

DOI: 10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-26-32

УДК 616.453-008.1-053.1 – (616-008.84:577.175.6)

## КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ДЕФИЦИТОМ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ

Римма Б. БАЗАРБЕКОВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0470-7594>,  
 Тамара У. ЭРМАХАНОВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1216-3408>,  
 Орал Ы. ОҢЛАСЫНОВА<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4980-1410>,  
 Аяулым А. АЛПАН<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0411-3390>,  
 Алуаш Н. САТЫБАЛДИНА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6280-6948>,  
 Ардак А. ОРАЗБАЙ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8219-6179>,  
 Малика Б. АХМЕРОВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0380-7972>,  
 Айкерім И. СЛАМОВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2941-5854>,  
 Зауре Ж. МУСАХАНОВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8261-808X>

<sup>1</sup>АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», г. Алматы, Республика Казахстан,

<sup>2</sup>Детская городская клиническая больница №2, г. Алматы, Республика Казахстан



Базарбекова Р.Б.

Дефицит 21-гидроксилазы является причиной одного из наиболее распространенных наследственных заболеваний - врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН). Уровень остаточной активности 21-гидроксилазы определяет клиническую форму и тяжесть течения заболевания.

В статье представлена клиническая характеристика двух форм ВДКН-сольтеряющей и простой вирильной.

**Цель исследования.** Изучить клинические аспекты ВДКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы у детей.

**Материал и методы.** Проанализировано 57 архивных историй болезни и 58 выписок из историй болезни детей от 0 до 18 лет с установленным диагнозом ВДКН. В целом выборка составила 75 случаев, из них мальчиков – 36 (48%), девочек – 39 (52%).

**Результаты и обсуждение.** Из 75 детей с ВДКН 43 (57,3%) имели сольтеряющую форму, 32 (42,7%) – простую вирильную. У детей с сольтеряющей формой ведущим клиническим проявлением был синдром потери соли, с простой вирильной – вирильный синдром.

Средний возраст установления диагноза при сольтеряющей форме составил 1,5 мес. (от 1 до 2,6 мес.), при простой вирильной – 3 года (от 1,4 до 4,4 года).

**Выводы.** По нашим данным в Казахстане сольтеряющая форма ВДКН диагностируется чаще простой вирильной формы (57,3%/42,7%). Выявлены проблемы своевременной диагностики ВДКН и в выборе целесообразного паспортного пола ребенка.

**Ключевые слова:** врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы, сольтеряющая форма, простая вирильная форма.

**Для цитирования:** Базарбекова Р.Б., Эрмаханова Т.У., Онласынова О.Ы., Алпан А.А., Сатыбалдина А.Н., Оразбай А.А., Ахмерова М.Б., Сламова А.И., Мусаханова З.Ж. Клинические аспекты врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы // Медицина (Алматы). – 2020. – №3-4 (213-214). – С. 26-32. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-26-32

### Т Ы Ж Ы Р Ы М

#### 21-ГИДРОКСИЛАЗА ТАПШЫЛЫҒЫМЕН НЕГІЗДЕЛГЕН БҮЙРЕК ҮСТІ БЕЗІНІҢ ТҮА БІТКЕН ДИСФУНКЦИЯСЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

Римма Б. БАЗАРБЕКОВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0470-7594>,  
 Тамара У. ЭРМАХАНОВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1216-3408>,  
 Орал Ы. ОҢЛАСЫНОВА<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4980-1410>,  
 Аяулым А. АЛПАН<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0411-3390>,  
 Алуаш Н. САТЫБАЛДИНА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6280-6948>,  
 Ардак А. ОРАЗБАЙ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8219-6179>,  
 Малика Б. АХМЕРОВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0380-7972>,  
 Айкерім И. СЛАМОВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2941-5854>,  
 Зауре Ж. МҰСАХАНОВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8261-808X>

**Контакты:** Тамара Узбекбаевна Эрмаханова, ассистент кафедры эндокринологии КазМУНО, докторант КазМУНО, г. Алматы, e-mail: t.ermakhanova@gmail.com

**Contacts:** Tamara Uzbekbayevna Ermakhanova, Assistant of the Department of Endocrinology of KazMUCE, doctoral student of KazMUCE, Almaty, e-mail: t.ermakhanova@gmail.com

Поступила: 02.07.2020

**Рецензенты:** Нурбекова Акмарал Асылевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: akma\_nurbekova@mail.ru

Абдухасова Гульмира Касеновна, детский эндокринолог высшей категории, эндокринолог УОЗ г. Нур-Султан, ассистент кафедры детских болезней №1, НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, e-mail: expo-ag@yandex.ru

<sup>1</sup>АҚ «Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті», Алматы қ., Қазақстан Республикасы,  
<sup>2</sup>№2 Балалар қалалық клиникалық ауруханасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

21-гидроксилазаның тапшылығы - кең тараған тұқымқуалаушылық аурудың, яғни бүйрек үсті безінің туа біткен дисфункциясының (ББТБД) себебі болып табылады. 21-гидроксилазаның қалдық белсенділігінің мөлшері клиникалық формасы мен аурудың ауырлық ағымын анықтықтайды.

Мақалада ББТБД екі клиникалық формасына сипаттама берілген: тұз жоғалту және жай вирильді.

**Зерттеу мақсаты.** Балалардағы 21-гидроксилазының тапшылығымен негізделген ББТБД клиникалық аспектілерін зерттеу.

**Материал және әдістері.** ББТБД дигнозы қойылған 0-18 жастағы балалардың мұрағаттан алынған 57 ауру тарихы мен 58 ауру тарихынан мәлімдемелер талданған. Барлық іріктелгені 75 жағдай, оның ішінде ер балалар – 36 (48%), қыздар – 39 (52%).

**Нәтижелері және талқылауы.** ББТБД-мен 75 баланың ішінде 43 (57,3%) тұз жоғалту формасы, 32 (42,7%) – жай вирильді. Балаларда тұз жоғалту формасының басты клиникалық көрінісі ол тұз жоғалту синдромы, ал жай вирильдіде – вирильді синдром.

Тұз жоғалту формасында орта диагноз қойылған жасы 1,5 ай (1 ден 2,6 ай), жай вирильдіде – 3 жас (1,4 тен 4,4 жас).

**Қорытынды.** Қазақстанда біздің бақылау бойынша ББТБД тұз жоғалту формасы жай вирильді формасына қарағанда жиі анықталады (57,3%/42,7%). ББТБД диагнозын уақытылы қою мен балаларға қолайлы паспорттық жыныс беруінде қателіктер анықталды.

**Негізгі сөздер:** бүйрек үсті безінің туа біткен дисфункциясы, 21-гидроксилаза тапшылығы, тұз жоғалту формасы, жай вирильді формасы.

## S U M M A R Y

### CLINICAL ASPECTS OF CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA DUE TO 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY

Rimma B BAZARBEKOVA<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0470-7594>,  
 Tamara U ERMAKHANOVA<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1216-3408>,  
 Oral Y ONLASSYNOVA<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4980-1410>,  
 Ayaulym M ALPAN<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0411-3390>,  
 Aluash N SATYBALDINA<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6280-6948>,  
 Ardak A ORAZBAY<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8219-6179>,  
 Malika B AKHMEEROVA<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0380-7972>,  
 Aikerim I SLAMOVA<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2941-5854>,  
 Zaure Zh MUSSAKHANOVA<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8261-808X>

<sup>1</sup>Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Republic of Kazakhstan,

<sup>2</sup>Children's City Clinical Hospital №2, Almaty, Republic of Kazakhstan

21-hydroxylase deficiency is the cause of one of the most common hereditary diseases - congenital adrenal hyperplasia (CAH). The level of residual activity of 21-hydroxylase determines the clinical form and severity of the course of the disease.

The article presents the clinical characteristics of two forms of CAH – salt-wasting and simple virilizing.

**Objective.** To study the clinical aspects of CAH due to 21-hydroxylase deficiency in children.

**Material and methods.** We analyzed 57 archived case histories and 58 extracts from case histories of children from 0 to 18 years old with an established diagnosis of CAH. In general, the sample comprised cases, of which 36 were boys (48%) and 39 (52%) girls.

**Results and discussion.** Of the 75 children with CAH, 43 (57.3%) had a salt-wasting form, 32 (42.7%) had a simple virilizing form. In children with salt-wasting form, the leading clinical manifestation was salt loss syndrome, with simple virilizing - viril syndrome.

The average age of diagnosis with salt-wasting form was 1.5 months (from 1 to 2.6 months), with simple virilizing - 3 years (from 1.4 to 4.4 years).

**Conclusions.** According to our data, in Kazakhstan, the salt-wasting form of CAH is diagnosed more often than a simple virilizing form (57.3% / 42.7%). The problems of timely diagnosis of CAH and in the selection of the appropriate passport gender of the child were identified.

**Keywords:** congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency, salt-wasting form, simple virilizing form.

**For reference:** Bazarbekova RB, Ermakhanova TU, Onlassynova OY, Alpan AM, Satybalдина AN, Orazbay AA, Akhmerova MB, Slamova AI, Mussakhanova ZZ. Clinical aspects of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;3-4(213-214):26-32 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-26-32

**В**рожденная 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. На сегодняшний день известно 7 форм ВДКН [1, 2].

Частота данного заболевания в мировой популяции, рассчитанная по данным неонатального скрининга, составляет 1 случай на 14 000-18 000 живых новорожденных [3]. В России по данным скрининга частота ВДКН составляет 1:8 000 [1, 4]. В РК неонатальный скрининг на ВДКН не проводится.

По данным литературы самой частой причиной (90-95%) ВДКН является дефицит 21-гидроксилазы [3, 4, 5, 6].

В зависимости от клинической картины ВДКН, обусловленной недостаточностью 21-гидроксилазы, классифицируют на классическую и неклассическую формы.

Классическая форма, в свою очередь, подразделяется на простую вирильную и сольтерную, что зависит от выраженности дефицита 21-гидроксилазы.

Неглубокий дефицит 21-гидроксилазы приводит к рождению девочек с вирилизацией наружных гениталий, мальчиков – с макрогенитосомией. В последующем – в возрасте 2-3 лет у детей обоего пола появляются симптомы преждевременного полового развития с ускорением, а позже – с ранней остановкой роста [7, 8, 9, 10]. Это форма и носит название простой вирильной.

При значительном дефиците фермента, помимо патологии наружных гениталий, наблюдается сольтерный синдром, который при отсутствии своевременной диагностики заболевания и адекватных лечебных мероприятий может привести к гибели ребенка в раннем возрасте [3, 8, 11].

В то же время раннее выявление заболевания, во-первых, позволяет своевременно назначить патогенетическую терапию (часто по жизненным показаниям), во-вторых, уже при рождении решить вопрос о выборе наиболее целесообразного паспортного пола ребенка [3, 12].

Максимально ранняя диагностика ВДКН возможна при проведении у новорожденных специального неонатального скрининга. Неонатальный скрининг на ВДКН проводится более чем в 50 штатах Америки и 35 других странах. Скрининг заметно сокращает время, затрачиваемое на процесс диагностики заболевания [6, 12, 13], благодаря чему снижается смертность по причине тяжелого солевого дефицита.

Мальчики с ВДКН чаще, чем девочки, страдают от поздней или неправильной диагностики заболевания. Это, видимо, связано с некоторыми различиями клинической картины ВДКН у больных разного пола. У девочек обе формы ВДКН всегда сопровождаются интерсексуальным строением наружных гениталий, у мальчиков же наружные

гениталии при этом заболевании всегда соответствуют генетическому полу. Этим можно объяснить тот факт, что в некоторых, хотя и не во всех ретроспективных исследованиях, в которых ВДКН была диагностирована клинически, преобладают девочки [14-19]. Можно предположить, что относительно невысокий процент сольтерных пациентов в мужской популяции в этих исследованиях обусловлен случаями смерти от невыявленной острой надпочечниковой недостаточности. Примечательно, что этот дисбаланс отсутствует в странах, в которых действует обязательный неонатальный скрининг на ВДКН [19]. Имеются сообщения о том, что при отсутствии скрининга смертность среди младенцев с потерей соли достигает 4 – 10% [20, 21].

Диагностика ВДКН на 1 этапе включает: определение кариотипа, исследование электролитов, тестостерона, 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) в плазме крови, УЗИ органов малого таза и паховых областей. Далее в зависимости от результатов исследования первой линии проводят другие диагностические тесты: пробы с синактеном и/или с хорионическим гонадотропином, компьютерную или магнитно-резонансную томографию органов малого таза, надпочечников, паховых областей [1, 3].

**Цель исследования** – изучить клинические аспекты ВДКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы у детей.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сплошным методом проанализированы истории болезни 17 детей, неоднократно находившихся на госпитализации в эндокринологическом отделении ДГКБ №2 г. Алматы (всего 57 историй), и выписки из историй болезни 58 детей из 7 регионов Казахстана. На всех них были заполнены регистрационные карты, в которые вносились следующие данные: дата рождения, паспортный пол, национальность, наследственность, наличие кровного родства родителей, возраст, в котором был установлен диагноз, клинико-лабораторные данные в момент постановки диагноза ВДКН.

В целом выборка составила 75 случаев, возраст детей – от 0 до 18 лет. Мальчиков было 36 (48%), девочек – 39 (52%).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение детей по паспортному полу и форме заболевания представлено в таблице 1. Как следует из таблицы, в нашем исследовании из 75 детей с диагнозом ВДКН 43 (57,3%) имели сольтерную форму, 32 (42,7%) – простую вирильную. У 36 мальчиков на сольтерную форму приходилось 26 (72,2%), на простую вирильную – 10 (27,8%) случаев. У 39 девочек сольтерная форма имела место в 17 (43,6%), простая вирильная – в 22 (56,4%) случаях.

Средний возраст установления диагноза при сольтерной форме составил 1,5 мес. (от 1 до 2,6 мес.), при простой вирильной – 3 года (от 1,4 до 4,4 года) (табл. 2).

Таблица 1 - Распределение детей с ВДКН по паспортному полу и формам заболевания, абс/%

Клиническая форма	Всего пациентов	Мальчики (внутри данной формы)	Девочки (внутри данной формы)
Сольтерная	43 (57,3%)	26 (60,5%)	17 (39,5%)
Простая вирильная	32 (42,7%)	10 (31,2%)	22 (68,8)

Таблица 2 - Распределение детей с ВДКН в зависимости от возраста установления диагноза

Возраст	Сольтеряющая форма		Простая вирильная	
	мальчики	девочки	мальчики	девочки
0-3 мес.	20	14	1	3
3-6 мес.	6	3		
6-12	-	-	-	1
1-3 года (12-36 мес.)	-	-	3	10
3-7 лет (36-84)	-	-	5	5
7-10 лет (84-120)	-	-		1
10-15 лет (120-180)	-	-	1	2
15-18 лет (180-216)	-	-	-	-

Клиническая картина заболевания в момент диагностики во многом зависела от возраста, в котором был установлен диагноз.

Так, у детей с *сольтеряющей формой ВДКН* в возрасте 0-3 мес. преобладала клиническая картина синдрома потери соли: с рождения частые срыгивания, плохая прибавка массы тела. У девочек, помимо синдрома потери соли, также были явления вирилизации наружных гениталий.

У детей, у которых диагноз был установлен в возрасте 3-6 мес., отмечались частая повторная рвота, выраженный дефицит массы тела с развитием острого надпочечникового криза, у двух из них 3 и 6 мес. наблюдалось острое нарушение мозгового кровообращения. Определялись гипонатриемия (в среднем 111,6 (109-120) ммоль/л), гиперкалиемия (в среднем 7,7 ( $\pm 1,7$ ) ммоль/л в обеих возрастных категориях (рис. 1).

При *простой вирильной форме* в момент диагностики у девочек в возрасте до 3-х лет отмечались признаки вирилизации наружных гениталий, у мальчиков - макрогенитосомия, гиперпигментация мошонки.

В возрасте 3-7 лет у девочек, помимо патологии полового аппарата, появлялись вторичные половые признаки по гетеросексуальному типу. У мальчиков при мужском типе строения наружных гениталий наблюдались признаки преждевременного полового развития по изосексуальному типу.

Кроме того, у детей обоего пола всех возрастов выявлены ускорение роста в среднем на 2SDS и опережение костного возраста в среднем на 4,4 ( $\pm 2,0$ ) года.

В тех случаях, когда диагноз был впервые установлен в 7-10 и 10-15 лет, у детей обоего пола наблюдалось бурное прогрессирование вторичных половых признаков (у девочек по гетеросексуальному типу). У всех отмечалось замедление роста, зоны роста были либо закрыты (у 3 детей), либо приближены (у 1 ребенка) к полному закрытию.

Кроме того, у двух девочек и одного мальчика на описанную клиническую картину наслаивались проявления изосексуального полового созревания. У девочек появился рост грудных желез, у мальчиков начали увеличиваться testis.

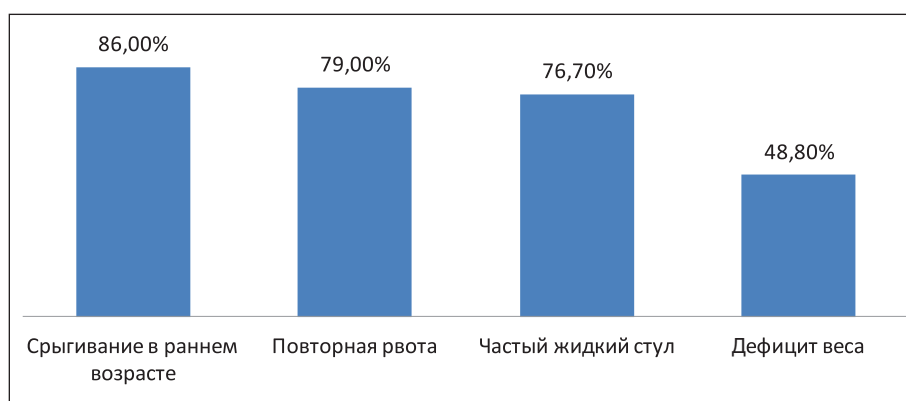


Рисунок 1 - Клинические проявления при сольтеряющей форме ВДКН

В нашем исследовании у девочек с ВДКН вирилизация наружных половых органов чаще всего (24/62%) соответствовала 3 и 4 степеням по Прадер. Вторая степень встречалась в 3 раза реже (8/20%). Еще реже отмечались случаи с первой (2/5%) и пятой степенью (4/10%). Пятая степень вирилизации была отмечена у 3 детей с простой вирильной формой и 1 ребенка с сольтеряющей формой. У одной девочки с сольтеряющей формой патологии в строении наружного полового аппарата не было (рис. 2). Выраженных различий по степени вирилизации между клиническими формами выявлено не было.



Рисунок 2 - Распределение девочек по степени вирилизации наружных половых органов

Кариотип исследован у 38 из 39 девочек. У 36 (92,3) из них выявлен кариотип – 46XX, у 1 – 47XXX, у 1 – 46XX/46XY в соотношении 87,5/12,5%. Таким образом, хромосомные aberrации были выявлены у 2 девочек (5,1%).

Описанные клинические проявления сопровождалась характерными для ВДКН лабораторными сдвигами.

Уровень 17-ОНП в сыворотке крови, исследованный у 35 (46,6%) детей, был повышен и составлял в среднем 58,9 (с колебаниями от 25 до 125) нмоль/л. Показатель тестостерона в сыворотке крови 18 (24%) обследованных также был повышенным и достигал 1,5 (с колебаниями от 0,9 до 2,2) нмоль/л. Определение содержания кортизола у 4 детей выявило у всех его снижение в среднем до 66,2 пмоль/л. Уровень прямого ренина определен при сольтерьющей форме у 5 детей (11,6%), и у всех он оказался повышенным, достигнув в среднем 208,1 (с колебаниями от 95,1 до 500) мкМЕ/мл. Более чем у 1/3 детей (28/37,3%) диагноз установлен без исследования гормонального профиля - на основании данных клиники и результатов определения уровня электролитов в крови (табл. 3).

### ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном материале приведены результаты изучения клинических аспектов ВДКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, у 75 детей в возрасте от 0 до 18 лет. Причем, девочек среди них было 52% (39), мальчиков – 48% (36).

В нашем исследовании преобладали дети с сольтерьющей формой. На их долю пришлось 57,3% (43 случая), соответственно на вирильную – 42,7% (32 случая). В то же время, по мировым данным, в странах с налаженным скринингом ВДКН у новорожденных соотношение этих клинических форм составляет 75% и 25% [3, 6, 7, 8], что указывает на лучшую выявляемость сольтерьющих форм заболевания при наличии в стране скрининга.

Это преобладание детей с сольтерьющим вариантом заболевания имело место не только среди обследованных в целом, но и среди мальчиков. В нашем наблюдении на эту форму у мальчиков пришлось 26 случаев (60,5%). У девочек, наоборот, большее количество случаев приходилось на вирильную форму.

Обращают на себя внимание недопустимо поздние сроки установления диагноза. Диагноз сольтерьющей формы в среднем устанавливался в 1,5-месячном возрасте (от 1 мес. до 2,6 мес.), простой вирильной – в 3 года, в то время

как во многих странах [3, 15, 16, 17] диагноз ВДКН устанавливается при рождении ребенка. Без сомнения это стало возможным благодаря внедрению в практику этих стран неонатального скрининга.

Общеизвестно, что несвоевременная диагностика сольтерьющего варианта заболевания чревата рядом неблагоприятных последствий: необоснованной госпитализацией в инфекционные стационары, проведением без показаний антибактериальной, несбалансированной инфузионной терапией. В то же время при этом не назначается крайне необходимая, часто пожизненным показанием терапия глюкокортикоидными препаратами.

Поздняя же диагностика вирильной формы ВДКН сопряжена с риском неправильного выбора паспортного пола, ранним появлением у ребенка вторичных половых признаков (у девочек по гетеросексуальному типу) и преждевременным закрытием зон роста, что приводит к формированию низкорослости и высокого индекса массы тела. Не следует забывать и о сильном психотравмирующем воздействии интерсексуального строения наружных гениталий как на самого ребенка, так и на членов семьи.

В нашем исследовании ошибки в выборе целесообразного паспортного пола составили 10,6%. В результате у 7 пациентов проведена смена паспортного пола: у 5 с сольтерьющей формой в возрасте 1-3 мес. и у 2 детей с вирильной формой в годовалом и 3-летнем возрасте. У одного ребенка, зарегистрированного при рождении как мальчик и погибшего в 1,5 мес. от острой надпочечниковой недостаточности, на вскрытии были найдены яичники, матка и маточные трубы.

Вследствие поздно начатого обследования у двух детей пол был дифференцирован лишь в месячном возрасте.

Из-за поздней диагностики заболевания и отсутствия патогенетической терапии при сольтерьющей форме частые кризовые состояния приводили к формированию гипотрофии, задержке психомоторного развития, у двух детей 3 и 6 мес. в период до установления диагноза произошло острое нарушение мозгового кровообращения.

У девочек с простой вирильной формой ВДКН к имевшему место при рождении гермафродитному строению наружных гениталий в возрасте 3-7 лет присоединилось появление вторичных половых признаков, присущих мужскому полу.

У мальчиков, которые обычно при рождении имели большого размера половой член и складчатую гиперпигментированную мошонку, также рано появлялись признаки полового созревания (по изосексуальному типу).

Таблица 3 - Клинико-биохимическая характеристика детей с ВДКН

Фенотип	Сольтерьющая форма, n=43		Простая вирильная форма, n=32	
	мальчики, n=26	девочки, n=17	мальчики, n=10	девочки, n=22
Возраст установления диагноза	до 6 мес.	до 3 мес.	до 5 лет	до 3 лет
Половой аппарат	в норме	двусмысленный	в норме	двусмысленный
Ренин	↑ 208,1 (от 95,1 до 500)		не определен	
Кортизол	↓		↓	
17-ОН-прогестерон	↑51,3 (от 25 до 91)		↑60,2 (от 47,1-162,5)	
Тестостерон	↑1,5 (от 0,9 до 2,2)		↑2,0 (от 1,0 до 6,0)	
Рост	соответствует возрасту		+2SDS	
Вес	-2SDS		0-0,5SDS	

У всех детей с этой формой с началом полового созревания наблюдалось ускорение темпов роста, и они опережали сверстников в росте, однако вскоре рост их прекратился из-за преждевременного закрытия зон роста.

По причине поздней диагностики заболевания и поздно начатого лечения в нашем исследовании у большинства девочек (24) вирилизация наружных гениталий соответствовала 3 и 4 степеням по Прадер. Лишь 8 детей имели вторую, 2 - первую степень.

Настораживает, что более чем у 1/3 детей (28/37,3%) диагноз был установлен без исследования гормонального профиля. В 35 случаях (46,6%) клинический диагноз был подтвержден обнаружением повышенного уровня 17-ОН-П в крови, у 18 (24%) – тестостерона. Показатель прямого ренина, исследованный у 5 детей (11,6%), также намного превышал норму.

Приведенные данные свидетельствуют о настоятельной необходимости незамедлительного внедрения в РК скрининга новорожденных на ВДКН. Наличие у врачей информации о типе генетической поломки, характерной конкретно для данной семьи, позволило бы назначать детям целенаправленную патогенетическую терапию с момента рождения и тем самым предупреждать развитие тяжелых медицинских и социальных последствий.

## ВЫВОДЫ

1. В наших наблюдениях преобладающим клиническим вариантом ВДКН была сольтерьяющая форма - 57,3%, 42,7% приходилась на простую вирильную форму.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте // Проблемы эндокринологии. – 2014. - №4. – С. 42-50. DOI: 10.14341/probl201460242-50
- 2 Merke D.P., Poppas D.P. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia // *Lancet Diabetes Endocrinol.* - 2013 Dec. - Vol. 1 (4). – P. 341–352. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70138-4
- 3 Speiser P.W., Arlt W., Auchus R.J., Baskin L. S., Conway G.S., Merke D.P., Meyer-Bahlburg H.L., Miller W.L., Murad M.H., Oberfield S.E., White P.C. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline, 2018 // *J Clin Endocrinol Metab.* - November 2018. – Vol.103 (11) – P. 1–46. DOI: 10.1210/jc.2018-01865
- 4 Рахимкулова А.А., Ахметова В.Л., Малиевский О.А., Хуснидтинова Э.К. Врожденная дисфункция коры надпочечников: поиск мутации в гене CYP21A2 // Вестник Башкирского университета. – 2013. - №4. - С.1039-1041
- 5 Huynh T., McGown I., Cowley D., Nyunt O. et al. The clinical and biochemical spectrum of congenital adrenal hyperplasia secondary to 21-hydroxylase deficiency // *Clin Biochem Rev.* - 2009. - Vol. 30 (2). - P. 75-86. PMID: 19565027
- 6 Speiser P.W., Azziz R., Baskin L.S., Ghizzoni L., Hensle T.W., Merke D.P., Meyer-Bahlburg H.F., Miller W.L., Montori V.M., Oberfield S.E., Ritzen M., White P.C. Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metabol.* – 2010. - Vol. 95 (9). – P. 4133-4160. DOI: 10.1210/jc.2009-2631
- 7 White P. C. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Endocrine reviews.* - 2000. - Vol. 21 (3). - P. 245-291. DOI: 10.1210/edrv.21.3.0398

2. Сольтерьяющая форма чаще встречалась у мальчиков, простая вирильная - у девочек.

3. У 97,4% было выявлено позднее установление диагноза. При рождении диагноз был установлен только у 2-х детей (2,6%).

4. Ошибки в выборе целесообразного пола составили 10,6%.

## Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**  
Авторы не получали гонораров за статью.

## Вклад авторов

Базарбекова Римма Базарбековна - концепция и дизайн исследования, написание и одобрение окончательной версии статьи.

Эрмаханова Тамара Узбекбаевна – сбор материалов, обработка материала, статистическая обработка материала, написание текста статьи.

Онласынова Орал Ырымовна - сбор информации и обработка материалов исследования.

Алпан Аяулым, Ахмерова Малика, Сатыбалдина Алуаи, Оразбай Ардак, Сламова Айкерим, Мусаханова Зауре - сбор информации и обработка материалов исследования (работа с архивными историями болезней).

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## REFERENCES

- 1 Kareva MA, Chugunov IS. Federal clinical guidelines - protocols for the management of patients with congenital dysfunction of the adrenal cortex in childhood. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology.* 2014; 4:42-50. DOI: 10.14341/probl201460242-50 (In Russ.)
- 2 Merke DP, Poppas DP. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(4):341–352. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70138-4
- 3 Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline, 2018. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):1–46. DOI: 10.1210/jc.2018-01865
- 4 Rakhimkulova AA, Akhmetova VL, Malievsky OA, Khusniditina EK. Congenital adrenal cortical dysfunction: a search for mutations in the CYP21A2 gene. *Vestnik Bashkirskogo univversiteta = Bulletin of the University of Bashkir.* 2013;4:1039-41 (In Russ.)
- 5 Huynh T, McGown I, Cowley D, Nyunt O, et al. The clinical and biochemical spectrum of congenital adrenal hyperplasia secondary to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Biochem Rev.* 2009;30(2):75-86. PMID: 19565027
- 6 Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC. Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2010;95 (9):4133-4160. DOI: 10.1210/jc.2009-2631
- 7 White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine reviews.* 2000; 21(3):245-91. DOI: 10.1210/edrv.21.3.0398

- 8 White PC. Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls // *J Clin Invest.* - 2006. - Vol.116 (4). - P. 872-874. DOI: 10.1172/JCI28296
- 9 Demirci C. Congenital adrenal hyperplasia // *Dermatologic therapy.* - 2008. - Vol. 21 (5). - P. 340-353. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2008.00216.x
- 10 Falhammar H., Thoren M. Clinical outcomes in the management of congenital adrenal hyperplasia // *Endocrine.* - 2012. - Vol. 41 (3). - P. 355-373. DOI: 10.1007/s12020-011-9591-x
- 11 Gozzi T.G., Harris N.P., McGown I.N., Cowley D.M. et al. Autopsy diagnosis of 21-hydroxylase deficiency CAH in a case of apparent SIDS // *Pediatric and Developmental Pathology.* - 2005. - Vol. 8 (3). - P. 397-401. DOI: 10.1007/s10024-005-0004-0
- 12 Doleschall M., Torok D., Meszaros K., Luczay A., Halasz Z., Nemeth K., Szucs N., Kiss R., Toke J., Solyom J., Fekete G., Patocs A., Igaz P., Toth M. Steroid 21-hydroxylase deficiency the most frequent cause of congenital adrenal hyperplasia // *OrvHetil.* - 2018. - Vol.159 (7). - P. 269-277. DOI: 10.1556/650.2018.30986
- 13 Trappa C.M., Speiser P.W. and Oberfield S.E. Congenital adrenal hyperplasia: an update in children // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity.* - 2011. - Vol.18. - P.166-170. DOI: 10.1097/MED.0b013e328346938c
- 14 Dumic K., Krnic N., Skrabic V., Stipanec G., Cvijovic K., Kusec V., Stingl K. Classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Croatia between 1995 and 2006 // *Horm Res.* - 2009. - Vol. 72 (5). - P. 310-314. DOI: 10.1159/000245933
- 15 Hird BE, Tetlow L, Tobi S, Patel L, Clayton PE. No evidence of an increase in early infant mortality from congenital adrenal hyperplasia in the absence of screening // *Arch Dis Child.* - 2014. - Vol. 99 (2). - P.158-164. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304473
- 16 Lebovitz R.M., Pauli R.M., Laxova R. Delayed diagnosis in congenital adrenal hyperplasia. Need for newborn screening // *Am J Dis Child.* - 1984. - Vol. 138 (6). - P.571-573. DOI: 10.1001/archpedi.1984.02140440055014
- 17 Nordenström A., Ahmed S., Jones J., Coleman M., Price D.A., Clayton P.E., Hall C.M. Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England: implications for neonatal screening // *Horm Res.* - 2005. - Vol. 63 (1). - P. 22-28. DOI: 10.1159/000082896
- 18 Thompson R., Seargeant L., Winter J.S. Screening for congenital adrenal hyperplasia: distribution of 17 $\alpha$ -hydroxy progesterone concentrations in neonatal blood spot specimens // *J Pediatr.* - 1989. - Vol. 114 (3). - P. 400-404. DOI: 10.1016/s0022-3476(89)80557-8
- 19 Gidlo F.S., Falhammar H., Thilén A., von Döbeln U., Ritze'n M., Wedell A., Nordenström A. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* - 2013. - Vol. 1 (1). - P. 35-42. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70007-X
- 20 Watson M.S., Mann M.Y., Lloyd-Puryear M.A., Rinaldo P., Howell R.R., eds. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system // *Pediatrics.* - 2006. - Vol.117 (5). - P. S296-S307. DOI: 10.1542/peds.2005-2633I
- 21 Grosse S.D., Van Vliet G. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? // *Horm Res.* - 2007. - Vol. 67 (6). - P. 284-291. DOI: 10.1159/000098400
- 8 White PC. Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls. *J Clin Invest.* 2006;116(4):872-74. DOI: 10.1172/JCI28296
- 9 Demirci C. Congenital adrenal hyperplasia. *Dermatologic therapy.* 2008;21(5):340-53. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2008.00216.x
- 10 Falhammar H, Thoren M. Clinical outcomes in the management of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrine.* 2012;41(3):355-73. DOI: 10.1007/s12020-011-9591-x
- 11 Gozzi TG, Harris NP, McGown IN, Cowley DM, et al. Autopsy diagnosis of 21-hydroxylase deficiency CAH in a case of apparent SIDS. *Pediatric and Developmental Pathology.* 2005;8(3):397-401. DOI: 10.1007/s10024-005-0004-0
- 12 Doleschall M, Torok D, Meszaros K, Luczay A, Halasz Z, Nemeth K, Szucs N, Kiss R, Toke J, Solyom J, Fekete G, Patocs A, Igaz P, Toth M. Steroid 21-hydroxylase deficiency the most frequent cause of congenital adrenal hyperplasia. *Orv Hetil.* 2018;159(7):269-77. DOI: 10.1556/650.2018.30986
- 13 Trappa CM, Speiser PW, Oberfield SE. Congenital adrenal hyperplasia: an update in children. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity.* 2011;18:166-70. DOI: 10.1097/MED.0b013e328346938c
- 14 Dumic K, Krnic N, Skrabic V, Stipanec G, Cvijovic K, Kusec V, Stingl K. Classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Croatia between 1995 and 2006. *Horm Res.* 2009;72(5):310-14. DOI: 10.1159/000245933
- 15 Hird BE, Tetlow L, Tobi S, Patel L, Clayton PE. No evidence of an increase in early infant mortality from congenital adrenal hyperplasia in the absence of screening. *Arch Dis Child.* 2014;99(2):158-64. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304473
- 16 Lebovitz RM, Pauli RM, Laxova R. Delayed diagnosis in congenital adrenal hyperplasia. Need for newborn screening. *Am J Dis Child.* 1984;138(6):571-73. DOI: 10.1001/archpedi.1984.02140440055014.
- 17 Nordenström A, Ahmed S, Jones J, Coleman M, Price DA, Clayton PE, Hall CM. Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England: implications for neonatal screening. *Horm Res.* 2005;63(1):22-28. DOI: 10.1159/000082896
- 18 Thompson R, Seargeant L, Winter JS. Screening for congenital adrenal hyperplasia: distribution of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone concentrations in neonatal blood spot specimens. *J Pediatr.* 1989;114(3):400-404. DOI: 10.1016/s0022-3476(89)80557-8
- 19 Gidlo FS, Falhammar H, Thilén A, von Döbeln U, Ritze'n M, Wedell A, Nordenström A. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(1):35-42. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70007-X
- 20 Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, Rinaldo P, Howell RR, eds. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. *Pediatrics.* 2006;117(5):S296-S307. DOI:10.1542/peds.2005-2633I
- 21 Grosse SD, Van Vliet G. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res.* 2007;67(6):284-91. DOI: 10.1159/000098400