

Пренатальная диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников

С.В.Шрамко¹, Я.Я.Яковлев¹, Е.И.Лютинина¹, Т.П.Маклакова¹, Е.В.Керемецкая²

¹Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей (филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования), Новокузнецк, Российская Федерация;

²Кузбасская детская клиническая больница им. профессора Ю.Е.Малаховского, Новокузнецк, Российская Федерация

Расширение воротничкового пространства и гипоплазия носовых косточек считаются маркерами хромосомных аномалий и пороков развития плода, хотя расширение воротничкового пространства может определяться и у здорового плода и полностью исчезнуть к 14–15-й неделе беременности, а также наблюдаться в отсутствие нарушений кариотипа (при антенатальной гибели плода, врожденных пороках сердца, самопроизвольных выкидышах, преждевременных родах). Изучение маркеров хромосомных аномалий представляет практический интерес в плане накопления информации и приобретения опыта их использования в пренатальной диагностике. Представлен случай правильного определения пола у ребенка с сольтерьющей формой врожденной дисфункции коры надпочечников и вирилизацией наружных половых органов (IV степени по Prader) при рождении. Высокоэффективный пренатальный скрининг с выполнением амниоцентеза и установлением кариотипа (46XX) в сроке беременности 13 нед. обеспечил подготовленность педиатров для своевременного назначения заместительной глюко- и минералокортикоидной терапии. Это позволило предупредить развитие острого адреналового криза, выбрать адекватную тактику ведения, обеспечивая тем самым нормальное половое созревание и потенциальную фертильность.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, пренатальный скрининг, расширение воротничкового пространства

Для цитирования: Шрамко С.В., Яковлев Я.Я., Лютинина Е.И., Маклакова Т.П., Керемецкая Е.В. Пренатальная диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21(1): 150–152. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-1-150-152

Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia

S.V.Shramko¹, Ya.Ya.Yakovlev¹, E.I.Lyutina¹, T.P.Maklakova¹, E.V.Keremetskaya²

¹Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians (Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education), Novokuznetsk, Russian Federation;

²Yu.E.Malakhovsky Kuzbass Children's Clinical Hospital, Novokuznetsk, Russian Federation

Enlarged nuchal translucency and nasal bone hypoplasia are considered as markers of chromosomal abnormalities and fetal malformations, although enlarged nuchal translucency can be detected in a healthy fetus and completely disappear by 14–15 weeks' gestation and can also be observed when the karyotype is normal (in antenatal fetal death, congenital heart disease, miscarriage, preterm birth). The study of markers of chromosomal abnormalities is of practical interest in terms of accumulating information and gaining experience in using them for prenatal diagnosis. A case of accurate sex determination in the fetus with salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia and virilization of the external genitalia (Prader grade IV) at birth is presented. Highly effective prenatal screening including amniocentesis and karyotyping (46XX) at 13 weeks' gestation ensured that pediatricians were prepared for timely prescription of gluco- and mineralocorticoid replacement therapy. This enabled to prevent the development of acute adrenal crisis and choose adequate management tactics, thereby providing normal puberty and potential fertility.

Key words: congenital adrenal hyperplasia, prenatal screening, enlarged nuchal translucency

For citation: Shramko S.V., Yakovlev Ya.Ya., Lyutina E.I., Maklakova T.P., Keremetskaya E.V. Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2022; 21(1): 150–152. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2022-1-150-152

Для корреспонденции:

Лютинина Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, заместитель директора по науке и развитию Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 654005, Новокузнецк, пр-т Строителей, 5
Телефон: (384) 345-4873, (903) 908-2309
E-mail: elenalutina@mail.ru
ORCID: 0000-0002-7117-9293

Статья поступила 14.04.2021 г., принята к печати 28.02.2022 г.

For correspondence:

Elena I. Lyutina, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, Deputy Director for Science and Development, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Address: 5 Stroiteley ave., Novokuznetsk, 654005, Russian Federation
Phone: (384) 345-4873
E-mail: elenalutina@mail.ru
ORCID: 0000-0002-7117-9293

The article was received 14.04.2021, accepted for publication 28.02.2022

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – группа наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, связанная с компенсаторным повышением продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом в ответ на нарушение продукции синтеза кортизола и гидрокортизона в коре надпочечников по причине мутации генов, кодирующих ферменты стероидогенеза [1]. Более чем в 90% случаях заболевание связано с дефицитом 21-гидроксилазы и зависит от варианта мутации гена *CYP21* [2]. Распространенность заболевания в мире составляет 1 случай на 14000 живых новорожденных, по России наблюдения составляют 1:9500–1:9250 случаев [3]. Вследствие 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 андрогены и промежуточные продукты синтеза кортизола (17ОН-прогестерон), с развитием первичной надпочечниковой недостаточности и гипонатриемии. Кроме того, нарушение обмена электролитов характеризуется усиленным выведением хлоридов с развитием гиперкалиемии. Выделяют классическую (вирильную), сольтеряющую и неклассическую формы ВДКН [4]. Наиболее тяжелое состояние и гибель новорожденных детей наблюдаются при сольтеряющей форме [5].

Представляем клиническое наблюдение ранней диагностики ВДКН сольтеряющей формы.

Пациентка поступила в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей Кузбасской детской клинической больницы им. профессора Ю.Е.Малаховского на 2-й день жизни в среднетяжелом состоянии.

Анамнез жизни. Родилась 3-м ребенком в семье, в срок, от 5-й физиологично протекавшей беременности, с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов, весом 3450 г, длиной 51 см. В семье двое здоровых детей, в анамнезе у матери один выкидыш и медицинский аборт в малых сроках. Во время беременности на первом скрининге обнаружены: гипоплазия носовых косточек и расширение воротникового пространства. Согласно алгоритму выполнен кордоцентез, установлен кариотип плода – 46XX без хромосомных аномалий.

Анамнез заболевания. При рождении наружные половые органы сформированы неправильно: малые половые губы отсутствуют, большие половые губы сращены по средней линии, морщинистые. Клитор penisобразный, искривлен, гипертрофированный, длиной 2 см, шириной 0,7 см, с пенильной уретрой. Влагалище и уrogenитальный синус отсутствуют. Степень вирилизации наружных половых органов – IV по Prader. Кожные покровы смуглые, гиперпигментированные. Отмечается периодическое срыгивание молоком.

Результаты обследования. Общий анализ крови: Hb – 195 г/л, Ht – 55,7%, эритроциты – $5,52 \times 10^6$ /л, тромбоциты – 178×10^9 /л, лейкоциты – $15,42 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 4%, сегментоядерные – 70%, лимфоциты – 22%, моноциты – 4%, ретикулоциты – 62%.

Исследование гормонального профиля выявило повышение уровня 17ОН-прогестерона до 60 нмоль/л, нарушение суточного ритма кортизола (8 ч – 173 нмоль/л, 16 ч – 97 нмоль/л, 22 ч – 155 нмоль/л). Ионограмма: К – 4,4 ммоль/л; Na – 136 ммоль/л; Cl – 94,4 ммоль/л; Ca – 2,15 ммоль/л; P –

2,38 ммоль/л. Половой хроматин – 13 клеток с половым хроматином XX. Консультация генетика установила ВДКН.

По неонатальному скринингу документирована ВДКН. При выполнении УЗИ органов брюшной полости установлена умеренная гепатомегалия, пиелозктазия слева, признаки гипертрофии надпочечников. По данным УЗИ органов малого таза: матка нормальных размеров, яичники не визуализируются.

Подобрана заместительная терапия: глюкокортикостероиды (гидрокортизон 3 мг/сутки), минералокортикостероиды (флудрокортизона ацетат 150 мг/сутки). На фоне лечения срыгиваний не отмечалось, нормализовались показатели ионограммы, зафиксирована восходящая массовая кривая.

Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить заместительную гормональную терапию с последующей госпитализацией через 2,5 нед. в педиатрическое отделение. В последующем, после компенсации заболевания, рекомендовано выполнение феминизирующей пластики в специализированном стационаре.

Данный случай продемонстрировал, что расширение воротникового пространства и гипоплазия носовых косточек плода, являясь общепризнанными признаками хромосомных аномалий и пороков развития плода [6–8], могут маркировать группу наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленную мутацией гена *CYP21*. Prenatalная диагностика сольтеряющей формы ВДКН позволяет, с одной стороны, спасти жизнь ребенку, своевременно назначив правильное лечение, с другой – избежать заблуждений в определении половой принадлежности, что обеспечит социальную адаптацию девочки и позволит надеяться на ее фертильность в последующем.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.

Литература

1. Хашченко ЕП, Лисицына ОИ, Уварова ЕВ. Диагностика и тактика ведения пациенток с гиперандрогенией в раннем репродуктивном возрасте. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(5):124-130. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-5-124-130
2. Bowden SA, Henry R. Pediatric Adrenal Insufficiency: Diagnosis, Management, and New Therapies. Int J Pediatr. 2018 Nov 1;2018:1739831. DOI: 10.1155/2018/1739831

3. Ставцева СН, Колесникова ЮГ, Зубцова ТИ, Кирсанова ВА, Андреева НИ. Аденогенитальный синдром. 10 лет скрининга в Орловской области. Итоги. Здоровье образование в XXI веке. 2018;20(3):84-88.
4. Литвицкий ПФ. Патология эндокринной системы. Этиология и патогенез эндокринопатий: нарушения функций надпочечников. Вопросы современной педиатрии. 2011;10(5):63-73.
5. Аникиев АВ, Володько ЕА, Бровин ДН, Калинин НЮ, Туманян ГТ, Окулов АБ. Дифференцированный подход к лечению гипоспадии у девочек. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(4):5-11. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-5-11
6. Оленев АС, Баранова ЕЕ, Сагайдак ОВ, Галактионова АМ, Беленикин МС, Гнетецкая ВА и др. Нормативно-правовое регулирование дородового скрининга с использованием неинвазивного пренатального теста в Российской Федерации. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(6):124-132. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-6-124-132
7. Кудрявцева ЕВ, Ковалёв ВВ, Канивец ИВ, Киевская ЮК, Коростелёв СА. Free-DNA плода: опыт популяционного скрининга хромосомной патологии в России. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(3):46-51. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-46-51
8. Suciú I, Galeva S, Abdel Azim S, Pop L, Toader O. First-trimester screening-biomarkers and cell-free DNA. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021 Dec;34(23):3983-3989. DOI: 10.1080/14767058.2019.1698031

References

1. Khashchenko EP, Lisitsyna OI, Uvarova EV. Diagnosis and management of patients with hyperandrogenism in early reproductive age. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021;20(5):124-130. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-5-124-130 (In Russian).
2. Bowden SA, Henry R. Pediatric Adrenal Insufficiency: Diagnosis, Management, and New Therapies. Int J Pediatr. 2018 Nov 1;2018:1739831. DOI: 10.1155/2018/1739831
3. Stavtseva SN, Kolesnikova JG, Zubtsova TI, Kirsanova VA, Andreeva NI. Adrenogenital syndrome. 10 years of screening in Orel region. Results. The Journal of Scientific Articles Health and Education Millennium. 2018;20(3):84-88. (In Russian).
4. Litvitskiy PF. Pathocrinia. Etiology and pathogenesis: adrenal abnormalities. Current Pediatrics (Moscow). 2011;10(5):63-73. (In Russian).
5. Anikiev AV, Volodko EA, Brovin DN, Kalinchenko NYu, Tumanyan GT, Okulov AB. A differential approach to management of hypospadiasis in girls. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2019;18(4):5-11. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-5-11 (In Russian).
6. Olenev AS, Baranova EE, Sagaydak OV, Galaktionova AM, Belenikin MS, Gnetetskaya VA, et al. Prenatal screening and non-invasive prenatal testing regulation in the Russian Federation. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology,

Obstetrics and Perinatology). 2020;19(6):124-132 DOI: 10.20953/1726-1678-2020-6-124-132 (In Russian).

7. Kudryavtseva EV, Kovalev VV, Kanivets IV, Kievskaya YuK, Korostelev SA. Cell-free-fetal DNA: an experience of population screening for chromosome pathology in Russia. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2019;18(3):46-51. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-46-51 (In Russian).
8. Suciú I, Galeva S, Abdel Azim S, Pop L, Toader O. First-trimester screening-biomarkers and cell-free DNA. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021 Dec;34(23):3983-3989. DOI: 10.1080/14767058.2019.1698031

Информация о соавторах:

Шрамко Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации ORCID: 0000-0003-1299-165X

Яковлев Яков Яковлевич, кандидат медицинских наук, исполняющий обязанности заведующего кафедрой педиатрии и неонатологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации ORCID: 0000-0002-9860-0201

Маклакова Татьяна Петровна доктор медицинских наук, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации ORCID: 0000-0003-1299-165X

Керемецкая Елена Васильевна, кандидат медицинских наук, врач-гинеколог детского и подросткового возраста, Кузбасская детская клиническая больница им. профессора Ю.Е.Малаховского

Information about co-authors:

Svetlana V. Shramko, MD, PhD, DSc, associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation ORCID: 0000-0003-1299-165X

Yakov Ya. Yakovlev, MD, PhD, Acting Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation ORCID: 0000-0002-9860-0201

Tatiana P. Maklakova, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation ORCID: 0000-0003-1299-165X

Elena V. Keremetskaya, MD, PhD, Pediatric and Adolescent Gynecologist, Yu.E.Malakhovskiy Kuzbass Children's Clinical Hospital

Электронн