Генетические аспекты врожденной дисфункции коры надпочечников в Республике Северная Осетия — Алания

Тебиева И.С.[1], Калинченко Н.Ю.[2], Гетоева З.К.[1], Тюльпаков А.Н.[2]

1 — ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации 362019, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская 40

2 — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117036, г. Москва, Ул. Дмитрия Ульянова, 11

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — группа заболеваний, в основе которых лежит дефект одного из ферментов, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. ВДКН является одним из наиболее распространенных аутосомно-рецессивно наследуемых заболеваний, угрожающих летальным исходом и/или инвалидизацией при поздней диагностике. Целью данной работы явилась оценка эффективности неонатального скрининга на ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы в Республике Северная Осетия-Алания (РСО-Алания), изучение структуры и выявление частоты встречаемости ВДКН в регионе, а также определение молекулярно-генетических особенностей заболевания в популяции.

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов с ВДКН, диагностированных до внедрения неонатального скрининга, а также анализ результатов массового обследования новорожденных на ВДКН за 11 лет с января 2007 г. по декабрь 2017 г. Выявлено, что частота встречаемости наиболее распространенной формы ВДКН, 21-гидроксилазной недостаточности, в РСО-Алания, составила 1:18725 живорожденных, что значительно ниже, чем в среднем по России (1:9500). Однако среди осетин была выявлена высокая распространенность (1:22470) редкой формы ВДКН — недостаточности 3β-гидроксистероид-дегидрогеназы, которая в большинстве популяций мира составляет в структуре ВДКН не более 1%. Учитывая, что среди осетинской этнической группы близкородственные браки встречаются редко, высокую частоту носительства выявленной мутации W230Xв гене *HSD3B2* среди осетин можно объяснить «эффектом основателя».

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, неонатальный скрининг, ДНК-диагностика, генетические особенности.

Для цитирования: Тебиева И.С., Калинченко Н.Ю., Гетоева З.К., Тюльпаков А.Н. Генетические аспекты врожденной дисфункции коры надпочечников в Республике Северная Осетия – Алания. *Медицинская генетика* 2019; 18(6): 11-20.
DOI: 10.25557/2073-7998.2019.06.11-20

Автор для корреспонденции: Тебиева Инна Сосланбековна, **e-mail:** tebinna@mail.ru
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.
Поступила: 01.04.2019

Genetical aspects of congenital adrenal hyperplasia in the Republic of North Ossetia — Alania

Tebieva I.S.[1], Calinchenko N.Y.[2], Getoeva Z.K.[1], Tiulpakov A.N.[2]

1 — North-Ossetian State Medical Academy
Pushkinskaya st.40, 362007 Vladikavkaz, Republic of North Ossetia-Alania, Russia
2 — National Medical Research Center of Endocrinology
Dmitriya Ulyanova st. 11, 117036 Moscow, Russia

Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) — group of diseases based on the defect of the one of the enzymes which are involved in cortisol biosynthesis in the adrenal cortex.

CAH is one of the most common inborn errors of metabolism that are transmitted as autosomal-recessive traits, which can be fatal or disabling in the case of the late diagnosis.

The aim of this study is the evaluation of the efficacy of the CAH neonatal screening due to 21-hydroxylase deficiency in RNO-Alania, study of the structure and detection of the CAH frequency in the region also molecular-genetic features in the population.

Retrospective analysis of medical records of the patients with CAH, diagnosed before the implementation of neonatal screening, was performed and tests results of the newborns, who were tested for CAH for 11 years, from the period January 2007 to December 2017. Studies revealed that 21-hydroxylase deficiency, which is more common in CAH, is 1:18725 among the newborns, which is considerably lower then in general in Russia (1:9500). However, high frequency of rare type of the CAH – 3 β-hydroxysteriod dehydrogenase deficiency was revealed in the ossetian population 1:22 470. In most world populations the 21- hydroxylase deficiency is dominant type and is 100 times higher then 3β-HSD. Taking into consideration that among ossetian ethic group close marriages are rare, high frequency of the detected mutation W230X in 3β-HSD gene can be explained by «founder effect».

Keywords: congenital adrenal hyperplasia (CAH), neonatal screening, DNA testing, genetic features.

For citation: Tebieva I.S., Calinchenko N.Y., Getoeva Z.K., Tiulpakov A.N. Genetical aspects of congenital adrenal hyperplasia in the Republic of North Osetia — Alania. *Medicinskaya genetika* [*Medical genetics*] 2019; 18(6): 11-20. (In Rus).
DOI: 10.25557/2073-7998.2019.04.11-20

Corresponding author. Tebieva Inna Soslanbekovna, **e mail:** tebinna@mail.ru
Funding. The Study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Accepted: 01.04.2019

Введение

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — 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.

В настоящее время выделяют семь форм ВДКН. В **табл. 1** представлены сводные данные по различным формам [1].

Самой частой формой ВДКН, на которую приходится более 90% больных, является дефицит 21-гидроксилазы. По данным неонатального скрининга ее распространенность в мире составляет 1 случай на 8 000—14 000 живых новорожденных, в России — 1:9500. Второй по частоте встречаемости формой ВДКН является дефицит 11β-гидроксилазы. В мире данная форма ВДКН встречается в 10 раз реже, чем классические формы дефицита 21-гидроксилазы, т.е. с ориентировочной частотой 1:80 000—120 000 новорожденных. Частота других форм точно неизвестна в связи с их редкостью [2, 3].

Опубликованные данные о распространенности дефицита 21-гидроксилазы в мире и России [4—11] представлены в **табл. 2**.

При дефиците 21-гидроксилазы в зависимости от степени потери активности фермента и выраженности клинических проявлений выделяют две классические формы, диагностируемые при рождении, и неклассическую форму, которая может длительно протекать бессимптомно. Наиболее тяжело протекает сольтеряющая форма, для неё характерно сочетание глюко- и минералокортикоидной недостаточности. При простой вирильной форме отсутствуют симптомы потери соли, но признаки вирилизация диагностируются при рождения. При неклассической форме выявляются симптомы гиперандрогении в более старшем возрасте [1,2].

При дефиците 21-гидроксилазы существует четкая связь фенотипических проявлений с типом мутации. В **табл. 3** представлены данные по распространенности частых мутаций в России и корреляция генотип—фенотип по данным ФГБУ ЭНЦ.

Независимо от формы ВДКН в основе заболевания лежит хронический дефицит кортизола, который приводит к повышению секреции АКТГ, развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза, а также к активации альтернативных путей синтеза стероидов [1,3].

При липоидной гиперплазии надпочечников, дефиците 11β-гидроксилазы, 3β-гидроксистероиддегидрогеназы и 21-гидроксилазы отмечается недостаточность минералокортикоидов, проявляющаяся сольтеряющим синдромом. Недостаток альдостерона вызывает снижение реабсорбции натрия в почках, вследствие чего снижаются объем циркулирующей крови и артериальное давление. У детей отмечаются неукротимая рвота, жидкий стул, боли в животе, резкое падение артериального давления. Наблюдаются гиперкалиемия, гипонатриемия и повышение активности ренина плазмы. При отсутствии лечения ребенку угрожает летальный исход.

При дефиците 17α-гидроксилазы, дефиците 11β-гидроксилазы развивается гипертоническая форма ВДКН. В клинической картине на первый план выходят артериальная гипертензия, мышечная слабость, полиурия, полидипсия. Характерны низкий уровень активности ренина плазмы, гипокалиемия.

При нарушении синтеза половых стероидов у пациентов с кариотипом 46,XY отмечается нарушение строения наружных половых органов (НПО): микропенис, расщепленная мошонка, гипоспадия, крипторхизм. При формах ВДКН, которые не сопровождаются нарушениями синтеза половых стероидов, у новорожденных с кариотипом 46,XX нарушено строение НПО – гипертрофия клитора, урогенитальный синус и т.д. Сохраняющаяся постнатально гиперандрогения проявляется у мальчиков симптомами ложного преждевременного полового развития, а у девочек — прогрессирующими симптомами вирилизации. Избыточное количество надпочечниковых андрогенов приводит к низкорослости взрослых пациентов [2,14].

Верификация отдельных форм ВДКН основана на анализе клинических проявлений, электролитных и гормональных показателей и данных молекулярно-генетического исследования.

Ранняя диагностика данного заболевания позволяет избежать тяжелых последствий: гибели ребенка от сольтеряющих кризов, ошибок в выборе половой принадлежности при выраженной вирилизации наружных органов у девочек, нарушений роста и полового созревания, а также дает возможность медико-генетического консультирования в отягощенных семьях и проведения дородовой ДНК-диагностики [15,16].

Учитывая тот факт, что ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы является одним из самых распространенных аутосомно-рецессивных заболеваний в мире, во многих странах внедрен скрининг новорожденных на данную патологию [17—20].

В Российской Федерации при расширении неонатального скрининга Министерство здравоохранения и социального развития издало приказ № 185 от 22 марта 2006 г. «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания», регламентирующий вопросы организации проведения в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения

Таблица 1

Сводные данные по различным формам ВДКН [цит. по 1]

Форма ВДКН	Дефектный фермент	Название гена	Частота встречаемости
Липоидная гиперплазия коры надпочечников (Синдром Прадера)	STAR-протеин	*STAR* 8p11.2	Описано менее 100 случаев, более половины в Корее и Японии
Дефицит 20,22-десмолазы	20,22-десмолаза	*CYP11A1* 15q23-q24	Редкая форма
Дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназа (3β-ГСД)	3β-гидроксистероиддегидрогеназа (3β-ГСД)	H*SD3β2* 1p13.1	Редкая форма, составляет в структуре ВДКН не более 1%
Дефицит 17α-гидроксилазы (синдром Беглиери)	17α-гидроксилаза/17,20-лиаза	*CYP 17* 10q24.3	Описано около 200 случаев
Дефицит 21-гидроксилазы	21-гидроксилаза	*CYP21A1* 6p21.3	90–95% случаев в структуре ВДКН
Дефицит 11 β-гидроксилазы	11β-гидроксилаза	*CYP11B1* 8q21	5–8% случаев в структуре ВДКН, с наибольшей частотой выявляется среди сефардов (марокканских евреев).
Дефицит оксидоредуктазы	оксидоредуктаза	*POR* 7q11.2	редкая форма

Таблица 2

Распространенность классических форм дефицита 21-гидроксилазы в некоторых странах мира и регионах Российской Федерации (сводные данные)

Страна/Регион	Распространенность
Аляска (эскимосы Юппи)	1:280
LaReunion (остров в Индийском океане)	1:2100
Швеция	1:9800
США	1:11000
Франция	1:13000
Япония	1:18000
Новая Зеландия	1:23000
Россия	1:9113
Москва	1:10014
Краснодарский край	1:10070
ХМАО-Югра	1:6308
Свердловская область	1:6600
Удмурская Республика	1:7927

массового обследования новорожденных детей на фенилкетонурию, врождённый гипотиреоз, муковисцидоз, галактоземию и ВДКН. С 2006 г. Республике Северная Осетия-Алания (РСО-Алания) осуществляется массовое обследование новорожденных на ВДКН.

РСО-Алания — один из полиэтнических регионов России, расположенный на северном склоне Большого Кавказа и на примыкающих к нему равнинах. Протяжённость территории с севера на юг составляет 120 км, с запада на восток – 125 км. РСО-Алания граничит на юге с Республикой Южная Осетия, на западе — с Кабардино-Балкарией, на севере — со Ставропольским краем, на востоке — с Ингушской и Чеченской Республиками. По данным Всероссийской переписи населения 2010 г. население РСО Осетия-Алания составило 712 980 человек. Основное населения РСО-Алания составляют осетины. На протяжении нескольких веков в условиях ограничения миграции осетины жили изолированной популяцией, в которой, тем не менее, старались не допускать кровнородственные браки.

Целью данной работы явилась оценка эффективности неонатального скрининга на ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы в РСО-Алания, изучение структуры и выявление частоты встречаемости ВДКН в регионе, а также определение молекулярно-генетических особенностей заболевания в популяции.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов с ВДКН, диагностированных до внедрения неонатального скрининга, а также анализ результатов массового обследования новорожденных на ВДКН за 11 лет с января 2007 г. по декабрь 2017 г.

Дети, выявленные по результатам неонатального скрининга на ВДКН, госпитализировались в профильное отделение РДКБ РСО-Алания, где проводились сывороточные тесты для анализа электролитных показателей и определения профиля стероидов, УЗ-диагностика органов малого таза/мошонки, надпочечников, консультации профильными специалистами (уролог, гинеколог, генетик, эндокринолог). Кариотипирование осуществлялось на базе цитогенетической лаборатории Медико-генетической консультации (МГК) РДКБ с целью определения половой принадлежности пациента стандартными методами. В качестве подтверждающей диагностики проводилось молекулярно-генетическое исследование. Забор крови из вены осуществлялся в специальные вакуумные пробирки для гематологических исследований с ЭДТА. Дальнейшее выделение ДНК, обработка полученных данных, изучение и интерпретация результатов осуществлялись на базе ФГБУ ЭНЦ.

Лечение назначалось в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями: препараты таблетированного гидрокортизона в стартовой дозе 15—20 мг/м^2/сут, при наличии электролитных нарушений — флудрокортизон в дозе 0,05—0,2 мг/сут.

Результаты

Детям, рожденным до 2007 года, диагноз ВДКН устанавливался на основании клинических проявлений или постмортально. В доскрининговый период в МГК РСО-Алания имелась информация о 5 пациентах с ВДКН из трех семей. Все имеющиеся данные представлены в **табл. 4**. Они свидетельствуют о поздних сроках диагностики вирильной формы ВДКН и летальном исходе у ребенка с сольтеряющей формой вследствие ошибочного диагноза.

Первый случай диагностики ВДКН в республике зафиксирован в 1993 г. Девочке в возрасте 1,5 месяцев был установлен диагноз *ВДКН, дефицит 21-гидроксилазы, сольтеряющая форма* на основании сочетания клинических признаков сольтеряющего криза, неправильного

Таблица 3

Соответствие генетического дефекта клинической картине дефицита 21-гидроксилазы

Мутация	Частота аллельного варианта, %	Клиническая форма
Делеция/крупная конверсия	21,3	СТ
Мутация сайта сплайсинга в интроне 2	27,8	СТ/ПВ
R356W	5,8	СТ/ПВ
Q318W	6,6	СТ
I172N	16,9	ПВ
V281L	3,2	НК
P30L	2,5	НК/ПВ

Примечание: НК — неклассическая форма; ПВ — простая вирильная форма; СТ — сольтеряющая форма.

строения наружных половых органов, гипертрофии надпочечников по данным УЗИ и нарушения стероидогенеза в гормональном профиле (повышение уровня 17-ОПГ, снижение уровня кортизола). В связи с рождением в семье в 2005 г. второго больного ребенка, у которого при кариотипе 46,XY так же отмечалось неправильное строение наружных половых органов, что не характерно для недостаточности 21-гидроксилазы, было проведено молекулярно-генетическое исследование генов, ответственных за развитие ВДКН. У сибсов была выявлена мутация в гене *HSD3β2* в гомозиготном состоянии W230X/W230X. Родители детей, не состоящие в близкородственном браке, оказались гетерозиготными носителями данной мутации. В тот же период была проведена ДНК-диагностика в семье, в которой старшему ребенку диагноз *ВДКН, дефицит 21-гидроксилазы* был установлен постмортально в 2003 г. В результате молекулярно-генетического исследования образца крови второго ребенка с сольтеряющей формой была выявлена такая же, как в предыдущей семье мутация в гене *HSD3β2* в гомозиготном состоянии.

В последующем с января 2007 г. по декабрь 2017 г. в рамках программы неонатального скрининга на базе МГК РДКБ РСО-Алания проведено исследование уровня 17-ОПГ в сухих пятнах крови у 112350 новорожденных. По результатам первого этапа у 588 новорожденных (0,5% от числа обследованных) концентрация 17-ОПГ в крови превысила нормативные значения. Согласно методическим рекомендациям ФГБУ ЭНЦ, эти новорожденные вошли в группу риска по ВДКН, из них на втором этапе обследован 551 ребенок, что составило 93,7% от подлежащих обследованию **(табл. 5)**.

Таблица 4

Данные о пациентах с ВДКН, выявленных до 2006 г.

№	Инициалы, год рождения	Национальность родителей	Строение НПО и наличие сольтеряющего компонента (СТ +/-)	Предварительный диагноз и возраст пациента в момент его постановки	Кариотип	Результаты ДНК-диагностики	Окончательный диагноз
1	З.В., 1992	осетины	Гипертрофия клитора до 5 см, гипоплазия малых половых губ, вирилизация Prader 4. СТ (-)	ВДКН, вирильная форма, дефицит 21-гидроксилазы 5 лет	46,XX	Мутации в гене *CYP21* I172N/ I172N	ВДКН, вирильная форма, дефицит 21-гидроксилазы.
	До 1996 семья проживала за пределами РФ. В возрасте 7 лет проведена феминизирующая пластика.						
2	К.З., 1993	осетины	Гипертрофия клитора до 1, 5см, гипертрофия малых половых губ, вирилизация Prader 2. СТ (+)	ВДКН, сольтеряющая форма, дефицит 21-гидроксилазы 1,5 месяца	46,XX	Мутации в гене *HSD3β2* W230X/ W230X	ВДКН, сольтеряющая форма дефицит 3β-ГСД (2006г.)
	К.А., 2005		Расщепленная мошонка, с пальпируемыми в ней тестикулами, микропенис, мошоночная Гипоспадия. СТ (+)	ВДКН, сольтеряющая форма, дефицит 21-гидроксилазы 14 сутки	46,ХУ		
	Мальчику проведены операции по маскулинизирующей пластике наружных гениталий.						
3	С.А., 2003	осетины	Гипертрофия клитора до 1,0 см, вирилизация Prader 2 СТ (+)	Умерла в возрасте 1,5 месяцев, диагноз: ОКИ, инфекционно-токсический шок.	Не проводился	Не проводился	Диагноз ВДКН установлен постмортально
	С.Л., 2005		Гипертрофия клитора до 1,0 см, вирилизация Prader 2 СТ (+)	ВДКН, сольтеряющая форма, дефицит 21-гидроксилазы 18 сутки	46,XX	Мутации в гене *HSD3β2* W230X/ W230X	ВДКН, сольтеряющая форма дефицит 3β-ГСД (2006г.)

Основными причинами, по которым не удалось обследовать 37 (6,6%) детей на II этапе неонатального скрининга, стали неправильно указанный адрес в тест-бланке и выезд семьи за пределы республики.

За 11-летний период было обследовано 112530 новорожденных, выявлено 11 пациентов с различными формами ВДКН: 6 детей с 21-гидроксилазной недостаточностью и 5 пациентов с недостаточностью фермента 3β-ГСД **(табл. 6)**.

По результатам скрининга выявлено 6 пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы, у которых наблюдались классические клинические проявления: признаки водно-солевого дисбаланса (неукротимая рвота, жидкий стул, резкое падение артериального давления), выраженная вирилизация НПО у девочек – Prader 4-5, нормальное строение НПО у мальчиков. У всех пациентов диагноз подтвержден молекулярно-генетически. При вирильной форме выявлена типичная мутация p. I172N. У детей с сольтеряющей формой обнаружены ранее описанные мутации в гене *CYP21*: I2 spl, R356W, P453S, R358W, Q318X. Следует отметить, что делеции и крупные конверсии, являющиеся наиболее частыми причинами возникновения заболевания **(табл. 3)**, в исследуемой популяции не встречаются.

Особенностью скрининга в РСО-Алания оказалось выявление 5 пациентов с 3β-ГСД недостаточностью. У всех этих пациентов отмечалось повышение 17-ОПГ (от 115 до 531 нмоль/л.), что и послужило поводом для их дообследования. Клинически у всех отмечались признаки потери соли на фоне незначительной вирилизации со стороны НПО у девочек, соответствующих Prader 2, и недостаточной маскулинизации НПО у мальчиков: расщепление мошонки, микропенис, мошоночная или стволовая форма гипоспадии. Во всех случаях, пациенты являются осетинами, и у всех была выявлена ранее не описанная гомозиготная нонсенс-мутация в гене *HSD3β2* W230X: замена нуклеотидного основания G на A в кодоне TGG в положении 230, что приводит к образованию стоп-кодона TGA, а на уровне трансляции проявляется синтезом неполноценного белка 3β-ГСД, содержащего лишь 229 из 373 аминокислотных оснований.

Таким образом, частота встречаемости наиболее распространенной формы ВДКН, 21-гидроксилазной недостаточности, в РСО-Алания, составила 1:18725 живорожденных, что значительно ниже, чем в среднем по России (1:9500). Однако среди осетин была выявлена высокая распространенность очень редкой формы ВДКН дефицита 3β-ГСД – 1:22470, хотя известно, что в большинстве популяций мира дефицит 21-гидроксилазы является доминирующим типом ВДКН и встречается более чем в 100 раз чаще, чем дефицит 3β-ГСД.

Учитывая, что заболевание наследуется аутосомно-рецессивно, а среди осетин близкородственные браки встречаются крайне редко, высокую частоту носительства мутации W230X в гене *HSD3B2* среди осетин можно объяснить «эффектом основателя».

Таблица 5

Результаты неонатального скрининга на ВДКН в РСО-Алания

Год скрининга	Количество живорожденных	Количество обследований на ВДКН		Количество новорожденных с повышенным уровнем 17-ОПГ на I этапе	Количество ретестированных детей	Количество выявленных пациентов
		n	%			
2007	9814	9750	99,3	40	30	-
2008	10183	10121	99,4	85	79	-
2009	10226	10098	98,7	37	34	1
2010	10384	10223	98,4	65	60	1
2011	10445	10376	99,3	46	42	4
2012	10747	10697	99,5	58	54	-
2013	10873	10849	99,7	69	68	3
2014	10932	10877	99,4	57	55	1
2015	10299	10260	99,6	48	48	-
2016	10032	10002	99,7	43	42	-
2017	9165	9097	99,2	40	39	1
ИТОГО:	**113100**	**112350**	**99,3**	588	551	11

Таблица 6

Данные о пациентах с ВДКН, выявленных по результатам неонатального скрининга

№	Инициалы, год рождения	Национальность родителей	Строение НПО и наличие сольтеряющего компонента (СТ +/-)	Результат I этапа скрининга*	Предварительный диагноз и сроки его постановки	Кариотип	Результаты ДНК-диагностики	Окончательный диагноз
1	К.В. 2019	осетины	Гипертрофия клитора до 2,0 см, урогенитальный синус, вирилизация Prader 3 СТ (-)	Не обследована по скринингу в связи с отсутствием реактивов.	ВДКН, вирильная форма, дефицит 21 – гидроксилазы. 2 года	46,XX	мутации в гене *CYP 2:* p. I172N/ p. I172N.	ВДКН, вирильная форма, дефицит 21 – гидроксилазы.
	Поздняя постановка диагноза обусловлена отсутствием реактивов для скрининга при рождении ребенка. Девочке проведена феминизирующая пластика НПО.							
2	С.Р., 2010	осетины	Гипертрофия клитора до 1,5 см, гипертрофия малых половых губ, вирилизация Prader 2 СТ (+)	17-ОПГ – 531 нмоль/л	ВДКН, сольтеряющая форма. 14 сутки	46,XX	Мутации в гене *HSD3β2* W230X/ W230X	ВДКН, сольтерящая форма, дефицит 3β-ГСД
	Ребенок умер в возрасте 2 лет. Д-з: ОКИ. Инфекционно-токсический шок. Сольтеряющий криз. По результатам пренатальной диагностики следующая беременность прервана в сроке 14 недель, т.к. у плода выявлена указанная мутация в гомозиготном состоянии.							
3	С.С., 2011	армянка/ русский	НПО сформированы по мужскому типу, вирилизация Prader 5 СТ (+)	17-ОПГ – 700 нмоль/л	ВДКН, сольтеряющая форма, дефицит 21-гидроксилазы 10 сутки	При рождении зарегистрирована в мужском поле. 46,XX	мутации в гене *CYP 21* 12spl/ Q318X	ВДКН, сольтеряющая форма, дефицит 21 – гидрксилазы.
	Проведена смена паспортного пола и феминизирующая пластика НПО.							
4	К.А., 2011	осетины	Гипоспадия, стволовая форма, тестикулы в мошонке СТ (+)	17-ОПГ – 300 нмоль/л	ВДКН, сольтеряющая форма дефицит 21-гидроксилазы 16 сутки	46,XY	Мутации в гене *HSD3β2* W230X/ W230X	ВДКН, сольтеряющая форма, дефицит 3β-ГСД
	Ребенок умер в возрасте 1 месяца, в связи с осложнениями после проведенного оперативного вмешательства по поводу атрезии желчевыводящих путей. Две последующие беременности закончились рождением здоровых детей, являющихся гетерозиготными носителями мутантного гена. По результатам пренатальной диагностики четвертая беременность прервана в сроке 12 недель, т.к. у плода выявлена указанная мутация в гомозиготном состоянии.							
5	С.А., 2011	осетинка/таджик	Гипертрофия клитора до 2,0 см, урогенитальный синус, вирилизация Prader 3 СТ (+)	17-ОПГ – 185 нмоль/л	ВДКН, сольтеряющая форма, дефицит 21-гидроксилазы 17 сутки	46,XX	Мутация в гене *CYP 21A2* R358W/Q318X	ВДКН, сольтеряющая форма, дефицит 21-гидроксилазы
6	Т.А., 2011	осетины	НПО сформированы по мужскому типу, правильно СТ (+)	17-ОПГ – 550 нмоль/л	ВДКН, сольтеряющая форма, дефицит 21-гидроксилазы 18 сутки	46XY	Мутация в гене *CYP21A2* R483P/ R483P	ВДКН, сольтеряющая форма, дефицит 21-гидроксилазы
	По результатам пренатальной диагностики у плода указанная мутация не выявлена и следующая беременность закончилась рождением здорового ребенка.							

Продолжение см. на сл. стр.

№	Инициалы, год рождения	Национальность родителей	Строение НПО и наличие сольтеряющего компонента (СТ +/-)	Результат I этапа скрининга*	Предварительный диагноз и сроки его постановки	Кариотип	Результаты ДНК-диагностики	Окончательный диагноз
7	К.Т., 2013	осетины	Гипоспадия, мошоночная форма, двусторонний крипторхизм СТ (+)	17-ОПГ – 326 нмоль/л	ВДКН, сольтеряющая форма. 15 сутки	46,ХУ	Мутации в гене *HSD3β2* W230X/ W230X	ВДКН, сольтеряющая форма, дефицит 3β-ГСД
	Проведена маскулинизирующая пластика НПО.							
8	К.В., 2013	русские	НПО сформированы по мужскому типу, вирилизация Prader 5 СТ (+)	17-ОПГ – 90 нмоль/л	ВДКН, сольтеряющая форма, дефицит 21-гидроксилазы. 14 сутки	При рождении зарегистрирована в мужском поле. 46,ХХ	Мутации в гене *CYP21A2* I2 spl, R356W, P453S	ВДКН, сольтеряющая форма, дефицит 21-гидроксилазы.
	Проведена смена паспортного пола и феминизирующая пластика НПО.							
9	Щ.О., 2013	полька/ русский	Гипертрофия клитора до 1,0 см, урогенитальный синус, подсфинктерная форма, вирилизация Prader 3 СТ (+).	17-ОПГ – 205 нмоль/л	ВДКН, сольтеряющая форма, дефицит 21-гидроксилазы. 16 сутки	При рождении зарегистрирована в мужском поле. 46,ХХ	Мутации в гене *CYP21*A2 I2 spl / I172N	ВДКН, сольтеряющая форма, дефицит 21-гидроксилазы.
	Проведена смена паспортного пола и феминизирующая пластика НПО.							
10	С.А., 2014	осетины	НПО сформированы по женскому типу, правильно СТ (+)	17-ОПГ – 315 нмоль/л	ВДКН, сольтеряющая форма. 17 сутки	46,ХХ	Мутации в гене *HSD3β2* W230X/ W230X	ВДКН, сольтеряющая форма, дефицит 3β-ГСД
11	К.Х. 2017	осетины	Гипоспадия, мошоночная форма, двусторонний крипторхизм СТ (+)	17-ОПГ – 115 нмоль/л	ВДКН, сольтеряющая форма. 16 сутки	46,ХУ	Мутации в гене H*SD3*β2 W230X/ W230X	ВДКН, сольтеряющая форма, дефицит 3β-ГСД
	Проводится пластика НПО по мужскому типу.							

Примечание: * — в соответствии с рекомендациями нормативными значениями для доношенных новорожденных являются показатели 17-ОПГ – до 30 нмоль/л.
У всех выявленных в результате скрининга детей диагноз был установлен в декретированные сроки – на 1 месяце жизни.

Обсуждение

С начала введения массового скрининга новорожденных все дети с ВДКН были выявлены на доклиническом этапе, за исключением ребенка, рожденного в период отсутствия реактивов. Данные катамнеза свидетельствуют о том, что все пациенты с ВДКН, выявленные в результате скрининга, имеют удовлетворительные показатели физического развития. Компенсация гормонального статуса осуществляется по результатам исследования стероидного и электролитного профиля.

К сожалению, не удается пока полностью предотвратить ошибки в выборе половой принадлежности (регистрацию девочек с бисексуальным строением наружных гениталий в мужском паспортном поле), так как первичная идентификация пола осуществляется в родильных домах. Только последующее обследование ребенка на базе РДКБ РСО-Алания позволяет верифицировать диагноз и безошибочно определить пол ребенка.

Несмотря на то, что алгоритмы диагностики практически всех скринируемых в России нозологий, включают проведение молекулярно-генетического исследования в качестве подтверждающей диагностики, ма-

териально-техническая база в регионах не всегда позволяет это осуществить.

Несомненно, массовое обследование новорожденных на ВДКН в Российской Федерации позволило значительно повысить эффективность выявления данной патологии, получить данные о его частоте на территории РФ в целом и в отдельных регионах страны, сократить сроки постановки диагнозов и начала лечения, тем самым предотвратить развитие тяжелых, порой фатальных осложнений.

Имеющийся в России опыт по проведению неонатального скрининга на ВДКН представляет огромный интерес, т.к. популяционно-генетические аспекты данного заболевании недостаточно изучены, а разработка вопросов генетической эпидемиологии принципиально важна как с практической, так и с теоретической точек зрения [17].

Десятилетний опыт проведения скрининга на ВДКН в РСО-Алания позволяет сделать выводы о том, что республику можно отнести к регионам с низкой частотой ВДКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы — 1:18725 новорожденных. В структуре ВДКН в РСО-А оказалась распространенной редко встречающаяся в других регионах 3β-гидроксистероиддегидрогеназная недостаточность (1:22470), обусловленная ранее не описанной мутацией W230X в гене *HSD3B2*.

Список литературы

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринологическими заболеваниями. 2014; 311-333.
2. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишн, 2006. С. 155-233.
3. Дедов И.И, Калинченко Н.Ю., Семичева Т.В., Кузнецова Э.С., Баканова Т.Д., Свердлова П.С., Прасолов В.С., Петеркова В.А., Рубцов П.М., Тюльпаков А.Н. Молекулярный анализ гена CYP21 у пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников, обусловленный дефицитом 21-гидроксилазы. Проблемы эндокринологии. 2004; 50(4): 3-6.
4. Голихина Т.А., Шумливая Е.О., Матулевич С.А. Неонатальный скрининг на наследственные болезни обмена в Краснодарском крае. Материалы VI Съезда Российского общества медицинских генетиков. Ростов-на-Дону, 2010. С. 46-47.
5. Денисенкова Е.В., Бочков Н.П., Калинченко Н.Ю., Толстова В.Д., Байдакова Г.В., Воскобоева Е.Ю. Результаты скрининга новорожденных на наследственные болезни в г. Москве. Медицинская генетика. 2008;(6): 3-12.
6. Кунцевич Н.В., Карцева О.В., Гильнич Н.А., Новикова М.В. Итоги проведения неонатального скрининга новорожденных в ХМАО-Югре за 2006-2009 гг. Материалы VI Съезда Российского общества медицинских генетиков. Ростов-на-Дону, 2010. С.99-100.
7. Мурзабаева С.Ш., Магжанов Р.В., Хуснутдинова Э.К., Марданова А.К. Организация медико-генетической помощи в Республике Башкортостан. Медицинская генетика. 2005;4(10): 484-488.
8. Никитина НВ, Беляева ТИ, Николаева ЕБ, Ворошилов ВВ. Что открыл для нас скрининг на 5 наследственных заболеваний. Материалы VI Съезда Российского общества медицинских генетиков. Ростов-на-Дону, 2010. С.127-128.
9. Осипова Е.В., Кузнецова О.П., Шахтарина Н.Г. Анализ результатов неонатального скрининга на 5 наследственных заболеваний в Удмуртии. Материалы VI Съезда Российского общества медицинских генетиков. Ростов-на-Дону, 2010. С.135-136.
10. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K et all. Switzerland Childran with congenital hypothyroidism long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. Pediatric Research. 2009; 65:242-248.
11. Gatelais F, Berthelot J, Beringue F et al. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. Pediatric Research. 2004; 56(5):701–705.
12. Петеркова В.А., Семичева Т.В., Тюльпаков А.Н. и др. Программа по организации диагностики и лечения адреногенитального синдрома при массовом обследовании новорожденных (неонатальный скрининг), методические рекомендации, утвержденные Минзравсоцразвития. Москва.2006.
13. Меликян М.А., Рубцов П.М., Тюльпаков А.Н. Врожденная дисфункция коры надпочечников, обусловленная дефицитом 3β-гидроксистероиддегидрогеназы: молекулярно — генетическая диагностика и клинические проявления у двух разнополых сибсов. Проблемы эндокринологии. 2008; 54(5):25-29.
14. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М.: Колор Ит Студио, 2002. 119с.
15. Зубкова Н.А. Автореферат кандидатской диссертации «Медицинская реабилитация и психосоциальная адаптация больных с врожденной дисфункцией коры надпочечников». 2005 г.
16. Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Перминова С.Г. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия у женщин. Гинекология. 2004; 6(6):323-325.
17. Письмо департамента здравоохранения г. Москвы от 14.11.2006 №633-18-2979. Адреногенитальный синдром у детей. Неонатальный скрининг, диагностика и лечение. Пособие для врачей.
18. Программы массового скрининга: технические, социальные и этические вопросы. Медицинская генетика. 2006; 5(3):21-23.
19. Тебиева И.С. Эффективность неонатального скрининга в выявлении клинико-эпидемиологических особенностей наследственных болезней и оптимизации системы их диагностики, лечения и реабилитации в РСО-Алания. Автореф. дисс. на соискание степени к.м.н. Москва, 2012 г.
20. Van der Kamp H.J., Oudshoorn C.G., Elvers B.H. et al. Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weigh. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2005;90(7):3904-3907.

References

1. Dedov I.I., Peterkova V.A. Federal'nye klinicheskie rekomendacii (protokoly) po vedeniyu detej s ehndokrinologicheskimi zabolevaniyami. [Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrinological diseases]. 2014; 311-333 (In Russ.)
2. Dedov I.I., Peterkova V.A. Detskaya ehndokrinologiya. Rukovodstvo dlya vrachej. [Pediatric endocrinology. Guide for doctors]. M.: Universum Pablishn, 2006;155-233. (In Russ.)
3. Dedov I.I., Kalinchenko N.Y., Semicheva T.V., Kuznecova E.S., Bakanova T.D., Sverdlova P.S., Prasolov V.S., Peterkova V.A., Rubcov P.M., Tyul'pakov A.N. Molekulyarnyj analiz gena CYP21 u pacientov s vrozhdennoj disfunkciej kory nadpochechnikov, obuslovlennyj deficitom 21-gidroksilazy. [Molecular analysis of CYP21 gene in patients with congenital adrenal cortex dysfunction caused by 21-hy-

droxylase deficiency]. Problemy ehndokrinologii [Problems of endocrinology] 2004; 50(4): 3-6. (In Russ.)
4. Golihina TA, SHumlivaya EO, Matulevich SA. Neonatal'nyj skrining na nasledstvennye bolezni obmena v Krasnodarskom krae. [Neonatal screening for hereditary metabolic diseases in the Krasnodar region]. Materialy VI S"ezda Rossijskogo obshchestva medicinskih genetikov. [Materials of the VI Congress of the Russian society of medical geneticists]. Rostov-on-don. 2010; 46-47. (In Russ.)
5. Denisenkova E.V., Bochkov N.P., Kalinchenko N.Y., Tolstova V.D., Bajdakova G.V., Voskoboeva E.U. Rezul'taty skrininga novorozhdennyh na nasledstvennye bolezni v g. Moskve. [Results of screening of newborns for hereditary diseases in Moscow]. Medicinskaya genetika [Medical genetics]. 2008; (6): 3-12. (In Russ.)
6. Kuncevich N.V., Karceva O.V., Gil'nich N.A., Novikova M.V. Itogi provedeniya neonatal'nogo skrininga novorozhdennyh v HMAO-YUgre za 2006-2009 gg. [Results of neonatal screening of newborns in KHMAO-Yugra for 2006-2009]. Materialy VI S"ezda Rossijskogo obshchestva medicinskih genetikov. Rostov-na-Donu [Materials of the VI Congress of the Russian society of medical geneticists]. Rostov-on-don. 2010; 99-100. (In Russ.)
7. Murzabaeva S.SH., Magzhanov R.V., Husnutdinova E.K., Mardanova A.K. Organizaciya mediko-geneticheskoj pomoshchi v Respublike Bashkortostan. [Organization of medical and genetic assistance in the Republic of Bashkortostan]. Medical genetics [Medicinskaya genetika]. 2005; 4(10): 484-488. (In Russ.)
8. Nikitina N.V., Belyaeva T.I., Nikolaeva E.B., Voroshilov V.V. CHto otkryl dlya nas skrining na 5 nasledstvennyh zabolevanij. [That opened for us screening on 5 hereditary diseases]. Materialy VI S"ezda Rossijskogo obshchestva medicinskih genetikov. Rostov-na-Donu. [Materials of the VI Congress of the Russian society of medical geneticists]. Rostov-on-don. 2010; 127-128.
9. Osipova E.V., Kuznecova O.P., SHahtarina N.G. Analiz rezul'tatov neonatal'nogo skrininga na 5 nasledstvennyh zabolevanij v Udmurtii. [Analysis of neonatal screening results for 5 hereditary diseases in Udmurtia]. Materialy VI S"ezda Rossijskogo obshchestva medicinskih genetikov. Rostov-na-Donu [Materials of the VI Congress of the Russian society of medical geneticists]. Rostov-on-don. 2010; 135-136. (In Russ.)
10. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K et all. Switzerland Childran with congenital hypothyroidism long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. Pediatric Research. 2009; 65:242-248.
11. Gatelais F, Berthelot J, Beringue F et al. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. Pediatric Research. 2004; 56(5):701—705.
12. Peterkova V.A., Semicheva T.V., Tyul'pakov A.N. i dr. Programma po organizacii diagnostiki i lecheniya adrenogenital'nogo sindroma pri massovom obsledovanii novorozhdennyh (neonatal'nyj skrining), metodicheskie rekomendacii, utverzhdennye Minzravsocrazvitiya[The program for the organization of diagnosis and treatment of adrenogenital syndrome in the mass examination of newborns (neonatal screening), guidelines approved by the Ministry of health and social Development]. Moscow.2006. (In Russ.)
13. Melikyan M.A., Rubcov P.M., Tyul'pakov A.N. Vrozhdennaya disfunkciya kory nadpochechnikov, obuslovlennaya deficitom 3β-gidrok sisteroiddegidrogenazy: molekulyarno — geneticheskaya diagnostika i klinicheskie proyavleniya u dvuh raznopolyh sibsov. [Congenital adrenal cortex dysfunction caused by deficiency of 3β-hydroxysteroid dehydrogenase: molecular genetic diagnosis and clinical manifestations in two different sexes]. Problemy endokrinologii [Problems of endocrinology]. 2008; 54(5): 25-29. (In Russ.)
14. Dedov I.I., Semicheva T.V., Peterkova V.A. Polovoe razvitie detej: norma i patologiya. [Sexual development of children: norm and pathology]. M.: Kolor It Studio, 2002. 119s. (In Russ.)
15. Zubkova N.A. Avtoreferat kandidatskoj dissertacii «Medicinskaya reabilitaciya i psihosocial'naya adaptaciya bol'nyh s vrozhdennoj disfunkciej kory nadpochechnikov». [Abstract of PhD thesis "Medical rehabilitation and psychosocial adaptation of patients with congenital adrenal cortex dysfunction"]. 2005. (In Russ.)
16. Nazarenko T.A., Durinyan E.R., Perminova S.G. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu besplodiya u zhenshchin. [Modern approaches to the diagnosis and treatment of infertility in women]. Ginekologiya [Gynecology]. 2004; 6(6):3 23-325. (In Russ.)
17. Pis'mo departamenta zdravoohraneniya g. Moskvy ot 14.11.2006 №633-18-2979. Adrenogenital'nyj sindrom u detej. Neonatal'nyj skrining, diagnostika i lechenie. [Letter of the Department of health of Moscow from 14.11.2006 n 633-18-2979. Adrenogenital syndrome in children. Neonatal screening, diagnosis and treatment]. Posobie dlya vrachej [Manual for doctors]. (In Russ.)
18. Programmy massovogo skrininga: tekhnicheskie, social'nye i eticheskie voprosy [Mass screening programmes: technical, social and ethical issues]. Medicinskaya genetika [Medical genetics]. 2006; 5(3): 1-23. (In Russ.)
19. Tebieva I.S. Effektivnost' neonatal'nogo skrininga v vyyavlenii kliniko-epidemiologicheskih osobennostej nasledstvennyh boleznej i optimizacii sistemy ih diagnostiki, lecheniya i reabilitacii v RSO-Alaniya. [Effectiveness of neonatal screening in the detection of clinical and epidemiological features of hereditary diseases and optimization of their diagnosis, treatment and rehabilitation in RSO-Alania]. Avtoref. diss. na soiskanie stepeni k.m.n. [Abstract. Diss. for the degree of Ph. D.] Moscow, 2012.
20. Van der Kamp H.J., Oudshoorn C.G., Elvers B.H. et al. Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weigh. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2005;90(7):3904-3907.