

**Н.Б. Зелинская¹, Н.Л. Погадаева², Е.В. Глоба¹,
И.Ю. Шевченко¹, Т.Н. Бегутова², О.А. Хорошая², В.Б. Малашонок²**
**Состояние гормонального статуса детей
с врожденной дисфункцией коры надпочечников,
обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы**

¹Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии,
трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев, Украина
²Национальная детская специализированная больница «Охматдет», г. Киев, Украина

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):54-59;doi10.15574/PP.2015.61.54

Цель — проанализировать гормональный статус у детей Украины с врожденной дисфункцией коры надпочечников, которые находятся на терапии разными видами глюкокортикоидов; выявить возрастные особенности подхода к заместительной терапии этой патологии.

Пациенты и методы. Создана база данных пациентов в возрасте 0–17 лет с врожденной дисфункцией коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы. Опрошены пациенты и их родители по поводу выполнения рекомендаций врача в отношении соблюдения дозирования и кратности приема препаратов. Полученные результаты статистически обработаны с помощью стандартных методов статистического анализа с использованием программного обеспечения для персонального компьютера: Microsoft Excel и Statistica 6.0. Использованы методы описательной статистики. Выполнена проверка соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова—Смирнова. Распределение исследуемого признака считалось нормальным при $p > 0,05$. Данные проанализированы с помощью параметрических и непараметрических методов статистики. Оценена частота наличия случаев в процентах, представлены результаты как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD). Для сравнения двух выборок с нормальным и ненормальным распределением применен t-критерий Стьюдента (параметрический метод) и критерий Манна—Уитни (непараметрический метод), соответственно, разница считалась вероятной при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что почти 50% детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников получают неадекватную заместительную гормональную терапию, 35% пациентов имеют уровень 17-ОНР, более чем на $(+3\sigma)$ превышающий нормативные значения. Показаны пути оптимизации гормональной терапии разных форм врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы.

Выводы. Поддержание нормальной компенсации врожденной дисфункции коры надпочечников у детей является непростой задачей, так как всегда имеется риск между передозировкой и недостаточной дозой гормонов из-за лабильности обменных процессов у детей в период активного роста и развития. Необходимо проводить разъяснительную работу среди родителей и подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников для соблюдения рекомендованных доз и схем приема гормональных препаратов, своевременно мониторировать гормональный статус для улучшения компенсации врожденной дисфункцией коры надпочечников и предупреждения развития осложнений заболевания.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, дети, гормональная компенсация, 17-ОНР, глюкокортикоиды, минералокортикоиды.

Введение

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — генетическое заболевание с ауто-сомно-рецессивным типом наследования, при котором снижается активность ферментов стероидогенеза в надпочечниках вследствие мутации генов, кодирующих эти ферменты. В результате снижается продукция кортизола, по принципу обратной связи увеличивается уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ) и синтез надпочечниковых андрогенов, что приводит к вирилизации наружных половых органов (НПО) новорожденных.

Диагностическим гормональным маркером для наиболее частой формы ВДКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы (95% всех случаев ВДКН), является 17-гидроксипрогестрон (17-ОНР). Это стероид находится в цепочке стероидогенеза выше ферментного блока, что обуславливает его значительное повышение при наличии дефекта гена CYP21, кодирующего активность 21-гидроксилазы. Определение уровня 17-ОНР положено в основу неонатального скрининга на ВДКН, который начат в Украине в 2012 г. [2].

Цель работы — проанализировать гормональный статус детей Украины с ВДКН, которые находятся на терапии разными видами глюкокортикоидов (ГК); выявить возрастные особенности подхода к заместительной терапии ВДКН.

Материалы и методы исследования

Нами была создана база данных пациентов с ВДКН в возрасте от 0 до 18 лет, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, что позволило оценить состояние гормональной компенсации этих детей. База данных создавалась с использованием отчетов областных детских эндокринологов, информации из генетических центров Украины и анализа историй болезни пациентов, которые находились на стационарном лечении в отделениях Национальной детской специализированной больницы (НДСБ) «ОХМАТДЕТ» за период 2009–2014 гг.

Состояние гормональной компенсации пациентов оценивалось по уровню 17-ОНР и активности ренина плазмы (АРП). Нормативные значения 17-ОНР и АРП соответствовали данным клинических лабораторий, в которых проводилось обследование, и составляли: для 17-ОНР — 0,07–1,7 нг/мл, АРП — 7,54–42,3 нг/л. У детей до 1 года жизни критерием компенсации считался уровень 17-ОНР, который не превышал 10 нг/мл. Все показатели 17-ОНР были разделены на группы: в 1-й группе 17-ОНР превышал верхнюю границу нормы от $(+1\sigma)$ до $(+2\sigma)$, во 2-й группе 17-ОНР составлял $(+2 - (+3\sigma)$ и в 3-й группе 17-ОНР соответствовал показателям, более чем на $(+3\sigma)$ превышавшим норму. Исследование уровня 17-ОНР и АРП проводилось методом иммуноферментного анализа АРП — с забором крови в вертикальном положении больного.

Таблица 1

Распределение детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников по полу и возрасту по данным реестра

Пол	Всего детей	Возрастные группы				
		I	II	III	IV	V
Мальчики	161 (48,5%)	17 (5,1%)	43 (13,0%)	45 (13,6%)	26 (7,8%)	30 (9,0%)
Девочки	171 (51,5%)	5 (1,5%)	46 (13,9%)	47 (14,2%)	33 (9,9%)	40 (12,0%)
Всего	332	22(6,6%)	89(26,9%)	92(27,8%)	59(17,7%)	70(21%)

Таблица 2

Распределение детей по полу с разными формами врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы

Формы ВДКН					
вирильная		сольтеряющая		поздняя неклассическая	
мальчики	девочки	мальчики	девочки	мальчики	девочки
56 (16,9%)	74 (22,3%)	105 (31,6%)	87 (26,2%)	-	10 (3%)

Также были опрошены пациенты и их родители по поводу выполнения рекомендаций врача в отношении соблюдения дозирования и кратности приема препаратов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью стандартных методов статистического анализа с использованием программного обеспечения для персонального компьютера: Microsoft Excel и Statistica 6.0. Для представления полученных данных использовались методы описательной статистики. Выполнялась проверка соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова–Смирнова. Распределение исследуемого признака считалось нормальным при $p > 0,05$. Данные анализировались с помощью параметрических и непараметрических методов статистики. Оценивалась частота наличия случаев в процентах, результаты представлены как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD). Для сравнения двух выборок с нормальным и ненормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента (параметрический метод) и критерий Манна–Уитни (непараметрический метод), соответственно, разница считалась вероятной при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В базу данных пациентов с ВДКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, вошли 332 ребенка: 161 мальчик и 171 девочка (табл. 1). У 7 (2,1%) девочек с высокой степенью вирилизации НПО по Прадеру [12] при рождении заболевание не диагностировано. Эти нарушения имели место в мужском поле, но их родители

отказались от смены гражданского пола на женский из-за потенциальных последующих за этим социальных проблем.

Все дети с ВДКН были разделены на 5 возрастных групп: в группу I вошли 22 (6,6%) ребенка в возрасте до 1 года, в группу II – 89 (26,8%) детей в возрасте 1–3 года, в группу III – 92 (27,7%) ребенка в возрасте 4–7 лет, в группу IV – 59 (17,8%) детей в возрасте 8–11 лет, в группу V – 70 (21,1%) пациентов 12–17 лет (табл. 1).

Из 332 детей с ВДКН вирильная форма (ВФ) диагностирована у 130 (39,2%), сольтеряющая форма (СФ) – у 192 (57,8%) ребенка и поздняя неклассическая форма (ПНФ) – у 10 (3%) девочек (табл. 2).

В целом по Украине в состоянии компенсации гормонального статуса находятся только половина всех пациентов с ВДКН, а у 35% пациентов уровень 17-ОНР превышает 3σ (рис. 1).

Анализ состояния компенсации пациентов разных возрастных групп показал, что ни в одной из них средние показатели 17-ОНР не входят в референтные границы нормы. Самый высокий процент детей с показателями 17-ОНР более (+)3σ наблюдается среди пациентов групп II и V (табл. 3).

Критерии компенсации ВДКН у детей до 1 года отличаются от пациентов более старшего возраста. В связи с высокой интенсивностью и лабильностью обменных процессов у детей возрастной группы I не рекомендуется добиваться идеальной компенсации уровня 17-ОНР, и гормонально компенсированным считается ребенок с нормальными темпами физического развития, отсутствием прогрессирования вирилизации НПО [4] при уровне 17-ОНР не более 10 нг/мл. После 1 года жизни ВДКН считается компенсированной у детей с уровнем 17-ОНР, который соответствует нормативам клинических лабораторий, в которых проводилось обследование, и составляет 0,07–1,7 нг/мл. Поэтому в возрастной группе II, когда меняется критерий компенсации по уровню 17-ОНР на более низкий, остается высоким процент пациентов, у которых еще не достигнуты целевые показатели 17-ОНР. В возрастной группе V высокий удельный вес некомпенсированных пациентов обусловлен тем, что с началом полового созревания у подростков на фоне гормональной перестройки организма формируются поведенческие особенности, заключающиеся в отрицании болезни, негативизме по отношению к рекомендациям врача и т.п., а также происходит интенсификация биохимических процессов, в том числе и повышение клиренса

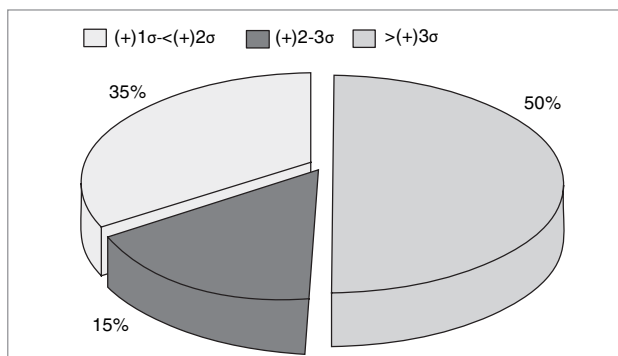


Рис. 1. Количество пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников с разными показателями 17-ОНР соответственно сигмальным отклонениям

Таблица 3

Удельный вес пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников разных возрастных групп с разным уровнем 17-ОНР (в сигмальных отклонениях от нормы)

Возрастная группа	n	Степень отклонения от нормы уровня 17-ОНР		
		(+)1σ - <(+)2σ	(+)2σ - (+)3σ	>(+)3σ
I	20	55,0	25,0	20,0
II	81	45,7	21	33,3
III	74	60,8	18,9	20,3
IV	41	48,8	19,5	31,7
V	48	41,7	16,6	41,7

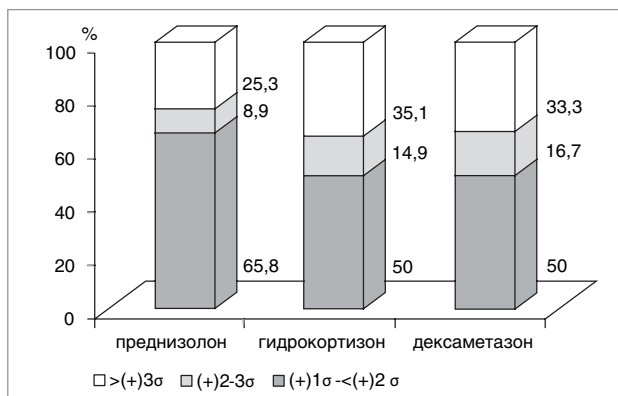


Рис. 2. Удельный вес пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников с показателями 17-ОНР, оцененными по сигмальным отклонениям, на терапии разными глюкокортикоидами (%)

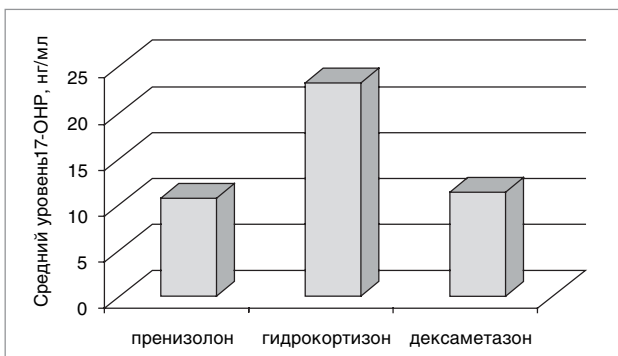


Рис. 3. Уровень 17-ОНР (нг/мл) у детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников на лечении разными глюкокортикоидами

кортизола, что требует увеличения кратности приема ГК и, в частности, гидрокортизона, иногда до 4–5 раз в сутки [6, 7, 10, 12, 14]. Предложенный режим терапии часто игнорируется подростками. Так, согласно данным опроса пациентов с ВДКН в возрасте 11–18 лет, около 43% из них самостоятельно уменьшают кратность приема гидрокортизона до 1–2 раз в сутки, несмотря на рекомендации

эндокринолога, что приводит к повышению у них уровня 17-ОНР.

В современной клинической практике для лечения ВДКН рекомендуется использовать ГК короткой (гидрокортизон) и средней продолжительности действия (преднизолон) [1, 3, 4, 5, 13]. Глюкокортикоиды длительного действия (дексаметазон) назначаются только пациентам с закрытыми зонами роста. Рекомендуемые дозы преднизолона для заместительной терапии больных с ВДКН, согласно протоколу [1], составляют 2,5–5 мг/м² поверхности тела в сутки, гидрокортизона – 7–20 мг/м². Согласно нашей базе данных, преднизолон получали 92 (27,7%) ребенка в средней суточной дозе 5,2±2,2 [1,25–10,86] мг/м², гидрокортизон – 226 (68,1%) детей в дозе 16,2±7,5 [3,0–50,0] мг/м² в сутки, дексаметазон – 6 (1,8%) подростков в дозе 0,17±0,08 [0,08–0,25] мг/м² в сутки (табл. 5).

От проведения патогенетической терапии отказались родители 6 (1,8%) детей: 1 мальчика с ВФ ВДКН, 2 девочек с ПНФ, а так же 3 пациенток с ВФ с женским генотипом и мужским фенотипом, которые при рождении были зарегистрированы в мужском поле и отказались от смены пола на женский, поэтому терапию ГК не получали для предотвращения развития вторичных половых признаков по женскому типу и сохранения высокого уровня андрогенов надпочечников, обеспечивающего мужской фенотип, выбранный родителями для ребенка.

Анализ степени гормональной компенсации пациентов с ВДКН на терапии разными видами ГК показал, что в группе детей, получающих гидрокортизон, выше количество тех, у кого показатели 17-ОНР превышают (+)3σ, а также выше уровень 17-ОНР, чем у детей, находящихся на терапии преднизолоном и дексаметазоном (рис. 2, 3, табл. 4). Это может быть объяснено несколькими причинами. Во-первых, средняя доза преднизолона, по нашим данным, у этих пациентов составляет в среднем 5,2±2,2 [1,25–10,86] мг/м², что превышает рекомендуемые нормативы [1, 4, 5, 13]. Во-вторых, поскольку гидрокортизон является препаратом короткого действия и, как правило, его суточную дозу рекомендуют разделять на 3–5 приемов [1, 3, 4, 7, 8], что создает определенные неудобства для пациентов, особенно подростков, и часто приводит к про-

Таблица 4

Показатели 17-ОНР (нг/мл) у детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников на лечении разными глюкокортикоидами

Средняя суточная доза (мг/м ²)		Препарат		
		преднизолон	гидрокортизон	дексаметазон
		5,2±2,2 [1,25; 10,86]	16,2±7,5 [3,0; 50,0]	0,17±0,08 [0,08; 0,25]
Количество детей с разными показателями 17-ОНР (%)	(+)1σ - <(+)2σ	65,8	50	50
	(+)2 - (+)3σ	8,9	14,9	16,7
	> (+)3σ	25,3	35,1	33,3

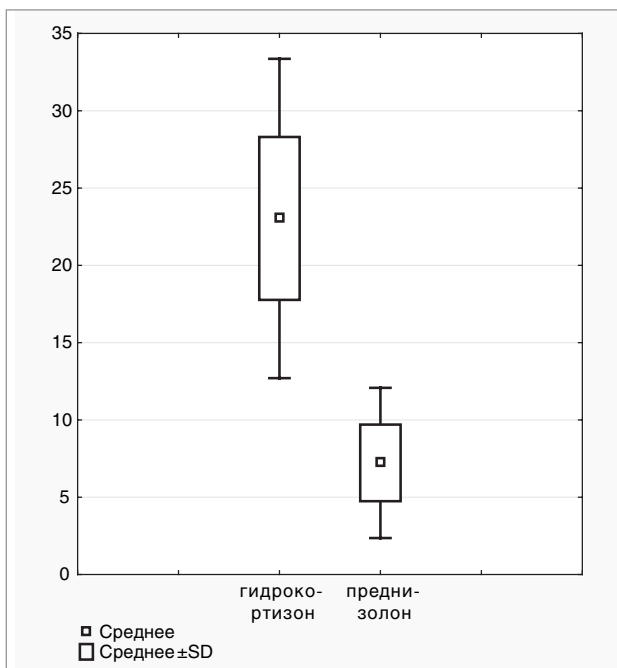


Рис. 4. Средние показатели уровня 17-ОНР (нг/мл) у детей с солевой формой врожденной дисфункции коры надпочечников на терапии гидрокортизоном и преднизолоном

пускам приема препарата. При сравнительном анализе уровня 17-ОНР у пациентов с СФ и ВФ ВДКН, которые получают гидрокортизон и преднизолон, выявлена аналогичная закономерность: уровень 17-ОНР у пациентов, получающих преднизолон, ниже, чем в группе детей, получающих терапию гидрокортизоном (рис. 4, 5).

В схему лечения детей с СФ ВДКН входят, кроме ГК, также минералокортикоиды (МК). Известно, что в периоде новорожденности существует физиологическая резистентность к альдостерону, поэтому для достижения оптимальной компенсации ВДКН требуются более высокие дозы МК, с возрастом же уменьшается потребность в МК, иногда до полной их отмены [5, 10, 13].

По нашим данным, из 192 пациентов с СФ ВДКН препарат МК – флудрокортизон получают 178 (92,7%) детей в средней дозе $0,075 \pm 0,05$ [0,025–0,3] мг/сут.

Под нашим наблюдением находились 9 пациентов с СФ ВДКН: 5 мальчиков, средний возраст которых составил 11,9 [4,9; 16,8] лет и 4 девочки в возрасте 10,1 [3,9; 17,1] лет. Эти пациенты получали ГК и МК с момента установления диагноза до возраста 1,5–4,5 лет. Затем в связи со стойко нормальными показателями калия и натрия прием МК эндокринологами был отменен. Все эти пациенты имели значительное повышение уровня

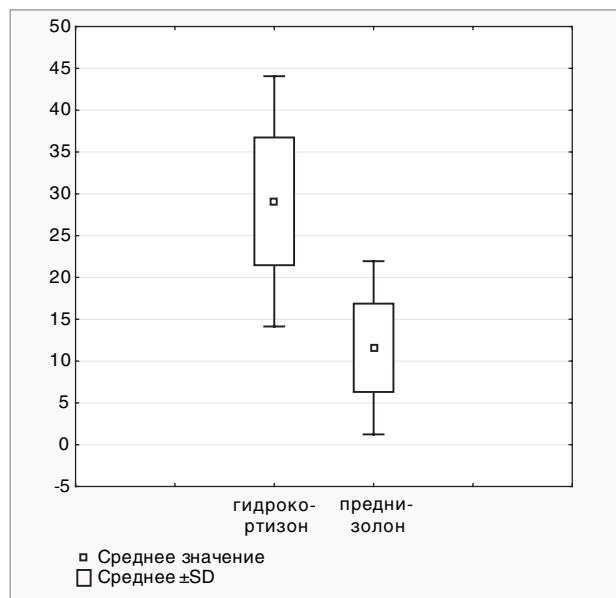


Рис. 5. Показатели 17-ОНР (нг/мл) у детей с вирильной формой врожденной дисфункции коры надпочечников на терапии гидрокортизоном и преднизолоном

17-ОНР, несмотря на максимальную терапевтическую дозу ГК и оптимальную кратность их приема. После исследования уровня 17-ОНР и АРП у всех этих детей выяснилось, что показатели последнего у всех пациентов превышали нормативные значения. Это позволило подтвердить наличие у детей дефицита МК и назначить дополнительно к ГК флудрокортизон. Повторное исследование АРП и 17-ОНР проводилось через 2 месяца, которое показало, что уровни 17-ОНР и АРП значительно снизились (табл. 5) и лечение МК этим пациентам было продолжено.

В отличие от СФ, у детей с ВФ ВДКН часто присутствуют мутации, при которых сохраняется возможность синтеза в надпочечниках небольшого количества альдостерона, поэтому клинических проявлений потери соли у них нет. Однако при уменьшении в рационе этих пациентов количества поваренной соли могут появиться симптомы дефицита МК и повысится уровень АРП [10, 13, 15]. Заподозрить дефицит МК у пациентов с ВФ ВДКН при нормальных показателях калия и натрия крови возможно по такому клиническому признаку, как большая потребность в соленой пище.

В отделении эндокринологии НДСБ «Охматдет» находилось на обследовании 3 ребенка с впервые выявленной ВФ ВДКН – 2 девочки в возрасте 5 месяцев и 1 год 10 месяцев, а также 1 мальчик в возрасте 5 лет 4 месяца, у которых проявления гиперандрогении сопро-

Таблица 5

Динамика показателей 17-ОНР и активности ренина плазмы до и после применения минералокортикоидов

Пациенты	17-ОНР, нг/мл			АРП, нг/л		
	норма	пациенты		норма	Пациенты	
		до лечения МК	через 2 мес. лечения МК		до лечения МК	через 2 мес. лечения МК
Мальчики (n=5)	0,07-1,7	36,2 [11,1; 126,8]	10,6 ¹ [3,3; 18,8]	7,54-42,3	126,2 [100,9; 145,9]	43,7 ¹ [28,7; 53,6]
Девочки (n=4)	0,07-1,7	29,1 [11,5; 46,2]	9,2 ¹ [5,8; 12,8]	7,54-42,3	117,1 [100,6; 136,5]	45,8 ¹ [21,4; 67,1]

Примечание: ¹ – достоверность различия показателя до и через 2 мес. лечения МК (критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$).

вождались опереженням костного віксту, підвищенням урвня 17-ОНР при нормальних показателях калія і натрія в крові. Исследование АРП у этих детей показало их значительное повышение — 120,6 [87,3; 145,2] нг/л (норма для детей обоих полов 7,54–42,3 нг/л при заборе крови в вертикальном положении тела ребенка), что позволило подтвердить дефицит МК и назначить дополнительно к препаратам ГК флудрокортизон. Через 5 месяцев лечения показатели 17-ОНР у этих детей нормализовались на дозе гидрокортизона 10,1 мг/м² (средние дозы гидрокортизона по базе данных составляют 16,2±7,5 [3,0–50,0] мг/м²). При подтверждении дефицита альдостерона разной степени выраженности назначение флудрокортизона позволяет получить адекватную гормональную компенсацию на фоне минимально эффективных доз ГК, что уменьшает риск развития их системных побочных эффектов.

Поддержание нормальной компенсации ВДКН у детей является непростой задачей, так как всегда имеется риск между передозировкой и недостаточной дозой гормонов из-за лабильности обменных процессов у детей в период активного роста и развития. Исходя из анализа базы данных пациентов Украины с ВДКН, можно заключить, что необходимо проводить разъяснительную работу среди родителей и подростков с ВДКН для соблюдения рекомендованных доз и схем приема гормональных пре-

паратов, своевременно мониторировать гормональный статус для улучшения компенсации ВДКН и предупреждения развития осложнений заболевания.

Выводы

В Украине около 50% детей с ВДКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, получают неадекватную заместительную гормональную терапию.

Среди пациентов с ВДКН с максимальной показателями 17-ОНР более (+)3σ выше нормы преобладают дети в возрасте 1–3 лет и 12–17 лет.

У детей с ВДКН, получающих лечение преднизолоном, лучший уровень гормональной компенсации заболевания по сравнению с теми, кто получает гидрокортизон, что обусловлено неадекватным режимом его приема.

Детям с СФ ВДКН в состоянии гормональной декомпенсации, а также с впервые выявленной ВФ заболевания при нормальных показателях калія и натрія в крові необходимо исследовать уровень АРП для исключения дефицита альдостерона и проведения соответствующей коррекции лечения.

При подтверждении дефицита альдостерона дополнительное назначение препаратов МК позволяет улучшить гормональную компенсацию ВДКН на фоне минимально эффективных доз ГК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: наказ МОЗ від 27.04.2006 р. № 254 [Електронний документ]. — Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060427_254.html. — Назва з екрана.
2. Про затвердження Тимчасового порядку проведення скринінгу новонароджених на адреногенітальний синдром та муковісцидоз і оцінки його результатів: наказ МОЗ від 29.03.2012 р. № 221 [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0604-12>. — Назва з екрана.
3. Уроджена дисфункція кори надниркових залоз: метод. рекомендації / НДІ ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренко АМН України. — Київ, 2010. — 31 с.
4. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — Vol. 95, Suppl. 9. — P. 4133–4160.
5. Conn P. Michael Pediatric endocrinology a practical clinical guide / P. Conn. — 2nd ed. — Business Media New York, 2013. — 605 p.
6. Correlation of blood-spot 17-hydroxyprogesterone daily profiles and urinary steroid profiles in congenital adrenal hyperplasia / E. Erhardt, J. Solyom, J. Homoki [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 13. — P. 205–210.
7. Draper Richard. Corticosteroids and Corticosteroid Replacement Therapy 2010 [Electronic resource]. — Access mode: <http://www.patient.co.uk/doctor/corticosteroids-and-corticosteroid-replacement-therapy>. — Title from screen.
8. Groschl M. Cortisol and 17-hydroxyprogesterone kinetics in saliva after oral administration of hydrocortisone in children and young adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency / M. Groschl, M. Rauh, H.G. Dorr // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 1200.
9. Liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for determination of salivary 17α-hydroxyprogesterone: a noninvasive tool for evaluating efficacy of hormone replacement therapy in congenital adrenal hyperplasia / Y. Shibayama, T. Higashi, K. Shimada [et al.] // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. — 2008. — Vol. 867. — P. 49–56.
10. Miller L Walter The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders / Miller L. Walter, Auchus J. Richard // Endocr. Rev. — 2011. — Vol. 32. — P. 81–151.
11. Pituitary-adrenal suppression in preterm, very low birth weight infants after inhaled fluticasone propionate treatment / P.C. Ng, T.F. Fok, G.W. Wong [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 2390.
12. Prader A. Nebenniereninsuffizienz bei kongenitaler Lipoidhyperplasie der Nebennieren / A. Prader, R.E. Siebenmann // Helv. Paediat. Acta. — 1957. — Vol. 12, № 6. — P. 569–595.
13. Sperling M. Pediatric Endocrinology / M. Sperling. — 3d ed. — Saunders El. Sevier, 2008. — 889 p.
14. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency / P.M. Mah, R.C. Jenkins, A. Rostami-Hodjegan [et al.] // Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol. 61. — P. 367.
15. Witchel S.F. Congenital adrenal hyperplasia / S.F. Witchel; R. Azziz // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. — 2011. — Vol. 24 (3). — P. 116–126.

Стан гормонального статусу дітей з вродженою дисфункцією кори надниркових залоз, обумовленою дефіцитом 21-гідроксилази

Н.Б. Зелінська¹, Н.Л. Погадаєва², Є.В. Глоба¹, І.Ю. Шевченко¹, Т.М. Бегутова², О.О. Хорощая², В.Б. Малашонок²

¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

²Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», м. Київ, Україна

Мета — проаналізувати гормональний статус у дітей України з вродженою дисфункцією кори надниркових залоз, які знаходяться на терапії різними видами глюкокортикоїдів; розглянути вікові особливості підходу до замісної терапії цієї патології.

Пацієнти та методи. Створено базу даних пацієнтів віком 0–17 років із вродженою дисфункцією кори надниркових залоз, обумовленою дефіцитом 21-гідроксилази. Опитано пацієнтів і їхніх батьків з приводу виконання рекомендацій лікаря щодо дотримання дозування і кратності прийому препаратів. Отримані результати статистично опрацьовані за допомогою стандартних методів статистичного аналізу з використанням програмного забезпе-

чення для персонального комп'ютера: Microsoft Excel і Statistica 6.0. Використано методи описової статистики. Виконано перевірку відповідності даних змінних нормальному розподілу за критерієм Колмогорова—Смирнова. Розподіл досліджуваної ознаки вважався нормальним при $p > 0,05$. Дані проаналізовано за допомогою параметричних і непараметричних методів статистики. Оцінено частоту наявності випадків у процентах, наведено результати як середнє значення (M) \pm стандартне відхилення (SD). Для порівняння двох вибірок із нормальним і ненормальним розподілом застосовано t-критерій Стьюдента (параметричний метод) і критерій Манна—Уїтні (непараметричний метод), відповідно, різниця вважалася вірогідною при $p < 0,05$.

Результати. Встановлено, що майже 50% дітей з вродженою дисфункцією кори надниркових залоз отримують неадекватну замісну терапію, 35% пацієнтів мають рівень 17-ОНП вищий за нормативні показники понад $(+3\sigma)$. Відображено шляхи оптимізації гормональної терапії різних форм вродженої дисфункції кори надниркових залоз, обумовленої дефіцитом 21-гідроксилази.

Висновки. Підтримка нормальної компенсації вродженої дисфункції кори надниркових залоз у дітей є непростою завданням, оскільки завжди існує ризик між передозуванням і недостатньою дозою гормонів через лабільність обмінних процесів у дітей в період активного росту і розвитку. Необхідно проводити роз'яснювальну роботу серед батьків і підлітків із вродженою дисфункцією кори надниркових залоз для дотримання рекомендованих доз і схем прийому гормональних препаратів, своєчасно моніторувати гормональний статус для поліпшення компенсації вродженої дисфункції кори надниркових залоз і попередження розвитку ускладнень захворювання.

Ключові слова: вроджена дисфункція кори надниркових залоз, діти, гормональна компенсація, 17-ОНП, глюкокортикоїди, мінералокортикоїди.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):54-59;doi10.15574/PP.2015.61.54

The state of the hormonal status of children with congenital adrenal hyperplasia dysfunction due to the 21-hydroxylase deficiency

N.B. Zhelinskaya¹, N.L. Pogadaeva², E.V. Globa¹, I.Yu. Shevchenko¹, T.N. Begutova², O.A. Horoshaya², V.B. Malashonok²

¹Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kiev, Ukraine

²Natsional Children's Specialized Hospital «Okhmatdet», Kiev, Ukraine

Objective — to analyze the hormonal status of Ukrainian children with congenital dysfunction of adrenal cortex, who were treated with different types of glucocorticoids; identify age-sensitive approach to substitution treatment of this pathology.

Patients and methods. A database of patients in the age of 0–17 years with congenital adrenal hyperplasia due to the 21-hydroxylase deficiency is found. Patients and their parents were interviewed about the performance of the doctor's recommendations regarding compliance with dosage and frequency of dosing. The obtained results were statistically processed with the use of standard methods of statistical analysis using software for the personal computer such as: Microsoft Excel and Statistica 6.0. Also were used the methods of descriptive statistics. The check of correspondence of examined variables to the normal distribution was performed with the use of the Kolmogorov-Smirnov test. The distribution of the investigated trait was considered normal at $p > 0.05$. Data were analyzed using parametric and nonparametric statistical methods. Frequency of presence of cases in percentage points is examined and the results are presented as average value (M) \pm standard deviation (SD). The Student t-test (parametric method) was used for comparison of two samples with normal and abnormal distribution and the Mann—Whitney test (non-parametric method), respectively, the difference was considered likely at $p < 0.05$.

Results. It is found that nearly 50% of children with congenital adrenal hyperplasia receive inadequate hormone replacement therapy, 35% of patients have a level of 17 OHP, more than $(+3\sigma)$ value exceeding regulations. The ways of optimizing of hormonal therapy of different forms of congenital adrenal hyperplasia due to the 21-hydroxylase deficiency are shown.

Conclusions. Maintaining of normal compensation congenital adrenal hyperplasia in children is not an easy task, as there is always a risk between the overdose and insufficient dose of hormones due to the liability of metabolic processes in children in the period of active growth and development. It is necessary to conduct explanatory work for parents and adolescents with congenital adrenal hyperplasia to meet the recommended doses and regimens of hormonal preparations, timely monitor the hormonal status for the compensation improvement of congenital adrenal hyperplasia and prevent the development of complications of the disease.

Key words: congenital adrenal hyperplasia, children, hormonal compensation, 17-OHP, glucocorticoids, mineralocorticoids.

Сведения об авторах:

Зелинская Наталья Борисовна — д.мед.н., ст.н.с., зав. отделом детской и подростковой эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины. Адрес: г. Киев, Кловский спуск, 13 а; тел (+380 44) 254-54-62.

Погдаева Наталья Леонидовна — зав. отделением эндокринологи НДСБ «Охматдет».

Адрес: г. Киев, ул. В. Черновола, 28/1; тел. (044) 221-54-80; e-mail: pogadayeva@gmail.com.

Глоба Евгения Викторовна — к.м.н., ст.н.с. отдела детской и подростковой эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины. Адрес: г. Киев, Кловский спуск, 13 а; тел (+380 44) 254-54-62.

Шевченко Ирина Юрьевна — н.с. отдела детской и подростковой эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины. Адрес: г. Киев, Кловский спуск, 13 а; тел (+380 44) 254-54-62.

Бегутова Татьяна Николаевна — врач отделения эндокринологии НДСБ «Охматдет» Адрес: г. Киев, ул. В. Черновола, 28/1; тел. (044) 221-54-80.

Хорошая Ольга Алексеевна — врач отделения эндокринологии НДСБ «Охматдет». Адрес: г. Киев, ул. В. Черновола, 28/1; тел. (044) 221-54-80.

Малашоник Виктория Борисовна — врач отделения эндокринологии НДСБ «Охматдет». Адрес: г. Киев, ул. В. Черновола, 28/1; тел. (044) 221-54-80.

Статья поступила в редакцию 1.02.2015 г.