

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ АДРЕНОГЕНИТАЛЬНОГО СИНДРОМА: НАЧАЛО ПУТИ

Т. В. Семичева

Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий.
(Директор — член-корр. РАМН проф. Г. А. Мельниченко)

22 марта 2006 г. министр здравоохранения и социального развития Российской Федерации М.Ю. Зурабов подписал приказ о массовом обследовании новорожденных детей для выявления наследственных заболеваний — неонатальный скрининг. Помимо врожденного гипотиреоза и фенилкетонурии — двух заболеваний, скрининг которых в нашей стране проводился в течение последних десятилетий, в приказе указаны 3 новых наследственных заболевания: адреногенитальный синдром, галактоземия, муковисцидоз. Таким образом, из 5 заболеваний, по которым проводится неонатальный скрининг, 2 являются врожденными эндокринными аномалиями; лечение и реабилитацию детей с такими аномалиями проводит детский эндокринолог.

Скрининг врожденного гипотиреоза проводится в нашей стране в течение 15 лет. Наложена система стандартов на всех этапах скрининга. Лечение выявленных больных начинается не позднее первого месяца жизни. Не вызывает также больших проблем кратковременное назначение тиреоидных гормонов детям с транзиторным (не истинным) гипотиреозом. Тем не менее, на отработку стандартов скрининга врожденного гипотиреоза ушли годы.

Гораздо большие трудности встанут перед врачами-генетиками и детскими эндокринологами при проведении скрининга адреногенитального синдрома (АГС). Эти трудности связаны как с ограниченными возможностями

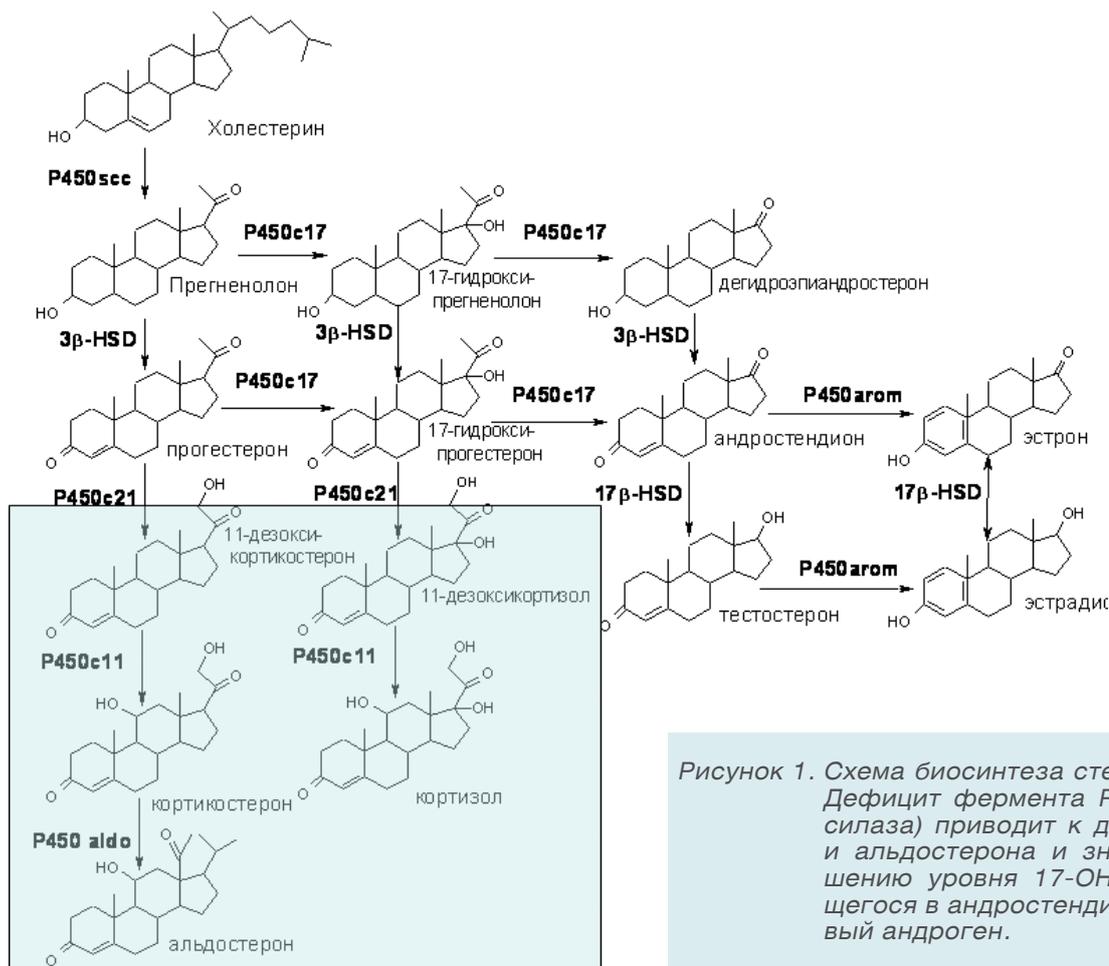


Рисунок 1. Схема биосинтеза стероидных гормонов. Дефицит фермента P450c21 (21-гидроксилаза) приводит к дефициту кортизола и альдостерона и значительному повышению уровня 17-ОНП, метаболизирующегося в андростендион – надпочечниковый андроген.

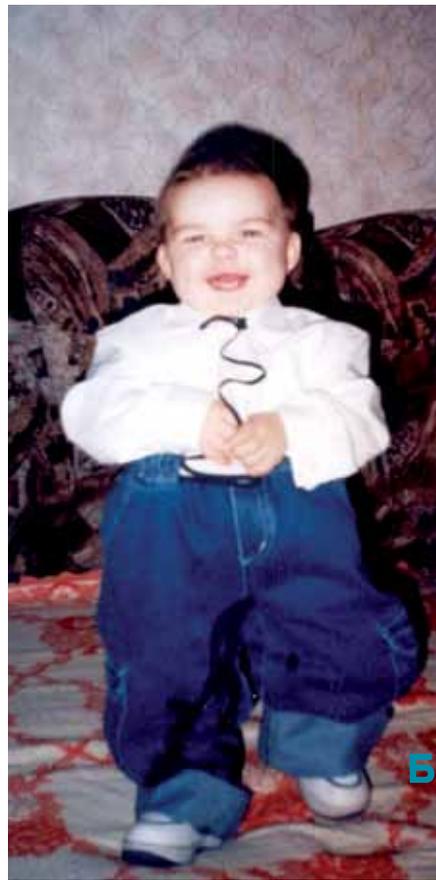


Рисунок 2. А. Ребенок 1 г. 2 мес. ольстеряющая форма АГС. Истощение (вес 4200), дегидратация. Б. Этот же ребенок через 6 месяцев терапии глюко- и минералокортикоидами.

зола) и прогестерон — в 11-дезоксикортикостерон (предшественник альдостерона). В результате дефекта фермента снижается уровень кортизола, и по принципу обратной связи активизируется секреция гипофизарного адrenomокортикотропного гормона, стимулирующего стероидогенез в надпочечниках. Но ферментный блок не может быть преодолен, и в результате в крови значительно повышается уровень 17-ОНР, являющегося субстратом для синтеза не только кортизола, но и надпочечниковых андрогенов, уровень которых также начинает значительно повышаться. Стабильное повышение уровня андрогенов при АГС отмечено еще внутриутробно, со II триместра гестации. Под их влиянием наружные половые органы девочки вирилизируются, в результате у ребенка уже при рождении имеется гермафродитное, а иногда и полностью мужское строение наружных половых органов (ложный женский гермафродитизм). У мальчика

метода (иммуноферментный метод определения гормонального маркера заболевания — 17-оксипрогестерона, 17-ОНР), так и с физиологическими особенностями стероидогенеза у новорожденных. Ошибка при диагностике и последующее неоправданное назначение глюкокортикоидов могут нанести тяжелый непоправимый вред ребенку.

АГС (синоним — врожденная дисфункция коры надпочечников) — группа наследственных заболеваний, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу и протекающих с различными клиническими и гормонально-метаболическими проявлениями, в основе которых лежит дефект ферментных систем, участвующих в биосинтезе кортизола. Неонатальный скрининг проводится для выявления лишь одной наиболее распространенной формы АГС, обусловленной дефицитом фермента 21-гидроксилазы (P450c21); распространенность этой формы в сотни раз превышает распространенность других форм АГС и в среднем в мире составляет 1 на 14 000 новорожденных.

P450c21 обеспечивает промежуточный этап биосинтеза кортизола, превращая 17-ОНР в 11-дезоксикортизол (предшественник корти-

повышенный внутриутробно уровень надпочечниковых андрогенов не имеет принципиального значения, так как собственные яички активно вырабатывают тестостерон. Однако сохраняющаяся после рождения гиперандрогения приводит к увеличению размеров половых органов, формированию вторичных половых признаков (ложное преждевременное половое развитие).

При полной потере активности P450c21 помимо дефицита кортизола также формируется недостаточность минералокортикоидов (альдостерона) и развивается так называемая сольтеряющая форма заболевания. Дефицит минералокортикоидов приводит к потере солей натрия и жидкости, в итоге — к обезвоживанию организма. Развивающаяся одновременно гиперкалиемия вызывает нарушение сократимости сердечной мышцы. На высоте этих симптомов развивается сольтеряющий криз, в отсутствие адекватной терапии заканчивающийся смертью ребенка. У большинства детей сольтеряющий криз развивается на 2—3-й неделе жизни.

Различная степень потери активности

P450c21 обусловлена характером мутаций в гене, кодирующем этот фермент — CYP21. Этот ген достаточно хорошо изучен, определены мутации, приводящие к полной утрате активности фермента и развитию сольтерющей формы заболевания (del, I2Spl). Сохраняющаяся ферментная активность в пределах 1—2% вызывает развитие простой вирильной формы заболевания (I172N). Сохранение 30—50% ферментной активности сопряжено с наличием мутаций V281L и P30L и приводит к развитию неклассической формы АГС с клиническими симптомами легкой гиперандрогении, выявляемыми в пре- и пубертатном периоде. Клиническая картина этих форм заболевания формируется только при наличии гомозиготных мутаций или сочетанных гетерозиготных (компаундных) мутаций, при которых материнская и отцовская аллели содержат две разные мутации.

Таким образом, высокая распространенность, серьезные медицинские и социальные последствия поздней диагностики и наличие информативного гормонального маркера заболевания — 17-ОНП позволяют считать вполне оправданным и выполнимым неонатальный скрининг АГС (дефицит P450c21).

Во многих странах Европы и США этот скрининг осуществляется с 90-х годов XX века. Накоплен и обобщен опыт национальных скрининговых программ. В 2002 г. рабочая группа Европейского общества детских эндокринологов сформулировала общие рекомендации по процедуре скрининга и трактовке его результатов. Проведение скрининга позволило определить реальную распространенность дефицита P450c21 в различных популяциях. Доказана высокая эффективность скрининга в раннем выявлении сольтерющих форм заболевания, что позволяет назначать терапию до развития криза. И, наконец, скрининг является единственным возможным методом доклинической диагностики вирильной формы заболевания у мальчиков.

Основа скрининга — определение уровня 17-ОНП в капиллярной крови, взятой из пятки новорожденного. Уровень 17-ОНП определяют флюороиммунометрическим методом с помощью стандартного набора (Delfia Neonatal 17-ОНП, Wallac, Финляндия).

Институт детской эндокринологии ЭНЦ Росмедтехнологий провел большую работу по организации и реализации программы неонатального скрининга в России. До принятия решения о внедрении этой программы нами был проведен анализ качества диагностики и лечения АГС в Москве, где диагностические возмож-

ности и информированность врачей наиболее высокие. Результаты исследования показали, что сроки диагностики сольтерющей формы АГС вполне удовлетворительны (медиана для девочек составила 9 дней, для мальчиков — 30 дней). Однако во всех случаях диагноз ставился уже на фоне развивающегося сольтерющего криза: средний уровень калия на момент постановки диагноза составил $7,5 \pm 1,5$ ммоль/л. Диагностика вирильной формы осуществлялась чрезвычайно поздно: у девочек медиана возраста постановки диагноза составила 0,9 года, а у мальчиков — 5,7 года! Кроме того, у 50% мальчиков вирильная форма заболевания вообще не диагностировалась: в группе детей с вирильной формой АГС 71% составляли девочки и лишь 29% — мальчики (согласно законам наследования по аутосомно-рецессивному типу их число должно быть приблизительно равным). Результаты этого исследования доказали безусловную необходимость внедрения неонатального скрининга АГС.

Нами подготовлены также методические рекомендации по методике скрининга и интерпретации полученных результатов, содержащие единственно доступную в стране информацию о нормативах уровня 17-ОНП у новорожденных, алгоритмах обследования и лечения доношенных и недоношенных детей. На постоянной основе совместно с кафедрой медицинской генетики РМАПО проводятся циклы обучения врачей-генетиков и эндокринологов, проводящих скрининг в различных регионах РФ. Проведены региональные конференции и тематические совещания по проблемам скрининга во многих городах России.

Программа скрининга начала работать с июня 2006 г. За прошедший год в программе принял участие 71 регион РФ. Обследованы 975000 новорожденных, диагноз АГС подтвержден у 111 детей, т.е. распространенность заболевания составила 1 на 11 400 новорожденных. Этот показатель близок к среднеевропейскому (Швеция: 1 на 9800, Франция: 1 на 13 000). Однако постоянное общение с коллегами из различных регионов показывает, что проблем очень много. Одна из основных проблем скрининга АГС — высокая частота ложноположительных результатов, особенно у недоношенных детей. Нормативы, представленные в рекомендациях, носят лишь общий характер. Каждая лаборатория должна иметь свои собственные данные о нормах для недоношенных детей, рожденных на различных сроках гестации. Вторая проблема — уточняющая диагностика. В настоящее время в регионах отсутствует возможность проводить динамический контроль уровня 17-ОНП в сыворотке крови ребенка, используя



стандартные, не неонатальные наборы. Врачи вынуждены повторять исследования на наборах Delfia Neonatal 17-ОНР, иногда многократно, в течение 1—2 мес. Это приводит к нецелевому расходу наборов, выделенных для скрининга, в результате чего он останавливается. Так произошло к концу года уже в 19 городах и областях. Идеальный метод уточняющей диагностики — тандемная масс-спектрометрия, позволяющая быстро определять спектр стероидов, подтверждать или исключать диагноз. Исследования на масс-спектрометре могут проводиться в сухом пятне крови новорожденного. Все сомнительные результаты могут быть проанализированы в случае, если прибор будет поставлен в ЭНЦ Росмедтехнологий и будет налажена система доставки материала (фильтровальная бумага с нанесенным пятном крови) из любых регионов РФ. Молекулярно-генетическое исследование, направленное на поиск мутаций в гене *CYP21*, также может считаться методом уточняющей диагностики, хотя для получения результатов требуется больше времени, чем при масс-спектрометрии, и эффективность аллель-специфической полимеразной цепной реакции — быстрого поиска наиболее часто встречающихся мутаций, составляет 90%. В остальных случаях требуется

секвенирование гена: длительный и дорогостоящий процесс.

Несмотря на все трудности, скрининг начат и уже приносит положительные результаты. Регионы сообщают о диагностике сольтеряющих форм заболевания до развития клинической симптоматики; выявляются мальчики с вирильной формой заболевания, которые ранее были обречены остаться без лечения до достижения возраста 5—6 лет. Совсем недавно в Москве диагноз в 10-дневном возрасте поставлен девочке с высокой степенью вирилизации наружных половых органов, полностью соответствующих половым органам мальчика. До внедрения скрининга девочка была бы обречена на регистрацию как лицо мужского пола, и диагноз мог быть поставлен только при появлении симптомов гиперандрогении. Скрининг помог родителям избежать тяжелой процедуры смены пола ребенка. Семье вовремя оказана психологическая поддержка, девочке начато лечение, будет своевременно проведена хирургическая коррекция наружных половых органов. В дальнейшем такие случаи станут обычной практикой, скрининг должен стать привычным и продолжить работу в системе здравоохранения Российской Федерации.

ПОСЛЕСЛОВИЕ

Своевременная диагностика АГС в нашей стране стала свершившимся фактом. По мнению директора института детской эндокринологии ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий, проф. В.А. Петерковой, разумное решение данной проблемы поможет не только избежать семейных трагедий, связанных с гибелью новорожденных при сольтеряющих кризах или с регистрацией в качестве лиц мужского пола девочек с вирильной формой АГС, но и позволит своевременно адаптировать детей к заболеванию. Проблема своевременной диагностики АГС, безусловно, имеет большое социальное значение. Дискуссия, посвященная скрининговому обследованию новорожденных для выявления АГС, должна занять достойное место на страницах нашего журнала. Следующий номер (№2) Вестника репродуктивного здоровья будет целиком посвящен данному вопросу.

Редколлегия журнала «Вестник репродуктивного здоровья»