



НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ДЕФИЦИТА 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ: ПЕРВЫЕ ШАГИ

Е.Б. Храмова¹, Л.А. Суплотова¹, О.Б. Макарова¹, В.В. Михальчук²

¹ ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Росздрава» (ректор — д.м.н., проф. Э.А. Кашуба)

² ГЛПУ ТО «Перинатальный центр» (гл. врач — д.м.н. Е.В. Кашуба)

Неонатальный скрининг врожденных и наследственных заболеваний проводится в нашей стране более 20 лет. За годы существования программы массового обследования новорожденных отработана система стандартов диагностики и коррекции выявляемых заболеваний. Для внедрения скрининга для выявления врожденной дисфункции коры надпочечников (ВКДН), проводимого в России с июня 2006 г., потребуются консолидация усилий генетиков и детских эндокринологов, отработка нормативов содержания маркера врожденной ферментопатии с целью снижения количества ложноположительных результатов гормонального теста и, как следствие — предотвращения необоснованного назначения глюкокортикоидной терапии.

Неонатальный скрининг на ВКДН направлен на выявление наиболее частого ферментативного дефекта стероидогенеза — дефицита 21-гидроксилазы, участвующего в цепи синтеза кортизола на этапе окисления 17-гидроксипрогестерона (17-ОП) в 11-дезоксикортизол. Обратная пропорциональная связь между активностью 21-гидроксилазы и уровнем 17-ОП позволяет считать этот стероид патогенетическим маркером 21-гидроксилазной недостаточности [1, 2].

Обобщенный опыт неонатального скрининга для выявления дефицита 21-гидроксилазы в различных странах мира позволяет определить распространенность заболевания в различных популяциях. Так, «общемировая» распространенность классической формы ВКДН составляет 1 на 14 199 новорожденных. Среди представителей европеоидной расы распространенность ферментопатии несколько выше — 1: 11 909. Распространенность дефицита 21-гидроксилазы в различных популяциях варьирует в широких пределах: от 1:280 новорожденных у эскимосов юго-западного штата Аляски до 1:18 000 в Японии и 1:23 000 в Новой Зеландии [3—5]. Данных о распространенности классической формы ВКДН в российской популяции новорожденных нет.

Организации и внедрению неонатального скрининга дефицита 21-гидроксилазы в России предшествовала большая подготовительная работа по анализу качества диагностики заболевания на различных территориях. На страницах медицинской печати опубликованы обобщенные данные Института детской эндокринологии ЭНЦ Росмедтехнологий о поздней диагностике вирильной формы заболевания у мальчиков, высокой смертности новорожденных от

сольтеряющего криза и ошибках в определении паспортного пола у девочек с выраженной вирилизацией наружных половых органов.

Таким образом, высокая распространенность заболевания, серьезные медико-социальные проблемы в связи с поздней диагностикой заболевания и наличие патогенетического маркера ферментативной недостаточности определяют необходимость и обоснованность проведения массового скринингового обследования новорожденных для выявления ВКДН.

Цель исследования: определить частоту развития классических форм недостаточности фермента 21-гидроксилазы в тюменской популяции по данным неонатального скрининга и разработать референтные интервалы уровней 17-ОП у новорожденных в зависимости от массы тела и срока гестации при рождении.

Материалы и методы

в 2002—2004 гг. по распоряжению Департамента здравоохранения Тюменской области в Тюмени впервые проведены исследования по программе скринингового обследования новорожденных для выявления ВКДН.

У всех доношенных новорожденных в родильном доме или детской поликлинике на 3—4-й день жизни, а у недоношенных детей на 7—14-е сутки жизни производили забор капиллярной крови в количестве 6—8 капель из пятки с нанесением на пористую фильтровальную бумагу Schleicher and Schuell SqS 2992. Полученные образцы доставляли в генетическую лабораторию ГЛПУ ТО «Перинатальный центр» (гл. врач — д.м.н. Е.В. Кашуба), где проводили определение уровня неонатального 17-ОП методом двустороннего флюорометрического анализа (ELISA) с чувствительностью 0,13 нмоль/л, с использованием наборов «Delfia Neonatal 17-ОП» (Финляндия). Пороговым для выявления ВКДН является уровень 17-ОП 60 нмоль/л. Все образцы с концентрацией 17-ОП выше 60 нмоль/л проверяли повторно (рис. 1).

В рамках неонатального скрининга за период 2002—2004 гг. уровень 17-ОП был определен у 20 011 новорожденных г. Тюмени, процент охвата новорожденных составил 98,95%.

Для разработки референтных интервалов неонатального уровня 17-ОП у недоношенных и маловесных новорожденных сформированы 3 группы сравнения: 1 группа — 100 доношенных младенцев с массой тела

при рождении менее 2500 г (маловесные новорожденные), 2 группа – 97 детей, рожденных в сроке гестации менее 36 нед (недоношенные новорожденные), 3 группа – 202 доношенных новорожденных с массой тела более 2500 г.

Для описания полученных данных с асимметричным распределением использовали медиану (Me) и перцентильные интервалы. Для сравнения независимых выборок использовали критерий Манна–Уитни (показатель T). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные обработаны при помощи пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, 2001).

Результаты и обсуждение

В рамках неонатального скрининга для выявления классической формы недостаточности фермента 21-гидроксилазы в первом тесте уровень 17-ОП выше диагностического (60 нмоль/л) определен у 124 (0,61%) новорожденных.

По результатам повторного определения 17-ОП были выявлены 2 ребенка мужского пола с недостаточностью 21-гидроксилазы. У остальных 122 (98,3%) новорожденных имелся транзиторный характер повышения уровня 17-ОП. Чувствительность метода определена как 100%, специфичность – 99%, эффективность – 99,4%. Прогностическая ценность положительного результата теста составила 1,7%, т.е. при выявлении уровня 17-ОП выше 60 нмоль/л вероятность наличия ВКДН у данного ребенка равна 1,7%.

По данным массового скрининга, частота классической формы ВКДН в тюменской популяции составляет 1:10 005 новорожденных.

Распространенность классических форм дефицита 21-гидроксилазы, рассчитанная по показателям заболеваемости среди пациентов от 0 до 18 лет, составляла до этапа внедрения неонатального скрининга 1:30 861. Регистрируемая частота классических форм ВКДН до 2002 г. находилась на уровне 0,67–1,42 на 100 000 детского населения. С момента внедрения неонатального скрининга регистрируемая частота заболевания возросла и достигла 3,24 на 100 000 детского населения в 2005 г. (рис. 2).

При оценке уровней неонатального 17-ОП установлено, что 50% значений располагались в интервале от 6,21 до 13,9 нмоль/л, а показатель 97-го перцентили не превышает установленной для данной лаборатории нормы и составляет 35,8 нмоль/л. Относительно высокий процент ложноположительных результатов теста (0,6%) может быть связан с отсутствием разработанных референтных интервалов уровня неонатального 17-ОП для недоношенных новорожденных и младенцев с низкой массой тела при рождении. С целью изучения влияния гестационного возраста и массы тела при рождении на уровень неонатального 17-ОП были сформированы группы новорожденных с различной массой тела и гестационным возрастом при рождении.

Группа маловесных доношенных новорожденных (n=100) имела существенно более низкую массу тела при рождении, чем доношенные новорожденные (n=202): масса тела при рождении 2139±345 г vs 3448±504 г (p<0,05). Значения медианы и 95% ДИ (уровня неонатального 17-ОП также статистически значимо отличались: 11,2 [1,89–98,9] нмоль/л против 9,07 [3,96–21,5] нмоль/л соответственно (p<0,05).



Рис. 1. Этапы проведения неонатального скрининга для выявления классической формы недостаточности фермента 21-гидроксилазы.
(17-ОП – 17-гидроксипрогестерон; ВКДН – врожденная дисфункция коры надпочечников)

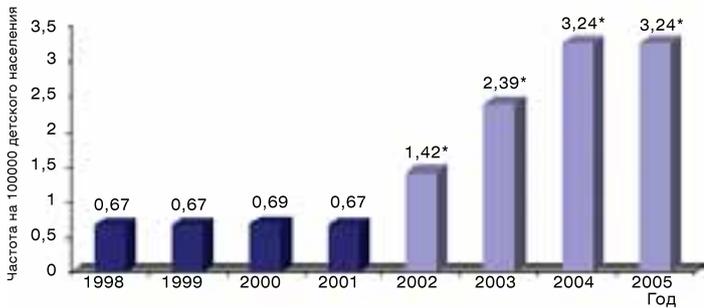


Рис. 2. Распространенность классической формы ВДКН в тюменской популяции. (ВДКН — врожденная дисфункция коры надпочечников; д.н. — детское население. * $p < 0,05$.)

С учетом того, что гестационный возраст новорожденного влияет на уровень неонатального 17-ОП, но не всегда масса тела недоношенного ребенка ниже 2500 г, был проведен сравнение группы новорожденных недоношенных детей ($n=97$), с различными сроками гестации к моменту рождения (до 36 нед), с группой доношенных новорожденных ($n=202$). Гестационный возраст составил у недоношенных новорожденных составил $33 \pm 1,4$ нед, у доношенных — $38,8 \pm 0,9$ нед ($p < 0,05$). Медиана и 95% ДИ уровня неонатального 17-ОП и в этой группе статистически значимо различались: $11,3$ [2,12—99,7] нмоль/л против $8,84$ [4,0—21,5] нмоль/л соответственно ($p < 0,05$) (рис. 3).

В исследовании не было установлено статистически значимых различий по уровням неонатального 17-ОП в зависимости от пола ребенка (164 мальчика и 139 девочек, $p=0,39$).

Полученные в исследовании значения 95% ДИ рекомендуются в качестве референтных при определении уровня неонатального 17-ОП у недоношенных детей и у детей с низкой массой тела при рождении. Интерпретация уровней неонатального 17-ОП с учетом массы тела и сроков гестации позволит снизить количество ложноположительных результатов, и как результат — финансовые затраты на проведение ретестов.

Выводы

1. Неонатальный скрининг дефицита 21-гидроксилазы не только является высокочувствительным методом доклинической диагностики заболевания, но и позволяет определить истинную распространенность врожденной ферментопатии в популяции.
2. Для оптимизации программы скрининга на бланке для исследования, помимо стандартной информации, рекомендуется дополнительно указывать массу тела ребенка при рождении и срок гестации. Интерпретацию данных скрининга следует проводить с учетом особенностей стероидогенеза у недоношенных и маловесных новорожденных.

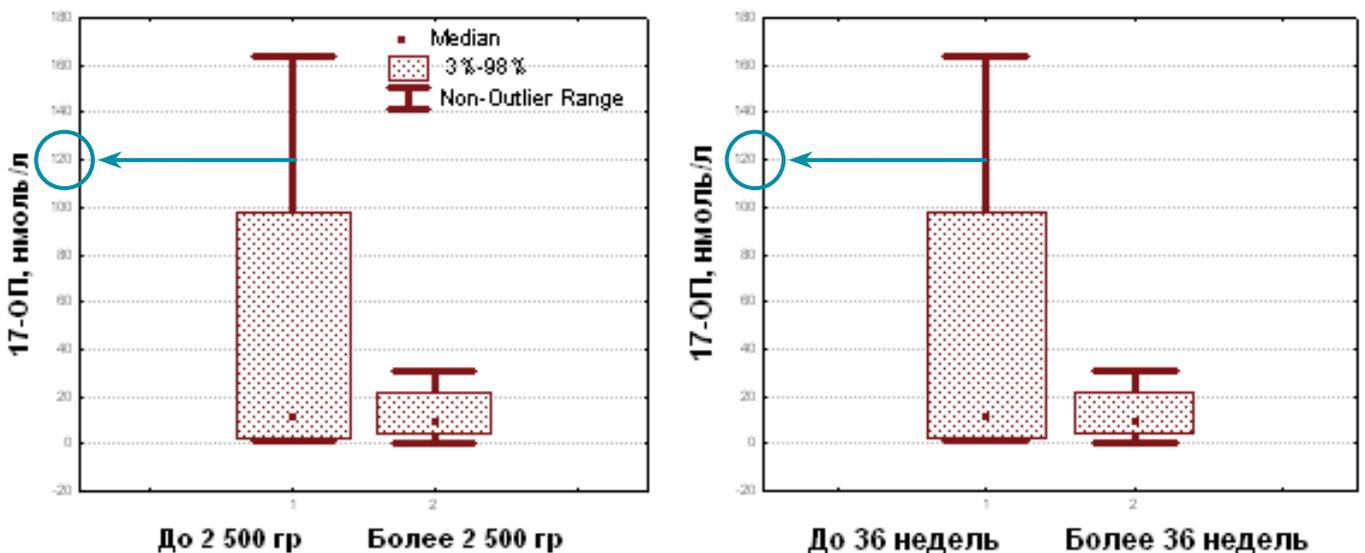


Рис. 3. Референтные уровни 17-гидроксипрогестерона (17-ОП) у недоношенных и маловесных новорожденных.

Литература:

1. Петеркова В.А., Семичева Т.В., Кузнецова Э.С. и др. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: пособие для врачей. М 2003; 45.
2. Гончаров Н.П. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. М 2002; 180.
3. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М: Медицина 2002; 180.
4. King J.L., Naber J.M., Hopkin R.J. et al. Antenatal corticosteroids and newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 9: 1038—1042.
5. Speiser P.W. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 1: 31—59

Поступила 19.11.2007