

А.В. Витебская,
заведующая детским эндокринологическим
отделением Университетской детской клинической
больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

A.V. Vitebskaya,
head of Children's endocrinology department of the Uni-
versity Children's Hospital of the I.M. Sechenov
First MSU

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ДАУНА

THE ENDOCRINOLOGICAL ASPECTS OF DOWN'S SYNDROME

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Адрес: 119435, г. Москва, Б. Пироговская ул., д. 19,
стр. 1–3

Телефон: 8 (499) 248–64–79

E-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 21.02.2014

Статья принята к печати: 14.03.2014

CONTACT INFORMATION:

Address: 1–3/19 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119435

Tel.: 8 (499) 248–64–79

E-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

The article received: 21.02.2014

The article approved for publication: 14.03.2014

Аннотация. В статье дается характеристика роли эндокринолога в лечении пациента с синдромом Дауна. Особое внимание уделяется вопросам диагностики и терапии, комплексному подходу к лечению сложных пациентов с учетом особенностей течения заболевания.

Annotation. The article considers the role of the endocrinologist in the treatment of patients with Down syndrome. Particular attention is paid to the diagnosis and therapy, an integrated approach to the treatment of complex patients taking into account features of the disease.

Ключевые слова. Эндокринология, детские болезни, синдром Дауна.

Keywords. Endocrinology, childhood diseases, Down syndrome.

Синдром Дауна (ДС) – наиболее часто встречающееся заболевание, в основе которого лежит хромосомная аномалия. До середины XX в. для обозначения этого состояния применялись термины «монголоидная идиотия» и «монголизм». Монголизм был описан Джоном Лэнгдоном Дауном в 1866 г. как один из вариантов этнической классификации пациентов с умственной отсталостью [1]. В начале XX в. многие ученые пришли к выводу, что это название неправильно характеризует заболевание, так как пациенты антропологически не являются монголами. Генетическая причина этого состояния – трисомия по 21-й хромосоме – была открыта в 1958 г. Жеромом Леженом [2, 3]. Более поздние исследования частичной трисомии 21-й хромосомы человека позволили выделить регион 21q22.1~21q22.3, в котором расположены гены, отвечающие за развитие отдельных симптомов данного заболевания [4–6]. И в 1965 г., принимая во внимание заявление представителя Народной Республики Монголия о неэтичности термина «монголизм» и учитывая вклад Дж.Л. Дануна в описание синдрома и разработку методов его терапии, Всемирная организация здравоохранения присвоила

заболеванию новое название «синдром Дауна» и ввела его в международную классификацию болезней [7].

Несмотря на активное внедрение в развитых странах пренатальной диагностики ДС, частота его в популяции не снижается. Это обусловлено несколькими социо-культурологическими факторами.

ДС выявляется в среднем у 10 из 10 000 живых новорожденных. Современная тенденция увеличения возраста рожениц, типичная для развитых стран, значительно повышает вероятность рождения ребенка с ДС. В странах, где запрещены аборты, таких как Ирландия и Объединенные Арабские Эмираты, больше новорожденных с ДС. В противоположность этому, во Франции, где отмечен высокий процент прерывания беременностей в связи с результатами пренатального скрининга на ДС, его распространенность ниже [8, 9].

Наряду с этим, большинство исследователей отмечает улучшение показателей выживаемости новорожденных с ДС. В частности, в Нидерландах неонатальная смертность при ДС снизилась с 7% в 1992 г. до 4% в 2003 [10]. К факторам, повышающим распространенность ДС в популяции в целом, сле-

дует также отнести увеличение продолжительности жизни пациентов с ДС. В США, например, средний возраст смерти при ДС с 1983 г. к 1997 г. вырос с 25 до 49 лет [11].

Учитывая полиорганный характер поражения при этом заболевании, все пациенты с ДС нуждаются в медицинской помощи целого ряда специалистов. В табл. приведена распространенность поражения различных органов и систем, типичных для ДС.

Таблица.

Распространенность медицинских проблем у детей с ДС

Медицинская проблема	Распростра- ненность
Врожденные пороки сердца	44–58
Нарушение зрения	38–80
Нарушение слуха	38–78
Синдром обструктивного апноэ во сне	57
Обструктивные заболевания дыхательных путей	30–36
Врожденные пороки желудочно-кишечного тракта	4–10
Целиакия	5–7
Ожирение	30–35
Транзиторные миелопролиферативные заболевания	10
Нарушения функции щитовидной железы	28–40
Атлanto-аксиальная нестабильность	10–30
Аномалии мочевыделительной системы	3,2
Кожные заболевания	1,9–39,2
Поведенческие нарушения	18–38

Из таблицы видно, что пациенты с ДС чаще всего направляются к эндокринологу в связи с заболеваниями щитовидной железы и ожирением. Кроме этого, они могут обращаться по поводу задержки роста.

РОСТ И ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ

Показатели роста детей с ДС не всегда соответствуют популяционным, в связи с чем рекомендуется оценивать их данные по специально разработанным для этого заболевания ростовым таблицам. Незначительное отставание в росте отмечается при ДС с первых лет жизни, в дальнейшем оно становится более выраженным, и конечный рост в среднем оказывается на 10 см ниже, чем у сверстников без хромосомных аномалий [12, 13]. Причины низкорослости окончательно не установлены. Известны исследования, изучавшие целесообразность терапии препаратами генноинженерного гормона роста (гГР). Во время лечения отмечалось увеличение скорости роста по сравнению с пациентами, не получавшими гГР. После прекращения лечения скорость роста падала. Интересно также отметить,

что изменений в психо-моторном развитии пациентов на фоне терапии гГР отмечено не было [14]. В настоящее время терапия гГР официально не рекомендована пациентам с ДС, если у них не доказан дефицит ГР. Для разработки подобных рекомендаций требуются дальнейшие серьезные исследования [15].

Сроки наступления полового созревания, порядок появления вторичных половых признаков и уровень половых гормонов у девочек и мальчиков с ДС соответствуют нормальным показателям [16].

ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Нарушения функции щитовидной железы выявляются у детей с ДС по данным различных авторов в 28–40% случаев, а с возрастом отмечается рост этого показателя до 54% [17, 18, 19]. Согласно российским исследованиям, нарушение тиреоидной функции типично для 50% детей с ДС, причем лишь 3,2% пациентов имеет тиреотоксикоз (гипертиреоз), а 46,8% страдают от клинического и субклинического гипотиреоза [20]. Отечественные данные согласуются с зарубежными, согласно которым врожденный гипотиреоз выявляется в 1,8–3,6% случаев, гипотиреоз вследствие аутоиммунного тиреоидита – в 0,3–1,4% случаев, субклинический гипотиреоз – в 25,3–32,9%, а тиреотоксикоз (гипертиреоз) – в 0–2% случаев [18].

Субклинический гипотиреоз – наиболее неоднозначный вопрос в терапии пациентов с ДС. В некоторых работах высказывается мнение, что гипертиреотропинемия (изолированное повышение тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальном уровне тироксина (Т₄)) является одной из типичных характеристик ДС. В частности в одной из недавних работ при обследовании 428 пациентов в возрасте 0,5 – 64 лет, не получавших терапию тиреоидными гормонами, были выявлены более высокие значения ТТГ и свободного Т₄ по сравнению со здоровыми людьми в группе контроля. В связи с этим рекомендуется не назначать заместительную терапию тиреоидными препаратами при нормальном уровне свободного Т₄, пока ТТГ не превысит 95-ю центиль для данного возраста [21].

Еще одна причина направления к эндокринологу пациентов с ДС – наличие антитиреоидных антител. Известно, что при их появлении вероятность развития нарушения функции щитовидной железы, как гипо-, так и гипертиреоза, составляет 30% [18]. Наиболее точным предиктором развития тиреоидных нарушений является одновременное выявление антител с повышенным уровнем ТТГ, что требует более частого лабораторного мониторинга. И наоборот, если и ТТГ и антитела имеют низкие уровни в первом десятилетии жизни, то вероят-

ность нарушения функции щитовидной железы во второй десятилетии минимальна [18].

По данным российских авторов примерно в половине случаев нарушения функции щитовидной железы выявляются на первом году жизни (10,8% – до 3 месяцев, 37,6% – от 3-х месяцев до года), еще 36,6% выявляется в возрасте до 3-х лет [20]. Гипотиреоз можно заподозрить по типичным клиническим симптомам: в два раза чаще отмечается затяжное течение желтухи (17% vs 8%) и запоры (54% vs 27%) и в три раза чаще – мышечная гипотония (33% vs 10%) [20].

ИЗБЫТОК МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕ

Дети с ДС склонны к избытку массы тела и ожирению, причем риск ожирения выше при более низком интеллекте. При легкой умственной отсталости ожирение выявляется у 17,5% пациентов с ДС, а при умеренной – в 50% [22]. Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ДС, следует обращать особое внимание на сниженное насыщение пациентов и связанное с этим избыточное потребление пищи [16]. Кроме этого для пациентов с ДС типичен низкий уровень физической активности, что также повышает риск ожирения [23].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Пациенты с ДС имеют также повышенный риск развития сахарного диабета, который выявляется в 1% случаев [9, 16, 24]. Сахарный диабет при ДС носит аутоиммунный характер, однако отличается от сахарного диабета 1 типа, так как при HLA-типировании выявляются другие предрасполагающие генотипы [24]. Терапевтические подходы к диабету при ДС не отличаются от таковых при сахарном диабете 1 типа.

РОЛЬ ЭНДОКРИНОЛОГА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА С ДС

Несмотря на задержку роста, высокий риск развития гипотиреоза, ожирения и сахарного диабета у пациентов с ДС, согласно различным клиническим рекомендациям, эндокринолог не включен в перечень специалистов, ежегодно наблюдающих таких пациентов [9, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31].

Принимая во внимание высокий риск нарушений функции щитовидной железы, что может замедлять психо-моторное развитие пациентов с ДС, российские рекомендации по медицинскому сопровождению пациентов с ДС [25, 26, 27], наряду с зарубежными [9, 28, 29, 30, 31], рекомендуют проводить исследование тиреоидных гормонов на первом месяце жизни и далее ежегодно. Предполагается, что при отклонении показателей от нормы пациент

должен быть направлен на консультацию к эндокринологу для решения вопроса о необходимости назначения терапии или дальнейшего обследования и наблюдения. Учитывая задержку психо-моторного развития, типичную для ДС, многие врачи склонны к более раннему назначению заместительной терапии тироксином. Однако это не всегда оправданно, так как преимущества от лечения субклинического гипотиреоза при ДС остаются недоказанными.

К сожалению, какие-либо рекомендации по терапии других эндокринных заболеваний при ДС отсутствуют. Лечение задержки роста обычно не проводится ввиду отсутствия данных о преимуществах такой терапии с точки зрения психо-моторного развития.

Снижение интеллекта, типичное для ДС, должно оказывать существенное влияние на методы лечения. При лечении ожирения необходимо, чтобы диета контролировалась окружающими. Учитывая мышечную гипотонию, необходимо стимулировать физическую активность пациентов.

В последние годы в мировой научной литературе все чаще говорится, что для лечения пациентов с синдромальной патологией необходимо создавать мультидисциплинарные команды, включающих врачей различных специальностей. Цель такого взаимодействия – комплексный подход к лечению сложных пациентов с учетом особенностей течения заболевания. Это актуально и при ДС. И хотя эндокринолог не является основным специалистом в данном случае, компенсация эндокринной патологии может повышать качество жизни пациентов и способствовать улучшению течения других сопутствующих заболеваний.

Список литературы

1. Down J.L. Observations on an Ethnic Classification of Idiots // London Hospital Reports. 1866;3:259–62.
Lejeune J., Gautier M., Turpin R. Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children // C R Hebd Seances Acad Sci. 1959;248:1721–2.
2. Булгакова А.И., Грозная Н.С. Жером Лежен: благая весть о жизни // Синдром Дауна. XXI век. 2009; 2(3): 3–4.
[Bulgakova A.I., Groznaya N.S. Jerome Lejeune: gospel about life // Sindrom Dauna. XXI vek. 2009; 2(3): 3–4.]
3. McCormick M.K., Schinzel A., Petersen M.B. et al. Molecular genetic approach to the characterization of the «Down syndrome region» of chromosome 21 // Genomics. 1989;5:325–31.
4. Korenberg J.R., Kawashima H., Pulst S.M. et al. Molecular definition of a region of chromosome 21 that causes features of the Down syndrome phenotype // Am J Hum Genet. 1990;47:236–246.
5. Delabar J.M., Theophile D., Rahmani Z. et al. Molecular mapping of twenty-four features of Down syndrome on chromosome 21 // Eur J Hum Genet. 1993;1:114–24.

6. Ригина Н.Ф. Кто Вы, доктор Даун? // Синдром Дауна. XXI век. 2010; 1(4): 3-8.
[Rigina N.F. Who are you, Doctor Down? // Sindrom Dauna. XXI vek. 2010; 1(4): 3-8.]
7. Irving C., Basu A., Richmond S. et al. Twenty-year trends in prevalence and survival of Down syndrome // *Eur J Hum Genet.* 2008 Nov;16(11):1336-40. doi: 10.1038/ejhg.2008.122. Epub 2008 Jul 2.
8. Weijerman M.E., Winter J.P. The care of children with Down syndrome // *Eur J Pediatr.* 2010 Dec;169(12):1445-52. doi: 10.1007/s00431-010-1253-0. Epub 2010 Jul 15.
9. Weijerman M.E., van Furth A.M., Vonk Noordegraaf A. et al. Prevalence, neonatal characteristics and first-year mortality of Down syndrome: a national study // *J Pediatr.* 2008 Jan;152(1):15-9. Epub 2007 Nov 19.
10. Yang Q., Rasmussen S.A., Friedma J.M. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study // *Lancet.* 2002 Mar 23;359(9311):1019-25.
11. Cremers M.J., van der Twee I., Boersma B. et al. Growth curves of Dutch children with Down syndrome // *J Intellect Disabil Res.* 1996 Oct;40 (Pt 5):412-20.
12. Cronk C., Crocker A.C., Pueschel S.M. et al. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age // *Pediatrics.* 1988 Jan;81(1):102-10.
13. Annerén G., Tuvemo T., Carlsson-Skwirut C. et al. Growth hormone treatment in young children with Down's syndrome: effects on growth and psychomotor development // *Arch Dis Child.* 1999 Apr;80(4):334-8.
14. Annerén G., Tuvemo T., Gustafsson J. Growth hormone therapy in young children with Down syndrome and a clinical comparison of Down and Prader-Willi syndromes // *Growth Horm IGF Res.* 2000 Apr;10 Suppl B:S87-91.
15. Roizen N.J., Patterson D. Down's syndrome // *Lancet.* 2003 Apr 12;361(9365):1281-9.
16. Kishnani P.S., Crissman B.G. Special issue: current perspectives on Down syndrome: selected medical and social issues // *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006 Aug 15;142C(3):127-30.
17. Gibson P.A., Newton R.W., Selby K. et al. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades // *Arch Dis Child.* 2005 Jun;90(6):574-8.
18. Unachak K., Tanpaiboon P., Yupada Pongprot Y. et al. Thyroid functions in children with Down's syndrome // *J Med Assoc Thai* 91:56-61.
19. Чубарова А.И., Семенова Н.А., Румянцева В.А. Патология щитовидной железы у детей с синдромом Дауна // Синдром Дауна. XXI век. 2010; 1(4): 9-12.
[Chubarova A.I., Semenova N.A., Rumyantseva V.A. Thyroid disease in children with Down syndrome // Sindrom Dauna. XXI vek. 2010; 1(4): 9-12.]
20. Meyerovitch J., Antebi F., Greenberg-Dotan S., Bar-Tal O., Hochberg Z. Hyperthyrotropinaemia in untreated subjects with Down's syndrome aged 6 months to 64 years: a comparative analysis // *Arch Dis Child.* 2012 Jul;97(7):595-8.
21. Jankowicz-Szymanska A., Mikolajczyk E., Wojtanowski W. The effect of the degree of disability on nutritional status and flat feet in adolescents with Down syndrome // *Res Dev Disabil.* 2013 Nov;34(11):3686-90. doi: 10.1016/j.ridd.2013.08.016. Epub 2013 Sep 5.
22. Izquierdo-Gomez R., Martínez-Gómez D., Tejero-Gonzalez C.M. et al. Are poor physical fitness and obesity two features of the adolescent with Down syndrome? // *Nutr Hosp.* 2013 Jul-Aug;28(4):1348-51. doi: 10.3305/nh.2013.28.4.6566.
23. Aitken R.J., Mehers K.L., Williams A.J. et al. Early-onset, coexisting autoimmunity and decreased HLA-mediated susceptibility are the characteristics of diabetes in Down syndrome // *Diabetes Care.* 2013 May; 36(5):1181-5. doi: 10.2337/dc12-1712. Epub 2012 Dec 28.
24. Семенова Н.А. Позаботимся о здоровье! // Вестник Даунсайд Ап. Сделай шаг. 2001; 2(43).
[Semenova N.A. Let's take care of health! // Vestnik Daunside Up. Sdelaj shag. 2001; 2(43).]
25. Чубарова А.И., Семенова Н.А., Катюхина А.В. Медицинское сопровождение взрослых с синдромом Дауна // Синдром Дауна. XXI век. 2011; 1(6): 11-5.
[Chubarova A.I., Semenova N.A., Katyukhina A.V. Medical follow-up of adults with Down syndrome // Sindrom Dauna. XXI vek. 2011; 1(6): 11-5.]
26. Чубарова А.И., Семенова Н.А., Катюхина А.В. Медицинское наблюдение за ребенком с синдромом Дауна. Опыт зарубежных стран // Синдром Дауна. XXI век. 2010; 2(5): 11-3.
[Chubarova A.I., Semenova N.A., Katyukhina A.V. Medical supervision for a child with Down syndrome. Experience of foreign countries // Sindrom Dauna. XXI vek. 2010; 2(5): 11-3.]
27. Wexler I.D., Abu-Libdeh A., Kastiel Y. et al. Optimizing health care for individuals with Down syndrome in Israel // *The Israel Medical Association Journal.* 2009. Nov; 11(11):655-9.
28. Bull M.J., Saal H.M., Braddock S.R. et al.; Committee on Genetics from the American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with Down syndrome // *Pediatrics.* 2011 Aug;128(2):393-406. doi: 10.1542/peds.2011-1605. Epub 2011 Jul 25.
29. Van Cleve S.N., Cohen W.I. Clinical Practice Guidelines with Down Syndrome from birth to 12 years // *J Pediatr Health Care.* 2006 Jan-Feb;20(1):47-54.
30. Smith D.S. Health Care Management of Adults with Down Syndrome // *Am Fam Physician.* 2001 Sep 15;64(6):1031-8.