:p.Q135X; патогенный, что подтверждает диагноз «Витамин-Д-зависимый рахит 1А типа».

Лечение заболевания должно проводиться под строгим контролем уровней общего и ионизированного кальция, креатинина, мочевины, фосфора и ППГ (1 раз в 3 месяца). Оптимальный уровень ионизированного кальция в крови должен составлять 1,05 – 1,25 ммоль/л, уровень ППГ — 15–65 пг/мл.

Заключение

При своевременной постановке и лечении детей с витамин-Д-зависимым рахитом 1А типа возможна полная нормализация фосфорно-кальциевого обмена и редукция костных изменений. В ряде случаев отмечается спонтанная ремиссия заболевания и лечение может быть полностью прекращено.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-76>

Сочетанная эндокринная патология при синдроме МЕНМО

Шайдуллина М.Р.

ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия

Цель

Описание редкого моногенного заболевания, частью симптомокомплекса которого являются сочетанные эндокринопатии.



Синдром МЕНМО (OMIM: 300148; ORPHA: 85282; МКБ-10:Q 87.8) патология, как правило, проявляется задержкой интеллектуального развития (Mental retardation), эпилепсией (Epilepsy seizures), гипогонадизмом (Hypogonadism), микроцефалией (Microcephaly) и ожирением (Obesity). Причиной заболевания считаются мутации в гене EIF2S3, расположенном на коротком плече X-хромосомы (Xp22.11).

Клинический пример

Пациент 1 родился от I беременности, I родов путем кесарева сечения (показание — анатомически узкий таз), на сроке 40 недель. Масса при рождении 3300 грамм, длина тела 50 см, отсутствие яичек в мошонке на фоне ее гипоплазии, иктеричность бледность кожных покровов с выраженным мраморным рисунком микроцефалия, короткая шея, крупные низко посаженные уши. В роддоме со вторых суток жизни регистрируется гипогликемия 1,1–2,7 ммоль/л, сопровождающаяся судорожными пароксизмами. На основании оценки гормонального статуса (ТТГ — 3,7 мкМЕ/мл, Т4 свободный — 9,92 пмоль/л, ИПФР-1 — менее 15 нг/мл, СТГ при гликемии — 1,1 ммоль/л — 0,8 нг/мл) верифицирован вторичный гипотиреоз, назначена терапия левотироксином натрия, исключен гипокортицизм (Кортизол — 574,5 нмоль/л при гликемии — 1,1 ммоль/л), доказан ацетотический гиперинсулинемический характер нарушения углеводного обмена (инсулин — 6,45 мкЕд/мл, ацетонурия), начата терапия диазоксидом (прогликем) в дозе 10 мг на кг в сутки.

Ребенок консультирован генетиком, выполнены неонатальный скрининг (патологических значений маркеров заболеваний не выявлено), кариотипирование (Кариотип 46 XY), тандемная масс-спектрометрия (данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального б-окисления не выявлено), молекулярно-генетическое исследование на синдром Видемана-Беквита — типичных мутаций не обнаружено, тест на частые мутации в митохондриальной ДНК методом мультиплексной амплификации (MLPA) — мутации не обнаружены; секвенирование панели «Сахарный диабет — гиперинсулинизм» (27 генов) — патогенных, вероятно патогенных и вариантов неопределенной клинической значимости не обнаружено. Ребенок наблюдается неврологом с диагнозом: Последствия антенатального поражения центральной нервной системы в форме спастического тетрапареза, тяжелой степени. Микроцефалия. Фокальная эпилепсия. Фармакорезистентная форма. Атрофия зрительных нервов. Постоянно принимает комбинацию антиконвульсантов — препараты вальпроевой кислоты, ламотриджина. В настоящий момент мальчик имеет выраженный дефицит роста (SDS роста в 8 лет -7,9), SDS индекса массы тела (ИМТ) ребенка составляет +1,1 (ИМТ 17,6 кг/кв.м.).

Через 7 лет после рождения первого пациента в семье родной сестры его матери родился мальчик (беременность II, угроза прерывания в первом триместре, роды II на сроке 38 недель, вес 3300 г, длина тела 50 см) с задержкой внутриутробного развития, микроцефалией, врожденным пороком сердца (дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток), двусторонним крипторхизмом. В первые дни жизни выявлены признаки спастического тетрапареза, зарегистрирована гипогликемия до уровня неопределяемых значений. Ребенок кариотипирован (Кариотип 46 XY), проведенные неонатальный скрининг, тандемная масс-спектрометрия — без патологических отклонений. Полученные на фоне гликемии 0,63 ммоль/л лабораторные показатели (ТТГ — 10,6 мМЕ/л, Т4 свободный — 5,5 пмоль/л, СТГ — 0,09 нг/мл, ИПФР-1 — <15 нг/мл, Кортизол — 72,2 нмоль/л, Инсулин — 4,2 мМЕ/л) свидетельствовали о наличии у ребенка гипопитуитаризма (вторичных гипотиреоза, гипокортицизма, соматотропной недостаточности) и гиперинсулинизма. Коррекция дефицитов тироксина и кортизола, назначение диазоксидом (прогликема) не позволили достичь эугликемии без парентеральной дотации глюкозы, поэтому было принято решение о назначении соматропина в дозе 0,033 мг/кг в сутки, что позволило стабилизировать гликемию на фоне частого дробного питания. Проведено секвенирование панели «Гипопитуитаризм» (28 генов): выявлены гетерозиготные варианты rs61762493 и rs78866715 в цисположении NC_000017.10:g.[61996246C>T; 61996248A>G] (GRCh37) в 5'-нетранслируемой области гена GH1 (NM_000515.4) — варианты неопределенного значения.

Ребенок наблюдается неврологами с диагнозом: симптоматическая фокальная эпилепсия, последствия антенатального поражения головного мозга в форме микроцефального синдрома, спастического тетрапареза, задержки психомоторного развития, Атрофия зрительных нервов. Судорожный синдром у ребенка манифестировал в возрасте 3х месяцев на фоне контролируемой гликемии и в настоящий момент также требует применения комбинации антиконвульсантов (вальпроевая кислота, окскарбазепин, тапирамат). В настоящий момент имеет значительное отставание в длине тела от сверстников (SDS роста -8,44 в 18 месяцев) и недостаточность питания (ИМТ 13,3 кг/кв.м. SDS ИМТ -2,49).

В связи с рождением в семье второго мальчика родители первого ребенка повторно обратились к генетикам, было предположено наличие синдрома МЕНМО, в ходе анализа структуры мРНК (NM_001415.4) гена с 1-го по 12й экзон был обнаружен ранее не описанный вариант (NC_000023.10:g.24084162C>G(hg19), NM_001415.4 с.820 C>G (p.Leu274Val)) в гомизиготном положении.

Подобная замена обнаружена и у матери пациента. Верифицирован синдром МЕНМО.

Выводы

В связи с наличием эндокринной патологии в симптомокомплексе синдрома МЕНМО, эндокринолог должен быть членом медицинской команды, определяющей тактику ведения пациентов с данной патологией.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-77>

Неонатальный скрининг эндокринопатий в Республике Татарстан

^{1,2}Шайдуллина М.Р., ³Замалова А.Н.

¹ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ», г. Казань, Россия

²ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
г. Казань, Россия

³ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»

Цель

Анализ результатов реализации программы неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН) и врожденный гипотиреоз (ВГ) на территории Республики Татарстан (РТ).

Материалы и методы

Изучены результаты работы медико-генетической консультации Республиканской клинической больницы, отчеты педиатров и детских эндокринологов, данные регистра пациентов с ВДКН, первичная медицинская документация (истории болезни и амбулаторные карты пациентов).

Результаты

Первые результаты обследования новорожденных на врожденный гипотиреоз в Республике Татарстан были получены в 1996 году, с 2006 года в программу неонатального скрининга была включена ВДКН. Данный процесс на территории Республики регламентируется Приказом Министерства здравоохранения Республики Татарстан от 1 июня 2006 г. N 519. «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания в Республике Татарстан».

Доля охвата новорожденных процедурой скрининга в процессе внедрения программы увеличилась с 22,5% в 2006 г (на ВДКН) до 99,6% по обеим нозологиям к 2016 г, в 2021 г врожденные эндокринопатии исключены 97,9% рожденных на территории РТ детей. Проблематичным в этом отношении для Республики стал 2017 год, когда исследования были проведены менее чем 70% новорожденным, что привело к поздней диагностике ВГ у одного ребенка.

Диагностическая ценность скрининга (отношение числа верифицированных диагнозов к количеству патологических значений показателя,

определяемого в сухой капле крови) составила при ВДКН от 0,2% (2015 год, охват скринингом 99,2%) до 1,29% (2016 год, 99,6%), при ВГ от 3% (2012 год, охват скринингом 98,9%) до 28,8% (2018 год, 99,6%).

Как правило, ежегодно по результатам скрининга диагностировано от 1 до 5 случаев ВДКН, в 2016 г зарегистрировано 11 вновь выявленных больных. Заболеваемость (1:X, где X=A:B, A — число обследованных новорожденных за один календарный год, B — количество выявленных случаев патологии за тот же календарный год) в отношении ВДКН в разные годы составила 1:5032 (2016 г., охват скринингом 99,6%) до 1:56150 (2015 г., 99,2%). В среднем же заболеваемость ВДКН в 2006–2021 гг. в Республике Татарстан соответствовала показателю 1:14575, что заметно ниже среднего для Российской Федерации уровня 1:9500.

Данная характеристика для ВГ варьировала от 1:1770 (2018 год, охват скринингом 99,6%) до 1:7828 (2012 год, 98,9%), в среднем за 2006–2021 гг. — 1:2694. Показатель превышает аналогичный как для Приволжского федерального округа (1:3376), так и для Российской Федерации в целом (1 на 3617 новорожденных). Ежегодно неонатальный скрининг позволял диагностировать от 7 (2012 год) до 26 новых случаев ВГ (2018 год).

В настоящий момент численность популяции больных с ВДКН от 0 до 18 лет в Республике Татарстан составляет 51 человек, у 48 пациентов верифицирована сольтеряющая форма заболевания, у 3х — простая вирильная. Если в 2006 из пяти пациентов, рожденных с ВДКН, только одному патология была диагностирована по результатам скрининга, то в период с 2007 по 2021 гг все дети с верифицированным диагнозом прошли через данную процедуру и имели патологическое значение биохимического маркера, что свидетельствует о 100% чувствительности применяемого метода. С ВГ в Республике наблюдается 294 пациента детского и подросткового возраста.

Выводы

Программа неонатального скрининга является важным инструментом, обеспечивающим своевременные диагностику и старт терапии при таких значимых врожденных состояниях, как ВГ и ВДКН. Охват неонатальным скринингом в РТ в настоящий момент соответствует современным требованиям. Заболеваемость ВДКН в РТ по результатам скрининга составила 1:14575 новорожденных, ВГ — 1:2694.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-78>

Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Карачаево-Черкесской Республике

Шамсова Н.М.

РГБЛПУ «КЧ ЭД», к. Черкесск, Россия

Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз (ВГ) доказал свою эффективность как метод ранней диагностики заболевания, позволяющий своевременно начать терапию и предотвратить инвалидизацию. Оценка организации и эффективности неонатального скрининга на ВГ на региональном уровне является весьма актуальной, что определило цель исследования. Неонатальный скрининг в Карачаево-Черкесской Республике проводится с 1996 года. Одним из ожидаемых положительных медико-социальных эффектов от проведения неонатального скрининга на региональном уровне является отсутствие инвалидизирующих отклонений в состоянии здоровья детей. В рамках программы скрининга за период 2017–2021 года обследовано 22 264 новорожденных (100%), что позволяет рассчитывать своевременное выявление всех случаев заболевания. Установлены следующие показатели частоты гипотиреоза: транзиторный гипотиреоз — 2017г. — 1,2%; 2018г. — 1,2%; 2019г. — 0,4%; 2020г. — 1,3%; 2021г. — 2,3%; врожденный гипотиреоз- 2017г. — 0,02%; 2018г. — 0; 2019г. — 0,02%; 2020г. -0; 2021г. — 0. Средняя частота ретестов за период наблюдений составила 1,2%, причем в структуре ретестов более 90% составляли случаи умеренной гипертиротропинемии с уровнем гормона до 50 мкМЕ/мл. У подавляющего большинства обследованных новорожденных содержание ТТГ было ниже 20 мкМЕ/мл.

Как видно из таблицы роста заболеваемости врожденным гипотиреозом за последние 2 года нет.

Годы	Количество новорожденных в КЧР по данным РОССТАТА	Количество тестов на ВГ	Количество ретестов на ВГ	Выявлено больных
2017	4664	4671	57	1
2018	4608	4652	58	—
2019	4486	4457	17	1
2020	4610	4633	64	—
2021	3896	3312	93	—

Организация неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Карачаево-Черкесской

Республике позволило добиться высокого процента обследования новорожденных, охвата ретестом, сокращение сроков обследования и своевременное начало лечения пациентов.

Выводы

1. Преимуществом выполнения лабораторного этапа неонатального скрининга на региональном уровне является улучшение оперативной связи и взаимной координации действий родовспомогательных, педиатрических лечебно-профилактических учреждений и медико-генетической службы.

2. Организация лабораторного этапа неонатального скрининга позволила добиться высокого процента обследования новорожденных (100%), улучшения выявляемости врожденного гипотиреоза, уменьшения сроков обследования и раннее начало заместительной терапии.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-79>

Результаты неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников в Карачаево-Черкесской Республике

Шамсова Н.М.

РГБЛПУ «КЧ ЭД», к. Черкесск, Россия

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, развитие которых связано с нарушением секреции кортикостероидов, вследствие врожденного дефекта ферментов, ответственных за биосинтез этих гормонов.

Поздняя диагностика, несвоевременная и некорректная терапия ВДКН приводят к тяжелым последствиям: гибели ребенка от сольтеряющих кризов, ошибке в выборе половой принадлежности при выраженной вирилизации наружных гениталий у девочки, нарушением роста и полового созревания, бесплодию.

Годы	Количество новорожденных КЧР по данным РОССТАТА	Проведено тестов на ВДКН	Проведено ретестов на ВДКН	Взято на учет ВДКН по скринингу
2017	4664	4671	60	—
2018	4608	4652	92	—
2019	4486	4457	81	1
2020	4610	4633	89	2
2021	3896	3312	139	1
Итого:	22264	21725	461	4

Массовое обследование новорожденных на ВДКН проводится с 2006 года. За 5 лет обследовано 22 064 новорожденных. Анализ результатов неонатального скрининга на ВДКН за 5 лет показал, что 461 ребенок (2 %) новорожденных нуждались в повторном обследовании (ретесте) в связи с повышенным уровнем 17-ОНР. Частота ретестов за период наблюдений составила: 2017 г. — 1,3 %; 2018 г. — 1,9 %; 2019 г. 1,8 %; 2020 г. — 1,9 %; 2021 г. — 4,2 %.

Выводы

По результатам неонатального скрининга определена частота ВДКН: 2019 г. — 1:4486; 2020 г. — 1:2305; 2021 г. — 1:3896. Отклонения 17-ОНР выявлены: 2017 г. — 1,2 %; 2018 г. -1,9 %; 2019 г. — 1,8 %; 2020 г. — 1,9 %; 2021 г. — 3,5 % у обследованных детей. Введение неонатального скрининга на ВДКН позволяет спасти детей от гибели, сольтеряющих кризов и правильно выбрать половую принадлежность при выраженной вирилизации наружных гениталий у девочек.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-80>

Распространенность врожденной дисфункции коры надпочечников в Дальневосточном федеральном округе

¹Шапкина Л.А., ²Чепурко Н.Г., ³Знаменская Т.Е.,
⁴Селезнева О.Д., ⁵Такаева Э.Э., ⁶Бочарникова Н.Н.,
⁷Белякова Т.Д., ⁸Егорова С.В., ⁹Никифорова М.Е.

¹ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России, г. Владивосток, Россия

²ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница», г. Благовещенск, Россия

³ГУЗ «Детский клинический медицинский центр», г. Чита, Россия

⁴ГБУЗ «Камчатская краевая детская больница», г. П-Камчатский, Россия

⁵ГБУЗ «Магаданская областная детская больница», г. Магадан, Россия

⁶ГБОУ «Краевая клиническая больница №2», г. Владивосток, Россия

⁷ГБУЗ «Областная детская больница», г. Южно-Сахалинск, Россия

⁸КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича», г. Хабаровск, Россия

⁹ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1», г. Якутск, Россия

Цель исследования

Сравнить заболеваемость ВДКН в Дальневосточном федеральном округе (ДФО).

Материалы и методы

Проведена оценка общей заболеваемости ВДКН с использованием региональных регистров, включенных в ДФО.

Результаты

Площадь Дальнего Востока России составляет 6 952 555 км², что составляет 40,6 % площади всей страны (крупнейший по размерам территории федеральный округ), включает 11 регионов. Проведен анализ данных регистра по ВДКН в регионах, входящих в ДФО. Учитывая протяженность регионов, низкую плотность, в некоторых районах отсутствие или недоступность оказания специализированной помощи, что накладывает свой отпечаток на распространенность ВДКН в детском возрасте.

Проведен сравнительный анализ заболеваемости за 2018 и 2021 гг. (табл. 1)

Табл. 1. Распространенность ВДКН в ДФО

Субъект ДФО	Количество врожденным ВДКН на конец 2018 г. (абс.)	Количество врожденным ВДКН на конец 2021 г. (абс.)
Амурская область	8	11
Республика Бурятия	23	23
Еврейская автономная область	1	1
Забайкальский край	20	27
Камчатский край	10	10
Магаданская область	10	0
Приморский край	18	15
Саха Якутия	1	21
Сахалинская область	14	7
Хабаровский край	18	32
Чукотский автономный округ	0	0

Как видно из таблицы, у 40 % регионов отмечается рост ВДКН.

Табл. 2. Общая заболеваемость ВДКН в ДФО

Субъект ДФО	Количество врожденным ВДКН на конец 2018 г. (на 100 000 дет. нас.)	Количество врожденным ВДКН на конец 2021 г. (на 100 000 дет.нас.)
Амурская область	4,4	6,2
Республика Бурятия	8,7	7,5
Еврейская автономная область	2,6	2,6
Забайкальский край	7,4	10,2
Камчатский край	15,9	24,7
Магаданская область	30,7	0
Приморский край	4,6	4,0
Саха Якутия	0,4	12,4
Сахалинская область	5,3	6,9
Хабаровский край	6,3	11,5
Чукотский автономный округ	0	0

Мы провели расчет общей заболеваемости на 100000 детского населения (табл. 2).

По данным ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России общая заболеваемость в 2018 году в Российской Федерации составила 7,6 на 100 000 детского населения. В ДФО она в 2018 году была ниже Российских показателей (6,5 на 100 000 детского населения). Несмотря на низкую заболеваемость 40% регионов они превышали общий показатель по России. Анализируя данный показатель за 2021 год, мы выявили увеличение количества детей с ВДКН на 16% по сравнению с 2018г. Отмечается высокий рост заболеваемости в Забайкальском, Камчатском, Хабаровском краях, Саха (Якутия). Что связано

с улучшением диагностики ВДКН в данных регионах. Общая заболеваемость ВДКН в 2021 году выросла на 14% и составляет 8,5 случаев на 100 000 детского населения.

Выводы

Таким образом общая заболеваемость врожденной дисфункцией коры надпочечников имеет различные показатели в регионах ДФО, что связано со снижением как выявления, так и снижением детского населения (в среднем на 8% по сравнению с 2018г.). При этом заболеваемость в Дальневосточном федеральном округе заболеваемость составляет 1 случай на 12000 новорожденных, охват новорожденных неонатальным скринингом составляет 99,3%.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-81>

Распространенность врожденного гипотиреоза в Дальневосточном федеральном округе

¹Шапкина Л.А., ²Чепурко Н.Г., ³Знаменская Т.Е.,
⁴Селезнева О.Д., ⁵Такаева Э.Э., ⁶Бочарникова Н.Н.,
⁷Белякова Т.Д., ⁸Егорова С.В., ⁹Никифорова М.Е.

¹ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России, г. Владивосток, Россия

²ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница», г. Благовещенск, Россия

³ГУЗ «Детский клинический медицинский центр», г. Чита, Россия

⁴ГБУЗ «Камчатская краевая детская больница», г. П-Камчатский, Россия

⁵ГБУЗ «Магаданская областная детская больница», г. Магадан, Россия

⁶ГБОУ «Краевая клиническая больница №2», г. Владивосток, Россия

⁷ГБУЗ «Областная детская больница», г. Южно-Сахалинск, Россия

⁸КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича», г. Хабаровск, Россия

⁹ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1», г. Якутск, Россия

Врожденный гипотиреоз одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний щитовидной железы у детей. Частота врожденного гипотиреоза колеблется от 1 случая на 4000–5000 новорожденных в Европе. В России, по данным ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии» Минздрава России в среднем по стране заболеваемость врожденным гипотиреозом в 2018 году составляла 1 случай на 3352 новорожденных. Отмечались различия по заболеваемости по федеральным округам. Раннее выявление данной патологии сводят к минимуму нейropsychические отклонения. С введением скрининга на врожденный гипотиреоз (Приказ МЗ РФ № 316 от 31.12.1993) позволили рано выявлять и назначать адекватную терапию.

Цель исследования

Сравнить заболеваемость врожденным гипотиреозом в Дальневосточном федеральном округе (ДФО).

Материалы и методы

Проведена оценка общей заболеваемости врожденным гипотиреозом с использованием региональных регистров, включенных в ДФО.

Результаты

Площадь Дальнего Востока России составляет 6 952 555 км², что составляет 40,6% площади

Табл. 1. Распространенность врожденного гипотиреоза в ДФО

Субъект ДФО	Количество врожденным гипотиреозом на конец 2018 г. (абс.)	Количество врожденным гипотиреозом на конец 2021 г. (абс.)
Амурская область	16	11
Республика Бурятия	81	80
Еврейская автономная область	9	6
Забайкальский край	56	48
Камчатский край	8	11
Магаданская область	7	3
Приморский край	80	62
Саха Якутия	22	11
Сахалинская область	13	29
Хабаровский край	23	30
Чукотский автономный округ	0	0

Табл. 2. Общая заболеваемость врожденного гипотиреоза в ДФО

Субъект ДФО	Количество врожденным гипотиреозом на конец 2018 г. (на 100 000 дет. нас.)	Количество врожденным гипотиреозом на конец 2021 г. (на 100 000 дет. нас.)
Амурская область	12,8	6,2
Республика Бурятия	30,5	28,2
Еврейская автономная область	24,1	16,0
Забайкальский край	20,4	18,1
Камчатский край	12,7	27,2
Магаданская область	21,5	10,9
Приморский край	20,3	15,7
Саха Якутия	8,3	15,7
Сахалинская область	12,4	28,8
Хабаровский край	8,1	6,5
Чукотский автономный округ	0	0

всей страны (крупнейший по размерам территории федеральный округ), включает 11 регионов. Проведен анализ данных регистра по гипотиреозу в регионах, входящих в ДФО. Учитывая протяженность регионов, низкую плотность, в некоторых районах отсутствие или недоступность оказания специализированной помощи, что накладывает свой отпечаток на распространенность заболеваний щитовидной железы в детском возрасте.

Проведен сравнительный анализ заболеваемости за 2018 и 2021 гг. (табл. 1)

Как видно из таблицы, наибольшая распространенность врожденного гипотиреоза отмечается в Сахалинской области и Хабаровском крае. В остальных регионах отмечается снижение, что связано со снижением рождаемости. Мы провели расчет общей заболеваемости на 100000 детского населения (табл. 2).

По данным ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России общая заболеваемость в 2018 году в Российской Федерации составила 17,5 на 100 000 детского населения. В ДФО она в 2018 году была ниже Российских

показателей (16,6 на 100 000 детского населения). Несмотря на низкую заболеваемость в 50% регионов они превышали общий показатель по России. Анализируя данный показатель за 2021 год, мы выявили достоверное снижение до 16,5 на 100 000 детского населения. Всего у 30% регионов общая заболеваемость превышала Российский показатель. Хотя в абсолютных показателях они не лидировали. Это республика Бурятия (там изначально было много выявлено таких детей и тенденция сохраняется), Камчатский край и Сахалинская область (возможно это связано со снижением детского населения в 1,5 раза).

Выводы

Таким образом общая заболеваемость врожденным гипотиреозом имеет гетерогенные показатели в различных регионах ДФО, что связано со снижением как выявления заболевания, так и снижения детского населения. При этом заболеваемость в Дальневосточном федеральном округе составляет 1 случай на 3395 новорожденных, охват новорожденных неонатальным скринингом составляет 99,3%.



<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-82>

Двойная эктопия щитовидной железы при врожденном гипотиреозе

^{1,2}Шрёдер Е.В., ¹Вагина Т.А., ¹Дегтярёв М.В.,
^{1,3}Писарева Е.А., ²Конюхова М.Б., ¹Щеглова О.С.,
¹Захарова С.М., ¹Дмитриева М.О., ¹Нагаева Е.В.,
¹Безлепкина О.Б.

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

²ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», г. Москва, Россия

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.

Сеченова Минздрава России, г. Москва, Россия

Введение

Наиболее частым вариантом дисгенезии щитовидной железы (ЩЖ) при врожденном гипотиреозе (ВГ) является эктопия. Её частота, по данным литературы, варьирует от 30 до 70% случаев, наиболее частая локализация — корень языка. Наличие двух эктопических очагов одновременно встречается достаточно редко (около 10% случаев всех дисгенезий ЩЖ).

Материалы и методы

Исследование ТТГ на этапе скрининга проводилось методом флуориметрического анализа, оценка гормонального профиля — ТТГ, св.Т4, тиреоглобулина (ТГ), выполнена методом хемилюминисцентного иммуноанализа. Ультразвуковая визуализация ЩЖ проводилась на аппарате УЗИ Voluson E8 с использованием линейного датчика 11L-D. Сцинтиграфия выполнена с помощью системы ОФЭКТ/КТ Discovery NM/CT 670 с применением ^{99m}Tc-пертехнетата. Обследования (УЗИ и сцинтиграфия) проведены на фоне отмены гормональной терапии в течение 14 дней или до ее начала.

Результаты

Приводим описание 3-х случаев ВГ, обусловленных двойной эктопией щитовидной железы.

Клинический случай 1

Мальчик, 4 лет, от беременности, наступившей в результате ЭКО, роды самостоятельные на сроке 37 недель. Неонатальный уровень ТТГ — 15,9 мЕд/л (норма до 9 мЕд/л). Терапию левотироксином натрия получает с 12-го дня жизни. Клинических признаков ВГ в неонатальном периоде не отмечалось. При обследовании в 4 года, по данным УЗИ, выявлена двойная эктопия ЩЖ — в корень языка (0,6×0,6×0,5 см, средней эхогенности, однородной структуры) и подъязычную область (0,8×0,5×0,6 см, пониженной эхогенности, однородной структуры). Полученные данные подтверждены тиреосцинтиграфией; индекс захвата технеция 0,4% (0,8–1,7%). Уровень ТГ составил 49,35 нг/мл (3,5–77). Потребность в левотироксине натрия — 3,3 мкг/кг/сутки.

Клинический случай 2

Девочка, 7 лет, родилась в срок. Впервые обследована по поводу объемного образования в области шеи в 7 лет. Проведено МРТ мягкий тканей шеи с контрастным усилением, выявлены два дополнительных гиперваскулярных солидных образования — корне языка и шейно-подбородочной области. По данным УЗИ выявлена двойная эктопия тиреоидной ткани: в подъязычной области по срединной линии (2,2×2,0×1,8 см, с четкими контурами, средней эхогенности, с множественными мелкими анэхогенными зонами с умеренной васкуляризацией при ЦДК) и в корне языка (1,1×0,9×0,6 см, с четкими контурами, средней эхогенности, гетерогенной структуры с невыраженной васкуляризацией при ЦДК). Также выявлена брахиогенная киста шеи слева (диаметр до 0,5 см). Результаты подтверждены тиреосцинтиграфией: выявлены признаки функционирующей тиреоидной ткани (индекс захвата технеция 1,8%). В гормональном профиле отмечался субклинический гипотиреоз (ТТГ — 7,9–12,7 мМЕ/л), уровень ТГ — 188,1 нг/мл (3,5–77). Назначена терапия левотироксином натрия в дозе 1,25 мкг/кг/сут.

Клинический случай 3

Девочка, 15 лет, от беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания и токсикоза в первой половине, родилась в срок. Неонатальный уровень ТТГ — нормальный. Ранее развитие без особенностей. В 7 лет обратили внимание на округлое образование в области шеи, по данным УЗИ выявлена тиреоидная ткань 1,4×0,9×0,8 см в области перстневидного хряща справа — подъязычная эктопия; в гормональном профиле — эутиреоз, в возрасте 10 лет, начата терапия левотироксином в связи с субклиническим гипотиреозом. В возрасте 15 лет при повторном УЗИ ЩЖ выявлена двойная эктопия тиреоидной ткани: в подъязычной области справа (1,8×1,4×1,5 см, с четкими контурами, пониженной эхогенности, однородной структуры) и по средней линии в проекции основания корня языка (1,4×1,3×1,1 см, средней эхогенности, однородной структуры). Проведена тиреосцинтиграфия: подтверждено наличие тиреоидной ткани в подъязычной области и в корне языка (индекс захвата технеция 0,4%); уровень ТГ — 58,7 нг/мл (3,5–77). Потребность в левотироксине натрия составила 1,2 мкг/кг/сут.

Выводы

Двойная эктопия ЩЖ — достаточно редкая форма эктопии щитовидной железы. Из представленных случаев только у одного ребенка по результатам неонатального скрининга был выявлено незначительное повышение ТТГ, у двух других заболевание манифестировало после 7 лет. Визуализация тиреоидной ткани ультразвуковым методом в подъязычной области и в корне языка ограничена анатомическими особенностями строения мягких тканей шеи. Тиреосцинтиграфия позволила подтвердить наличие двойных эктопий во всех случаях.

<https://doi.org/10.14341/PMPE-2022-83>

Трудности диагностики эндогенного гиперкортицизма в детской практике

Янар Э.А., Карева М.А.

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

Введение

Синдром эндогенного гиперкортицизма (синдром Кушинга) – редкое мультисистемное заболевание, причиной которого является хроническая гиперпродукция кортизола. Начальные проявления хронического гиперкортицизма неспецифичны и медленно прогрессирующие, в связи с чем диагноз гиперкортицизма в большинстве случаев устанавливается через 1,5–2 года после появления первых клинических признаков заболевания.

Описание клинического случая 1

Появление первых клинических проявлений заболевания у пациентки отмечено в возрасте 8,5 лет, когда появились жалобы на прогрессирующую прибавку массы тела. Впервые консультирована эндокринологом в возрасте 9,5 лет, на момент осмотра отставания в росте зафиксировано не было, скорость роста не оценивалась (SDS роста 0,28, SDS ИМТ +2,3), рекомендована диетотерапия. Через 2 месяца в связи с острой болезненностью в области спины после прыжков (без падения), был выявлен компрессионный перелом грудного отдела позвоночника (Th6). В связи с ограничением физической нагрузки сохранялся прогрессирующий набор веса. При осмотре в возрасте 10,5 лет впервые отмечено появление единичных неглубоких стрий и перераспределение подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) по кушингоидному типу. На основании нарушенного ритма секреции АКТГ и кортизола (утром АКТГ — 25,7 пг/мл, кортизол — 721 нмоль/л, вечером АКТГ — 57 пг/мл, кортизол — 598 нмоль/л) повышения кортизола в суточном анализе мочи до 1900 нмоль/сут), отсутствии подавления кортизола на малой дексаметазоновой пробе и подавления уровня кортизола более чем на 50% от исходного на большой пробе с дексаметазоном, результатов МРТ головного мозга (аденома гипофиза) установлен диагноз: болезнь Иценко-Кушинга. В возрасте 10л 8мес проведено трансназальное трансфеноидальное удаление кортикотропиномы. Срок от начала заболевания до лечения составил более 2-х лет.

Описание клинического случая 2

Появление первых клинических проявлений заболевания у пациентки отмечено в возрасте 9 лет, когда появились жалобы на прогрессирующую прибавку массы тела, головные боли. Впервые обследована эндокринологом в возрасте 9,5 лет, на момент осмотра отставания в росте зафиксировано

не было, скорость роста не оценивалась (SDS роста -0,63, SDS ИМТ +2,4). По результатам обследования также выявлена гиперинсулинемия, инсулинорезистентность. Рекомендована диетотерапия, на фоне которой в течение 6 месяцев пациентка потеряла в весе 13 кг, однако появились жалобы на повышенное выпадение волос, остановку в росте. При повторном обследовании в возрасте 12,5 лет отмечена задержка роста (за 3 года прибавка в росте составила 1–1,5 см, SDS роста -3,3). При обследовании в ФГБУ НМИЦ эндокринологии по поводу задержки роста в возрасте 12л 8мес обращало на себя внимание перераспределение ПЖК по кушингоидному типу без избытка массы тела (SDS ИМТ 0,3). На основании нарушенного ритма секреции АКТГ и кортизола (утром — АКТГ 33,7 пг/мл, кортизол — 754 нмоль/л, вечером АКТГ — 60,4 пг/мл, кортизол — 785,8 нмоль/л, кортизол в суточном анализе мочи — 556 нмоль/сут), отсутствии подавления кортизола на малой дексаметазоновой пробе и подавления уровня кортизола более чем на 50% от исходного, результатов МРТ головного мозга (микроаденома гипофиза) установлен диагноз: болезнь Иценко-Кушинга. В возрасте 12л8мес проведено трансназальное трансфеноидальное удаление кортикотропиномы.

Срок от начала заболевания до лечения составил более 3,5 лет.

Описание клинического случая 3

Появление первых клинических проявлений заболевания у пациентки отмечено в возрасте 14 лет, когда появились жалобы на появление ярких глубоких стрий без прибавки массы тела, головные боли. С возраста 15 лет присоединились жалобы на нарушения менструального цикла по типу аменореи и выпадение волос, в связи с чем обследована гинекологом и выявлена НТГ, гиперинсулинемия и гиперпролактинемия (379,5 мкМЕ/мл при верхней границы нормы до 305). Назначена терапия метформином 1500 мг/сут и каберголином 0,5 мг/сут, эффекта от терапии не зафиксировано. Повторно консультирована гинекологом через 6 месяцев, к терапии добавлены препараты эстроген-гестагенов (фемостон). С возраста 15л8мес присоединились жалобы на постоянные болевые ощущения в спине, при обследовании выявлены компрессионные переломы тел позвонком Th12-L5 1 степени, а по результатам денситометрии выявлены признаки остеопении, что послужило причиной обращения к эндокринологу. Впервые обследована эндокринологом в возрасте 16 лет, на момент осмотра SDS роста -1,03, скорость роста 1 см за 2 года, обращало на себя внимание перераспределение ПЖК по кушингоидному типу без избытка массы тела (SDS ИМТ -0,15), багровые стрии. На основании нарушения суточного ритма секреция кортизола на фоне низкого уровня АКТГ (утром АКТГ — 1,25 пг/мл, кортизол — 817,3 нмоль/л, вечером АКТГ — 1 пг/мл,



кортизол — 752,8 нмоль/л), результатов КТ надпочечников (в левом надпочечнике в медиальной ножке визуализируется образование овальной формы, размерами 27×26×20 мм) установлен диагноз: АКТГ-независимого гиперкортицизма на фоне объемного образования левого надпочечника. В возрасте 16 лет проведена левосторонняя адреналэктомия.

Срок от начала заболевания до лечения составил более 2-х лет.

Вывод

Самым частым и отличающим гиперкортицизм в педиатрической практике клиническим проявлением заболевания является замедление темпов роста. Другим наиболее частым проявлением заболевания является прогрессирующая прибавка массы тела с перераспределением ПЖК по кушингоидному типу и появлению стрий. Реже встречаются такие осложнения гиперкортицизма,

как артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена и остеопения. Неспецифичность клинических проявлений эндогенного гиперкортицизма приводит к удлинению срока постановки диагноза и увеличения частоты развития осложнений хронического гиперкортицизма, что подчеркивает важность осведомленности смежных специалистов о клинических симптомах гиперкортицизма и необходимости направления пациентов к эндокринологу при их выявлении.

Ключевые слова

Эндогенный гиперкортицизм; болезнь Иценко-Кушинга; АКТГ-независимый гиперкортицизм; кортикотропинома; кортикостерома.

Авторы:

Янар Эда Альперовна; e-mail: edayanar@mail.ru; контактный телефон: 89032408561

Карева Мария Андреевна; e-mail: i_marusya@mail.ru; контактный телефон: 89857828073

Научное издание

Сборник тезисов конференции
по орфанным заболеваниям и детским эндокринным заболеваниям
с международным участием
«Персонализированный подход в детской эндокринологии»

Верстка О.В. Храмова

ООО «НЭИКОН ИСП»

Формат 60×90/8. Усл. печ. лист 11,78. Тираж 100 экз.
Отпечатано в ООО «Издательство «Триада»
170034, Россия, Тверь, пр-т Чайковского, 9, оф. 514



Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России

2022