

Н.Б. Зелінська, Н.Л. Погадаєва, Є.В. Глоба, Л.В. Ніфонтова\*, Т.О. Орлова\*

## ПРОБЛЕМИ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНІНГУ НА ВРОДЖЕНУ ГІПЕРПЛАЗІЮ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканини МОЗ України  
\*Національна дитяча спеціалізована лікарня "Охматдит", Київ*

Перші клінічні праці про вроджену гіперплазію кори надниркових залоз (ВГКНЗ) з'явилися наприкінці XIX сторіччя. Італійський анатом Luigi De Stencchio 1865 року описав пацієнта чоловічої статі, який помер внаслідок "адинамії та блювання", але під час розтину у нього було виявлено жіночі статеві органи [18]. Наприкінці XIX – початку XX сторіччя вже було виявлено взаємозв'язок між жіночим псевдогермафродитизмом, передчасним статевим розвитком у хлопчиків і гіперплазією надниркових залоз (НЗ). Термін "адреногенітальний синдром" (АГС) вперше запропонував А. Gallais 1912 року [24]. Але сьогодні цей термін вважається застарілим, а використовувати рекомендується термін "вроджена гіперплазія кори надниркових залоз".

Ера патогенетичного лікування хвороби без адреналектомії розпочалась у середині XX сторіччя: 1949 року Р. Hench і Е. Kendall отримали Нобелівську премію за синтез кортикостероїдних гормонів. F. Bartter і L. Wilkins першими зв'язали ВГКНЗ із дефіцитом ферментів, що забезпечують синтез кортизолу [13, 48]. П'ятдесяти роками XX сторіччя було сформульовано визначення ВГКНЗ як групи захворювань з автосомно-рецесивним типом успадкування, в основі яких лежить дефект одного з ферментів або транспортних білків, що беруть участь у біосинтезі кортизолу в НЗ. Зниження біосинтезу кортизолу за принципом зворотного зв'язку спричинює збільшення секреції адренокортикотропного гормону (АКТГ) та, як наслідок, гіперплазію кори НЗ і накопичення метаболітів, що є попередниками дефектного етапу стероїдогенезу. Із розвитком біохімічних методів дослідження з'явилася можливість кількісного визначення у крові пацієнтів різних стероїдних сполук, що дозволило з урахуванням характерної клінічної картини описати нові варіанти ферментних дефектів стероїдогенезу, які призводять до ВГКНЗ [15, 17, 19, 36].

Вісімдесяти роками XX сторіччя завдяки успіхам молекулярної генетики почалася нова ера у вивченні ВГКНЗ. Було клоновано гени, що кодують ферменти стероїдогенезу, розроблено методику молекулярної діагностики для всіх форм ВГКНЗ [29, 39, 46, 47].

Найбільшу частку серед форм ВГКНЗ (до 95%) складає форма, обумовлена дефіцитом ферменту 21-гідроксилази. Фермент сприяє перетворенню прогестерону на дезоксикортикостерон і 17-гідроксипрогестерону на 11-дезоксикортизол. Залежно від збереженої активності ферменту розрізняють сіль-втратну форму (активність 21-гідроксилази є меншою від 1%), просту вірильну (активність ферменту не перебільшує 5%), пізню некласичну форму, що маніфестує під час пубертату або у дорослих (активність ферменту в межах 20-30%) [2, 5, 6, 9, 10]. З огляду на автосомно-рецесивний тип успадкування захворювання не дивно, що найбільша частота його реєструється в етнічно ізольованих групах, на територіях із малою кількістю населення, де збільшено ймовірність парування осіб із гетерозиготним носійством мутацій гена *CYP21*, що кодує фермент 21-гідроксилазу.

Оскільки ВГКНЗ є хворобою розповсюдженою, потенційно летальною та має високо специфічний і чутливий маркер гормональної діагностики – 17-гідроксипрогестерон (17-ОНР), вона відповідає умовам включення до програми неонатального скринінгу. У період, коли не застосовувався скринінг, вчасна діагностика ВГКНЗ внаслідок дефіциту 21-гідроксилази була вкрай низькою, що спричиняло тяжкі медичні та соціальні наслідки. Так, 35% хлопчиків із класичною сіль-втратною формою ВГКНЗ помирали внаслідок відсутності вчасної гормональної терапії. Смертність за відсутності скринінгу складає від 4% до 10%. Кожну третю дівчинку з IV-V ступенем вірилізації за Прадером [36] на час

народження реєстрували у чоловічій статі. Вчасно не діагностовані вірильна та пізня неklasична форми ВГКНЗ спричиняли у пацієнтів обох статей гіперандрогенію, зменшення їх кінцевого зросту, порушення статевого розвитку та неплідність, у дівчинок та їх батьків – психологічні проблеми, пов'язані з вираженим гірсутизмом і навіть необхідністю зміни статі дитині з каріотипом 46XX (у разі попередньої її реєстрації у чоловічій статі внаслідок вродженої гіперандрогенії) [2, 5, 9, 10, 21, 25, 40, 45]. Згідно з власними даними, серед 48 дівчинок із ВГКНЗ, які проходили лікування з 2007 по 2012 роки, шістьох (12,5%) було зареєстровано на час народження у чоловічій статі, справжню стать було встановлено лише під час госпіталізації у відділення. Батьки трьох дівчинок із ВГКНЗ і каріотипом 46XX відмовилися від зміни статі на жіночу у зв'язку з пізньою діагностикою хвороби, високим ступенем вірилізації та соціальними особливостями родини.

Крім невчасної діагностики, у клінічній практиці траплялися випадки встановлення діагнозу ВГКНЗ, призначення терапії глюкокортикоїдами та оформлення інвалідності пацієнтам із хибно-позитивним підвищенням 17-ОНР. Ці випадки обумовлено відсутністю в Україні чітких критеріїв діагностики ВГКНЗ за рівнем 17-ОНР у новонароджених від матерів із різним терміном гестації, а також масою тіла у передскринінговий період.

В основі скринінгу на ВГКНЗ лежить визначення рівня 17-ОНР у сухій плямі крові на фільтрувальному папері. Цій метод було запропоновано та вперше впроваджено на Алясці 1977 року. Частота розповсюдженості ВГКНЗ на цій території до теперішнього часу вважається найвищою у світі – 1:280 живих новонароджених. На цей час понад 20 економічно розвинутих країн впровадили скринінг на ВГКНЗ, завдяки чому вивчено частоту патології у цих країнах. Так, у європейській популяції вона становить від 1:12000 до 1:14500 живих новонароджених [1, 9, 49]. В Україні неонатальний скринінг розпочато лише 2012 року, тому сьогодні ще відсутні точні дані щодо поширеності ВГКНЗ у нашій країні. Проте якщо вважати частоту захворювання наближеною до європейської, то кількість хворих на ВГКНЗ дітей в Україні має у середньому складати близько 600 осіб. Разом із тим, за даними звітів обласних дитячих ендокринологів 2011 року, таких дітей налічува-

лося лише 85. Частота пізньої форми ВГКНЗ внаслідок дефіциту 21-гідроксилази, за даними низки авторів, складає 0,1-1% у загальній популяції [2, 5, 6, 9, 10, 21, 49]. Отже, серед дітей України має бути від 800 до 8000 хворих із цією нозологією.

Згідно з процедурою неонатального скринінгу, зразки крові для дослідження 17-ОНР беруть у новонароджених із п'ятки на фільтрувальний папір: у доношених – на 3-5-у добу життя, у недоношених і хворих немовлят – на 7-8-у добу. Хоча визначення рівня 17-ОНР у новонароджених вважають основним маркером для встановлення діагнозу ВГКНЗ, треба враховувати, що на цей показник впливає багато чинників, що може призводити до хибно-позитивних або хибно-негативних результатів. Протягом перших днів від народження рівень 17-ОНР підвищено практично в усіх дітей. Але у здорових дітей він швидко знижується до норми, а за наявності ВГКНЗ має тенденцію до підвищення. У дослідженні А. Hughes [26] визначали рівень 17-ОНР у 70 доношених немовлят у термін від 12-ї години до 7-ї доби від народження. Практично в усіх здорових дітей рівень 17-ОНР знизився до норми у перші 36 годин після народження з  $69 \pm 12,9$  нг/мл до 2 нг/мл та утримувався у цих межах до 7-ї доби дослідження. У разі приєднання захворювань рівень 17-ОНР у немовлят до 5-7-ї доби життя утримувався близько 10 нг/мл. На рівень 17-ОНР значно впливає ступінь недоношеності дитини. Це пояснюється зниженням активності декількох ферментів стероїдогенезу, надто на 29-му тижні вагітності. Існує негативна кореляція між гестаційним віком дитини, його масою тіла та рівнем 17-ОНР [16, 20, 26, 27, 31, 40, 43]. Тому більшість скринінгових програм мають різні нормативні показники 17-ОНР залежно від маси тіла новонароджених та їх гестаційного віку, що дозволяє збільшити позитивну прогностичну цінність скринінгу. Позитивна прогностична цінність скринінгу визначається як відношення кількості дітей із ВГКНЗ до загальної кількості дітей із підвищенням рівня 17-ОНР за результатами тесту.

Аби зменшити кількість хибно-позитивних результатів, треба дотримувати термінів і правил забирання крові, надто у недоношених немовлят. Під час формування плями крові на фільтрувальному папері необхідно забезпечити її одношаровість, оскільки під час аналізу багатшарової плями показник 17-ОНР буде більшим

у стільки ж разів, скільки шарів крові нанесено на пляму. У доношених дітей, які мають неонатальні ускладнення (затримку внутрішньоутробного розвитку, внутрішньоутробну інфекцію, гіпоксію, гіпербілірубінемію понад 30 мг/дл), рівень 17-ОНР також може бути підвищеним [8, 12, 14, 59, 24, 27, 31, 48, 51]. Крім цього, у разі використання імунологічних методів визначення 17-ОНР відзначено відносно слабку специфічність антитіл, а також перехресну їх реакцію з різними стероїдами, які новонароджена дитина має у великій кількості [11, 14, 30, 33, 34, 43, 50]. Більшість функціонуючих програм, у тому числі впроваджена в Україні, використовують для визначення 17-ОНР імуноферментний аналіз із застосуванням наборів "ANI Labsystems" (Фінляндія). Згідно з наказом МОЗ України від 29.03.2012 р. № 221 "Про затвердження тимчасового порядку проведення скринінгу новонароджених на адреногенітальний синдром та оцінки його результатів", рекомендовано вважати нормальним рівень 17-ОНР для доношених новонароджених до 20 нг/мл, для недоношених – до 40-65 нг/мл залежно від терміну гестації [4]. У країнах, які вже мають тривалий досвід скринінгу на ВГКНЗ, нормативні рівні 17-ОНР корегували відповідно до національних особливостей, техногенних і кліматичних умов. Ці показники мають суттєві відмінності у різних лабораторіях і складають у середньому 30-90 нмоль/л [25]. Наприклад, J. Berry et al. [14] пропонують порогові значення (cut off) 17-ОНР, що у 10 разів різняться у недоношених і доношених дітей: 20 нмоль/л і 200 нмоль/л відповідно. Дослідження В. Olgremo et al. [34] визначають нормативні показники 17-ОНР до 13,2 нг/мл у доношених малюків і 39,7 нг/мл – у недоношених. S. Ohkubo et al. [33] вважають за норму рівні 17-ОНР до 91,5 нг/мл (до 31-го тижня гестації), 16,2 нг/мл (32-35-й тиждень), 9,7 нг/мл (36-37-й тижні) та 8,5 нг/мл (після 37-го тижня гестації). D.V. Allan et al. [11] пропонують такі діагностичні рівні 17-ОНР залежно від маси тіла новонароджених: 165 нг/мл (менше від 1,3 кг), 135 нг/мл (1,3-1,6 кг), 90 нг/мл (1,7-2,2 кг) і 40 нг/мл (понад 2,2 кг). У дослідженні [31] рекомендовано проводити корекцію нормативу 17-ОНР у дітей, які народилися достроково, за допомогою індексу недоношеності, який розраховується за масою тіла та гестаційним віком дитини. Для обчислення реального рівня 17-ОНР автори рекомендують розділити визначений рі-

вень 17-ОНР на індекс недоношеності. Автори вважають, що використання цього методу дозволяє зменшити кількість хибно-позитивних результатів для недоношених немовлят.

Для дітей України нормативні межі скринінгового рівня 17-ОНР ще не відпрацьовано, не визначено групи ризику розвитку різних форм ВГКНЗ, відсутні алгоритми діагностики і тактики лікування дітей із транзиторною формою дисфункції кори надниркових залоз (ТДКНЗ). Крім того, в Україні відсутні епідеміологічні дані щодо розповсюдженості та захворюваності дітей на ВГНЗ у різних регіонах.

З початком неонатального скринінгу багато пацієнтів звертаються до ендокринологів із проблемою персистенції підвищеного рівня 17-ОНР без клінічних проявів ВГКНЗ. Усі контрольні вимірювання 17-ОНР мають оцінюватися за нормативними показниками лабораторії, де виконується аналіз [2, 9]. За даними гормональних лабораторій України, нормальний рівень 17-ОНР у доношених немовлят з 5-го до 60-го дня від народження у сироватці крові не перевищує 5 нг/мл. Тому дитина, яка під час повторного обстеження має відхилення рівня 17-ОНР від нормативних лабораторних значень, потребує динамічного спостереження гормональних показників, темпів фізичного та статевого розвитку. Таких пацієнтів можна розподілити на декілька груп. Діти першої групи у процесі спостереження залишаються здоровими без клінічних і лабораторних ознак ВГКНЗ або мають ТДКНЗ із персистенцією підвищеного рівня 17-ОНР до 3-6 місяців від народження. P. Savarzero et al. [20] після проведення генетичного аналізу в групі обстежених із ТДКНЗ не зареєстрували жодного дефекту гена *CYP21*, але ці дані вимагають подальшого вивчення. Для дітей другої групи існує ймовірність розвитку вірильної форми. На час встановлення діагнозу ці пацієнти мають отримувати лікування глюкокортикоїдами згідно з протоколом [8]. До третьої групи входять діти, у яких можливий розвиток пізньої неklasичної форми ВГКНЗ і які часто є носіями гомозиготної мутації *V281L* та іноді можуть мати гетерозиготні мутації гена *CYP21*, одна з яких притаманна неklasичній формі ВГКНЗ, інша – класичній формі хвороби, що обумовлює незначне збільшення рівня 17-ОНР під час скринінгу [5, 9, 20, 23, 45].

Інша проблема, що виникає під час проведення скринінгу, це хибно-негативні показники

17-ОНР. Основною причиною цього може бути приймання матір'ю гормональних препаратів для лікування екстрагенітальної патології (активні автоімунні та ревматичні процеси, бронхіальна астма тощо) або з метою профілактики респіраторного дистрес-синдрому плода у разі загрози передчасних пологів. За даними літератури, у 7-10% випадків вагітні у країнах Європи та Північної Америки отримують глюкокортикоїди [38, 43]. В Україні, згідно з нормативними документами [7], кожна породілля, яка має ризик передчасних пологів, має отримувати терапію кортикостероїдами (дексаметазон або бета-метазон) протягом 2 діб у дозі 24 мг. Також в Україні існує практика призначення вагітним з явищами гіперандрогенії до завершення вагітності відносно невисоких доз глюкокортикоїдів (зазвичай дексаметазону). За таких умов під час неонатального скринінгу на ВГКНЗ існує висока ймовірність отримання хибно-негативних його результатів внаслідок зниження показників 17-ОНР у немовлят із ВГКНЗ.

Ще однією причиною отримання хибно-негативних результатів скринінгу на ВГКНЗ є наявність у дитини гена, що кодує рецептор до глюкокортикоїдів (GR) та обумовлює підвищену чутливість до кортизолу (*N363S*, *BcII*). Означений ген у здорових малюків не впливає на рівень 17-ОНР, але у разі надмірного стимулювання вісі гіпоталамус-гіпофіз-НЗ у внутрішньоутробний період, що має місце за ВГКНЗ, може відбуватися хибне зниження рівня 17-ОНР під час проведення скринінгу. За цих умов дитина з клінічними ознаками ВГКНЗ має помірну вірилізацію геніталій (I-II ступеня за Прадером) і практично нормальний рівень 17-ОНР. Ці дані вимагають подальшого вивчення [32, 36, 41].

Існує декілька способів підвищення позитивної прогностичної цінності скринінгу. Збільшення граничних значень 17-ОНР (cut off) приведе до зменшення кількості хибно-позитивних результатів, проте одночасно знизиться чутливість методу. За таких умов буде діагностуватися лише тяжка сіль-втрата форма захворювання, але близько 30% віральної форми не буде діагностовано. Високі показники cut off 17-ОНР використовують у програмах скринінгу Швеції та Швейцарії, що підвищило позитивну прогностичну його цінність до 24% і 50% відповідно, але знизило чутливість методу до 92-97% [5, 45]. Згідно з нашими даними, за результатами скринінгу 2012 року у Київській області його

позитивна прогностична цінність склала 1,6%. У місті Києві за 4 місяці скринінгу на ВГКНЗ було виявлено 788 випадків первинно підвищених рівнів 17-ОНР, після проведення ре-скринінгу лише 38 із цих новонароджених, які не мають клінічних ознак ВГКНЗ, залишаються під спостереженням дитячих ендокринологів.

Іншим підходом до підвищення специфічності неонатального скринінгу є проведення ре-тестування новонародженим на 7-10-ту добу життя, а недоношеним – після досягнення ними 36 тижнів гестаційного віку. Згідно з даними літератури, підвищення рівня 17-ОНР під час ретестування трапляється лише у дітей із ВГКНЗ. Проте після ре-тестування залишаються від 1% до 8% дітей, у яких рівень 17-ОНР недостатньо знижується і які потребують подальшого спостереження [5, 20, 40].

Використання на другому етапі скринінгу більш сучасних його методик дозволило б суттєво підвищити чутливість процедури та результативність самого скринінгу. Тандемна мас-спектрометрія (ТМС) є сучасним методом розділення стероїдів, що можуть давати перехресні реакції. Цей метод із високою ефективністю використовується у США та деяких країнах Європи. Так, серед аналізів із підвищеним рівнем 17-ОНР, визначеним за допомогою імунологічних методів, близько 40% виявилися нормальними за результатами мультистероїдного аналізу з використанням ТМС. Але найбільш ефективним є розрахунок співвідношення стероїдів. Так, визначення відношення суми показників 17-ОНР і андростендіону до рівня кортизолу, що використовувалося під час скринінгу у штаті Мінесота, збільшило позитивну прогностичну цінність методу з 0,64% до 7,3%. А визначення стероїдної сполуки 21-дезоксикортизолу, рівень якої значно підвищено лише у дітей із дефіцитом 21-гідроксилази, а також розрахунок відношення суми показників 17-ОНР і 21-гідроксикортизолу до кортизолу, визначених методом ТМС, в одному німецькому дослідженні дозволило збільшити прогностичну цінність скринінгу до 100%. У зв'язку з цим у деяких країнах рекомендовано використання ТМС як другого етапу скринінгу [5, 21, 28, 40].

Найточніша діагностика ВГКНЗ проводиться за допомогою молекулярно-генетичного дослідження гена *CYP21*, що кодує фермент 21-гідроксилазу. Ген локалізовано на короткому плечі 6-ї хромосоми (6p), він має 10 екзонів і тісно



зв'язаний із комплексом HLA. Особливістю будови гена *CYP21* є наявність у безпосередній близькості псевдо-гена *CYP21P*. Обидва гени – *CYP21* і *CYP21P* – є високо гомологічними, проте активним є виключно *CYP21*. Тандемна організація високо гомологічних генів лежить в основі частих рекомбінацій між ними у вигляді заміщення великого фрагменту гена *CYP21* аналогічним фрагментом псевдо-гена або перенесення фрагментів псевдо-гена в активний ген (генна конверсія). Наразі описано понад 50 мутацій у гені *CYP21*, причому близько 90% усіх випадків дефіциту 21-гідроксилази припадає на 12 найбільш поширених мутацій, які є результатом конверсії гена 21-гідроксилази *CYP21* із псевдо-геном *CYP21P*. Виявлено корелятивний зв'язок між видом мутації та різними клінічними варіантами ВГКНЗ – від несумісних із життям до тих, що мають незначні клінічні прояви. Так, для сіль-втратної форми характерною є наявність делецій і значних генних конверсій (*Q318X*, *R356W*, *12 spl*), для вірильної форми – точкової мутації *I172N*. Точкові мутації *V281L*, *P30L*, *P453S* є характерними також для неklasичної форми ВГКНЗ [1, 2, 3, 5, 9, 10, 22, 23, 35, 45]. Але з огляду на велику кількість ферментів, що беруть участь у стероїдогенезі, значну кількість варіантів мутацій та їх комбінацій не дивно, що у світі кожні 2-3 роки вчені відкривають нові генні мутації, які призводять до ураження кори НЗ із розвитком різних форм її дисфункції. На відміну від інших європейських країн і багатьох країн світу, в Україні сьогодні відсутня можливість широкого генетичного аналізу та вивчення генотипних особливостей ВГКНЗ української популяції.

Наразі Україна перебуває на початку шляху до створення ефективного, економічно вигідного скринінгу новонароджених на ВГКНЗ. Це вимагає проведення подальших досліджень з метою визначення особливостей граничних значень рівня 17-ОНР у новонароджених української популяції у різному гестаційному віці, створення алгоритмів діагностики та лікування різних форм дисфункції кори надниркових залоз.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Ипатов О.Е.* Неонатальный скрининг на адреногенитальный синдром в Архангельской области: клинико-лабораторная интерпретация результатов: Автореф. дис...канд. мед. наук: спец. 14.00.09. – Арх., 2009. – 23 с.
2. *Карева. М.А., Орлова Е.М.* Адрено-генитальный синдром: прошлое, настоящее и будущее // Проблемы эндокринологии. – 2011. – №1. – С. 66-70.
3. *Карева. М.А.* Эпидемиология и молекулярная генетика дефицита 21-гидроксилазы у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук : спец. 14.00.03. – М., 2004. – 19 с.
4. *Наказ МОЗ № 221 від 29.03.2012 "Про затвердження Тимчасового порядку проведення скринінгу новонароджених на адреногенитальний синдром та муковісцидоз і оцінки його результатів" / доступно на сайті: www.moz.gov.ua.*
5. *Новая эра в диагностике и лечении врожденной дисфункции коры надпочечников // Сборник тезисов Всероссийской конференции педиатров-эндокринологов "Достижения эндокринологии – здоровью детей". – М., 2011. – 48 с.*
6. *Орлова Е.М., Карева М.А.* Первичная надпочечниковая недостаточность у детей: клинические варианты, диагностика, лечение / Пособие для врачей. – М., 2008. – 51 с.
7. *Передчасні пологи.* Клінічний протокол з акушерської допомоги. Додаток до наказу МОЗ від 08.11.2008 р. №624 / доступно на сайті: <http://medstandart.net/browse/3027>.
8. *Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча ендокринологія". – К., 2006. – 94 с.*
9. *Пятеркова В.А., Семичева Т.В., Тюльпаков А.Н., Карева М.А.* Адрено-генитальный синдром у детей. Неонатальный скрининг, диагностика и лечение. Пособие для врачей. – М., 2006. – 21 с.
10. *Уроджена дисфункція кори надниркових залоз: Метод. рекомендації / НДІ ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренко АМН України. – К., 2010. – 31 с.*
11. *Allan D.B., Hoffman G.L., Fitzpatrick P., Laessig R.* Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels // J. Pediatr. – 1997. – Vol. 130. – P. 128-133.
12. *Auchus R.J., Miller W.L.* Congenital Adrenal Hyperplasia – More Dogma Bites the Dust // J. Clin Endocrinol Metab. – 2012. – Vol. 97, №3. – P. 772-775.
13. *Bartter F.C., Forbes A.P., Leaf A.* Congenital adrenal hyperplasia associated with the adrenogenital syndrome: an attempt to correct its disordered hormonal pattern // J. Clin. Inv. – 1950. – Vol. 29, №6. – P. 797.
14. *Berry J., Betts P., Wood P.J.* The interpretation of bloodspot 17-alpha-hydroxyprogesterone levels in term and pre-term neonates // Ann. Clin. Biochem. – 1986. – Vol. 23. – P. 546-551.
15. *Biglieri E.G., Herron M.A., Brust N.* 17-Hydroxylation deficiency in man // J. Clin. Inv. – 1966. – Vol. 45, №12. – P. 1946-1954.
16. *Bolt R. J., Weissenbruch M. M., Popp-Snijders C.* Fetal Growth and the Function of the Adrenal Cortex in Preterm Infants // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87, №3. – P. 1194-1199.

17. *Bongiovanni A.M., Eberlein W.R.* Plasma and urinary corticosteroids in the hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia // *J. Biol. Chem.* – 1956. – Vol. 223. – №1. – P. 85-94.
18. *Bongiovanni A.M., Root A.W.* The adrenogenital syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 1963. – P. 268: 1283-1289, 1342-1351, 1391-1399.
19. *Bongiovanni A.M.* The adrenogenital syndrome with deficiency of 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase // *J. Clin. Inv.* – 1962. – Vol. 41. – P. 2086-2092.
20. *Cavarzere P., Samara-Boustani D., Flechtner I.* Transient hyper-17-hydroxyprogesteronemia: a clinical subgroup of patients diagnosed at neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 161. – P. 285-292.
21. *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.
22. *Dolzan V., Solyom J., Fekete G.* Mutational spectrum of steroid 21-hydroxylase and the genotype-phenotype association in Middle European patients with congenital adrenal hyperplasia // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 153. – P. 99-106.
23. *Finkielstain Gabriela P., Chen Wuyan, Mehta Sneha P.* Comprehensive Genetic Analysis of 182 Unrelated Families with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, №1. – P. 161-172.
24. *Gallais A.* Le syndrome genitosurrenal, etude anatomo-clinique. – Paris, 1912. – 224 p.
25. *Houk Christopher P., Lee Peter A.* Approach to Assigning Gender in 46,XX Congenital Adrenal Hyperplasia with Male External Genitalia: Replacing Dogmatism with Pragmatism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, №10. – P. 4501-4508.
26. *Hughes A., Riad-Fahmy D., Griffiths K.* Plasma 17OH-progesterone concentrations in newborn infants // *Arch. Dis. Child.* – 1979. – Vol. 54. – P. 347-349.
27. *Huysman M.W., Hokken-Koelega A.C., De Ridder M.A., Sauer P.J.* Adrenal function in sick very preterm infants // *Pediatr. Res.* – 2000. – Vol. 48, №5. – P. 629-633.
28. *Janzen N., Peter M., Sander S.* Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: Additional Steroid Profile using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, №7. – P. 2581-2589.
29. *Kagimoto M., Winter J.S., Kagimoto K. et al.* Structural characterization of normal and mutant human steroid 17 alpha-hydroxylase genes: molecular basis of one example of combined 17 alpha-hydroxylase / 17,20 lyase deficiency // *Mol. Endocrinol.* – 1988. – Vol. 2, №6. – P. 564-570.
30. *Kulle A.E., Riepe F.G., Melchior D., Hiort O., Holterhus P.M.* A Novel Ultrapressure Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry Method for the Simultaneous Determination of Androstenedione, Testosterone, and Dihydrotestosterone in Pediatric Blood Samples: Age- and Sex-Specific Reference Data // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, №5. – P. 2399-2409.
31. *Lee Ji Eun, Yeonsook Moon, Moon Hee Lee.* Corrected 17-Alpha-Hydroxyprogesterone Values Adjusted by a Scoring System for Screening Congenital Adrenal Hyperplasia in Premature Infants // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2008. – Vol. 38, №3. – P. 235-240.
32. *Luczay A., Torok D., Ferenczi A.* Potential advantage of N363S glucocorticoid receptor polymorphism in 21-hydroxylase deficiency // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 154. – P. 859-864.
33. *Ohkubo S., Shimozawa K., Matsumoto M., Kitagawa T.* Analysis of blood spot 17-alpha-hydroxyprogesterone concentration in premature infants: proposal for cut-off limits in screening for congenital adrenal hyperplasia // *Acta Paediatr. Jpn.* – 1992. – Vol. 34. – P. 126-133.
34. *Olgremo B. Ller, Roscher A., Liebl B., Fingerhut R.* Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: Adjustment of 17-Hydroxyprogesterone Cut-Off Values to Both Age and Birth Weight Markedly Improves the Predictive Value // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, №12. – P. 5790-5794.
35. *Parajes S., Quinteiro C., Dommguez F., Loidi L.* High frequency of copy number variations and sequence variants at CYP21A2 locus: implication for the genetic diagnosis of 21-hydroxylase deficiency // *J. PLoS ONE.* – 2008 – Vol. 3(5). – P. 2138.
36. *Prader A., Siebenmann R.E.* Nebenniereninsuffizienz bei kongenitaler Lipoidhyperplasie der Nebennieren // *Helv. Paediatr. Acta.* – 1957. – Vol. 12, №6. – P. 569-595.
37. *Ramazani A., Kahrizi K., Razaghiazar M., Mahdih N., Koppens P.* The frequency of eight common point mutations in CYP21 gene in Iranian patients with congenital adrenal hyperplasia // *Iran Biomed. J.* – 2008. – Vol. 12, №1. – P. 49-53.
38. *Reynolds R. M., Seckl J. R.* Antenatal Glucocorticoid Treatment: Are We Doing Harm to Term Babies? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, №10. – P. 3457-3459.
39. *Rheaume E., Simard J., Morel Y. et al.* Congenital adrenal hyperplasia due to point mutations in the type II 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene // *Nat. Genet.* – 1992. – Vol. 1, №4. – P. 239-245.
40. *Sarafoglou Kyriakie, Banks Kathryn, Gaviglio Amy.* Comparison of One-Tier and Two-Tier Newborn Screening Metrics for Congenital Adrenal Hyperplasia // *Pediatrics.* – 2012. – Vol. 130, №5. – P. 1261-1268.
41. *Schreiner F., Brack C., Salzgeber K., Vorhoff W., Woelfle J., Gohlke B.* False negative 17-hydroxyprogesterone screening in children with classical congenital adrenal hyperplasia // *Eur. J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 167. – P. 479-481.

42. Schreiner F., Tozakidou M., Maslak R. Functional glucocorticoid receptor gene variants do not underlie the high variability of 17-hydroxyprogesterone screening values in healthy newborns // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 160, №1. – P. 667-673.
43. Shlomit B.D., Zuckerman-Levin N., Epelman M. Parturition Itself Is the Basis for Fetal Adrenal Involution // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, №1. – P. 93-97.
44. Tegethoff Marion, Pryce Christopher, Meinschmidt Gunther. Effects of Intrauterine Exposure to Synthetic Glucocorticoids on Fetal, Newborn, and Infant Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Humans: A Systematic Review // *Endocrine Reviews.* – 2009. – Vol. 30, №7. – P. 753-789.
45. Votava F., Torok D., Kovacs J., Moslinger D. Estimation of the false-negative rate in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 152. – P. 869-874.
46. White P.C., Chaplin D.D., Weis J.H. et al. Two steroid 21-hydroxylase genes are located in the murine S region // *Nature.* – 1984. – Vol. 312, №5993. – P. 465-467.
47. White P.C., Dupont J., New M.I. et al. A mutation in CYP11B1(arg448-to-his) associated with steroid 11-beta-hydroxylase deficiency in Jews of Moroccan origin // *J. Clin. Inv.* – 1991. – Vol. 87, №5. – P. 1664-1667.
48. Wilkins L. Adrenogenital syndrome due to enzymatic defects in cortisol synthesis // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1961. – № 9. – P. 661-668.
49. Wilson Thomas A., Kemp Stephen. Congenital Adrenal Hyperplasia / <http://emedicine.medscape.com/article/919218-overview#a0199>.
50. Wong T., Shackleton CHL., Covey TR., Ellis G. Identification of the steroids in neonatal plasma that interfere with 17-hydroxyprogesterone Radioimmunoassay // *Clin. Chem.* – 1992 – Vol. 38. – P. 1830-1837.

## РЕЗЮМЕ

**Проблемы неонатального скрининга на врожденную гиперплазию коры надпочечников**  
**Н.Б. Зелинская, Н.Л. Погадаева, Е.В. Глоба, Л.В. Нифонтова, Т.А. Орлова**

В работе представлен обзор литературы за последние 35 лет, посвященный проблемам диагностики и лечения разных форм дисфункции коры надпочечников у детей, рожденных в разные сроки гестации, в доскрининговый период и с началом неонатального скрининга на ВГКН. Освещены факторы, влияющие на основной маркер диагностики ВГКН – 17-ОНП. Проанализированы причины, приводящие к ложно-положительным и ложно-отрицательным показателям 17-ОНП при проведении скрининга у новорожденных и в раннем детском возрасте. Описаны пути повышения прогностической ценности и чувствительности неонатального скрининга.

**Ключевые слова:** врожденная гиперплазия коры надпочечников, неонатальный скрининг, 17-ОНП, недоношенные, доношенные дети.

## SUMMARY

**Problems of neonatal screening on congenital adrenal hyperplasia**

**N. Zelinska, N. Pogadayeva, E. Globa, L. Nifontova, T. Orlova**

The article presents a review of literature for the last 35 years about the problems of diagnostic and treatment of various forms of adrenal dysfunction in preterm and term infants before and with the beginning of neonatal screening on congenital adrenal hyperplasia (CAH). The factors affecting the main diagnostic marker of CAH 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) are presented. The reasons that lead to false-positive and false-negative indicators 17-OPH during the screening of newborns and in early childhood are analyzed. The ways of improving the predictive value and sensitivity of the neonatal screening of CAH are reported.

**Key words:** congenital adrenal hyperplasia, neonatal screening, 17-OHP, preterm, term infants.

Дата надходження до редакції 10.03.2013 р.