

ПРОЕКТ

**Клинические рекомендации
по ведению и терапии новорожденных
с заболеваниями надпочечников**

2016

Коллектив авторов:

Д. О. Иванов, Т. К. Мавропуло

Оглавление

Список сокращений.....	4
Методология.....	5
Нарушения развития надпочечников у плода.....	8
Последствия преждевременных родов	8
Особенности функций надпочечников у недоношенных новорожденных ex utero	10
Нормальный уровень кортизола у новорожденных детей.....	10
Относительная недостаточность надпочечников у новорожденных детей	12
Острая недостаточность коры надпочечников (синдром Уотерхауса-Фридериксена)	14
Клиническая картина	18
Лечение острой недостаточности коры надпочечников	19
Врожденная дисфункция коры надпочечников.....	21
Определение, этиология и патогенез.....	21
Частота патологии	21
Диагностика	21
Классификация ВДКН	27
Дифференциальный диагноз	35
Лечение	35
Пренатальная диагностика	40
Пренатальное лечение врожденной гиперплазии коры надпочечников.....	40
Скрининг новорожденных.....	41
Прогноз	47
Список литературы	48

Список сокращений

- АД — артериальное давление
- АКТГ — адренокортикотропный гормон
- БЛД — бронхолегочная дисплазия
- ВГКН — врожденная гиперплазия коры надпочечников
- ВДКН — врожденная дисфункция коры надпочечников
- ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние
- ГГН-ось — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось
- ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- КОС — кислотно-основное состояние
- КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- ОНМТ — очень низкая масса тела
- ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
- СДР — синдром дыхательных расстройств
- ТТГ — тиреотропный гормон
- ФНО — фактор некроза опухоли
- ЭКГ — электрокардиограмма
- ЭНМТ — экстремально низкая масса тела

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных MEDLINE и EMBASE. Глубина поиска составляла 15–60 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов.
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1–2).

Рейтинговая схема для оценки уровней доказательности рекомендаций представлена в таблице 1.

Таблица 1

Рейтинговая схема для оценки уровней доказательств

1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры РКИ*, или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры РКИ с низким риском системных ошибок
1–	Метаанализы, систематические обзоры РКИ с высоким риском системных ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2–	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования, например описания отдельных клинических случаев, серии случаев
4	Мнение эксперта
* РКИ — рандомизированные контролируемые исследования	

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т. е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Рейтинговая схема оценки степени обоснованности («силы») рекомендаций представлена в таблице 2.

Таблица 2

Рейтинговая схема оценки силы рекомендаций

A	Не менее одного метаанализа, систематического обзора или РКИ, оцененного как 1++ и непосредственно применимого к целевой популяции; или доказательная база, состоящая преимущественно из исследований, оцененных как 1+, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих одинаковые результаты
B	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Доказательная база, включающая исследования, оцененные как 2+, непосредственно применимые к целевой популяции и демонстрирующие одинаковые результаты; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
D	Уровень доказательности 3 или 4; или экстраполированные данные исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики Good Practice Points — GPPs):

рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

При наличии отечественных данных по эффективности затрат на анализируемые вмешательства в рекомендованных для селекции/сбора доказательств базах данных, они учитывались при принятии решения о возможности рекомендовать их использование в клинической практике.

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов из нескольких регионов РФ (гг. Москва, Санкт-Петербург, Ростов, Краснодар, Нальчик, Московская область, Ленинградская область, Ставрополь, Ярославль, Якутск, Хабаровск, Казань, Челябинск и др.) в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка

Предварительные версии были размещены для обсуждения в сети Интернет для того, чтобы широкий круг лиц имел возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций. Дополнения утверждены на заседании Профильной комиссии.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Силы рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики — good practice points (GPPs) приводятся в ходе изложения текста рекомендаций.

Нарушения развития надпочечников у плода

Плод может подвергаться воздействию избытка кортизола пассивно, из-за повышенного поступления материнского кортизола через плаценту или активно из-за увеличения собственного синтеза кортизола. Эти два различных механизма могут оказывать разное воздействие на организм доношенных и недоношенных новорожденных.

Пассивное увеличение воздействия кортизола происходит либо из-за возрастания уровня циркулирующего кортизола у матери, часть из которого поступает через плаценту к плоду, или в связи с тем, что в плаценте снизилась активность фермента 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2, что может увеличить количество кортизола материнского происхождения, попадающего к плоду.

При некоторых клинических ситуациях повышение кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) имеет прогностическое значение для развития отдельных форм патологии у плода и новорожденного. Одним из возможных стимулов для увеличения производства кортизола плодом может быть увеличение плацентарного КРГ. Концентрация КРГ в плазме крови матери возрастает к концу беременности. Преждевременный рост КРГ предвещает наступление преждевременных родов. Механизм увеличения плодом выработки кортизола в результате системного воспалительного ответа у плода, например при хориоамнионите, хорошо изучен. При этом синтез плодом кортизола стимулируется, скорее всего, посредством воздействия провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1-бета, интерлейкин-6 и ФНО. Эти цитокины стимулируют все компоненты ГГН-оси плода, а также могут вносить непосредственный вклад в «созревание легких». В группе младенцев, родившихся от матерей, имеющих признаки хориоамнионита, недоношенные, заболевшие впоследствии бронхолегочной дисплазией БЛД имели более низкий уровень кортизола в ответ на АКТГ, в сравнении с детьми без БЛД [1–5]. Указанный патогенетический механизм повреждения легких и мозга представлен на рисунке 1.

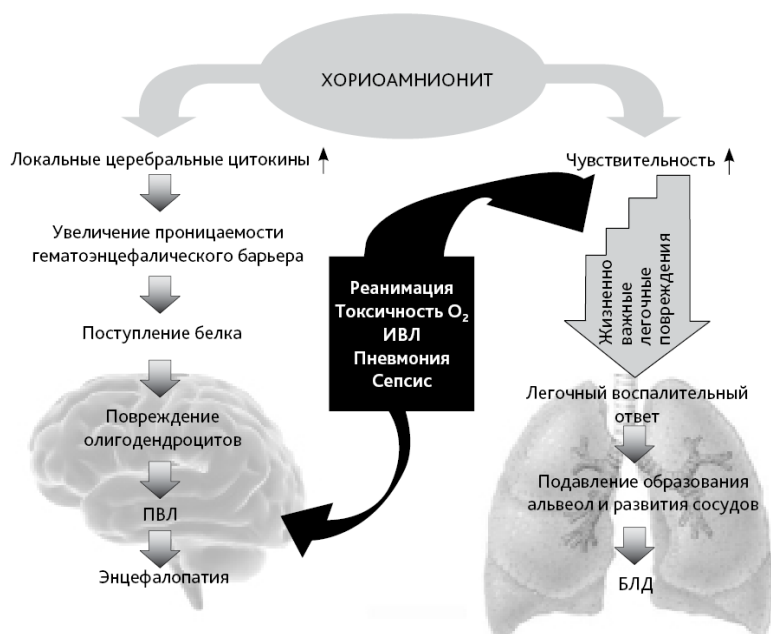


Рис. 1. Возможный патогенез развития БЛД [6]

Последствия преждевременных родов

Как было указано ранее, при физиологическом течении беременности плод до 30–32 недель не подвергается воздействию высоких концентраций глюкокортикоидов, потому что ГГН-ось плода подавляется пассивной передачей небольшого количества кортизола материнского происхождения. После рождения этот недостаток глюкокортикоидного воздействия у недоношенных детей может реализовываться в

недостаточной выработке эндогенного сурфактанта с развитием СДР (болезни гиалиновых мембран). Установлено, что недоношенные дети, требующие введения сурфактанта для лечения СДР, имеют более низкие концентрации кортизола в течение раннего неонатального периода [7–9].

Одной из первых попыток терапии СДР у недоношенных детей, было назначение высоких доз гидрокортизона в течение первых 2 дней после рождения. Эта терапия не была успешной, что вполне объяснимо. Время, необходимое для активации синтеза поверхностно-активных веществ, в том числе сурфактанта в альвеолах легких, при применении экзогенных стероидов составляет от 48 до 72 часов. С другой стороны, пренатальное введение экзогенных глюкокортикоидов матери стало общепринятой тактикой предотвращения развития тяжелых СДР и, как следствие, развития тяжелых осложнений, например ВЖК. Незрелость коры надпочечников у глубоко недоношенных детей — фактор риска развития БЛД (снижение способности производить кортизол может приводить к значительному усилению воспалительной реакции, в том числе асептической, в легких) [7–9], на что мы уже обращали внимание выше.

«Незрелость» коры надпочечников также может привести к «относительной надпочечниковой недостаточности» у недоношенных, особенно родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, проявляющейся гипотензией и недостаточной тканевой перфузией. У недоношенных детей уровень АД напрямую коррелирует с выработкой кортизола. Терапия гидрокортизоном в данной клинической ситуации приводит к повышению давления у младенцев, имеющих гипотонию и низкие значения кортизола. Дети, родившиеся с ЭНМТ, имеют худший прогноз при низких концентрациях кортизола и сниженной реакции на АКТГ. Относительная надпочечниковая недостаточность у младенцев с экстремально низкой массой тела при рождении может внести существенный вклад в заболеваемость и смертность данной группы детей.

Однако не известно, какой уровень кортизола у недоношенных новорожденных является диагностически и прогностически значимым для развития «относительной» надпочечниковой недостаточности. Соответственно, неизвестны концентрации кортизола, требующие коррекции [7–10].

Считают, что низкие концентрации кортизола у младенцев, родившихся с ЭНМТ, определяемые в 12–48 часов и на 5–7-й день жизни не могут помочь идентифицировать новорожденных с высоким риском неблагоприятных исходов. Гипотония как признак относительной надпочечниковой недостаточности у младенцев, родившихся с ЭНМТ, в большей степени связана с гестационным возрастом, чем с концентрацией кортизола. Некоторые глубоко недоношенные новорожденные, имеющие неблагоприятные результаты, могут иметь низкие концентрации кортизола, однако этот критерий сам по себе не достаточен для прогнозирования развития у них неблагоприятных исходов, например БЛД [7–10]. Необходимо отметить, что вышеприведенные данные отражают общие закономерности, выявляемые у глубоконедоношенных детей. В свое время при выделении вариантов сепсиса у новорожденных детей, мы столкнулись с тем, что глубокая недоношенность нивелирует все различия, и прежде всего лабораторные, характерные для того или иного варианта [11].

Напротив, высокие концентрации кортизола у данного контингента связаны с развитием тяжелых ВЖК, а чрезвычайно высокие — с большей заболеваемостью и смертностью. То есть повышенный уровень кортизола тоже может служить маркером для выявления младенцев, родившихся с ЭНМТ, наиболее уязвимых по развитию неблагоприятных исходов, и в какой-то степени служить «маркером прогноза» [7–10].

По нашему мнению, необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального времени контроля концентраций кортизола у глубоконедоношенных детей, а также влияния изменения уровней на частоту развития и патогенез тяжелых осложнений и, прежде всего, развитие ВЖК.

Особенности функций надпочечников у недоношенных новорожденных *ex utero*

Активация ГГН-оси имеет решающее значение для поддержания гомеостаза и реагирования на стресс у новорожденного ребенка. После рождения отмечается так называемый «катехоламиновый всплеск». Хорошо известный факт. Концентрация катехоламинов в пуповинной крови новорожденных в 2–3 раза выше, чем в крови матери. Повышенные концентрации сохраняются в течение первых 12 часов жизни. Высокий уровень катехоламинов в первые часы связывают с родовым стрессом, перепадами внешней и внутриматочной температур, гипоксемией, гипогликемией [9, 12–15]. Конечно, как и все «переходные состояния» периода новорожденности гиперкатехоламинемия сразу же после рождения необходима. Она нужна для приспособления к изменившимся условиям жизни. В частности, для всасывания жидкости, которой заполнены легкие плода, а также для обеспечения эффективного липолиза и гликогенолиза сразу же после рождения и т. д.

Для обеспечения выживания недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ, необходимы высокие концентрации собственного кортизола, намного выше уровня, имеющегося внутриутробно. Однако устойчиво высокие концентрации кортизола у недоношенных детей, рожденных с ЭНМТ и ОНМТ, могут способствовать нарушению альвеолярного развития, что является отличительной чертой «новой БЛД» (клинически легкие или среднетяжелые начальные проявления СДР с последующим развитием БЛД). Вероятно, этот эффект обусловлен некоторыми эффектами глюкокортикоидов, обусловленными подавлением клеточного роста, пролиферации и дифференциации клеток. Устойчиво высокий уровень кортизола может быть одним из факторов риска снижения объема мозга у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ, в последующем [16].

Важно подчеркнуть, что хотя концентрации кортизола, наблюдавшиеся у детей с экстремально низкой массой гораздо выше, чем у плода в том же сроке беременности, они все же намного ниже уровней, характерных для тяжелобольных детей и взрослых. Неадекватный «выброс» кортизола в ответ на сильный стресс у взрослых и детей приводит к «относительной надпочечниковой недостаточности» и проявляется в виде гипотензии и сердечно-сосудистой «нестабильности» с повышенным риском наступления смертельного исхода [17].

Один из возможных подходов к снижению подобных рисков у детей, родившихся с ЭНМТ, — уменьшение воздействий стресса (физических, температурных, болевых и т. д. факторов) в отделении интенсивной терапии. Согласно данным проведенного рандомизированного исследования, использование схем оптимизации окружающей среды и снижения воздействия стрессовых факторов может улучшить результаты выживания глубоконедоношенных детей [18], что в общем-то является хорошо известным фактом, но, к сожалению, учитываемым не во всех ОРИТН в нашей стране.

Нормальный уровень кортизола у новорожденных детей

Концентрация сывороточного кортизола может варьировать в широких пределах в течение периода новорожденности. Существенное влияние на уровень циркулирующего кортизола оказывают:

- степень зрелости новорожденного;
- физиологический спад концентрации кортизола в сыворотке крови в раннем неонатальном периоде;
- влияние родового введения кортикостероидов (степень подавления ГГН-оси прямо пропорциональна суммарной дозе введенного антенатально дексаметазона и обратно пропорциональна времени между последней дозой кортикостероидов и родами);
- события, связанные со стрессом во время родов;
- низкие оценки по шкале Апгар;

- респираторный дистресс-синдром;
- необходимость проведения искусственной вентиляции легких;
- гипогликемия, инфекции и т. д.

Таким образом, при интерпретации «нормального» или «адекватного» ответа кортизола, следует принимать во внимание клинические обстоятельства, наличие или отсутствие признаков, указывающие на недостаточность коры надпочечников.

Дети с рефрактерной гипотензией и подлинной недостаточностью надпочечников имеют низкие концентрации сывороточного кортизола. Наибольшие трудности имеются при определении «нормального» диапазона кортизола у недоношенных детей, особенно в раннем неонатальном периоде (табл. 1). Сильно варьируют как базальная, так и пиковые сывороточные концентрации кортизола в первые 2 недели жизни. Кроме того, «эталон» одной временной точки не может быть применим к другому моменту времени. Сывороточная концентрация кортизола не может быть хорошим биомаркером для прогнозирования условий, связанных с транзиторной недостаточностью коры надпочечников (например, при БЛД). Низкие концентрации сывороточного кортизола могут означать недостаточность коры надпочечников у тяжелобольных недоношенных детей, но, с другой стороны, свидетельствовать о благополучии у относительно здоровых пациентов (сохранение высоких сывороточных концентраций кортизола, предположительно, «знак ответа на стресс») [19–22].

Таблица 1

Уровни кортизола, 11-дезоксикортизола (11-ДОК), альдостерона, 17-гидроксипрогестерона, активность ренина плазмы (АРП) и АКТГ в крови* (сводные литературные данные)

Возраст	Кортизол, нмоль/л	АКТГ, пмоль/л	11-ДОК, нмоль/л	Альдостерон, нмоль/л	АРП, нг/мл/ч	17-гидроксипрогестерон, нмоль/л
Доношенные новорожденные						
Пуповинная кровь	220 ± 130 (138–469)	49,8 ± 3,2 (11–125)	9–16	2,1 ± 0,8** (1,11–5,54)	4,0– 32,0**	102,4 ± 3,2 (27,3–151,5)
0–12 ч	200 ± 90	–	–	2,2 ± 0,6	–	–
12–24ч	100 ± 80	13,1 ± 2,7 (2,2–41)	–	1,75 ± 0,6 (0,14–4,85)	–	–
3–5 дней	120 ± 80	11,1 ± 3,0	–	1,3 ± 0,6	9,1 ± 1,0	–
1–7 дней	55–304	5,7–13,6	0,4–4	–	2,0–35,0	–
1–2 нед.	80 ± 20	7,7 ± 1,4	–	1,3 ± 0,4	–	2,8–6,2
3–4 нед.	–	–	–	2,0–35,0	–	2,1–6,1
1–6 мес.	–	–	–	–	–	0,4–4,2
6–12 мес.	130 ± 30 (80–630)	4,2 ± 0,7 (5,7–13,6)	< 0,3–4,5	–	3,6±1,2 (2,4– 37,0)	–
1–2 года	–	–	–	–	1,7–11,2	0,5–1,4
2–10 лет	83–580	0–9,2	0,6–4,5	–	1,0–6,5	0,1–2,7
Недоношенные новорожденные						
Пуповинная кровь	–	–	–	–	3,3±3,4	56,2 ± 6,6
5–7 дней	9,2–9,8,*** мкг/мл	–	–	–	1,6 ± 0,01	13,5 ± 0,7

* — У детей старше 3–4-недельного возраста максимальные уровни кортизола и АКТГ определяются в 7–8 ч, минимальные — в 18–20 ч. В вечерние часы уровни кортизола и АКТГ не должны превышать 50 % от утренних показателей.

** — АРП и альдостерон исследуют в пробах крови, взятых натощак при горизонтальном положении тела и на фоне диеты с нормальным содержанием натрия.

*** — Фактор конверсии 1 нг/мл = 2,76 нмоль/мл

Необходимо отметить, что вышеуказанные закономерности имеют и другие функциональные системы. И в этом, по нашему мнению, кроится большая загадка. Поясним, что мы имеем в виду. Возьмем достаточно банальный пример: повышение количества лейкоцитов при развитии инфекционного процесса. Хорошо это или плохо? С одной стороны, это свидетельство того, что организм «отвечает» на инфекционный агент. С другой, не всегда «количество» свидетельствует о «качестве». И может возникнуть ситуация, когда лейкоциты при развитии инфекционного процесса являются «функционально неполноценными», и тогда организм выработкой их большого количества старается заместить «недостающее качество». Еще один аспект, касающийся лабораторной диагностики. Хотелось бы обратить внимание на него. Суть его в следующем: «однократно взятый анализ, за исключением особых случаев, является неинформативным». Приведем пример. Определение концентрации фибриногена. Как правило, его относительно высокий или нормальный уровень позволяет считать врачу, что у больного отсутствует ДВС-синдром. Но так ли это? Например, при септическом процессе. Позволим себе сказать, что «его однократное определение в данной клинической ситуации свидетельствует только об одном — в момент определения концентрация фибриногена была такая-то, предположим, в пределах нормальных величин». Заметим, была нормальной, даже не смотря на развивающийся ДВС-синдром. Почему? Потому что, трактуя полученный анализ, необходимо вспомнить, что фибриноген является полифункциональным белком. Кроме того, что он I фактор свертывания крови, он еще и «острофазовый белок». То есть его концентрация будет увеличиваться при любом воспалении. А теперь представим себе, что у данного конкретного больного его продукция превышает синтез. Что будет? При активно текущем ДВС-синдроме с потреблением фибриногена, его концентрация будет долго оставаться нормальной. Поэтому однократно взятый анализ, как правило, малоинформативен. Для полноценной трактовки необходима динамика, в том числе и лабораторных данных.

Относительная недостаточность надпочечников у новорожденных детей

Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси и выброс кортизола имеют решающее значение в поддержании гомеостаза в ответ на стресс. Относительная недостаточность надпочечников определяется как концентрация кортизола чрезмерно низкая для обеспечения реакции на стресс в сочетании с клиническими признаками надпочечниковой недостаточности (снижение АД, метаболический ацидоз, повышение потребности в жидкости и нарушение функции левого желудочка). Важность роли кортизола видна на примере септического шока, при котором системная воспалительная реакция с высвобождением медиаторов воспаления может отрицательно повлиять на сократимость сердца, а также эндотелиальную целостность и привести к развитию синдрома капиллярной утечки. Выброс кортизола или введение глюкокортикоидов может ослабить эту реакцию и, таким образом, предотвратить развитие сердечно-сосудистого коллапса [17, 23, 24].

Ответы на вопрос о концентрации кортизола, при которой может развиваться надпочечниковая недостаточность, неоднозначны. У взрослых больных, находящихся в критическом состоянии, «случайное» определение концентраций сывороточного кортизола, составляющее < 15 мкг на 100 мл (414 нмоль/л) — явное свидетельство

наличия надпочечниковой недостаточности. Концентрации от 15 до 34 мкг на 100 мл являются неопределенными. Должен быть выполнен тест со стимуляцией АКТГ. Повышение кортизола в сыворотке крови < 9 мкг на 100 мл после АКТГ-стимуляции считается проявлением относительной надпочечниковой недостаточности [17, 25–27].

Как уже упоминалось, у глубоко недоношенных детей подавление ГГН-оси кортизолом материнского происхождения, вероятно, способствует развитию относительной недостаточности надпочечников с клинической манифестацией гипотензии, олигурии и гиперкалиемии [8, 17, 28, 29].

Существует мало достоверной и однозначной информации касающейся диагностических критериев относительной надпочечниковой недостаточности у недоношенных и доношенных новорожденных. Хотя результаты некоторых проведенных исследований демонстрируют высокую частоту снижения концентраций кортизола в сыворотке крови у больных доношенных новорожденных, нет общепринятого определения относительной надпочечниковой недостаточности у младенцев, перенесших тяжелую перинатальную патологию [8].

Предполагают, что субоптимальный ответ секреции кортизола у доношенных новорожденных развивается по тем же механизмам, которые вызывают относительную недостаточность надпочечников у взрослых. Новорожденные более склонны к развитию надпочечниковой недостаточности из-за наличия «переходных состояний», в том числе и эндокринной перестройки во время перехода к внеутробной жизни. В момент родов снижается продукция КРГ плацентой. Синтез КРГ гипоталамусом может быть временно подавлен и/или гипопиз может быть в течение нескольких дней рефрактерным к КРГ гипоталамуса. У здоровых доношенных детей этот «краткий рефрактерный период хорошо переносится», однако если ребенок серьезно болен, развивается состояние относительной надпочечниковой недостаточности [30, 31].

Согласно результатам проведенных исследований, у 6 из 7 тяжелобольных доношенных новорожденных с рефрактерной гипотензией уровень кортизола был < 15 мкг на 100 мл, у 5 детей из них — < 10 мкг на 100 мл. Новорожденные, имеющие низкие концентрации кортизола, ответили на введение глюкокортикоидов стабилизацией показателей гемодинамики. У 11 из 30 доношенных новорожденных, заболевших неонатальным сепсисом, базальный уровень кортизола составил < 15 мкг на 100 мл [32, 33].

У 74% доношенных и относительно зрелых недоношенных новорожденных, требующих проведения вентиляционной и инотропной поддержки, регистрировался базальный уровень кортизола < 15 мкг на 100 мл (25-й — 75-й процентиль — 3,0–16,2 мкг на 100 мл). Концентрация кортизола не возрастала по мере нарастания степени тяжести заболевания. Однако реакция на экзогенный АКТГ была нормальной, доказывая отсутствие первичной дисфункции надпочечников. АКТГ-стимулированный уровень кортизола у таких детей достигал в среднем 41 мкг на 100 мл (30,3–51,8) [34, 35].

В настоящее время нет достаточных доказательств в поддержку рутинного использования глюкокортикоидов у новорожденных с возможными проявлениями относительной надпочечниковой недостаточности. Коррекция гипотензии, прежде всего, состоит в симптоматическом использовании вольнокорректоров и вазопрессоров. Однако при наличии возможных проявлений относительной надпочечниковой недостаточности (вазопрессор-резистентная гипотензия) применение гидрокортизона определяется конкретными обстоятельствами [8, 22, 24, 30, 36, 37]:

А. При наличии рефрактерной гипотензии у глубоконедоношенных новорожденных до начала заместительной гормональной терапии необходимо получить образец крови для исследования уровня кортизола. До получения результата, можно использовать пробную дозу гидрокортизона 1 мг/кг. Если показатели АД возрастают в течение 2–6 часов на фоне проводимого лечения, можно перейти на введение 0,5 мг/кг гидрокортизона 1 раз в 12 часов (8–10 мг на m^2 в день). Интервалы между введениями могут быть более длительными из-за более длительного периода полувыведения препарата у незрелых младенцев. Подобная стратегия дозирования приводит к повышению сывороточных концентраций кортизола в среднем на 5 мкг на 100 мл. Если концентрация

кортизола, определенная первоначально, составляла > 15–20 мкг на 100 мл и у больного отмечаются стабильные гемодинамические показатели, врач может рассмотреть вопрос об отмене введения препарата (особенно у больных, имеющих риск развития спонтанной кишечной перфорации, возрастающий при высоких уровнях сывороточного кортизола).

Б. У доношенных новорожденных, имеющих рефрактерную гипотензию, после получения образца крови вводится пробная доза гидрокортизона = 1 мг/кг. Если показатели АД увеличиваются в течение 2–6 часов, дальнейшие дозы 0,5 мг/кг вводятся с интервалами в 6–8-часов (более короткий период полураспада для гидрокортизона у доношенных младенцев).

В. Как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных идеальная длительность терапии не известна. У доношенных детей, у которых относительная недостаточность надпочечников может быть транзиторной, введение препарата должно быть относительно кратким. Гидрокортизон отменяется после 48–72 часов введения на фоне стабильных показателей гемодинамики. У экстремально недоношенных детей надпочечниковая недостаточность может быть более длительной. Однако продолжительность терапии при этом должна быть минимальной (возможно 3–5 дней на фоне мониторинга функций сердечно-сосудистой системы).

Острая недостаточность коры надпочечников (синдром Уотерхауса-Фридериксена)

Среди детей в возрасте до 2 лет с проявлениями тяжелой надпочечниковой недостаточности смертность в 10 раз выше, чем в популяции. Симптоматика надпочечниковой недостаточности у новорожденных может развиваться катастрофически быстро в первые несколько дней после рождения (шок, гипогликемия, апноэ) или постепенно в течение нескольких недель [17].

Причины острой недостаточности надпочечников в неонатальном периоде указаны в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Классификация причин острой недостаточности надпочечников у новорожденных [38, 39]

Причина	Первичная недостаточность надпочечников	Вторичная недостаточность надпочечников
Врожденная	ВГКН, врожденная гипоплазия надпочечников, изолированный дефицит глюкокортикоидов, неонатальная адренолейкодистрофия, гипоальдостеронизм, псевдогипоальдостеронизм	Гипопитуитаризм, изолированный дефицит АКТГ
Приобретенная	Кровоизлияния в надпочечники	Применение экзогенных глюкокортикоидов

Таблица 10.3

Характеристика причин гипофункции коры надпочечников у новорожденных [22, 30, 40–42 с изменениями и дополнениями]

Причины	Характеристика
Преобладающая: • врожденная гиперплазия коры надпочечников (адреногенитальный синдром)	См. следующий раздел
Более редкие, но не необычные	
• ятрогенные (после терапии глюкокортикоида)	Приобретенная первичная надпочечниковая недостаточность у новорожденных встречается редко. Однако при применении кортикостероидов на фоне подавления функции гипофиза возможно развитие надпочечниковой недостаточности. Ребенок, который получал

Причины	Характеристика
ми)	<p>высокие дозы глюкокортикоидов более 10–14 дней, должен быть рассмотрен с точки зрения возможности развития надпочечниковой недостаточности и необходимости быстрого введения гидрокортизона при необъяснимых гипотензии, гипогликемии или при подготовке к операции.</p> <p>Кроме того, следует учитывать факт использования препаратов, ускоряющих метаболизм кортизола (фенитоин, барбитураты и рифампицин) и лекарств, ингибирующих биосинтез кортизола (кетоконазол) [17].</p>
<ul style="list-style-type: none"> • кровоизлияния в надпочечники 	<p>Обычно развиваются в результате родовой травмы, асфиксии, при геморрагической болезни новорожденных, тяжелых повреждениях мозга, сахарном диабете у матери. Иногда осложняют течение острых инфекционных заболеваний — сепсиса, чаще менингококковой или стрептококковой этиологии, пневмонии, герпетической инфекции, гриппа, врожденного сифилиса.</p> <p>В большинстве случаев кровоизлияния в надпочечники, даже двухсторонние, являются бессимптомными. Иногда они проявляются резкими изменениями уровня глюкозы, натрия, калия, приводят к шоку.</p> <p>При кровоизлияниях в надпочечники показана стимуляционная проба с АКТГ [21, 40, 41].</p>
<ul style="list-style-type: none"> • врожденная гипоплазия коры надпочечников 	<p>Это редкая форма недостаточности надпочечников, которая встречается в виде спорадической, аутосомно-рецессивной и X-связанной форм и проявляется у новорожденных в виде синдрома потери соли.</p> <p>Описано сочетание врожденной гипоплазии надпочечников с гипогонадотропным гипогонадизмом. X-связанная форма врожденной гипоплазии надпочечников часто сочетается с мышечной дистрофией Дюшена и недостаточностью глицеринкиназы. Генетические исследования показали, что в таких случаях наблюдается делеция хромосомы Xp21.</p> <p>В основе патогенеза врожденной гипоплазии коры надпочечников лежит нарушение синтеза всех групп кортикостероидов — глюкокортикоидов, минералокортикоидов, андрогенов. Манифестация заболевания зависит от степени снижения функции коры надпочечников. Иногда симптомы надпочечниковой недостаточности появляются в первые часы и дни жизни. Ребенок (чаще мальчик) рождается с нормальной массой тела. У большинства больных уже при рождении имеется пигментация сосков, белой линии живота, области наружных гениталий; с возрастом она усиливается и становится более распространенной. Характерны прогрессирующее снижение массы тела, снижение аппетита, вздутие живота, срыгивания, рвота, диарея, адинамия, полиурия. На фоне прогрессирующего эксикоза снижается АД, появляется тахикардия (редко — брадикардия), частый слабый пульс, глухость тонов сердца, цианоз, гипостазы на коже, анурия, потеря сознания, судороги, гипотермия, холодный пот, нарушения дыхания. Указанные симптомы прогрессируют в течение нескольких суток, приводя к летальному исходу при отсутствии заместительной терапии.</p> <p>При более легкой форме клинические симптомы появляются в возрасте старше 1 года: задержка роста, снижение прибавок массы тела, гиперпигментация, гиподинамия. Периодически, особенно после прививок, на фоне интеркуррентных заболеваний и стрессовых ситуаций, прорезывания зубов, появляются боли в животе, рвота, анорексия, жидкий стул, адинамия, снижение АД, обмороки, эпизоды гипогликемии.</p> <p>Диагноз основывается на анализе анамнестических, клинических и генеалогических данных. При гормональном обследовании выявляют повышение уровня АКТГ и активности ренина плазмы, снижение содержания кортизола, альдостерона, андрогенов надпочечников в крови. Снижена также экскреция 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) и 17-кетостероидов (17-КС) с мочой. При остром кризе надпочечниковой недостаточности, как правило, выявляют гиперкалиемию, гипонатриемию, гипохлоремию, гиперкалиемистию на ЭКГ, метаболический ацидоз, гипогликемию, повышение гематокритного показателя.</p> <p>Дифференциальный диагноз проводят с другими формами недостаточности коры надпочечников, у мальчиков — с адреногенитальным синдромом, с кишечными инфекциями, пилоростенозом, сепсисом [21, 22, 41].</p>

Причины	Характеристика
<ul style="list-style-type: none"> • врожденный гипопитуитаризм 	<p>Пангипопитуитаризм — это термин, используемый для описания дефицита гормона роста, гонадотропинов, АКТГ, тиреотропного гормона (ТТГ) и с неповрежденной функцией задней доли гипофиза. Гипопитуитаризм — это редкое состояние (4,2 случая на 100 000 человек). Врожденные и наследственные синдромы, сопровождаемые пангипопитуитаризмом, могут быть обусловлены наследственным дефицитом гормона роста и ряда тропных гормонов (мутация гена гормона роста, генов <i>PIT1</i> и <i>PROP1</i>); дефектами развития гипоталамо-гипофизарной системы (голопрозэнцефалия, септо-хиазмальная дисплазия, агенезия мозолистого тела, агенезия прозрачной перегородки, врожденная аплазия и гипоплазия гипофиза и др.); идиопатическим дефицитом гормона роста и тропных гормонов гипофиза. Другие ассоциации включают черепно-лицевые пороки средней линии, гипоплазию зрительного нерва, анофтальмию, травмы центральной нервной системы, инфекции. Младенец, имеющий даже незначительные пороки развития черепно-лицевой средней линии, такие как «заячья губа» или один верхнечелюстной резец, имеет более высокий риск для развития гипофизарной дисфункции. Около 50 % детей, имеющих септо-хиазмальную дисплазию, пороки средней линии головного мозга с участием оптических трактов, также обнаруживают при тщательном обследовании гипопитуитаризм.</p> <p>Признаки гипопитуитаризма неспецифичны:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дистресс плода; черепно-лицевые пороки средней линии или пороки средней линии головного мозга; нистагм, гипоплазия зрительного нерва, а также другие глазные нарушения; • гипоплазия половых органов у мальчиков (длина полового члена меньше 2,5 см); • необъяснимая гипотензия; • нарушение периферической перфузии (признаки возможного септического процесса при отрицательных результатах микробиологического исследования и отсутствии реакции на антибактериальную терапию); • необъяснимые эпизоды гипогликемии; • гипотермия, плохой аппетит, вялость; • длительная гипербилирубинемия за счет конъюгированного билирубина, повышение печеночных трансаминаз; • полиурия; • структурные изменения гипоталамо-гипофизарной области по данным МРТ. <p>Тяжелая гипонатриемия/гиперкалиемия может не отмечаться из-за сохраненной секреции альдостерона. Так как соматотропный гормон не является необходимым для роста плода в длину, задержка внутриутробного роста плода симптомом дефицита соматотропного гормона не является. Гипогликемия является патогномичным симптомом. Гипопитуитаризм следует подозревать у любого ребенка с персистирующей гипогликемией после первых 4–5 дней жизни.</p> <p>Лабораторные данные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • низкие уровни соматотропного гормона (менее 5 нг/мл); • низкие уровни кортизола при сниженном уровне АКТГ; • низкие уровни свободного тироксина при низких или нормальных показателях тиреотропного гормона (изолированный дефицит ТТГ встречается очень редко, так что если диагностирован вторичный гипотиреоз, должны быть исследованы другие проявления гипопитуитаризма). <p>Дети с установленным диагнозом всю жизнь находятся под наблюдением эндокринолога. Проводится заместительная терапия с целью коррекции проявлений гипокортицизма, гипотиреоза, иногда требуется введение гормона роста, экзогенных половых стероидов и гонадотропинов. Своевременная диагностика и заместительная гормональная терапия носят неотложный характер. Гипотония и нарушение перфузии обычно купируются в ответ на введение гидрокортизона и инфузионную терапию в кратчайшие сроки. Однако нормальное развитие мозга в решающей степени зависит от адекватного уровня Т₄ и глюкозы [21, 22, 38, 39, 41].</p>
Редкие	
<ul style="list-style-type: none"> • псевдогипоальдостеронизм 	<p>Псевдогипоальдостеронизм — генетически обусловленное аутосомно-рецессивное или доминантное заболевание, при котором почечные каналцы не способны увеличивать экскрецию ионов калия и реабсорбцию ионов натрия и хлорида под влиянием альдостерона вследствие низкой чувствительности рецепторов канальцевого эпителия к альдостерону. Вместе с натрием организм</p>

Причины	Характеристика
	<p>теряет значительный объём жидкости (полиурия), развиваются дегидратация, солевое истощение, дистрофия. Содержание натрия в плазме крови всегда ниже 130 ммоль/л. Гипонатриемия и гиповолемия стимулируют избыточную секрецию альдостерона, однако, несмотря на перенапряжение минералокортикоидной функции коры надпочечников, реабсорбция натрия в почках остаётся сниженной. В отличие от ВГКН и надпочечниковой недостаточности при псевдогипоальдостеронизме резко повышен уровень ренина и альдостерона. Первичные тубулопатии, проявляющиеся состоянием псевдогипоальдостеронизма, чаще обнаруживаются у детей в периоде новорожденности и грудном возрасте. У детей старшего возраста почечный солевой диабет развивается чаще как вторичный в связи с пиелонефритом [21, 40, 41].</p>
<ul style="list-style-type: none"> • гипоальдостеронизм 	<p>Гипоальдостеронизм — состояние, при котором кора надпочечников секретирует меньше альдостерона, чем требуется в норме.</p> <p>Может быть первичным и вторичным. Дефицит альдостерона, связанный с гипофункцией надпочечников, наблюдается при синдроме Уотерхауза–Фридериксена и врожденной недостаточности ферментов, участвующих в биосинтезе стероидов. Вторичный гипоальдостеронизм может быть следствием угнетения системы ренин-ангиотензин, дефицита АКТГ, злоупотребления минералокортикоидными препаратами.</p> <p>При недостатке альдостерона организм непрерывно теряет натрий, в связи с чем уменьшается объём внеклеточной жидкости, а это приводит к гипотонии и тахикардии. Одновременная задержка K^+ и H^+ вызывает гиперкалиемию и ацидоз, проявляющиеся в виде сердечной аритмии и мышечных спазмов, гипервентиляции и нарушением сознания.</p> <p>Изолированный гипоальдостеронизм — это селективная недостаточность секреции альдостерона при интактном биосинтезе кортизола. Недостаточность секреции альдостерона наблюдается при дефиците ферментов, ответственных за его синтез (недостаточность кортикостерон метилоксидазы I типа или недостаточность 18-гидроксилазы; недостаточность кортикостерон метилоксидазы II типа или альдостеронсинтазы), снижении функции клубочковой зоны (после длительного применения гепарина в больших дозах) или нарушении функции ренин-ангиотензинной системы (при идиопатическом гипоренинемическом гипоальдостеронизме).</p> <p>Гипоальдостеронизм, связанный с недостаточностью ферментов, протекает с клиникой сольтеряющего синдрома, задержкой роста; при этом характерно высокое содержание 18-гидроксикортикостерона. Заболевание носит семейный характер. Терапия экзогенными минералокортикоидами восстанавливает скорость роста и баланс натрия в организме у больных.</p> <p>Гиперренинемический гипоальдостеронизм встречается у больных, находящихся в критических состояниях (сепсис, большая кровопотеря, шок, тяжелая травма и др.). Смешанная гипоксия угнетает синтез и активность альдостеронсинтазы, а соответственно, скорость образования альдостерона. Кроме того, гиперренинемический гипоальдостеронизм может быть следствием высвобождения таких цитокинов, как фактор некроза опухолей, ИЛ-1, снижающих стимулирующее влияние ангиотензина II, АКТГ на синтез альдостерона. Показано также, что предсердный натрийуретический гормон также угнетает секрецию альдостерона.</p> <p>Основные лечебные мероприятия при гипоальдостеронизме — прием минералокортикоидов [21, 22, 30, 40, 41, 43].</p>
<ul style="list-style-type: none"> • изолированный дефицит глюкокортикоидов 	<p>Если наблюдается изолированный дефицит глюкокортикоидов, то заболевание называют атипичной недостаточностью коры надпочечников. В этом случае диагностика более сложна, так как отсутствуют нарушения электролитного баланса.</p> <p>Изолированная резистентность к АКТГ (семейный дефицит глюкокортикоидов, врожденная резистентность к АКТГ). Этот синдром встречается редко, наследуется аутосомно-рецессивно и, как правило, обусловлен инактивирующими мутациями гена рецептора АКТГ. Клиническая картина: гиперпигментация, признаки глюкокортикоидной недостаточности, гипогликемия. При биопсии надпочечников выявляется гипоплазия или аплазия пучковой и сетчатой зоны коры надпочечников. Уровень АКТГ в плазме значительно повышен, а уровень кортизола снижен и не повышается при введении тетракозактида (синтетического аналога АКТГ). Уровень альдостерона у большинства больных нормальный.</p> <p>Синдром Аллгрова наследуется аутосомно-рецессивно и, кроме резистентности к АКТГ, включает ахалазию кардии и нарушение слезоотделения. Другие компоненты синдрома: гиперпигментация, признаки глюкокортикоидной недостаточности, тяжелые приступы гипогликемии в детском возрасте</p>

Причины	Характеристика
	(иногда со смертельным исходом), неврологические нарушения, умственная отсталость, гиперкератоз ладоней и подошв [17, 21, 22, 30, 40, 41, 43].
<ul style="list-style-type: none"> • неонатальная адренолейкодистрофия 	<p>Дефект окисления длинноцепочечных жирных кислот. Наследуется сцепленно с X-хромосомой. Недостаточность надпочечников сочетается с поражением ЦНС: гиперпигментация кожи, гипогонадизм, нарастающие изменения мышечного тонуса, атаксия, судороги, нарастающая задержка психомоторного развития, отсутствие реакции на окружающее, гепатомегалия и конъюгированная гипербилирубинемия, гипотрофия, отставание роста, изменения на ЭЭГ и КТ/МРТ головного мозга, ретинопатия или катаракта, нейросенсорная глухота, повышение содержания длинноцепочечных жирных кислот в плазме крови. Описаны дизморфические черты лица: высокий лоб, гипертелоризм, мелкие орбиты, гипоплазия надбровных дуг, запавшая, широкая переносица, увеличение переднего и заднего родничков. Некоторые больные способны ходить и даже говорить несколько слов до 10–12 мес. Смерть в любом возрасте [17, 21, 22, 30, 40, 41, 43].</p>
Исключительно редкие	
<ul style="list-style-type: none"> • изолированный дефицит АКТГ 	<p>Описаны случаи изолированного дефицита АКТГ. Дефицит АКТГ у новорожденных проявляется гипогликемией, гипонатриемией без гиперкалиемии, гипербилирубинемией за счет конъюгированного билирубина. Задержку роста нельзя отнести к основным проявлениям этого синдрома. Несмотря на то, что при дефиците АКТГ уровень кортизола снижен, его достаточно для нормального роста клеток. Напротив, избыток АКТГ (при гипофизарном синдроме Кушинга) обуславливает повышенную секрецию кортизола, что приводит к задержке роста.</p> <p>Так как вторичная недостаточность надпочечников развивается из-за дефицита их стимуляции АКТГ, то нарушается только контролируемый им синтез стероидных гормонов (кортизола и андрогенов). Секреция минералокортикоидов, изначально регулируемая ренином и ангиотензином, сохраняется неизменной, хотя иногда может быть несколько ниже нормы. Тяжелый дефицит кортизола может вызывать гипогликемию и гипонатриемию; гиперкалиемия развивается при сочетанном дефиците альдостерона.</p> <p>В отличие от первичной надпочечниковой недостаточности кожа больных с вторичной недостаточностью не гиперпигментирована [17, 21, 22, 30, 40, 41, 43].</p>

Клиническая картина

Начальные симптомы острой надпочечниковой недостаточности — адинамия, мышечная гипотония, угнетение рефлексов, бледность, анорексия, снижение АД, тахикардия (редко — брадикардия), олигурия (фермент фенилэтанолламин-N-метилтрансфераза, который выступает посредником при последнем этапе синтеза адреналина — преобразования норадреналина в адреналин, индуцируется высокими концентрациями кортизола и при недостатке кортизола синтез адреналина уменьшается). Без лечения быстро прогрессирует гипотония, развиваются признаки нарушения микроциркуляции в виде акроцианоза, «мраморности» кожных покровов. Тоны сердца глухие, пульс нитевидный. Появляются рвота, частый жидкий стул, приводящие к эксикозу, анурии, коме.

Течение острой надпочечниковой недостаточности тяжелое, часто молниеносное, смерть возможна в течение первых часов заболевания. Острый гипокортицизм на фоне инфекционного заболевания сопровождается повышением температуры, резким цианозом, одышкой, судорогами, иногда петехиальной сыпью на коже.

Как правило, времени на исследование содержания глюкокортикоидов в крови и их метаболитов в моче нет, поэтому приведем начальные этапы диагностики острой надпочечниковой недостаточности:

- Анализ клинических и анамнестических данных.
- Определение контролируемых корой надпочечников биохимических параметров. При лабораторном исследовании, как правило, выявляют гиперкалиемию, гипонатриемию, гипогликемию, резкий лейкоцитоз со

сдвигом влево, эозинофилию. Выявляют признаки гиперкалиемии на ЭКГ.

Дальнейшая диагностика:

- Исследование базальных уровней гормонов коры надпочечников и экскреции их метаболитов с мочой (набрать кровь для исследования до начала гормональной терапии!). В крови снижено содержание кортизола, 17-оксикортикостероидов и повышен уровень АКТГ, понижена экскреция 17-оксикортикостероидов с мочой.
- Проведение функциональных тестов (для диагностики хронических и стертых форм патологии надпочечников).

Полученная высокая концентрация кортизола в «случайной пробе» является информативной и, за исключением дефицита 21-гидроксилазы, фактически исключает недостаточность глюкокортикоидов и АКТГ. Тем не менее у новорожденных часто выявляются значения диагностически неинформативные даже при наличии гипогликемии или гипотензии. Поэтому низкое (< 10 мкг/дл [$275,9$ нмоль/л]) случайное значение кортизола не всегда доказывает наличие первичного заболевания надпочечников. Проводятся стимуляционные пробы с АКТГ. Концентрация кортизола должна превышать $15\text{--}20$ мкг/дл ($413,8\text{--}551,8$ нмоль/л) через 1 час после внутривенного введения препарата АКТГ (синактен-депо, тетракозактида, косинтропина) 100 мкг/м².

Диагноз первичной надпочечниковой недостаточности подтверждается обнаружением повышенного уровня АКТГ в плазме крови (> 100 пг/мл [$22,02$ пмоль/л]) и низкого уровня сывороточного кортизола (< 10 мкг/дл). Диагноз вторичной надпочечниковой недостаточности доказывается низким уровнем кортизола крови и низким уровнем АКТГ. Минералокортикоидный дефицит подтверждается низким уровнем альдостерона с или без гипонатриемии и/или гиперкалиемии [17].

Недостаточность надпочечников при подозрении на повреждение гипоталамо-гипофизарной области — проведение КТ и МРТ головного мозга.

Дифференциальный диагноз проводят с тяжелыми инфекциями, интоксикациями, комой различного генеза [17, 22, 40].

Лечение острой недостаточности коры надпочечников [17, 22, 40]

Терапия острой надпочечниковой недостаточности не зависит от ее причины и включает заместительную гормональную и инфузионную терапию.

При наличии гипотензии для быстрого восстановления внутрисосудистого объема используется изотонический раствор хлорида натрия. Для поддержания системной перфузии и уровня глюкозы крови внутривенно вводятся физиологический раствор и 10%-й раствор глюкозы (декстрозы). При нормальном уровне натрия сыворотки или его нормализации в процессе лечения продолжают введение раствора глюкозы, необходимого для лечения гипогликемии. Объем вводимой жидкости рассчитывают, исходя из физиологической потребности. По возможности часть суточного объема жидкости вводят внутрь. Для коррекции ацидоза используют 2%-й раствор натрия гидрокарбоната только под контролем показателей КОС и натрия в крови. Если есть сопутствующие проявления острой почечной недостаточности, что делает невозможным быструю регидратацию, может быть необходимой более агрессивная терапия гиперкалиемии.

Одновременно с началом инфузионной терапии вводятся стресс-дозы глюкокортикоидов. При тотальной надпочечниковой недостаточности в лечении используют препараты естественных глюкокортикоидов, обладающих слабой минералокортикоидной активностью (гидрокортизона гемисукцинат (solu-cortef) является препаратом выбора). Рекомендации в отношении стресс-доз эмпирические, не основанные на тщательно контролируемых клинических испытаниях:

- гидрокортизон в суточной дозе $10\text{--}15$ мг/кг массы тела внутривенно капельно [22];
- гидрокортизон в начале терапии $50\text{--}75$ мг/м² внутривенно, а затем — $50\text{--}75$ мг/м² в сутки внутривенно, разделив на 4 введения [17].

Гидрокортизон может вводиться внутримышечно при отсутствии внутривенного доступа, но при нарушении периферической перфузии внутримышечное введение может быть неэффективным.

На 2–3-и сутки дозу глюкокортикоидов снижают на 30–50 %, сокращают кратность введения (каждые 4–6 ч) и далее постепенно переводят больного на поддерживающую терапию. Корректировку дозы в дальнейшем проводят на индивидуальной основе, чтобы предотвратить симптомы надпочечниковой недостаточности и в то же время избежать замедления роста и развития синдрома Кушинга (гидрокортизон орально 9–12 мг/м² в день). Большие дозы гидрокортизона обладают минералокортикоидной активностью, но если сохраняются гиперкалиемия или гипонатриемия, то при необходимости добавляют минералокортикоиды (кортинефф, флудрокортизон). В течение первого года жизни, дети с первичной надпочечниковой недостаточностью, как правило, требуют добавления 1–2 грамм хлористого натрия в сутки для обеспечения адекватного потребления натрия.

На фоне интенсивной гормональной терапии, особенно в сочетании с введением растворов, содержащих натрий, возможно развитие отека мозга, легких, артериальной гипертензии, приводящей к внутричерепным кровоизлияниям, метаболического ацидоза. Поэтому лечение надпочечниковой недостаточности проводят при тщательном клиническом и лабораторном контроле и своевременно корректируют инфузионную терапию, дозы и частоту введения гормонов. Желательно по возможности раньше переходить на оральную регидратацию и подбирать минимальные дозы препаратов.

Если диагноз врожденного заболевания надпочечников поставлен раньше, чем развилась надпочечниковая недостаточность, лечение начинают с поддерживающих доз глюко- и минералокортикоидов внутрь.

Возможно эмпирическое использование заместительной гормональной терапии (в ожидании окончательного диагноза). Использование экзогенных глюкокортикоидов может скрыть диагноз, поэтому образцы крови нужно получить до начала эмпирической терапии (уровень кортизола, электролитов, глюкозы, уровень АКТГ, альдостерона, активность ренина плазмы) [17, 22, 40].

В таблице 4 представлен алгоритм неотложной помощи при надпочечниковой недостаточности согласно рекомендациям Н. П. Шабалова.

Таблица 10.4

Неотложная терапия надпочечниковой недостаточности [40]

Сутки	Гормонотерапия		ИТ	Контроль
	I вариант	II вариант		
I	Гидрокортизона суццинат (солукортеф) 10–15 мг/кг/сут/в кап	Преднизолон 2,5–7 мг/кг/сут в/в кап + кортинеф 180–300 мкг/м ² энтерально	Физ. р-р + 10 % глюкоза, волюмокорректоры при выраженных нарушениях микроциркуляции, сода при рН ниже 7,2	АД — каждые 1–2 часа, масса тела — 3–4 раза/сут, калий, натрий — каждые 4–6 часов, КОС, ЭКГ, кетонурия
Критерии адекватности дозы — исчезновение клинических признаков острой надпочечниковой недостаточности, улучшение или нормализация биохимических показателей				
II	Перевод на в/м введение каждые 2–3 часа	Оральная регидратация	АД и масса — ежедневно, калий, натрий — каждые 2–3 дня	
III–IV	Снижение дозы на 30–50 %, в/м введение каждые 3–4 часа	–	–	То же
V–VII	Снижение дозы на 30–50 %, в/м введение каждые 6 ч, + кортинеф 180–300 мкг/м ² энтерально	Снижение дозы на 30–50 %, в/м введение каждые 6 ч	–	То же

VII–X и далее	Постепенный перевод на энтеральные препараты в эквивалентных дозах	–	АД и масса — ежедневно, калий, натрий — каждые 7–10 дней
---------------	--	---	--

Врожденная дисфункция коры надпочечников

Определение, этиология и патогенез

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВГКН, аденогенитальный синдром, код МКБ10 — E25) — группа аутосомно-рецессивных наследственных болезней, обусловленных генетическими дефектами ферментов и транспортных белков стероидогенеза [17, 22, 40, 41, 44, 45].

Главное звено патогенеза всех форм врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) — нарушение синтеза кортизола. Дефицит кортизола по принципу отрицательной обратной связи стимулирует секрецию АКТГ, что служит причиной гиперплазии коры надпочечников. Избыток АКТГ приводит к усилению стероидогенеза. Возрастает уровень не только тех стероидов, которые образуются на этапах, предшествующих заблокированному, но и тех, путь синтеза которых минует заблокированный этап. При многих формах ВГКН усиливается секреция надпочечниковых андрогенов, что приводит к вирилизации больных женского пола. Поэтому ранее ВГКН называли врожденным аденогенитальным синдромом [17, 22, 40, 41, 44, 45].

Этиологическим фактором всех форм ВДКН является патология генов, кодирующих ферменты стероидогенеза или транспортные белки гормонов коры надпочечников.

Фенотип заболевания зависит от степени или типа делеции или мутации гена и в результате дефицита ферментов стероидогенеза (недостаточности кортизола и/или дефицита альдостерона).

Частота патологии

В середине XX века в США впервые была оценена распространенность ВДКН как 1 случай на 67 000 живорожденных. При этом подавляющее большинство пациентов имело вирильную или неклассическую форму дефицита 21-гидроксилазы (без лечения пациенты с сольтерющей формой умирали до постановки диагноза) [45].

В настоящее время частота встречаемости только классических форм дефицита 21-гидроксилазы, рассчитанная на основании данных неонатального скрининга в мире, составляет 1 случай на 14 199 живорожденных (от 1 на 10 000 до 1 на 18 000 новорожденных). В отдельных странах частота заболеваемости колеблется от 1 на 5 000 до 1 на 20 000 живорожденных, но в изолированных сообществах может быть намного выше, например 1 : 300 у инуитов Аляски [45–48].

Так как все формы ВГКН являются аутосомно-рецессивными заболеваниями, оба пола страдают с одинаковой частотой [45, 49].

Диагностика

Клинические проявления

Метаболические нарушения и клинические проявления ВДКН многообразны. Клинический фенотип ВГКН зависит от характера и тяжести дефицита фермента, от того, какие именно кортикостероиды присутствуют в организме в недостатке или в избытке. Клинические проявления также определяются полом больного, видом блока в синтезе гормонов, тяжестью генетических дефектов, наличием гомозиготного или гетерозиготного состояния (табл. 5).

Таблица 10.5

Клинические проявления ВДКН [17, 22, 30, 40, 41, 45, 49–55]

Вид проявлений	Симптомы	Причина
Клинические проявления у пациентов с 46,XX	Признаки нарушения половой дифференцировки при рождении из-за избытка производства андрогенов надпочечников в период внутриутробного развития (классическая вирильная форма). При этом развитие матки и маточных труб из мюллеровых протоков происходит нормально. Фактор регрессии мюллеровых протоков не секретируется. Образование производных вольфовых протоков не происходит, так как отсутствуют яички.	Тяжелая форма гиперплазии коры надпочечников в связи с недостатком 21-гидроксилазы, 11-бета-гидроксилазы или 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы
	Позже, в детском возрасте — преждевременный рост волос на лобке, клиторомегалия, часто сопровождаемые ускорением роста и созревания скелета из-за избыточного постнатального воздействия андрогенов надпочечников (простая вирильная форма)	Легкие формы дефицита 21-гидроксилазы
	В подростковом или взрослом возрасте олигоменорея, гирсутизм и/или бесплодие (неклассическая форма)	Легкие формы дефицита 21-гидроксилазы или 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы
	Фенотипические женщины при рождении с отсутствием менструаций и роста молочных желез в подростковом возрасте из-за недостаточного производства эстрадиола. Они могут иметь гипертонию	Дефицит 17-гидроксилазы
Клинические проявления у пациентов с 46,XY	Клинические проявления не распознаются в неонатальном периоде, потому что гениталии являются нормальными. Если дефект носит серьезный характер и приводит к развитию криза потери соли, эти мальчики в возрасте 1–4 недель имеют задержку набора массы тела, периодическую рвоту, обезвоживание, гипотензию, гипонатриемию, гиперкалиемию, развитие шока (классическая сольтеряющая форма). Электролитные нарушения появляются в возрасте от нескольких дней до 3 недель жизни, так как плацента плода обеспечивает поддержку уровня электролитов в период внутриутробного развития. Младенцам мужского пола может быть ошибочно поставлен диагноз гастроэнтерита или стеноза привратника. Это может иметь потенциально катастрофические последствия в связи с задержкой лечения глюкокортикоидами. При легких проявлениях сольтеряющей формы ВДКН, клинические проявления провоцируются интеркуррентным заболеванием	Дефицит 21-гидроксилазы
Клинические проявления у пациентов с 46,XY	Позже, в детском возрасте — преждевременный рост волос на лобке и полового члена, ускоренный линейный рост и созревание скелета (простая вирильная форма ВДГН)	Легкий дефицит 21-гидроксилазы
	Признаки нарушения половой дифференцировки, наличие женских гениталий из-за недостаточной выработки тестостерона в первом триместре внутриутробной жизни.	Дефицит StAR, дефицит 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы, дефицит 17-гидроксилазы
Клинические проявления у мужчин и женщин	Гипонатриемия, гиперкалиемия и/или гипогликемия	Возможность надпочечниковой недостаточности
	Гипогликемия и гипотония могут быть связанными с нарушением синтеза адреналина в мозговом слое надпочечников, обусловленного дефицитом кортизола	Кортизол стимулирует фенилэтанолмин N-метилтрансферазу, последний фермент, участвующий в синтезе адреналина. При дефиците кортизола уменьшается синтез адреналина, и может развиваться катехоламин-резистентная

Вид проявлений	Симптомы	Причина
		гипотензия
	Ранний рост волос на лобке, ранний рост полового члена и ускорение линейного роста, ускорение созревания скелета	Дети с простой вирильной формой дефицита 21-гидроксилазы или дефицитом 11-гидроксилазы
	Гипертония, задержка натрия, обусловленные накоплением супрафизиологических концентраций дезоксикортикостерона	Две формы гиперплазии коры надпочечников: дефицит 11-гидроксилазы и дефицит 17-гидроксилазы
	Нарушение полового развития в утробе матери, отсутствие развития вторичных половых признаков, артериальная гипертензия	Дефицит 17-гидроксилазы у девочек редко выявляется при рождении. Позже у них развивается гипертензия, или отсутствует развитие вторичных половых признаков в период полового созревания (из-за неспособности синтезировать эстрогены). Мальчики с этим расстройством имеют «неоднозначные» или сформированные по женскому типу половые органы при рождении, могут воспитываться как девочки и обращаются к врачу в более позднем возрасте из-за гипертензии или отсутствия развития молочных желез
Клинические проявления у мужчин и женщин	Обезвоживание, гипонатриемия, гиперкалиемия (особенно на фоне стресса, связанного с болезнью)	Дефицит альдостерона любой этиологии
	Криз потери соли на второй или третьей неделе жизни. Но позже у этих пациентов развиваются гипертензия, гипокалиемический алкалоз. Этот парадокс объясняется устойчивостью к минералокортикоидам в младенчестве и неспособностью к повышению уровня дезоксикортикостерона, чтобы заместить недостающие сывороточные концентрации альдостерона в грудном возрасте	Пациенты мужского или женского пола с дефицитом 11-гидроксилазы
	Признаки надпочечниковой недостаточности (например, плохой аппетит, рвота, обезвоживание, гипотензия, гипонатриемия, гиперкалиемия). Мальчики с этой формой ВГКН имеют сформированные по женскому типу или «неоднозначные» гениталии. Девочки имеют нормальные женские гениталии (липоидная форма ВДКН)	Дефицит StAR
Отдельные ситуации	Гиперпигментация (возможна гиперпигментация только гениталий и ареол)	Дефицит активности ферментов, участвующих в синтезе кортизола, и в результате — повышение концентрации кортикотропина (адренокортикотропного гормона, АКТГ)
Отдельные ситуации	Девочки имеют «неоднозначные» гениталии при рождении, строение которых варьирует (полное слияние лабиоскротальных складок, фаллический мочеиспускательный канал,	При вирильных формах (например, дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11-бета-

Вид проявлений	Симптомы	Причина
	<p>клиторомегалия или частичное слияние лабиоскrotальных складок).</p> <p>При формах средней тяжести гениталии могут быть нормальными при рождении, но в детстве рано начинается рост волос на лобке и развивается клиторомегалия (часто сопровождается высоким ростом).</p> <p>При легких формах имеется избыток роста волос на лице и теле</p>	<p>гидроксилазы, недостаточность 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы) вирилизация является результатом действия аномально высоких концентраций стероидогенных прекурсоров, которые преобразуются в мощные андрогены, тестостерон и дигидротестостерон. Дигидротестостерон является самым мощным фактором маскулинизации наружных половых органов. Он синтезируется из тестостерона 5-альфа-редуктазой, ферментом, который находится в коже половых тканей. Недавно было показано, что стероидогенные ткани человека имеют возможность превращения предшественников, прогестерона и 17-гидроксипрогестерона, в дигидротестостерон без этапа тестостерона</p>
	<p>Мальчики с дефицитом 21-гидроксилазы и нормальными половыми органами могут иметь признаки обезвоживания в возрасте 1–4 недель. У них в детстве может развиваться криз потери соли на фоне болезни (классическая сольтеряющая форма ВДКН). При менее выраженной форме заболевания в детском возрасте имеется преждевременный рост волос на лобке, рост полового члена и ускорение линейного роста и созревания скелета (простая вирильная форма ВДКН).</p>	<p>Дефицит 21-гидроксилазы</p>
	<p>«Неоднозначные» гениталии или женские половые органы у пациентов мужского пола</p>	<p>Недостаточность 3-бета-гидроксистероид-дегидрогеназы, дефицит 17-гидроксилазы, недостаточность StAR</p>
	<p>Высокое АД, а иногда и гипокалиемия</p>	<p>Больные с дефицитом 11-бета-гидроксилазы и дефицитом 17-гидроксилазы (накопление минералокортикоида дезоксикортикостерона)</p>

Фенотип может варьировать от клинически бессимптомной болезни (гетерозиготы), легкой формы болезни, которая проявляется в подростковом или взрослом возрасте (неклассической формы) до тяжелого течения заболевания, приводящего к развитию надпочечниковой недостаточности в периоде новорожденности (с или без вирилизации и кризами потери соли). Тяжесть клинических проявлений и определяется менее поврежденными аллелями [17, 22, 30, 40, 41, 45, 49–55].

Клинические и гормональные данные должны быть основой диагноза.

Лабораторные исследования

Основной метод лабораторной диагностики — определение кортикостероидов в сыворотке крови. Диагноз ВДКН подтверждается нарушением продукции кортизола, альдостерона, андрогенов и наличием накопления избыточных концентраций предшественников гормонов (табл. 6) [51].

Таблица 6

Нарушения синтеза кортикостероидов при ВДКН [51]

Заболевание	Глюкокортикоиды	Минералокортикоиды	Андрогены
Дефект 21-гидроксилазы	---	--*	++++
Дефект 11-бета-гидроксилазы	--	++	++++
Дефект 17-альфа-гидроксилазы/17,20-лиазы	--	++	--
Дефект 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы	---	---	--
Дефект StAR-протеина/20,22-десмолазы	---	---	---
Дефект 18-гидроксилазы, 18-оксидазы		--	

* — в зависимости от процента снижения ферментной активности.

Чтобы точно установить, какой этап стероидогенеза блокирован, выясняют, какие кортикостероиды находятся в недостатке или в избытке. Концентрации гормонов, образующихся дистальнее блока (гормонов-продуктов), могут быть повышены вследствие периферического превращения гормонов, образующихся проксимальнее блока (гормонов-предшественников). Чтобы избежать ошибок, связанных с повышенным уровнем гормонов-продуктов, определяют отношение предшественник/продукт. При тяжелых формах ВГКН базальный уровень гормонов-предшественников обычно повышен настолько, что диагноз не вызывает затруднений. Определение кортикостероидов в моче — вспомогательный метод (используется для подтверждения диагноза и для оценки эффективности лечения) [22, 30, 40, 41, 45, 51, 53–55].

Например, отличительной чертой дефицита 21-гидроксилазы является высокая концентрация в сыворотке 17-гидроксипрогестерона (обычно > 1000 нг/дл) и мочевого прегнанетриола (метаболита 17-гидроксипрогестерона) при наличии клинических признаков заболевания. На дефицит 11-бета-гидроксилазы указывает повышение концентрации 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона. Обе формы гиперплазии коры надпочечников сопровождаются повышенным уровнем в суточной моче 17-кетостероидов (мочевых метаболитов андрогенов надпочечников). На дефицит 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы указывает нарушение соотношения 17-оксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерона и андростендиона. При этой форме заболевания девочки с вирилизацией не имеют повышенных уровней 17-гидроксипрогестерона при проведении скрининга новорожденных. Сольтерьяющая форма ВГКН сопровождается низкой сывороточной концентрацией альдостерона, гипонатриемией, гиперкалиемией, повышенной активностью ренина плазмы, что свидетельствует о гиповолемии. Очень важно проконтролировать, что концентрация калия исследуется в негемолизированной крови, чтобы минимизировать вероятность завышения уровня. Гипертоническая форма ВГКН (например, дефицит 11-бета-гидроксилазы и дефицит 17-альфа-гидроксилазы) проявляются гипокалиемией. При легких и умеренных формах ВГКН для выяснения локализации дефекта нередко требуются пробы с АКТГ. Если у 46,XX-ребенка с вирилизацией подозревают наличие ВДКН, а уровень 17-гидроксипрогестерона является сомнительным (уровни 17-гидроксипрогестерона у здоровых и гетерозиготных носителей могут перекрываться), для выявления дефекта ферментов надпочечников может быть необходим тест стимуляции АКТГ [22, 30, 40, 41, 45, 51, 53–55].

Тест стимуляции АКТГ выполняется для оценки функции надпочечников и дифференциации различных потенциальных ферментативных дефектов. Введение 0,25 мг синтетического АКТГ увеличивает секрецию гормонов и их предшественников. Полный профиль гормонов надпочечников, в том числе 17-гидроксипрогестерон, кортизол, дезоксикортикостерон, 11-дезоксикортизол, 17-оксипрегненолон, дегидроэпиандростерон и андростендион, должны быть получены непосредственно до и через 60 минут после введения АКТГ. Если взятие необходимого объема крови у ребенка не представляется возможным, наиболее ценным является образец, взятый на 60-й минуте после стимуляции. Для оценки возможного дефицита 21-гидроксилазы исследуют 17-гидроксипрогестерон, кортизол, андростендион [53].

Консультации других специалистов

- Эндокринолог.
- Детский хирург.
- Генетик.

Визуализирующие исследования

Ультразвуковое и КТ-исследования надпочечников могут быть полезными для исключения двустороннего кровоизлияния в надпочечники у пациентов, имеющих признаки острой надпочечниковой недостаточности без нарушения формирования гениталий или других проявлений ВДКН. Ультразвуковое исследование тазовых органов должно быть выполнено детям с нарушением половой дифференцировки, для того чтобы визуализировать матку или почечные аномалии, которые иногда встречаются при патологии, приводящей к нарушению формирования гениталий (например, смешанная дисгенезия гонад, синдром Denys-Drash). Урогенитография полезна для определения анатомии внутренних половых органов. Определение костного возраста проводят у ребенка, который имеет признаки преждевременного роста волос на лобке, клиторомегалию, ускоренный рост [40, 45, 51, 56].

Другие тесты

Исследование кариотипа имеет значение для установления хромосомного пола у младенца с нарушением формирования гениталий.

Генетическое тестирование редко бывает необходимым для диагностики классических форм гиперплазии коры надпочечников, но имеет важное значение для генетического консультирования и пренатальной диагностики ВДКН, а также у больных с сомнительным диагнозом. Молекулярно-генетический анализ полезен для подтверждения диагноза и для контроля ведения детей с ВДКН, для получения прогностической информации о степени тяжести заболевания, а также для исключения ложноположительных случаев [40, 45, 51, 56, 57].

Гистологические исследования

Гистологические признаки ВДКН включают гиперплазию коры надпочечников, неорганизованную архитектуру как коры надпочечников, так и мозгового слоя. Липоидные депозиты в клетках коры надпочечников характеризуют липоидную гиперплазию вследствие дефицита StAR/20,22-десмолазы. Липоидные включения представляют собой сложные эфиры холестерина, накопившиеся в результате неспособности клетки к транспортировке холестерина в митохондрии. При сольтеряющей форме происходит гипертрофия юкстагломерулярного аппарата почек за счет стимулирующего повышения активности ренина при гиповолемии [40, 45, 51, 56].

Пример Программа обследования ребенка с подозрением на наличие сольтеряющей формы ВГКН (согласно приказу МОЗ Украины № 254 от 27.04.2006 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»):

А. Обязательные

1. Осмотр:
 - оценка физического развития (рост, масса тела);
 - строение тела;
 - осмотр наружных половых органов, определение степени вирилизации;
 - оценка стадии полового развития;
 - исследование АД.
 2. Электролиты крови (калий, натрий, хлор).
 3. Уровень глюкозы крови.
 4. рН крови.
 5. Рентгенография («костный» возраст).
 6. Генетическое исследование для определения пола ребенка (половой хроматин, кариотип).
 7. Консультация гинеколога для девочек.
 8. УЗИ органов малого таза (поиск матки и яичников и оценка их состояния у лиц с мужским фенотипом и кариотипом 46,XX).
 9. УЗИ надпочечников (оценка их размеров, исключение опухоли).
 10. Гормональные исследования:
 - В крови (в 6.00–8.00) уровень кортизола, или экскреция с мочой свободного кортизола;
 - 17-гидроксипрогестерон;
 - Тестостерон;
 - 17-кетостероиды в суточной моче;
- Б. Дополнительные:**
- Уровень в крови АКТГ.
 - Активность ренина плазмы.

Классификация ВДКН

По наличию ферментного дефекта

В настоящее время принято выделять 5 основных вариантов ферментных дефектов ВДКН:

- дефект StAR-протеина/20,22-десмолазы;
- дефект 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы;
- дефект 17-альфа-гидроксилазы/17,20-лиазы
- дефект 21-гидроксилазы;
- дефект 11-бета-гидроксилазы.

Кроме того, выделяют:

- дефект цитохром P450-оксидоредуктазы;
- дефект альдостерон-синтетазы.

В зависимости от ферментного дефекта и клинических проявлений в классификации представлены:

1. Простая вирильная форма
 - врожденная классическая (активность фермента 21-гидроксилазы менее 5 %);
 - поздняя пубертатная или неклассическая (активность фермента 21-гидроксилазы менее 20–30 %).
2. Сольтерьяющая (классическая) форма: активность фермента 21-гидроксилазы менее 1%, дефицит 3-бета-гидроксистероид-дегидро-геназы (с признаками ложного мужского гермафродитизма у лиц с мужским генотипом и без вирилизации — у лиц с женским генотипом), дефицит белка StAR/20,22-десмолазы (очень тяжелая форма с гиперпигментацией, все больные имеют женский фенотип), дефицит альдостерон-синтетазы.
3. Гипертензивная форма

- врожденная (классическая): дефицит 11-бета-гидроксилазы (с вирилизацией лиц с женским фенотипом), дефицит 17-альфа-гидроксилазы/17,20-лиазы (с признаками ложного мужского гермафродитизма у лиц с мужским генотипом и без вирилизации — у лиц с женским генотипом, задержка роста и спонтанной пубертации);
- поздняя (неклассическая): дефицит 11-бета-гидроксилазы (с вирилизацией лиц с женским фенотипом), дефицит 17-альфа-гидроксилазы/17,20-лиазы (с признаками ложного мужского гермафродитизма у лиц с мужским генотипом и без вирилизации — у лиц с женским генотипом, задержка роста и спонтанной пубертации).

Классические формы ВДКН, как правило, распознаются после рождения или в раннем детстве из-за нарушения формирования гонад, синдрома потери соли или проявлений вирилизации [22, 30, 40, 41, 45, 51, 54, 55].

Неклассические формы ВДКН (недостаточности 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы, 21-гидроксилазы и 11-бета-гидроксилазы, 17-альфа-гидроксилазы/17,20-лиазы) проявляются во время или после полового созревания. Характерные признаки: избыток андрогенов, раннее лобковое и подмышечное оволосение, высокорослость, костный возраст опережает паспортный, угри, гирсутизм, облысение висков, аменорея, бесплодие.

Поскольку у новорожденных и детей младшего возраста признаки заболевания отсутствуют, неклассические формы ВГКН раньше называли поздно начинающейся (отсроченной), или приобретенной гиперплазией коры надпочечников. Неклассические формы чаще встречаются у женщин, но выявляются и у мужчин.

Неклассические формы ВДКН (неклассическая форма дефицита 21-гидроксилазы и неклассическая недостаточность 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы) часто требуют проведения теста стимуляции синтетическим кортикотропином, чтобы выявить аномальное накопление предшественников стероидов [22, 30, 40, 41, 45, 51, 54, 55, 58].

Недостаточность StAR/20,22-десмолазы (врожденная липоидная гиперплазия коры надпочечников) [22, 30, 39–41, 45, 51, 54, 55, 58]

Недостаточность STAR/20,22-десмолазы — редкая, наиболее тяжелая форма ВДКН. Нарушается превращение холестерина в прегненолон — предшественник всех стероидных гормонов. Из-за неспособности к метаболизму холестерина надпочечники большие, наполненные липидами. 20,22-десмолаза присутствует как в коре надпочечников, так и в половых железах, поэтому недостаточность этого фермента приводит к дефициту всех стероидных гормонов.

Болезнь обычно проявляется у новорожденных тяжелой надпочечниковой недостаточностью (возможно развитие признаков недостаточности надпочечников до 6 месяцев). Примерно треть грудных детей с ВГКН выживает. Так как стероидогенез в половых железах нарушен, дети с генетическим как мужским, так и женским полом имеют женский фенотип.

Отмечено, что девочки с этим заболеванием, выжившие благодаря ранней заместительной терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами, имели рост молочных желез и спонтанные ановуляторные менструации в период полового созревания, что предполагает сохранение стероидогенеза яичников.

Диагностические критерии. Клинические (гиперпигментация кожи, тяжелая надпочечниковая недостаточность) и лабораторные (уровни всех стероидных гормонов снижены, реакция на АКТГ ослаблена, повышен уровень АКТГ и активность ренина плазмы), признаки тяжелой недостаточности глюко- и минералокортикоидов.

Недостаточность 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы [22, 30, 40, 41, 45, 51, 54, 55, 58]

Недостаточность 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы приводит к снижению синтеза кортизола, альдостерона, а также половых гормонов, образующихся дистальнее дегидроэпиандростерона.

У большинства детей с недостаточностью 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы наблюдается синдром потери соли (эксикоз, быстрое развитие нарушений центральной гемодинамики). У некоторых больных экскреция альдостерона может быть не нарушена. У больных мальчиков имеются нарушения половой дифференцировки: от мужского фенотипа с гипоспадией — до почти нормального женского фенотипа. Вторичные половые признаки могут развиваться нормально, но обычно отмечается гинекомастия. Вирилизация наружных половых органов (гипертрофия клитора без формирования уrogenитального синуса) у новорожденных девочек обусловлена повышенной секрецией дегидроэпиандростерона надпочечниками во внутриутробном периоде.

Диагностические критерии — типичная клиническая картина и лабораторные признаки. При классической (сольтеряющей форме) диагностируются гиперкалиемия, гипонатриемия, гипогликемия. Уровень АКТГ, фолитропина, лютропина, активности ренина плазмы, дельта-5-стероидов (прегненолон, 17-гидроксипрегненолон, дегидроэпиандростерон) в крови значительно повышены. Уровни прогестерона, 17-гидроксипрогестерона, кортизола, альдостерона, тестостерона снижены. Суточная экскреция 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов значительно снижена. Пробы с АКТГ проводятся только после нормализации состояния ребенка. При ультразвуковом исследовании выявляется двусторонняя гиперплазия надпочечников, внутренние гениталии гипоплазированы.

У некоторых пациентов может наблюдаться неклассическая форма заболевания, о чем свидетельствуют симптомы и признаки вирилизации, такие как гирсутизм, олигоменорея и бесплодие. Лабораторные исследования могут выявить слегка повышенный уровень прекурсоров (например, увеличение соотношения 17-оксипрегненолона к 17-гидроксипрогестерону и дегидроэпиандростерона к андростендиону). Эти пациенты не имеют мутаций или делеций в гене, который кодирует надпочечниковую 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназу. Молекулярные основы для этого заболевания остаются неопределенными. У некоторых пациентов имеется улучшение при подавлении надпочечникового стероидогенеза дексаметазоном.

При поздней (неклассической) форме умеренно повышены активность ренина плазмы, концентрации фолитропина, лютропина, снижены уровни половых стероидов в крови. Проба с АКТГ — положительна.

Недостаточность 17-альфа-гидроксилазы/17,20-лиазы [22, 30, 40, 41, 45, 49, 51, 54, 55, 58, 60]

Опубликована информация примерно о 150 больных, имеющих недостаточность 17-альфа-гидроксилазы. Мутации в гене *CYP17* приводят к невозможности синтеза кортизола (активность 17-альфа-гидроксилазы), андрогенов надпочечников (активность 17,20-лиазы) и стероидов половых желез.

Таким образом, в отличие от дефицита 21- и 11-гидроксилазы, дефицит 17-альфа-гидроксилазы приводит к недостаточности надпочечников и половых желез. В этих железах образуется единственный фермент, обладающий одновременно способностью к 17-гидроксилированию и 17,20-лиазной активностью.

Утрата отрицательной обратной связи приводит к увеличению секреции стероидов проксимальнее блокады и усилению синтеза минералокортикоидов (прежде всего, 11-дезоксикортикостерона), что приводит к развитию артериальной гипертензии (при низком уровне ренина плазмы) и гипокалиемии.

При дефиците *CYP17* (17 альфа-гидроксилаза/17,20-лиаза) не затрагиваются этапы биосинтеза, необходимые для синтеза альдостерона. При данном состоянии уровень альдостерона в пределах нормы или умеренно снижен (последнее связывают с избытком минералокортикоидов и, как следствие, подавлением ренин-ангиотензиновой системы), тогда как клинически отмечаются проявления гиперальдостеронизма.

У больных мужского пола отмечается мужской псевдогермафродитизм (внешние гениталии сформированы по женскому типу, яички гипоплазированы). У больных как женского, так и мужского пола наблюдается задержка полового развития (первичный гипогонадизм).

Могут встречаться дефекты гена *CYP17*, приводящие к изолированной недостаточности 17,20-лиазы с минимальным дефицитом 17-альфа-гидроксилазы. Это проявляется ложным мужским гермафродитизмом, гипогонадизмом без проявлений гиперальдостеронизма.

Если заболевание не было выявлено в неонатальном периоде, дети, имеющие генетически мужской пол, обычно воспитываются как девочки, поскольку у них имеются фенотипически нормальные наружные женские половые органы и слепо заканчивающееся влагалище, а яички остаются в брюшной полости или в паховых каналах. Однако у новорожденных с генетически мужским полом могут быть наружные половые органы промежуточного типа, что позволяет воспитывать их как мальчиков. У некоторых новорожденных быстро развивается артериальная гипертензия.

В пубертатном периоде у больных развиваются артериальная гипертензия, гипокалиемия и гипогонадизм. Как результат происходит подъем лютропина и фолитропина. Пациентки (XX) имеют первичную аменорею с отсутствием половых признаков, тогда как у пациентов (46XY) отмечают полный псевдогермафродитизм (развиты наружные женские половые органы, отсутствуют матка и маточные трубы).

Диагностические критерии — типичная клиническая картина и лабораторные признаки. При классической форме — гипокалиемия, гипернатриемия, повышение концентрации альдостерона в плазме. Уровень кортизола крови значительно снижен, уровни тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата снижены, активность ренина плазмы снижена, АКТГ повышен, 17-альфа-гидроксипрогестерон в норме. Суточная экскреция 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов значительно снижена. Наблюдаются повышенные уровни прегненолона, прогестерона, кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона. Назначение глюкокортикоидов нормализует уровень гормонов, образующихся в избытке, устраняет гиперволемию и постепенно повышает активность ренина плазмы и уровень альдостерона.

При поздней (неклассической форме) умеренно повышен уровень альдостерона, незначительно выражены гипокалиемия, гипонатриемия, высокое содержание лютропина и фолитропина, снижены концентрации половых стероидов. Проба с АКТГ положительна.

Недостаточность 21-гидроксилазы [40, 30, 22, 41, 45, 49, 51, 54, 55, 58, 59]

Недостаточность 21-гидроксилазы — самая частая причина ВГКН (более 90 % случаев). Нарушение синтеза 11-дезоксикортизола из 17-гидроксипрогестерона приводит к дефициту кортизола, повышению уровня АКТГ, гиперплазии коры надпочечников и усилению секреции надпочечниковых андрогенов. Избыточная продукция андрогенов, особенно андростендиона, вызывает вирилизацию, являющуюся характерным признаком этой формы. В зависимости от тяжести недостаточности фермента выделяют классическую (тяжелую форму) или неклассическую (легкую форму). Нарушение синтеза 11-дезоксикортикостерона из прогестерона приводит к дефициту альдостерона, поэтому у 75 % новорожденных с классической формой ВГКН наблюдается синдром потери соли (подразделение на простую вирилизирующую и сольтеряющую формы). Очевидно, что это не дискретные формы заболевания, а варианты фенотипов.

Установлена корреляция между фенотипом и генотипом при ВДКН, вызванной дефицитом 21-гидроксилазы. Делеции и большие генные конверсии приводят к развитию сольтеряющей формы. Точечные мутации проявляются вирильной формой заболевания. Клинически фенотип коррелирует с менее тяжелой мутацией и, как следствие, с остаточной активностью 21-гидроксилазы.

Вместе с тем может наблюдаться расхождение между генотипом и фенотипом. Анализ активности 21-гидроксилазы *in vitro* позволяет оценить тяжесть заболевания, хотя некоторые фенотипические вариации (например, криз потери соли, возраст пациента в начале заболевания) находятся в большей зависимости от взаимодействия других генов и процесса созревания.

Сольтеряющая форма, простая вирилизация и позднее проявление дефицита 21-гидроксилазы развиваются в результате частичных гомозиготных мутаций в гене 21-гидроксилазы (*CYP21A2*). У носителей гетерозиготного состояния мутации подвергается

только один аллель. Клиническое значение гетерозиготного состояния неизвестно, оно не наносит вреда репродуктивной способности, но может вызывать признаки гиперандрогенизма у взрослых женщин.

Обнаружена связь определенных аллелей *HLA* с определенными формами ВГКН. Таким образом, анализ генотипа *HLA* позволяет рассчитать риск ВГКН у членов семей, в которых проявляется это заболевание.

Простая вирильная (классическая) форма представлена только вирилизацией. Вирилизация у девочек начинается еще во внутриутробном периоде. Степень вирилизации может быть разной: от гипертрофии клитора с частичным сращением губно-мошоночных складок — до полного сращения губно-мошоночных складок и формирования уретры, открывающейся в тело полового члена (при этом отсутствуют яички и выявляются нормальные матка и яичники). При тяжелой классической форме вирилизация гениталий присутствует у всех младенцев женского пола. Недостаточность 21-гидроксилазы была признана в качестве наиболее частой причины виризации гениталий у генетических плодов женского пола.

После рождения признаки избытка андрогенов выявляются как у мальчиков, так и у девочек: наблюдаются увеличение полового члена и клитора, ускоренный рост, угри, раннее оволосение лобка. Высокие концентрации андрогенов вызывают ускорение роста в раннем детстве. Рост костей от 3 до 10 лет обычно ускорен; к 9–11 годам происходит закрытие эпифизарных зон роста, и поэтому нелеченные дети остаются низкорослыми.

Мальчики к моменту рождения фенотипически нормальные, есть даже риск того, что состояние не будет диагностировано. В таких случаях клинические проявления дебютируют в раннем детстве, характерны признаки раннего псевдопубертата, например, раннее половое развитие, оволосение в области лобка и/или ускорение роста из-за преждевременного избытка андрогенов.

При наличии сольтерющей (классической) формы заболевания вследствие дефицита альдостерона наблюдаются кризы потери. Обычно они происходят в первые дни и недели жизни, но могут возникать и позднее (в таких случаях криз провоцируется сопутствующими заболеваниями).

Типичные симптомы острого надпочечникового криза: вначале отмечаются признаки гиперкалиемии (нарушения сердечного ритма), через несколько дней развиваются признаки гипонатриемии и гипернатриурии (срыгивания, рвота, боль в животе, диарея). В дальнейшем прогрессирует обезвоживание, развивается тяжелый эксикоз (сухость слизистых оболочек, потеря веса, вялость/угнетение, затруднение кормлений/вялое сосание). В начальной стадии заболевания дети требуют частых кормлений из-за обезвоживания или гипонатриемии, отказ от еды — признак тяжелого надпочечникового криза. Нарастают симптомы острой надпочечниковой недостаточности (гипотермия, гипогликемия, метаболический ацидоз, снижение АД, признаки гипоперфузии, адинамия, шок). На фоне симптомов надпочечниковой недостаточности обращают на себя внимание признаки вирилизации у девочек, у мальчиков — макрогенитосомия. Часто наблюдается гиперпигментация кожи. Гиперпигментация кожных складок и половых органов может быть ранним признаком надпочечниковой недостаточности, однако у новорожденных при тяжелых формах ВГКН могут отмечаться лишь незначительные изменения кожи — гиперпигментация наружных половых органов.

При поздней (пубертатной, неклассической форме) моносимптомы могут появляться в допубертатном или пубертатном периоде.

В зависимости от сроков манифестации болезни выделяют два варианта поздней формы. При первом варианте при рождении наружные половые органы сформированы правильно, но в дальнейшем начинается ускоренное физическое развитие (ускорение линейного роста и роста мускулатуры), преждевременное половое развитие (по изосексуальному типу у мальчиков, у девочек — гипертрофия клитора, мужской тип строения тела, снижение тембра голоса, угри, отсутствие развития молочных желез, матки, яичников), гирсутизм. При неклассической форме конечный рост детей отвечает генетически ожидаемому.

При втором варианте признаки гиперандрогении появляются только в пубертате. У девочек появляются гирсутизм, угри и повышенная сальность кожи, нарушения менструального цикла (гипоменструальный синдром или вторичная аменорея). Имеются гипоплазия матки, молочных желез, нормальные размеры яичников с признаками вторичного склерополикистоза, в дальнейшем — невынашивание беременности, недостаточность надпочечников при родах, бесплодие. У юношей — угревая сыпь, сальность кожи, алопеция, снижение потенции и фертильности.

Диагностика. Важные данные для первоначальной оценки состояния ребенка с подозрением на надпочечниковый криз при недостаточности 21-гидроксилазы — уровень глюкозы, электролитов, КОС, кортизола, 17-гидроксипрогестерона, ультразвуковое исследование тазовых органов (визуализация надпочечников, матки, яичников, яичек), кариотипирование. Дефицит 21-гидроксилазы следует заподозрить у всех новорожденных с нарушением строения наружных гениталий, а также в случае проявлений потери солей, гипотензии или гипогликемии.

При классической вирильной форме концентрации электролитов и глюкозы крови в норме, уровень кортизола снижен, уровни АКТГ, дегидроэпиандростерон-сульфата, тестостерона, активность ренина плазмы повышены, 17-гидроксипрогестерона — значительно повышен (более, чем в 10 раз). Суточная экскреция 17-кетостероидов значительно повышена, а 17-оксикортикостероидов — снижена. При ультразвуковом исследовании выявляют гиперплазию надпочечников, внутренние гениталии соответствуют генотипу.

При сольтеряющей форме лабораторно выявляются гипонатриемия, гиперкалиемия, гипогликемия. Уровни АКТГ, дегидроэпиандростерон-сульфата, тестостерона повышены, а 17-гидроксипрогестерона и активности ренина плазмы — значительно повышены. Суточная экскреция 17-кетостероидов значительно повышена, а 17-оксикортикостероидов — снижена. При ультразвуковом исследовании выявляют гиперплазию надпочечников, внутренние гениталии соответствуют генотипу.

Диагноз заболевания верифицируют при выявлении повышенного уровня 17-гидроксипрогестерона в крови — выше 15 нмоль/л. Кроме того, характерно повышение уровня АКТГ (выше 15,0 нмоль/л) и активности ренина плазмы (более 10 нмоль/л/ч), экскреции 17-КС с мочой (более 1 мг/сут). У некоторых больных снижены содержание кортизола в крови (ниже 100 нмоль/л) и экскреция 17-ОКС с мочой (менее 0,2 мг/сут) [22].

Как при легком, так и при клинически проявляющемся синдроме потери соли отношение активность ренина плазмы/альдостерон повышено, и его следует периодически проверять для оценки восполнения натрия. Лечение глюкокортикоидами вызывает быстрое снижение уровней кортикостероидов.

Неонатальный скрининг предусматривает определение уровня 17-гидроксипрогестерона в крови.

При поздней (неклассической) форме умеренно повышены уровни 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерон-сульфата, тестостерона, повышена суточная экскреция 17-кетостероидов. Разработаны клинически полезные номограммы, в которых сравнивают концентрацию в крови 17-ОН-прогестерона до и через 60 мин после введения экзогенного АКТГ [49]. Эти методы позволяют отличить пациентов с классической и неклассической формой дефицита 21-гидроксилазы от гетерозиготных носителей и здоровых людей, так как есть данные о частичном совпадении значений у гетерозиготных носителей и здоровых людей. Измеряют концентрацию 17-ОН-прогестерона до и через 60 мин после введения АКТГ. Значения после стимуляции значительно повышены у пациентов с классическими и неклассическими вариантами (> 35 нмоль/л, или 11 мкг/л). У гетерозиготных носителей заболевания обычно отмечают промежуточные значения концентрации — 10–30 нмоль/л (3,3–10 мкг/л).

Пример. Диагностические критерии сольтеряющей формы (согласно приказу МОЗ Украины № 254 27.04.2006 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»):

1. Клинические:

- клинические проявления с 7–30-го дня после рождения;
- выраженная вялость;
- повторная рвота, иногда фонтаном, не связанная с приемом пищи;
- может быть жидкий стул;
- экзикоз, который постепенно нарастает;
- у некоторых детей основным проявлением болезни могут быть срыгивания, отсутствие прибавки массы тела;
- кожа землисто-серая с мраморным оттенком, соски пигментированы;
- выраженная гипотония;
- новорожденные девочки имеют признаки внутриутробной вирилизации (по Прадеру 1–5-й ст.), у мальчиков может быть макрогенитосомия, пигментация наружных половых органов.

2. Параклинические:

- в крови повышение уровня калия, снижение натрия;
- повышение 17-гидроксипрогестерона в крови, наиболее выраженное при дефиците 21-гидроксилазы (вместе с тем, отсутствие повышения не исключает диагноз);
- метаболический ацидоз;
- при декомпенсации — признаки гемоконцентрации;
- ЭКГ-признаки гиперкалийгистии — заостренные зубцы Т;
- гипогликемия;
- снижение альдостерона крови;
- увеличение активности ренина плазмы.

Недостаточность 11-бета-гидроксилазы [22, 30, 40, 41, 45, 49, 51, 54, 58]

Заболевание возникает из-за блокады превращения 11-деоксикортизола в кортизол. При этом генотип слабо коррелирует с фенотипом, сообщают о некоторых случаях позднего начала дефицита 11-гидроксилазы. Нарушается нормальный синтез кортизола, концентрация АКТГ увеличивается по механизму отрицательной обратной связи, что приводит к увеличению количества предшественников стероидов надпочечников проксимальнее блокады. В результате развивается дефицит кортизола. Избыток минералокортикоидного воздействия связан с чрезмерной секрецией дезоксикортикостерона. При этом избыточная секреция надпочечниковых андрогенов обуславливает внутриутробную вирилизацию у девочек и постнатальную вирилизацию у девочек и мальчиков.

Клинические признаки сходны с таковыми при простой вирилизующей форме ВГКН. У девочек — вирилизация, прогрессирующая с возрастом, неправильное строение наружных гениталий; у мальчиков — преждевременное половое созревание по изосексуальному типу; у детей обоих полов — с 1,5–2 лет признаки ускоренного физического и полового развития по маскулинному типу, закрытие ростовых зон к 9–10 годам. Легкое течение заболевания также проявляется позднее — в детском или даже молодом возрасте. Принципиальным отличием от дефицита 21-гидроксилазы является артериальная гипертензия, которую считают вторичной на фоне минералокортикоидного воздействия избытка дезоксикортикостерона, задержки натрия и воды, возрастания ОЦК. Может наблюдаться гипокалиемия с характерными признаками (мышечная слабость, нарушения сердечного ритма, полиурия, полидипсия, алкалоз), свидетельствующие об избыточном синтезе минералокортикоидов. Но активность ренина плазмы повышена. Отмечают слабую корреляцию между секрецией дезоксикортикостерона и присутствием гипертензии. Более того, в редких случаях сообщают о развитии необъяснимого сольтеряющего синдрома.

Повышение АД отмечается в раннем возрасте, практически с первого года жизни (у 50–80 % новорожденных отмечается задержка натрия, артериальная гипертензия).

Диагностика. Клиническая картина и гормонально-метаболические сдвиги при недостаточности 11-бета-гидроксилазы характеризуются значительной изменчивостью.

Не всегда наблюдается сочетание артериальной гипертензии, гипокалиемии и вирилизации или сочетание повышения уровня 11-дезоксикортизола и повышения уровня 11-дезоксикортикостерона.

При классической форме выявляются гипернатриемия, гипокалиемия, значительное повышение уровня 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона в сыворотке крови. Содержание кортизола крови снижено, уровни АКТГ, дегидроэпиандростерон-сульфата, тестостерона повышены, активность ренина плазмы снижена. Концентрация 17-гидроксипрогестерона в крови нормальна. Суточная экскреция 17-кетостероидов значительно повышена, а 17-оксикортикостероидов — снижена. При ультразвуковом исследовании выявляют гиперплазию надпочечников, внутренние гениталии соответствуют генотипу.

Для неонатального скрининга новорожденных (детей с бисексуальным строением наружных половых органов, мальчиков с синдромом потери соли, гиперкалиемией и гипонатриемией, макрогенитосомией) наиболее значимым является определение уровня 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона, уровня ренина плазмы и АКТГ крови.

При поздней (неклассической) форме умеренно повышены уровни 11-дезоксикортизола, 11-дезоксикортикостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата, тестостерона крови и их метаболиты в моче. Повышена суточная экскреция 17-кетостероидов. Выявляется снижение уровней лютропина, фолитропина и повышение прогестерона в крови.

Недостаточность альдостерон-синтазы [22, 30, 40, 41, 45, 51, 54, 58]

Нарушения деятельности различных ферментов, в том числе 18-гидроксилазы, 18-гидроксикортикостерон-дегидрогеназы, обусловлены дефектом в ферментативной деятельности одного фермента, называемого альдостерон-синтазой. Альдостерон-синтаза — ключевой фермент синтеза альдостерона, не влияет на синтез кортизола и половых стероидов. При дефиците альдостерон-синтазы развиваются гипонатриемия, гиперкалиемия и обезвоживание вследствие дефицита альдостерона.

Недостаточность P450-оксидоредуктазы [30, 40, 45, 49]

Описаны пациенты с биохимическими признаками сочетания дефицита 17-альфа-гидроксилазы и 21-гидроксилазы. Причина — мутации в гене, кодирующем P450-оксидоредуктазу.

Базальная секреция кортизола может быть нормальной, но у большинства пациентов недостаточен ответ кортизола на стимуляцию АКТГ и, таким образом, требуется заместительная терапия глюкокортикоидами.

Снижение активности 17,20-лиазы приводит к недостаточности синтеза андрогенов, и пораженные мальчики часто рождаются с недостаточной маскулинизацией. Напротив, большинство пораженных девочек рождаются с вирилизацией половых органов. После рождения вирилизация не прогрессирует, концентрация андрогенов в крови в целом низкая.

У некоторых матерей во время беременности пораженным плодом развиваются признаки вирилизации, исчезающие сразу после родов, таким образом, указывая на внутриматочный избыток андрогенов.

У пораженных детей также могут быть краниофациальные мальформации с выраженным развитием лобной кости и среднелицевой гипоплазией с широкой и уплощенной переносицей, грушевидным носом и низко посаженными ушными раковинами, мальформации костей, краниосиностоз и синостоз лучевой и плечевой костей, в некоторых случаях аналогичный синдрому врожденной мальформации Англи–Бикслера.

Этот вариант ВДКН иллюстрирует наличие альтернативного пути синтеза андрогенов у человека, имеющегося только у плода и объясняющего очевидные противоречивые находки пренатального избытка андрогенов и постнатального дефицита андрогенов. Учитывая число пациентов с дефицитом P450-оксидоредуктазы, описанных

за короткий период после первоначального объяснения молекулярной причины болезни, этот вариант может быть второй по частоте причиной ВДКН.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз у детей первых месяцев жизни проводится с заболеваниями, имеющими симптомы, сходные с проявлениями разных форм ВДКН [17, 22, 30, 40, 41, 45, 49–55]:

- Другие формы ВДКН
- Дефицит 5-альфа-редуктазы.
- Синдром нечувствительности к андрогенам.
- Синдромы нарушения полового развития.
- Гипоплазия надпочечников.
- Надпочечниковая недостаточность.
- Семейный дефицит глюкокортикоидов.
- Белково-энергетическая недостаточность.
- Муковисцидоз.
- Врожденные ферментопатии.
- Нарушения водно-электролитного обмена другой этиологии, приводящие к экзикозу, гипонатриемии, гиперкалиемии, гипокалиемии.
- Пилороспазм, пилоростеноз.
- Кишечная непроходимость.
- Синдром Бартера.
- Первичный гиперальдостеронизм.
- Опухоли коры надпочечников.

Лечение

Общие принципы [22, 30, 39–41, 45, 48, 53, 55, 61]

- Цель терапии ВДКН — замещение потребности в глюкокортикоидах и минералокортикоидах при нормальных условиях и при стрессе, для того чтобы предотвратить развитие недостаточности надпочечников и накопление вследствие чрезмерной секреции АКТГ предшественников гормонов, которые вызывают маскулинизацию.
- Дети с классической формой ВДКН и симптоматические пациенты с неклассической формой заболевания требуют введения глюкокортикоидов. Бессимптомные больные с неклассической формой врожденной гиперплазии надпочечников, как правило, не требуют лечения.
- Дети с признаками нарушения половой дифференцировки должны тщательно наблюдаться в плане возможного развития симптомов сольтеряющей формы ВДКН. Электролитные нарушения при сольтеряющей форме манифестируют в возрасте от нескольких дней до 3 недель (самое позднее в возрасте 1 месяца) и могут наблюдаться и у больных детей с нетяжелой вирилизацией. На протяжении первых недель жизни следует тщательно, через день, контролировать массу тела, баланс жидкости и уровень электролитов крови для своевременного выявления гипонатриемии или гиперкалиемии. При легких проявлениях сольтеряющей формы ВДКН, электролитные нарушения могут манифестировать на фоне интеркуррентных заболеваний.
- Дети с дегидратацией, гипонатриемией, гиперкалиемией (возможность наличия сольтеряющей формы ВДКН!), должны получить внутривенно изотонический раствор натрия хлорида (20 мл/кг или 450 мл/м²) в течение первого часа, для того чтобы восстановить внутрисосудистый объем и АД. Эта доза может быть повторена, если АД остается низким. Растворы глюкозы вводятся при гипогликемии и включаются в программу регидратации после введения болюсной дозы изотонического раствора натрия хлорида.

- При подозрении на наличие нарушения функции надпочечников, после набора проб крови для измерения уровня электролитов, глюкозы, кортизола, альдостерона и 17-гидроксипрогестерона, ребенку вводятся глюкокортикоиды. Лечение не должно откладываться до получения подтверждающих лабораторных результатов.
- Детям с подозрением на дефицит 21-гидроксилазы после проведения лабораторных анализов нужно начать введение гидрокортизона внутрь в дозе 20 мг/м²/сут, разделенной на 3 приема через каждые 8 часов.
 - Препаратом выбора для детей с открытыми зонами роста является таблетированный гидрокортизон (кортеф), который принимается трехкратно в сутки в равных дозах и через равные промежутки времени. Имея короткий период полужизни, гидрокортизон оказывает минимальное супрессивное воздействие на процессы роста ребенка по сравнению с другими глюкокортикоидными препаратами. У детей пубертатного и постпубертатного возраста возможно применение пролонгированных препаратов — преднизолона и дексаметазона [45, 55, 61].
 - Средние суточные дозы гидрокортизона составляют 10–20 мг/м². Указанные дозы выше, чем физиологическая секреция кортизола: 7–9 мг/м² — у новорожденных и грудных детей и 6–7 мг/м² — у детей старшего возраста. Применяемые супрафизиологические дозы глюкокортикоидов при лечении ВДКН необходимы для подавления гиперсекреции андрогенов и предупреждения развития острой надпочечниковой недостаточности [45, 55, 61].
- После стабилизации состояния, детям с ВГКН проводится длительная заместительная гормональная терапия (в зависимости от типа выявленных нарушений). Глюкокортикоидную терапию необходимо тщательно контролировать.
 - Первоначальная суточная доза гидрокортизона у детей первого года жизни может достигать 20–25 мг/м². Однако следует избегать длительного применения этих доз у ребенка. В среднем у детей старше 1 года суточная доза гидрокортизона должна составлять 10–15 мг/м².
 - Контроль адекватности терапии дефицита 21-гидроксилазы основан на данных гормонального обследования (определение уровня 17 гидроксипрогестерона сыворотки крови, а также дополнительно уровня андростендиона в крови и экскрецию прегнантриола с мочой) и показателях физического развития (мониторинг роста, веса, ежегодная оценка костного возраста у детей старше 2 лет). Желательно поддерживать уровень 17-гидроксипрогестерона на верхних пределах нормы или несколько выше нормальных для возраста значений (чтобы избежать передозировки препаратов). Измерение концентрации АКТГ в плазме мало помогает в корректировке доз глюкокортикоидов [45, 55, 61].
- У растущего ребенка долгосрочная заместительная глюкокортикоидная терапия должна быть сбалансирована для предотвращения симптомов надпочечниковой недостаточности, и в то же время должна позволять ребенку расти с нормальной скоростью и не приводить к развитию симптомов избытка глюкокортикоидов. Дозировка должна быть адаптирована к каждому пациенту. В настоящее время нет доступных препаратов, способных имитировать суточный ритм физиологической секреции кортизола.
- Все пациенты с сольтеряющей формой нуждаются в заместительной терапии минералокортикоидами. Нужно контролировать и корригировать дотацию минералокортикоидов и натрия.
 - Препарат с минералокортикоидными свойствами — флудрокортизон (кортинефф). Стартовая доза составляет 0,05–0,2 мг/сут. У новорожденных детей потребность в минералокортикоидах самая высокая — 0,1–0,3 мг/сут. В большинстве случаев необходим двукратный прием кортинеффа в утренние часы (7.00) и в дневное или раннее вечернее время (15.00–18.00). С возрастом потребность в минералокортикоидах снижается.

- Младенцы с сольтеряющей формой нуждаются в дотации хлорида натрия (1–4 г/сут делятся на 4 приема и даются вместе со смесью или водой для питья). При подобранной дозе минералокортикоидов дотация соли может быть не показана.
- Коррекция дозы проводится на основании наличия клинических симптомов дефицита минералокортикоидов: плохого аппетита, частых срыгиваний, рвоты, плохой прибавки в весе, сниженного тургора кожи, низкого АД. О необходимости увеличения дозы свидетельствуют повышение уровня калия и снижение уровня натрия в крови, рост активности ренина плазмы.
- Хотя дефект синтеза альдостерона клинически проявляется только при сольтеряющей форме, субклинический дефицит альдостерона может иметься при всех формах дефицита 21-гидроксилазы. Активность ренина плазмы необходимо измерять всем пациентам вне зависимости от наличия симптомов потери соли. Поскольку повышение активности ренина предшествует развитию клинических симптомов потери соли, назначение кортинефа пациентам с повышенной активностью ренина позволит предотвратить сольтеряющий криз. Кроме того, назначение минералокортикоидных препаратов уменьшает потребность в глюкокортикоидах, следовательно, делает возможным достижение максимального конечного роста.
- Клиническими симптомами передозировки минералокортикоидов являются отеки, тахикардия, повышение АД. Лабораторные признаки — тенденция к гипокалиемии и сниженный уровень активности ренина плазмы [45, 55, 61].
- Надпочечники ребенка, имеющего классическую ВГКН, не могут обеспечить синтез достаточного количества кортизола в стрессовой ситуации для предотвращения развития острой надпочечниковой недостаточности. Дети требуют дотации гидрокортизона при таких ситуациях, как заболевания, протекающие с лихорадкой (температура тела более 38,5 °С), гастроэнтерит с обезвоживанием, травмы и операции под общим наркозом (но не требуют во время эмоционального стресса или перед физической нагрузкой). Во время заболевания умеренной тяжести необходимо увеличение обычной поддерживающей дозы гидрокортизона в 2–3 раза при энтеральном введении. В случае рвоты — переход на парентеральное введение (50–75 мг/м² гидрокортизона внутримышечно или внутривенно). При серьезной операции (за 24 часа до и после операции) вводится увеличенная в 2–3 раза доза гидрокортизона (75 мг/м² в сутки, разделенные на 3–4 внутривенных введения). При улучшении — уменьшение дозы до поддерживающей в течение нескольких дней и переход на энтеральное введение. Возможно введение эквивалентной дозы метилпреднизолона или дексаметазона.
- Пациенты не должны голодать во время острых заболеваний, маленькие дети нуждаются в это время в дотации глюкозы и электролитов (риск развития гипогликемии и электролитного дисбаланса). При избыточной массе тела — ограничение калоража.
- Ограничения физической активности не нужны, если проводится соответствующая заместительная терапия.
- Наряду с консервативной терапией девочкам с классическими формами ВДКН проводится хирургическая коррекция наружных гениталий. Феминизирующая пластика наружных гениталий включает резекцию клитора с сохранением сосудисто-нервного пучка, головки и препуциальной кожи, формирование входа во влагалище. При большой степени вирилизации гениталий может потребоваться второй этап оперативного лечения (вагинопластика) после полового созревания. У девочек с высокой степенью вирилизации (по Прадеру ≥ 3) клиторальная и промежностная реконструкции должны проводиться в младенчестве (традиционный подход) и выполняться опытным хирургом. Решение об операции принимается консилиумом специалистов (детский хирург, уролог, детский эндокринолог, генетик, психиатр) после обсуждения проблемы с членами семьи. Нет рандомизированных контролируемых исследований, которые бы рекомендовали лучший возраст или лучшие методы феминизирующих операций. Если ВГКН сопровождается дефицитом

половых гормонов, для стимуляции развития вторичных половых признаков в пубертатном возрасте проводят заместительную терапию андрогенами или эстрогенами.

- Экспериментальное лечение:
 - В настоящее время исследуется комбинированное использование глюкокортикоидов (для подавления производства АКТГ и андрогенов надпочечников), минералокортикоидов (для уменьшения концентрации ангиотензина II), ингибитора ароматазы (для замедления созревания скелета) и флутамида (блокатора андрогенов для уменьшения вирилизации) [55].
 - У некоторых больных развивается преждевременное половое созревание, что приводит к уменьшению окончательного роста. Подавление полового созревания длительным применением агониста гонадотропин-рилизинг-гормона с одновременной стимуляцией роста гормоном роста может частично улучшить рост пациента [55, 62].
 - Спорным является использование двусторонней адреналэктомии. Данное вмешательство снижает риск маскулинизации у женщин и позволяет использовать более низкие дозы гормонов для лечения, однако имеет высокий хирургический риск и высокий риск возможности развития острой надпочечниковой недостаточности при стрессовых реакциях [55].
 - Проводятся исследования, касающиеся возможности коррекции дефицита адреналина при стрессовых реакциях у пациентов с ВДКН, использования АКТГ-антагонистов, применения генной терапии [55].

Неотложная помощь [22, 30, 40, 41, 45, 51, 55]

- Пациентам с резко развившейся артериальной гипотензией (гипотоническим кризом) внутривенно вводят 0,9%-й (изотонический) раствор хлорида натрия (450 мл/м^2 или 20 мл/кг) в течение первого часа. Далее следует непрерывная инфузия изотонического раствора натрия хлорида и раствора глюкозы для обеспечения объема $3200 \text{ мл/м}^2/\text{сут}$ (под контролем показателей водно-электролитного обмена).
- При наличии гипогликемии внутривенно струйно вводится $2\text{--}4 \text{ мл/кг}$
- 10%-го раствора глюкозы для достижения нормогликемии, в последующем — непрерывная инфузия глюкозы для предотвращения гипогликемии.
- Дети с сольтеряющей формой ВДКН не нуждаются в дотации калия, поскольку они, как правило, имеют гиперкалиемию. Однако пациенты с дефицитом 11-гидроксилазы и 17-альфа-гидроксилазы могут иметь гипокалиемию (контроль уровня калия!).
- У пациентов с признаками надпочечниковой недостаточности используется начальная стрессовая доза гидрокортизона ($50\text{--}100 \text{ мг/м}^2$ внутривенно), затем $50\text{--}100 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ внутривенно (суточная доза делится и вводится каждые $4\text{--}6$ часов). Сопоставимые стрессовые дозы — $10\text{--}20 \text{ мг/м}^2$ метилпреднизолона и $1\text{--}2 \text{ мг/м}^2$ дексаметазона внутривенно или внутримышечно. Гидрокортизон является препаратом выбора. Метилпреднизолон и дексаметазон имеют незначительный минералокортикоидный эффект, кроме того дексаметазон имеет более выраженные побочные эффекты.
- Стресс-дозы гидрокортизона имеют жизненно важное значение, их следует назначать как можно раньше, одновременно с внутривенным введением жидкости.
- При необходимости — использование вазопрессоров, дальнейшая коррекция уровня глюкозы, коррекция опасной для жизни гиперкалиемии, коррекция гипонатриемии.
- Для замещения минералокортикоидов назначают флудрокортизон $0,05\text{--}0,2 \text{ мг/сут}$ (при возможности энтерального введения).

Пример. Неотложная помощь при сольтеряющей форме врожденной гиперплазии надпочечников (согласно приказу МОЗ Украины № 254 27.04.2006 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»):

- Внутривенно гидрокортизон 10–20 мг/кг (или преднизолон 2–4 мг/кг), в дальнейшем в течение суток, до стабилизации состояния, каждые 4 часа внутривенно гидрокортизон — по 2–4 мг/кг.
- После прекращения рвоты вводят перорально препараты минералокортикоидов — флудрокортизон (кортинефф) по 0,1–0,2 мг в сутки.
- С целью регидратации назначают 5%-й раствор глюкозы в 0,9%-м растворе натрия хлорида (1 : 1) — 50 мл/кг в течение 1–2 час, 25 мл/кг — в течение 3–4 час. В дальнейшем, в зависимости от состояния больного, — 20–25 мл/кг. При выраженной гипогликемии используют 10%-й раствор глюкозы.
- При значительном снижении АД назначают дофамин 8–10 мкг/кг/мин, при этом необходим контроль АД каждые 5–10 мин.
- При неукротимой рвоте внутривенно быстро вводится 10%-й раствор натрия хлорида.
- После стабилизации состояния больного, дозу глюкокортикоидов уменьшают постепенно, обычно в течение 5 суток, до поддерживающей.
- При pH < 7,2 можно вводить гидрокарбонат натрия.
- Противопоказаны растворы, содержащие калий.
- Контроль показателей натрия, калия, хлора.
- При гиперкалиемии:
 - обычно заместительное введение жидкости снижает или устраняет гиперкалиемию;
 - если на ЭКГ повышение зубца Т, удлинение интервала Р-Р, 1-я степень сердечной блокады с выпадением зубца Р или появляются желудочковые аритмии, вводят 10%-й кальция глюконат 0,5 мл/кг в/в течение 2–5 минут.
 - 7,5%-й натрия бикарбонат назначают в дозе 2–3 мл/кг в течение 30–60 минут.

Пример. Долгосрочное лечение сольтеряющей формы врожденной гиперплазии надпочечников (согласно приказу МОЗ Украины № 254 27.04.2006 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»):

А. Длительное лечение.

- 1) Глюкокортикоиды.
 - Гидрокортизон 15–25 мг/м² или преднизолон 3–5 мг/м² поверхности тела за 3 приема.
 - Преимущественное использование гидрокортизона, поскольку длительно действующие препараты (дексаметазон, преднизолон) часто вызывают передозировки и их дозу сложнее подбирать.
 - Контроль эффективности дозы:
 - Отсутствие патогномичных жалоб.
 - Отсутствие прогресса андрогенизации.
 - Нормализация темпов роста и созревания «костного» возраста.
 - Нормальный уровень АКТГ.
 - Нормальный уровень 17-оксипрогестерона и дегидроэпиандростерона.
 - Нормальная экскреция с мочой 17-кетостероидов.
- 2) Минералокортикоиды:
 - Флудрокортизон (кортинефф) детям до 1 года — 0,18–0,3 мг/м², 1–3 года — 0,07–0,1 мг/м², 3–14 лет — 0,025–0,05 мг/м². Если доза превышает 0,1 мг/сут — разделить ее на 2 приема (прием не позднее 17.00).
 - На время подбора дозы минералокортикоидов дополнительно вводят поваренную соль до 0,3 г/кг/сут. При подобранной дозе минералокортикоидов дополнительное ее применение не показано.
 - Контроль эффективности дозы:
 - отсутствие патогномичных жалоб;
 - нормальные показатели калия и натрия в крови;
 - нормальное АД;
 - нормальный ренин плазмы.

3) Витамин С в возрастной дозе, витамины В1, В2, кокарбоксилаза в возрастной лечебной дозе.

Б. Лечение больного, ранее находившегося в состоянии компенсации, при интеркуррентных заболеваниях (профилактика острой недостаточности надпочечников).

- При умеренных стрессах и легких заболеваниях (без лихорадки): на 3–5 дней увеличение дозы глюкокортикоидов в 2–3 раза от предыдущей без изменения режима введения, затем быстрое снижение дозы до поддерживающей.
- При тяжелых заболеваниях (с лихорадкой): увеличение дозы глюкокортикоидов в 2–3 раза и введение препаратов парентерально (внутримышечно).
- На фоне тяжелых травм и оперативного вмешательства: увеличение дозы глюкокортикоидов в 3–5 раз и введение их внутривенно капельно и внутримышечно, т. е. переход на базисно-болюсный режим ввода:

Базисно: капельно гидрокортизон 4 мг/час;

Болюсно: внутримышечно гидрокортизон 1–2 мг/кг 2–3 раза в сутки (в 6.00, 14.00 и 22.00; или в 6.00 и 18.00).

Критерии эффективности лечения:

- Отсутствие клинических проявлений болезни.
- Нормальное физическое и половое развитие.
- Нормальные уровни К, Na, Cl крови, кортизола в крови утром или суточной моче, 17-оксипрогестерона.

Пренатальная диагностика [30, 45, 49, 51, 57, 55]

Пренатальная диагностика ВДКН предусматривает:

- Анализ ДНК клеток ворсин хориона в I триместре, молекулярно-генетический анализ ДНК клеток околоплодных вод во II триместре (пренатальная диагностика недостаточности 21-гидроксилазы).
- Определение концентрации 17-гидроксипрогестерона (и андростендиона) для диагностики недостаточности 21-гидроксилазы в крови беременной и в амниотической жидкости в I триместре (в пробах околоплодных вод, получаемых при исследовании ворсин хориона) и II триместре (околоплодные воды, полученные при амниоцентезе). В околоплодных водах можно определять не только 17-гидроксипрогестерон и андростендион, но и 11-дезоксикортизол (пренатальный диагноз недостаточности 11-бета-гидроксилазы).
- Биопсию хориона на 5–6-й неделе гестации для определения пола плода и типирования генов гистосовместимости HLA.
- В некоторых случаях планирования беременности при сохраненной фертильности проводятся пробы с АКТГ как у мужчин, так и у женщин. Полученные результаты могут подтвердить наличие неклассической ВДКН или гетерозиготное носительство заболевания, а также выявить степень риска для плода перед наступлением беременности.

Пренатальное лечение врожденной гиперплазии коры надпочечников

Пренатальное лечение глюкокортикоидами, в частности дексаметазоном, матерей плодов с подозрением на ВДКН может уменьшить проявления вирилизации у девочек с дефицитом 21-гидроксилазы [45, 55, 61, 63].

В отличие от гидрокортизона, который инактивируется 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой плаценты, назначаемый матери дексаметазон может проникать через плаценту, угнетая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось у плода. Один из рекомендуемых подходов профилактики заключается в назначении дексаметазоновой терапии при наступлении беременности с высоким риском возникновения заболевания до тех пор, пока диагноз не будет исключен у плода женского

пола. Для того чтобы лечение было эффективным, введение дексаметазона нужно начать не позже 6–8-й недели беременности, поскольку вирилизация происходит в течение первых 12 недель гестации. Беременной назначают дексаметазон в случае риска рождения больного ребенка (родители — носители мутантного гена, наличие больного ребенка в семье) [45, 53, 63].

Согласно протоколу предложенному A. D. Carlson et al. (1999), как только диагностировалась беременность, женщине назначался дексаметазон — 20 мкг/кг/сут, разделенные на 3 дозы, для подавления секреции АКТГ и предотвращения перепроизводства андрогенов плодом. Пренатальную диагностику и определение генетического пола плода по результатам исследования ворсин хориона проводили в I триместре (10–12 недель гестации). Прием дексаметазона беременной прекращали, если плод оказывался мужского пола или если данные генетического анализа были отрицательны. Если плод с генетическим дефектом оказывался женского пола, дексаметазон продолжали вводить вплоть до родов. Если пренатальная диагностика в I триместре не удалась, можно продолжить лечение дексаметазоном, а во II триместре (в 14–18 недель гестации) провести амниоцентез для пренатальной диагностики путем молекулярно-генетического анализа и определения кариотипа клеток околоплодных вод. Если плод с генетическим дефектом окажется женского пола, лечение дексаметазоном продолжают до родов [45, 53, 63].

В настоящее время имеются лишь ограниченные данные о результатах лечения [55]. Поскольку только в одном из восьми случаев подобное лечение давало положительный результат, применение стероидной терапии спорно. В связи с частыми побочными эффектами дексаметазона на мать (в частности развитие синдрома Кушинга) и риском врожденных пороков развития у плода, дородовое лечение остается экспериментальным [45, 55, 61, 63–65].

Скрининг новорожденных

В настоящее время ВОЗ опубликованы необходимые условия, которым должны отвечать программы неонатального скрининга на наследственные заболевания.

Во-первых, заболевания, выявляемые в результате проведенных исследований, должны встречаться в популяции с относительно высокой частотой и при отсутствии своевременной диагностики и лечения приводить к возникновению тяжелых последствий.

Во-вторых, для диагностируемых заболеваний должно существовать (быть разработано) эффективное лечение, доступное для всех выявленных больных.

В-третьих, программа должна быть экономически выгодной для страны. Подчеркнем последнее. Вопрос состоит не в том, что здоровье человека превратилось в деньги, а в том, что своевременно выявленное заболевание не потребует в последующем колоссальных затрат на лечение, как правило, даже не самого заболевания, а его последствий.

В разных странах мира скрининг проводится на различное количество заболеваний. Практически во всех государствах на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз, в некоторых — на 4–6–8 болезней. Вообще, суммарно во всем мире существуют возможности скрининга примерно на 40 наследственных заболеваний.

В нашей стране с середины 80-х годов XX века проводится скрининг на фенилкетонурию. С середины 90-х годов — на врожденный гипотиреоз, а с 2006 года количество скринируемых заболеваний было увеличено до пяти. Приказ Минздравсоцразвития № 185 от 22.03.2006 включает фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз, галактоземию, адреногенитальный синдром, муковисцидоз. В упомянутом приказе подробно расписаны сроки забора крови, механизм забора и т. д., поэтому мы позволим себе на этих деталях подробно не останавливаться, обратив внимание только на ключевые моменты скрининга. В настоящее время интенсивно обсуждаются вопросы о расширении списка скринируемых наследственных заболеваний.

Ключевые моменты скрининга [39, 45, 48, 53, 55, 57, 66]:

- неонатальный скрининг ВДКН, вызванной дефицитом 21-гидроксилазы, проводится во многих странах (программы скрининга в 17 странах и в 13 — пилотные проекты), необходимость его обусловлена частотой распространения патологии и возможностью потенциально смертельных исходов;
- неонатальный скрининг ВГКН позволяет снизить заболеваемость и смертность, в частности среди мальчиков, благодаря выявлению детей с тяжелыми, сольтеряющими формами до развития надпочечникового криза;
- проведение скрининга позволяет предотвратить развитие кризов «потери соли» у полностью «вирилизированных» девочек, которых считают мальчиками с крипторхизмом, пациентов обоих полов с простой вирилизующей ВДКН;
- обследование новорожденных также помогает избежать неправильного определения пола у новорожденных девочек, которые имеют тяжелые признаки вирилизации;
- начальное тестирование обычно состоит в определении уровня 17-гидроксипрогестерона методом иммуноанализа;
- скрининг дефицита 21-гидроксилазы должен быть включен во все программы скрининга новорожденных, при этом предпочтительным является использование двухуровневого протокола (первоначальный анализ с дальнейшей оценкой положительных тестов);
- затраты на проведение неонатального скрининга (из расчета на один сохранный год жизни) варьируют в широких пределах: от 20 000\$ до 250 000–300 000\$ (предполагается, что скрининг конкретной болезни является экономически эффективным при расходах менее чем \$50 000 на год жизни); экономическая целесообразность глобального скрининга еще определяется.

На первом этапе массового скрининга (а именно измерении концентрации 17-гидроксипрогестерона в сухой капле крови на полоске фильтровальной бумаги) забор крови проводится одновременно с тестированием на предмет выявления гипотиреоза, фенилкетонурии. Преимущественно исследование проводится флюороиммунометрическим методом с помощью стандартного набора (например, DELFIA neonatal 17-ОHP, Wallac, Финляндия). Заметное повышение концентрации субстрата 17-гидроксипрогестерона обеспечивает диагностику. Затем проводятся подтверждающие тесты для пациентов с положительными результатами скрининга [45, 48, 66].

Тест первичного скрининга обладает высокой чувствительностью, но достаточно низкой специфичностью. Большинство новорожденных с положительным начальным результатом скрининг-теста не имеют проявлений заболевания [30, 44, 45, 48, 52, 55, 66, 67].

Первый уровень скрининга имеет ограничения:

1. Уровни 17-гидроксипрогестерона у детей, как правило, высокие при рождении и быстро убывают в течение первых дней жизни. То есть диагностическая точность исследования в первые два дня жизни низкая. Если новорожденные рано выписываются домой, должны быть разработаны эффективные механизмы последующего контроля [55, 48].
2. Новорожденные девочки имеют более низкие средние уровни 17-гидроксипрогестерона в сравнении с новорожденными мальчиками, что снижает чувствительность неонатального скрининга ВГКН у девочек. Однако это не является серьезной проблемой, так как почти все девочки с сольтеряющей формой ВДКН имеют проявления вирилизации, то есть неонатальный скрининг более необходим для мальчиков [48, 55].
3. Больные новорожденные и недоношенные дети, как правило, имеют более высокий уровень 17-гидроксипрогестерона, чем здоровые доношенные. Поэтому у таких детей имеется возможность большого числа ложноположительных результатов и низкая положительная прогностическая ценность исследования (около 1 %).

Транзиторное, сохраняющееся в течение трех–шести месяцев жизни без клинических, генетических признаков дефицита 21-гидроксилазы, увеличение уровней 17-гидроксиprogестерона может быть обусловлено:

- недоношенностью (особенно гестационным возрастом менее 31 недели, хотя и без прямой корреляции между гестационным возрастом и уровнем 17-гидроксиprogестерона);
- низкой массой при рождении;
- наличием «стрессового состояния» вследствие болезни новорожденного (из-за увеличения уровня АКТГ);
- гипербилирубинемией;
- дегидратацией;
- наличием внутриутробной инфекции;
- асфиксией и проявлениями гипоксически-ишемического и геморрагического поражения ЦНС (табл. 7) [48, 53, 55].

Таблица 7

Уровни 17-гидроксиprogестерона у недоношенных новорожденных, родившихся в $29 \pm 1,5$ недели гестации [52]

Постконцептуальный возраст (нед.)	< 30	30	32	34	≥ 36
17-ОПГ (нг/дл) от 10 % до 90 %	166–1192	119–837	126–861	73–470	98–293
Медиана	477	407	285	250	170

4. Несколько курсов дородовых кортикостероидов, которые вводятся беременным с риском преждевременных родов, могут уменьшить уровень 17-гидроксиprogестерона и, следовательно, потенциально повысить вероятность ложноотрицательных результатов скрининга (необходимо повторное обследование у недоношенных детей). При этом развитие респираторного дистресс-синдрома, вероятно, связано с увеличением уровня 17-гидроксиprogестерона [48, 53].
5. Незрелость ферментативных систем надпочечников у некоторых доношенных новорожденных также может быть причиной транзиторного увеличения уровней 17-гидроксиprogестерона. При этом нет существенных изменений функции коры надпочечников, так как после стимуляции АКТГ отмечаются нормальные уровни кортизола, а также имеется адекватная адаптация к стрессовым условиям [48, 53].
6. Неонатальный скрининг не предназначен для диагностики неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы, поскольку базальные сывороточные уровни 17-гидроксиprogестерона могут находиться в пределах нормальных показателей у пациентов с этой формой заболевания. Однако программы скрининга могут выявить и новорожденных с неклассической формой. При отсутствии симптомов заболевания и доказательстве уменьшения уровней 17-гидроксиprogестерона в течение первых месяцев жизни не нужны дальнейшие обследования, в том числе и молекулярно-генетические. При бессимптомном течении, терапия у таких детей не рекомендуется. Для подтверждения наличия неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы у ребенка необходимо длительное клиническое наблюдение и, при необходимости, дополнительное обследование [48, 53].
7. **Пороговые значения показателей 17-гидроксиprogестерона, согласно различным рекомендациям, могут отличаться. Нормальные значения показателей необходимо определить для каждой индивидуальной региональной программы, так как они зависят от специфики региона и методики проводимого лабораторного анализа [55].**

Наличие большого количества ложноположительных результатов влечет за собой расходы на дополнительные врачебные осмотры и лабораторные тесты второго уровня,

значительный психологический дискомфорт родителей в связи с перспективой наличия у их ребенка потенциально опасного для жизни хронического заболевания [55].

Положительная прогностическая ценность скрининга может быть увеличена с помощью изменения порогового уровня 17-гидроксипрогестерона и учета гестационного возраста младенцев (уровни 17-гидроксипрогестерона у новорожденных детей больше коррелируют с гестационным возрастом, чем с массой при рождении) [48, 53]. Тактика использования относительно высоких пороговых значений 17-гидроксипрогестерона может эффективно обнаруживать детей с тяжелой сольтеряющей формой заболевания, тех, кто имеет самые высокие уровни 17-ОНР, но может пропустить более 30 % случаев простых вирильных форм [48, 59]. Исключение ложноположительных результатов, связанных с гестационным возрастом младенцев, может быть осуществлено двумя способами: ограничение гестационного возраста при проведении неонатального скрининга и стратификация результатов скрининга с учетом гестационного возраста.

Положительная прогностическая ценность исследований также может быть увеличена на втором этапе скрининга (проведение повторного взятия и тестирования образца крови на фильтровальном тест-бланке) несколькими путями (хотя эти методы не получили еще широкого применения):

- анализом уровня стероидов с помощью жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии (LC-MS/MS);
- использованием методик удаления перекрестно реагирующих веществ (повышение уровня 17-гидроксипрогестерона может быть обусловлено перекрестной реакцией с сопряженными стероидными метаболитами);
- проведением жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии и измерением соотношения уровней стероидов (например, соотношение суммы уровней 17-гидроксипрогестерона и 21-деоксикортизола и уровня кортизола или суммы уровней 17-гидроксипрогестерона и андростендиона по отношению к уровню кортизола);
- применением молекулярно-генетического анализа для обнаружения мутации CYP21A2 в образцах ДНК, извлеченных из сухого пятна крови, используемого для гормонального скрининга [55].

Новорожденные с положительными результатами первичного скрининга должны в дальнейшем наблюдаться в соответствии с требованиями региональных протоколов [45, 55]:

При минимально повышенных уровнях 17-гидроксипрогестерона может проводиться второй этап лабораторного обследования с использованием того же образца крови, при умеренно повышенном уровне 17-гидроксипрогестерона проводится повторный забор крови на фильтровальный тест-бланк. В идеале инициация обследования ребенка должна быть начата не позднее 14 дня его жизни (для доношенного ребенка).

- Дети, имеющие более высокие значения, требуют определения содержания электролитов и концентрации 17-гидроксипрогестерона в сыворотке.
- Если выявляется повышенное содержание калия и снижение концентрации натрия или имеются клинические признаки ВДКН, то следует сразу же, совместно с детским эндокринологом, до получения подтверждающих лабораторных данных начинать лечение.
- Если клинических проявлений нет и начальные значения электролитов в норме, ребенок требует тщательного наблюдения до получения результатов гормонального обследования.
- Если концентрации 17-гидроксипрогестерона и других стероидных предшественников выходят за пределы нормативных показателей, ребенок требует дополнительного тестирования, объем которого определяется местными возможностями (проба со стимуляцией АКТГ/cosyntropin, генетическое тестирование).
 - Cosyntropin (косинтропин) — синтетический кортикотропный агент, включающий первые 24 аминокислотных остатка АКТГ человека. При

тестировании используются дозы 0,125–0,25 мг cosyntropin. Следует знать, что 17-гидроксипрогестерон может быть повышен при других ферментных дефектах, в частности дефиците 11-бета-гидроксилазы, дефиците 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы и дефиците P450-оксидоредуктазы. Поэтому необходимо при стимуляции измерять уровни не только 17-гидроксипрогестерона, но и кортизола, дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола, 17-гидроксипрегненолона, дегидроэпиандростерона, андростендиона.

- Если диагноз ВДНК вероятен (вирилизация у девочек, значительное повышение уровня 17-гидроксипрогестерона, по данным неонатального скрининга, и/или изменение уровня электролитов у детей обоих полов), лечение не должно откладываться до получения результатов дополнительного тестирования.
- Если у ребенка нет клинических проявлений электролитных расстройств, нет изменений уровней натрия и калия или они умеренные (например, сывороточный уровень натрия 130–135 ммоль/л, а калия — 5,5–6,5 ммоль/л), первоначальное лечение должно включать гидрокортизон orally в дозе 20 мг/м²/сут, разделенной на три равные части, и флудрокортизон в дозе 0,1 мг в сутки. Если в дальнейшем диагноз не будет подтвержден, прием препаратов может быть прекращен.
- При наличии манифестных проявлений заболевания необходимо начать внутривенное введение жидкости (стартово 0,9%-й раствор натрия хлорида) и введение высоких доз внутривенного гидрокортизона (50–100 мг/м² в день в несколько введений) с последующим переходом на оральный прием препарата, назначение более высоких доз флудрокортизона (0,1 мг дважды в день) и дотацию натрия хлорида (4–8 ммоль/кг в сутки).

В разных странах мира существуют различные алгоритмы скрининга. Как пример приведем алгоритм скрининга на адреногенитальный синдром и муковисцидоз, существующий в Украине.

Алгоритм проведения скрининга новорожденных в Украине (в соответствии с приказом МОЗ України от № 221 29.03.2012 «Тимчасовий порядок проведення скринінгу на адреногенітальний синдром та муковісцидоз і оцінки його результатів»)

Взятие образцов крови у новорожденных для скрининга осуществляется в роддоме или в отделениях патологии новорожденных на 3–5-е сутки после рождения. В случае если ребенка выписывают из роддома ранее вторых суток, взятие образца крови в указанный срок обеспечивается детской поликлиникой или центром первичной медицинской (медико-санитарной) помощи по месту фактического проживания ребенка.

Взятие образцов крови у новорожденных для скрининга осуществляется при наличии информированного согласия одного из родителей.

Используется фильтровальный тест-бланк для забора образцов крови новорожденных с обязательным заполнением на нем сведений о ребенке.

Взятие крови для исследования от больных и недоношенных детей проводится на 7–8-е сутки жизни.

Двукратное взятие образца крови проводится:

- у недоношенных детей — повторное исследование при достижении 36 недель гестационного возраста;
- у больных детей, длительно находящихся на стационарном лечении, — в возрасте 1 месяц.

Взятие образцов крови для скрининга у детей, рожденных вне родильного стационара, проводится на 3–5-й день после рождения.

Фильтровальный тест-бланк для забора образцов крови новорожденных должен быть отправлен роддомом, отделением патологии новорожденных или детской поликлиникой или центром первичной медицинской (медико-санитарной) помощи по месту фактического проживания ребенка в медико-генетический центр, который

осуществляет лабораторное исследование образцов крови этого региона, не позднее 48 часов после забора крови.

В случае выписки или перевода новорожденного по медицинским показаниям в другое учреждение здравоохранения в выписке из карты развития новорожденного делается письменное уведомление о взятии образцов крови на исследование по программе скрининга с указанием перечня заболеваний, на которые проводится обследование.

Трактовка результатов лабораторных исследований при проведении скрининга на адреногенитальный синдром у доношенных новорожденных

Скрининг на адреногенитальный синдром основывается на определении уровня 17 α -гидроксипрогестерона (17-ОНП) в сухих пятнах крови флюорометрическим методом с помощью стандартного тест-набора.

Результат трактуется как скрининг-положительный, если при двукратном тестировании образца уровень 17-ОНП у доношенных новорожденных составляет ≥ 20 нг/мл.

В случае получения положительного результата скрининга медико-генетический центр в течение 24 часов с момента выявления такого результата информирует об этом педиатрическую службу по месту фактического проживания ребенка.

При уровне 17-ОНП ≥ 60 нг/мл заведующая детской поликлиники в течение 48 часов с момента получения уведомления о получении положительного результата скрининга обеспечивает немедленное направление ребенка на консультацию к детскому врачу-эндокринологу или госпитализацию в областную (городскую) детскую больницу для уточнения диагноза.

При уровне 17-ОНП от 20 до 60 нг/мл и отсутствии клинических проявлений адреногенитального синдрома заведующая детской поликлиникой в двухдневный срок с момента получения уведомления обеспечивает взятие у ребенка образцов сухих пятен крови и их направление в медико-генетический центр для повторного обследования (далее — ре-тест). Если до этого момента новорожденный не был выписан под наблюдение детской поликлиники по месту фактического проживания ребенка, то забор второго образца осуществляется в стационаре.

О полученном результате ре-теста медико-генетический центр информирует педиатрическую службу по месту фактического проживания ребенка.

Результаты первичного образца крови у новорожденных оптимально получать до 9–10-го дня жизни ребенка, результаты ре-теста — до 20–21-го дня.

Проведение ре-тестов и трактовка результатов при проведении скрининга новорожденных на адреногенитальный синдром

У доношенных новорожденных результат ре-теста трактуется как норма при уровне 17-ОНП < 20 нг/мл (назначают плановое наблюдение участковым врачом-педиатром (врачом общей практики — семейной медицины) по месту фактического проживания ребенка.

При уровне 17-ОНП ≥ 20 нг/мл ребенка в течение 48 часов с момента получения уведомления направляют на консультацию к детскому врачу-эндокринологу. Уточнение диагноза адреногенитальный синдром проводится на основании клинических симптомов и определения уровней калия, натрия, 17-ОНП в сыворотке крови. В случае подтверждения диагноза назначают соответствующее лечение.

При наличии клинических симптомов заболевания лечение назначают немедленно.

При уровне 17-ОНП ≥ 60 нг/мл ребенка срочно госпитализируют в отделение патологии новорожденных или отделение эндокринологии областной (городской) детской больницы с целью уточнения диагноза и дальнейшего лечения.

Трактовка результатов обследования при проведении скрининга на адреногенитальный синдром у недоношенных новорожденных

У недоношенных детей при заборе крови на 7–8-е сутки после рождения скрининговый результат трактуется как положительный при уровне 17-ОНП:

- в сроке 23–32 недели гестации ≥ 65 нг/мл;
- в сроке 33–36 недель гестации ≥ 40 нг/мл.

В случае получения положительного результата скрининга медико-генетический центр в течение 24 часов с момента получения такого результата информирует об этом педиатрическую службу по месту фактического проживания ребенка.

При отсутствии клинических проявлений заболевания медицинские работники учреждения здравоохранения обеспечивают в двухдневный срок с момента получения положительного результата скрининга повторное взятие сухих пятен крови ребенка и их направление в соответствующий медико-генетический центр для ре-теста.

При наличии клинических симптомов ребенку в учреждении здравоохранения определяют уровни калия, натрия, 17-ОНП в сыворотке крови. В случае подтверждения диагноза срочно назначают соответствующее лечение.

Прогноз [45, 48, 53, 57, 68, 69]

- При сольтеряющей форме дефицита 21-гидроксилазы летальность младенцев в популяциях, где не используется неонатальный скрининг, составляет 4–10 %.
- Недостаток дозы препаратов глюкокортикоидов при лечении приводит к надпочечниковой недостаточности и дальнейшей вирилизации при вирильных формах.
- Контроль адекватности дозирования глюкокортикоидов и минералокортикоидов:
 - Недостаточная доза глюкокортикоидов приведет к развитию симптомов надпочечниковой недостаточности (анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, астения) и прогрессирующей вирилизации и ускорению созревания скелета при вирилизующей форме.
 - Излишек дозы глюкокортикоидов приводит к задержке роста, ожирению, появлению стрий, артериальной гипертензии, гипергликемии, остеопении, катаракте. Избыточное введение минералокортикоидов приводит к развитию гипертонии и гипокалиемии.
- Низкий рост является частым осложнением вирильной формы врожденной гиперплазии коры надпочечников. Данные наблюдений свидетельствуют о том, что пациенты, родившиеся с ВДКН примерно на 10 см ниже (окончательный рост на 1–2 стандартных отклонения ниже предполагаемого генетического потенциала). Это является результатом воздействия чрезмерной концентрации андрогенов надпочечников, вызывающих преждевременное половое созревание, быстрое закрытие эпифизарных зон роста и созревание скелета. Экспериментальное лечение гормоном роста и аналогами лютеинизирующего рилизинг-гормона обеспечивает средний прирост высоты на 7,3 см.
- У некоторых больных развивается преждевременное половое созревание, возможно, вторичное по отношению к опережающему росту и созреванию скелета при андрогенном воздействии.
- Снижение уровня рождаемости (фертильности) у женщин и мужчин. Причины этого многофакторны. Биологические причины для женщин включают: нарушение анатомии половых органов (вагинальный стеноз), измененное содержание андрогенов надпочечников, высокую распространенность синдрома поликистозных яичников, нарушение процесса имплантации из-за повышенных концентраций прогестерона. У мужчин — гипогонадотропный гипогонадизм из-за недостаточного подавления функции надпочечников.
- О маскулинизации девочек, рожденных от матерей с ВГКН не сообщается, но это потенциально возможно.
- Имеются проблемы психологической адаптации и гендерной идентификации, связанные с аномальным строением половых органов.
- У пациентов мужского пола с нелеченной ВГКН в яичках в период полового созревания могут разрастаться остатки тканей надпочечников (половые железы и надпочечники происходят из одного эмбриологического зачатка). Это приводит к олигоспермии или азооспермии, а также может быть причиной ошибочного диагноза опухоли яичка.

- Когнитивные функции у пациентов с ВДКН, как правило, не изменены. Однако у женщин с вирильной формой ВДКН избыток мужских гормонов может оказать влияние на развитие психических функций. Эти пациентки идентифицируют себя как женщины, за немногими исключениями. Что касается сексуальной ориентации, частота гомосексуальности и бисексуальности варьирует (от 5 % до 37 %). Доказана связь воздействия андрогенов и гендерной игровой деятельности маленьких детей. Девочки, пренатально подверженные воздействию высоких концентраций андрогенов, чаще предпочитают «игрушки мальчиков».

Список литературы

1. Jobe A. H. Antenatal associations with lung maturation and infection // *J. Perinatol.* 2005. Vol. 25. P. 31–35.
2. McLean M., Smith R. Corticotropin-releasing hormone and human labor // *Propagation.* 2001. Vol. 121. P. 493–501.
3. Naeye R. L., Harcke H. T., Blanc W. A. Adrenal gland structure and development of hyaline membrane disease // *Pediatrics.* 1971. Vol. 47. P. 650–657.
4. Van Marter L. J., Dammann O., Allred E. N., et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in infants preterm // *J. Pediatr.* 2002. Vol. 140. P. 171–176.
5. Watterberg K. L., Scott S. M., Naeye R. L. Chorioamnionitis, which corresponds to-tisol and acute lung disease in very low birth weight // *Pediatrics.* 1997. Vol. 99. P. 6–13.
6. Thomas W., Speer C.P. Chorioamnionitis: Important Risk Factor or Innocent Bystander for Neonatal Outcome? // *Neonatology.* 2011. Vol. 99. P. 177–187
7. Watterberg K. L., Gerdes J. S., Cook K. L. Impaired glucocorticoid synthesis in premature infants developing chronic lung disease // *Pediatr Res.* 2001. Vol. 50. P. 190–195.
8. Fernandez E. F., Watterberg K. L. Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant // *Journal of Perinatology.* 2009. Vol. 29. P. 44–49.
9. Watterberg K.L, Gerdes J. S., Cole C. H. et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter study // *Pediatrics.* 2004. Vol. 114. P. 1649–1657.
10. Aucott S. W. et al. Do cortisol concentrations predict short-term outcomes in extremely low birth weight infants? // *Pediatrics.* 2008. Vol. 122, N 4. P. 775–781.
11. Иванов Д. О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорождённых: Автореф. дис... докт. мед. наук. СПб., 2002. 48 с.
12. Cronin L., Cook D. J., Carlet J. et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature // *Crit. Care. Med.* 1995. Vol. 23. P. 1430–1439.
13. Guinn D. A., Atkinson M. W., Sullivan L. et al. Single vs. weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth // *JAMA.* 2001. Vol. 286. P. 1581–1587.
14. Scott S. M., Watterberg K. L. Influence of gestational age, postnatal age and illness on plasma cortisol concentrations in preterm infants // *Pediatr Res.* 1995. Vol. 37. P. 112–116.
15. Watterberg K. L. Fruit adrenal development implications for lung development and postnatal illness // *NeoReviews.* 2006. Vol. 7, N 3. P. 135–142.
16. Coe C. L., Lubach G. R. Developmental effects of prenatal dexamethasone treatment in nonhuman primates // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005. Vol. 29. P. 227–235.
17. Shulman D. I., Palmert M. R., Kemp S. F. Adrenal Insufficiency: Still a Cause of Morbidity and Death in Childhood // *Pediatrics.* 2007. Vol. 119, N 2. P. e484–e494.
18. Als H., Lawhon G., Duffy F. H. et al. The individual development of care for very low birthweight premature infants. Medical and neurofunctional effects // *JAMA.* 1994. Vol. 272. P. 853–858.
19. Ng P. C., Lee C. H., Lam C. W. K. et al. Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2004. Vol. 89, N 2. P. 119–126.
20. Ng P. C. Is there a «normal» range of serum cortisol concentration for preterm infants? // *Pediatrics.* 2008. Vol. 122, N 4. P. 873–875.
21. Полин Р. А., Спитцер А. Р. М. Секреты неонатологии и перинатологии. М., 2011. 624 с.
22. Неонатология: Учебное пособие в 2 т. / Ред. Н. П. Шабалов. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 640 с.
23. Annane D., Bellissant E., Bollaert P. E. et al. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2004. Vol. 329. P. 480–488.
24. Prigent H., Maxime V., Annane D. Clinical review: corticotherapy in sepsis // *Crit. Care.* 2004. Vol. 8. P. 122–129.
25. Annane D., Sebille V., Troche G. et al. A 3 level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotrophin // *JAMA.* 2000. Vol. 283. P. 1038–1045.
26. Arafah B. M. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitation of current assessment methods // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 3725–3745.
27. Cooper M. S., Stewart P. M. Corticosteroid insufficiency in acutely III patients // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 727–734.

28. Donaldson A., Nicolini U., Symes E. K. et al. Changes in concentrations of cortisol, dehydroepiandrosterone sulphate and progesterone in fetal and maternal serum during pregnancy // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1991. Vol. 35. P. 447–451.
29. Ward R. M., Kimura R. E., Rich-Denson C. Addisonian crisis in extremely premature neonates // *Clin. Res.* 1991. Vol. 39. P. 11A.
30. Посібник з неонатології: Пер. з англ. / Ред. Джон П. Клоерті, Ерік К. Ейхенвальд, Енн Р. Старк. Шосте видання. К.: Фонд допомоги і розвитку дітям Чорнобілля; Вид-во «Фенікс», 2010. 856 с.
31. Arnold J. D., Bonacruz G., Leslie G. I. et al. Antenatal glucocorticoids modulate the amplitude of pulsatile cortisol secretion in premature neonates // *Pediatr. Res.* 1998. Vol. 44. P. 876–881.
32. Soliman A. T., Taman K. H., Rizk M. M. et al. Circulating adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol concentrations in normal, appropriate for gestational age newborns versus those with sepsis and respiratory distress: cortisol response to low-dose and standard-dose ACTH tests // *Metabolism*. 2004. Vol. 53. P. 209–214.
33. Tantavit P., Subramanian N., Garg M. et al. Low serum cortisol in term newborns with refractory hypotension // *J. Perinatol.* 1999. Vol. 19. P. 352–357.
34. Fernandez E. F., Montman R., Watterberg K. L. ACTH and cortisol response to critical illness in term and late preterm newborns // *J. Perinatol.* 2008. Vol. 28. P. 797–802.
35. Soni A., Pepper G. M., Wyrwinski P. M. et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome and relationship to peripheral cytokine levels // *Am. J. Med.* 1995. Vol. 98. P. 266–271.
36. Ng P. C., Lam C. W. K., Fok T. F. et al. Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2001. Vol. 84, N 2. P. 122–124.
37. Watterberg K. L., Shaffer M. L., Mishefske M. J. et al. Growth and neurodevelopmental outcomes after early low-dose hydrocortisone treatment in extremely low birth weight infants // *Pediatrics*. 2007. Vol. 120. P. 40–48.
38. Alatzoglou K., Dattani M. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period // *Early Human Dev.* 2009. Vol. 85. P. 705–712.
39. Dempsher D. Adrenal and pituitary insufficiency in infants // *NeoReviews*. 2008. Vol. 9. P. 72–77.
40. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: Учебн. Пособие / Под ред. Проф. Н. П. Шабалова. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 528 с.
41. Эндокринология (учебник) / Н. Лавин (ред.). М.: Практика, 1999.
42. Noble D. W. Dose Effects of Steroids on Survival in Sepsis // *Ann Intern Med.* 2004. Vol. 141. P. 891.
43. Функции надпочечников у плодов, новорожденных и грудных детей / Под ред. В. А. Таболина. М.: Медицина, 1975. 263 с.
44. Pang S., Shook M. K. Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia // *Curr. Opin. Pediatr.* 1997. Vol. 9. P. 419–423.
45. Wilson T. A. Congenital Adrenal Hyperplasia. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/919218/overview> (Дата доступа: 13.12.2012).
46. Prader A. Siebenman R. E. Nebenniereninsuffizienz bei kongenitaler Lipoidhyperplasie der Nebennieren // *Helv. Paediat. Acta.* 1957. Vol. 12, N 6. P. 569–595.
47. Pang S. Y., Wallace M. A., Hofman L. et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency // *Pediatrics* 1988. Vol. 81, N 6. P. 866–874.
48. White P. C. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009. Vol. 5, N 9. P. 490–8.
49. Кроненберг Г. М., Мелмед Ш., Полонски К. С., Ларсен П. Р. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. М., 2009. 208 с.
50. Debre R., Semelaigne G. Hypertrophie considerable des capsules surrenales chez un nourrisson mort a 10 mois sans avoir augment? // *Bull. Soc. Pediat. Paris*, 1925. Vol. 23. P. 270–271.
51. Пилипенко В. М. Уроджена дисфункція кори надниркових залоз // *Ендокринологія*. 2010. Т. 15, № 1. С. 140–159.
52. Al-Saedi S., Dean H., Dent W., Cronin C. Reference ranges for serum cortisol and 17 hydroxyprogesterone levels in preterm infants // *J. Pediatr.* 1995. Vol. 126. P. 985–987.
53. Antal Z., Zhou P. Congenital Adrenal Hyperplasia Diagnosis, assessment and management // *Pediatrics in Review*. 2009. Vol. 30 N 7. P. 49–57.
54. Auchus R. J., Miller W. L. Congenital adrenal hyperplasia — more dogma bites the dust // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97, N 3. P. 772–775.
55. Speiser P., Azziz R., Baskin L. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21 hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. P. 4133–4160.
56. Purandare A., Godil M. A., Prakash D. et al. Spontaneous adrenal hemorrhage associated with transient antiphospholipid antibody in a child // *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2001. Vol. 40, N 6. P. 47–50.
57. Finkelstein G. P., Chen W., Mehta S. P. et al. Comprehensive genetic analysis of 182 unrelated families with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. P. 161–172.
58. Witchel S. F. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 2012. Vol. 19, N 3. P. 151–158.

59. Votava F. et al. Estimation of the false negative rate in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia // *Eur. J. Endocrinol.* 2005. Vol. 152. P. 869–874.
60. 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, N 6. P. 564–570.
61. JOINT LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21 hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87, N 9. P. 4048–53.
62. Lin-Su K., Harbison M. D., Lekarev O. et al. Final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia treated with growth hormone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, N 6. P. 1710–1717.
63. Carlson A. D., Obeid J. S., Kanellopoulou N. et al. Congenital adrenal hyperplasia: update on prenatal diagnosis and treatment // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1999. Vol. 69, N 1–6. P. 19–29.
64. Hirvikoski T., Nordenstro A., Wedell A. et al. Prenatal Dexamethasone Treatment of Children at Risk for Congenital Adrenal Hyperplasia: The Swedish Experience and Standpoint // *J. Clin. Endocrin. Metab.* doi:10.1210/jc.2012–1222.
65. Meyer-Bahlburg H. F., Dolezal C., Haggerty R. et al. Cognitive Outcome of Offspring from Dexamethasone-Treated Pregnancies at Risk for Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21 Hydroxylase Deficiency // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 167. P. 103–110.
66. Janzen N., Riepe F. G., Peter M. et al. Neonatal screening: identification of children with 11 β -hydroxylase deficiency by second-tier testing // *Horm. Res. Paediatr.* 2012. Vol. 77, N 3. P. 195–199.
67. Rohrer T. R., Gassmann K. F., Pavel M. E. et al. Pitfall of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency // *Biol. Neonate.* 2003. Vol. 83. P. 65–68.
68. Garner P. R. Congenital adrenal hyperplasia in pregnancy // *Semin. Perinatol.* 1998. Vol. 22, N 6. P. 446–456.
69. Aycan Z., Akbuga S., Cetinkaya E., et al. Final height of patients with classical congenital adrenal hyperplasia // *Turk J Pediatr.* 2009. Vol. 51 (6). P. 539–544.