

## Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте

### Определение

**Врожденная дисфункция коры надпочечников** (адреногенитальный синдром, врожденная надпочечниковая гиперплазия) – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. На сегодняшний день известно 7 форм врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН):

- Дефект STAR
- Дефицит 20,22-десмолазы (11 $\alpha$ -гидроксилазы)
- Дефицит 17 $\alpha$ -гидроксилазы/17,20-лиазы
- Дефицит 3 $\beta$ -гидроксиesteroиддегидрогеназы
- Дефицит 21-гидроксилазы
- Дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы
- Дефицит оксидоредуктазы

### Эпидемиология

Самой частой формой ВДКН является дефицит 21-гидроксилазы, на который приходится более 90% всех пациентов с ВДКН. Частота данного заболевания в мировой популяции, рассчитанная по данным неонатального скрининга, составляет 1 случай на 14000 живых новорожденных. В России по данным скрининга частота составляет 1:9500. Учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования данной патологии, существуют популяции с более высокой частотой данной патологии, например некоторые этнические группы на Северном Кавказе, где распространены близкородственные браки. Распространенность неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы составляет 0,1-0,2% в мировой популяции, значительно чаще данная форма встречается среди евреев Ашкенази – 1-2%.

Второй по частоте формой ВДКН является дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы. В мировой популяции частота встречаемости данной формы ВДКН в 10 раз ниже, чем классических форм дефицита 21-гидроксилазы. Частота встречаемости дефицита 11 $\beta$ -гидроксилазы в России не изучена. Остальные формы ВДКН встречаются еще реже.

*Учитывая доминирующее преобладание дефицита 21-гидроксилазы, основная часть клинических рекомендаций относится к диагностике и лечению именно этой формы ВДКН.*

## Этиология

Причиной всех форм ВДКН являются мутации в генах, отвечающих за синтез ферментов стероидогенеза или коферментов стероидогенеза, а также в гене STAR, кодирующем белок, который участвует в транспорте холестерина внутрь митохондрий.

Ген, кодирующий стероид-21-гидроксилазу, (CYP21, CYP21B, CYP21A2) и гомологичный ему псевдоген (CYP21P, CYP21A, CYP21A1P) локализованы в HLA-комплексе между локусами HLA-B и HLA -DR на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3). Тандемная организация высокоомологичных генов предрасполагает к частым рекомбинациям между ними. Большинство описанных мутаций (около 90-95%), приводящих к 21-гидроксилазной недостаточности, являются результатом двух типов рекомбинаций между геном CYP21 и псевдогеном CYP21P. Первый механизм - неравный кроссинговер во время мейоза, приводящий к частичной делеции гена CYP21 и замещению большого фрагмента гена CYP21 аналогичным фрагментом псевдогена CYP21P. Второй механизм - т.н. генная конверсия, в результате которой переносятся очень маленькие фрагменты, включающие точечные мутации, обычно присутствующие в псевдогене CYP21P, в активный ген CYP21. На точечные мутации, большая часть которых образуется в результате микроконверсий, приходится около 75-80% повреждений гена CYP21. На большие генные перестройки (делеции и конверсии) приходится около 20-25% в большинстве популяций. Редкие мутации, не являющиеся результатом генных конверсии, обнаруживаются в 5-10% пораженных аллелей. Все вышеперечисленное осложняет генетическую диагностику дефицита 21-гидроксилазы.

Для дефицита 21-гидроксилазы существует четкая связь фенотипических проявлений с типом мутации. В таблице 1 представлены распространенность частых мутаций в Российской популяции и корреляция генотип-фенотип по данным ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ. При составных гетерозиготных мутациях клиническая картина определяется менее тяжелой мутацией.

Таблица 1. Соответствие генетического дефекта клинической картине дефицита 21-гидроксилазы

Мутация	Частота аллельного варианта	Клиническая форма
Del/large conversion		СТ
I2splice		СТ/ПВ
R356W		СТ/ПВ
Q318W		СТ
I172N		ПВ
V281L		НК
P30L		НК/ПВ

СТ – сольтеряющая форма, ПВ – простая вирильная форма, НК – неклассическая форма.

## Патогенез

При всех формах ВДКН отмечается дефицит кортизола, что по механизму отрицательной обратной связи приводит к повышению уровня АКТГ и гиперплазии надпочечников. В результате стимуляции надпочечников происходит избыточное накопление стероидов, предшествующих ферментативному блоку. Клиническая картина каждой формы ВДКН обусловлена дефицитом гормонов, синтез которых невозможен при данном ферментативном блоке и избытком накапливаемых предшественников.

## Клиническая картина

При всех формах ВДКН имеется **дефицит кортизола**, что проявляется склонностью к гипогликемическому синдрому, особенно в стрессовых ситуациях и у грудных детей. Специфическим симптомом дефицита кортизола являются гиперпигментации кожных покровов вследствие высокого уровня проопиомеланокортина и его дериватов. В крови определяется повышенный уровень АКТГ.

При некоторых формах ВДКН (липоидная гиперплазия надпочечников, дефицит 11 $\alpha$ -гидроксилазы, дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, дефицит 21-гидроксилазы) отмечается **дефицит минералокортикоидов**, проявляющийся сольтеряющим синдромом. Недостаток альдостерона вызывает снижение обратной реабсорбции натрия в почках, вследствие чего снижается ОЦК и артериальное давление. У детей отмечается неукротимая рвота, жидкий стул, боли в животе, падение АД. В крови определяется гиперкалиемия, гипонатриемия и повышение активности ренина плазмы.

При гипертонических формах ВДКН (дефицит 17 $\alpha$ -гидроксилазы, дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы) имеет место **избыток минералокортикоидов**. В клинической картине на первый план выходит артериальная гипертензия и симптомы гипокалиемии – мышечная слабость, полиурия, полидипсия. В крови определяется низкий уровень активности ренина плазмы, гипокалиемия и гипернатриемия.

При некоторых формах ВДКН отмечается **нарушения синтеза половых стероидов**, как в надпочечниках, так и в гонадах. В этом случае у пациентов с кариотипом 46 XY отмечается нарушение строения наружных половых органов. В дальнейшем у всех пациентов и с кариотипом 46XX и с кариотипом 46XY разовьется первичный гипергонадотропный гипогонадизм.

При тех формах ВДКН, когда **синтез половых стероидов не нарушен**, происходит обратная ситуация. При кариотипе 46XX у новорожденных определяется неправильное строение наружных половых органов, в дальнейшем нарастают симптомы гиперандрогении, которые проявляются у мальчиков симптомами ложного преждевременного полового развития, а у девочек прогрессируют симптомы вирилизации. Вследствие избыточного количества надпочечниковых андрогенов происходит ускорение костного возраста, что приводит к конечной низкорослости.

Клиническая картина всех форм ВДКН представлена в таблице 2.

Таблица 2. Клиническая и гормональная характеристика разных форм ВДКН

Форма ВДКН	ген	Минерал окортико иды	Половые стероиды	Клиническая картина			Гормональный маркер
					46XY Наружные гениталии Функция гонад	46XX Наружные гениталии Функция гонад	
Дефект StAR протеина (липоидная гиперплазия надпочечников)	<i>STAR</i> <a href="#">8p11.2</a>	↓	↓	Синдром потери соли	Женские гипогонадизм	N гипогонадизм	нет
Дефицит 20,22-десмолазы	<i>CYP11A1</i> <a href="#">15q23-q24</a>	↓	↓	Синдром потери соли	Женские гипогонадизм	N гипогонадизм	нет
Дефект CYP17	<i>CYP17</i> <a href="#">10q24.3</a>	↑	↓	Артериальная гипертензия	Промежуточные ближе к женским, гипогонадизм	N гипогонадизм	дезоксикортикостерон, кортикостерон.
Дефект 3βГСД	<i>HSD3B2</i> <a href="#">1p13.1</a>	↓	↓	Синдром потери соли	Промежуточные с андрогенизацией в пубертате	Промежуточные ближе к женским	Δ5-стероиды: прегненолон, 17ОН- прегненолн, ДНЕА.
Дефицит 21-гидроксилазы	<i>CYP21</i> <a href="#">6p21.3</a>	↓/N	↑	Синдром потери соли/N	N	промежуточный	17ОНР
Дефицит 11β-гидроксилазы	<i>CYP11B1</i> <a href="#">8q21</a>	↑	↑	Артериальная гипертензия	N	промежуточный	11-ДОК 11- дезоксикортикостерон
Дефицит оксидоредуктазы	<i>POR</i> <a href="#">7q11.2</a>	N/↓	↓	N	промежуточный	промежуточный	17ОНР, прогестерон, 17ОНпрегненолон

## Диагностика

### *Неонатальный скрининг.*

**Рекомендации:** неонатальный скрининг эффективен для диагностики классических форм дефицита 21-гидроксилазы. На втором этапе скрининга (ретестирование) по возможности предпочтительно определение мультистероидного спектра методом тандемной масс-спектрометрии и расчетного показателя (17ОНР+21ДОК/кортизол) (1++).

Дефицит 21-гидроксилазы подходит для программы неонатального скрининга, поскольку является частым, потенциально летальным заболеванием, имеет четкий диагностический маркер и эффективное средство терапии. С 1977г сначала в штате Аляска США, а затем и в других регионах внедрен тотальный неонатальный скрининг на ВДКН. По данным литературы доказана эффективность скрининга. Неонатальная смертность от сольтеряющего криза без диагноза составляла от 4 до 10%, неправильное определение пола у девочек - до 10%. После внедрения скрининга мальчиков и девочек с ВДКН стало поровну, и частота заболевания повысилась.

В России неонатальный скрининг существует с середины 2006г, в результате чего частота встречаемости данного заболевания выросла более чем в 2 раза. Кроме того, сократился срок постановки диагноза и степень гипонатриемии, что по данным литературы улучшает в последующем обучаемость детей.

Процедура скрининга включает в себя забор крови у доношенных новорожденных на 4 сутки жизни, у недоношенных на 7-10 сутки и определение в образцах уровня 17ОНР с помощью специальных наборов для скрининга. Используются разные отсечки в зависимости от веса при рождении, которые определены для каждой лаборатории. Сведения о положительном результате скрининга сообщаются в поликлинику по месту жительства ребенка, после чего происходит повторный забор крови для ретестирования.

Согласно данным литературы для недоношенных новорожденных градация диагностического уровня 17ОНР более информативна, если происходит с учетом гестационного возраста, а не веса при рождении.

При существующем в России порядке скрининга положительная предсказательная ценность его составляет от 1 до 5%, т.е. среди всех положительных результатов только от 1 до 5 детей из 100 положительных образцов имеют диагноз, в остальных случаях – это ложноположительные результаты. Учитывая большие экономические и эмоциональные затраты в связи с большим количеством ложноположительных случаев было предложено проводить ретестирование с использованием тандемной масс-спектрометрии (ТМС). По результатам немецких авторов, использование ТМС и определение расчетного показателя (сумма 17ОН-прогестерона и 21-дезоксикортизола, деленная на кортизол) повышает положительную предсказательную ценность до 100%. Помимо выявления дефицита 21-гидроксилазы, ТМС позволяет диагностировать и редкие формы ВДКН.

Использование молекулярно-генетического анализа на втором этапе скрининга имеет свои положительные моменты, так как позволяет не только подтвердить диагноз, но и предсказать форму заболевания. В тоже время применение метода аллель-специфической ПЦР имеет свои ограничения: частые мутации выявляются в 85-90% случаев. Генетическое тестирование дороже, чем ТМС, занимает больше времени и не позволяет диагностировать редкие формы ВДКН.

#### *Диагностика дефицита 21-гидроксилазы вне процедуры скрининга.*

**Рекомендации:** гормональным маркером дефицита 21-гидроксилазы является уровень 17ОНР определенный в утренней крови (1++)

Гормональным маркером дефицита минералокортикоидов при сольтеряющей форме является повышение активности ренина плазмы (1++)

«Золотым стандартом» в диагностике неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы и дифференциальной диагностике редких форм ВДКН является проба с синактеном с определением широкого спектра стероидов (1++).

Генетическое тестирование применяется как второй этап в сомнительных случаях и в качестве семейного генетического консультирования (2+).

Показания для определения уровня 17ОНР у детей с целью диагностики дефицита 21-гидроксилазы:

- Неправильное строение наружных половых органов при кариотипе 46XX;
- Повторные срыгивания, потеря веса, признаки эксикоза у грудных детей при наличии гиперкалиемии в сочетании с гипонатриемией;
- Ускорение роста, костного возраста и преждевременное адренархе;
- Симптомы гиперандрогении у девочек-подростков.

При классических формах ВДКН уровень 17ОНР в десятки раз превышает нормативные показатели. При неклассических формах и в сомнительных случаях необходимо проведение пробы с синактеном (синтетическим аналогом АКТГ).

Протокол пробы с синактеном: исходно берется кровь для определения 17ОНР, и кортизола, после чего в/в вводится 250 мкг тетракозактида (синтетический аналог АКТГ) в 5 мл физиологического раствора, продолжительность инфузии составляет 2 мин. Затем через 30 и 60 мин берут кровь для повторного определения 17ОНР и кортизола.

В норме уровень кортизола на стимуляции превышает 500 нмоль/л при этом уровень 17ОНР не должен превышать 36 нмоль/л. При дефиците 21-гидроксилазы уровень 17ОНР превышает 45 нмоль/л, диапазон от 36 до 45 нмоль/л является «серой зоной» и требует дальнейшей подтверждающей диагностики.

При отсутствии препаратов АКТГ короткого действия возможно проведение аналогичной пробы с препаратом АКТГ пролонгированного действия (Синактен-депо). После в/м

введения 1мл Синактена (1 мг) кровь для определения 17ОНР и кортизола берется через 10-12 и 24 часа. Результаты оцениваются аналогично тесту с АКТГ короткого действия.

На фоне стимуляции целесообразно проводить определение других стероидов для исключения редких форм ВДКН. Максимальную информацию дает определение мультистероидного профиля с помощью ТМС.

При сомнительных результатах пробы с синактеном проводится генетическая диагностика. Первым этапом осуществляется поиск частых мутаций в гене *CYP21*. Выявление двух мутаций позволяет поставить диагноз. При обнаружении одной мутации проводится полное секвенирование гена *CYP21*.

При подозрении на сольтеряющий синдром показано исследование электролитов крови и определения активности ренина плазмы. Гиперкалиемия, гипонатриемия и повышение активности ренина свидетельствуют в пользу дефицита минералокортикоидов.

Гормональные маркеры редких форм ВДКН представлены в таблице 2.

### Лечение

**Рекомендации:** препаратом выбора для лечения детей с ВДКН является таблетированный гидрокортизон (1+++)

Применение сиропа гидрокортизона и пролонгированных форм глюкокортикоидов не показано у детей в период активного роста (1++)

Всем детям с сольтеряющей формой ВДКН показано назначение флюдрокортизона, детям грудного возраста показано дополнительное введение в пищевой рацион поваренной соли (1++)

Основным принципом в терапии всех форм ВДКН является назначение глюкокортикоидов, которые позволяют заместить дефицит кортизола, тем самым подавить избыточную секрецию АКТГ. В результате чего снижается продукция надпочечниками тех стероидов, которые синтезируются в избытке при конкретном ферментативном блоке. Существуют различные медикаментозные препараты, обладающие глюкокортикоидной активностью: преднизолон, кортизон, дексаметазон. Пролонгированные синтетические глюкокортикоидные препараты (преднизолон, дексаметазон) оказывают негативное влияние на процессы роста. Для детей с открытыми зонами роста, особенно младшего возраста, наиболее оптимальными препаратами следует считать таблетированные аналоги гидрокортизона. Первоначальная суточная доза гидрокортизона, необходимая для подавления АКТГ у детей первого года жизни, может достигать  $20\text{мг}/\text{м}^2$ . В среднем суточная доза гидрокортизона у детей старше года должна составлять  $10\text{-}15\text{мг}/\text{м}^2$ . Препарат дается три раза в день в равных дозах (в 7.00-15.00-22.00).

При сольтеряющей форме ВДКН необходимо проводить терапию препаратом минералокортикоидов – флудрокортизоном, который назначается в дозе 0,05-0,15мг в сутки 1-2 раза в день. У детей грудного возраста потребность в минералокортикоидах

выше и может достигать 0,3 мг в сутки, которые можно разделить на 3 приема. У детей без клинических проявлений сольтеряющего синдрома может отмечаться субклинический дефицит минералокортикоидов, критерием которого является повышенный уровень ренина. В таких случаях тоже показано назначение терапии флудрокортизоном.

*Ведение пациентов с ВДКН, выявленных по результатам неонатального скрининга.*

#### **Рекомендации:**

При положительных результатах неонатального скрининга на ВДКН ребенок должен быть осмотрен эндокринологом. Эндокринолог проводит анализ клинической картины:

- Неправильное строение наружных гениталий
- Гиперпигментации или гипогликемии в анамнезе
- Признаки сольтеряющего синдрома (частые срыгивания плохой набор веса, признаки эксикоза).

При наличии клинических признаков показана госпитализация в отделение эндокринологии с опытом ведения новорожденных с ВДКН. В стационаре ребенку определяют уровень 17ОНР в сыворотке крови и электролиты крови. При наличии электролитных изменений начинают парентеральное введение глюкокортикоидов из расчета 100 мг/м<sup>2</sup>/сут и, при необходимости, инфузионную терапию физиологическим раствором. При отсутствии электролитных изменений показано назначение таблетированного гидрокортизона в стартовой дозе 15-20 мг/м<sup>2</sup>/сут и флудрокортизона 0,05-0,1 мг/сут.

При отсутствии клинических признаков дефицита 21-гидроксилазы целесообразно исследование уровня 17ОНР в сыворотке крови. При повышении 17ОНР более 100 нмоль/л ставится диагноз дефицита 21-гидроксилазы и начинается терапия пероральным гидрокортизоном. В случае повышения 17ОНР менее 100 нмоль/л требуется уточняющая диагностика с использованием ТМС и/или пробы с синактеном и/или генетического тестирования.

*Ведение пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы.*

**Рекомендации:** целью терапии ВДКН является подбор минимально-эффективной дозы глюкокортикоидов (1+).

Протокол наблюдения за детьми первого года жизни:

Кратность наблюдения 1 раз/1-3 мес

- Электролиты крови
- динамика веса и уровень АД
- 17ОНР

Протокол наблюдения за детьми допубертатного возраста:



Кратность наблюдения 1 раз в 6 мес

- Скорость роста, динамика веса, АД, оценка стадии полового развития по Таннер
- Костный возраст (1 раз в год)
- 17ОНР, тестостерон, АРП
- УЗИ надпочечников и яичек (при длительной декомпенсации)

Протокол наблюдения за подростками.

Кратность наблюдения 1 раз в 3-6 мес

- Скорость роста, динамика веса, АД
- Оценка динамики полового развития
- Костный возраст 1 раз в год
- 17ОНР, тестостерон (для девочек), АРП
- УЗИ органов малого таза
- УЗИ надпочечников и яичек (при длительной декомпенсации)

Ведение пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы требует постоянного поддержания равновесия между избытком глюкокортикоидов, приводящим к развитию медикаментозного синдрома Кушинга с подавлением роста, избытком веса, повышением АД и недостатком глюкокортикоидов, приводящим к развитию гиперандрогении с ускорением роста и костного возраста и проявлением симптомов вирилизации. Цель адекватного лечения – это подбор минимально эффективной дозы гидрокортизона.

Дети первого года жизни должны наблюдаться с периодичностью 1 раз в 1-3 мес. Критерием адекватности заместительной терапии у грудных детей в первую очередь является весовая кривая. Удовлетворительный набор веса, отсутствие срыгиваний свидетельствуют об эффективном лечении. У грудных детей ежемесячно определяют электролиты крови, по которым подбирается доза кортинеффа. Для активности ренина плазмы не существует четких критериев у детей до 1 года, поэтому данный показатель сложно использовать для оценки адекватной заместительной терапии минералокортикоидами. Уровень 17ОНР определяют каждые 3 месяца для подбора дозы кортефа. Следует отметить, что недостаточное подавление гиперандрогении на первом году жизни не приводит к существенной прогрессии костного возраста, тогда как передозировка глюкокортикоидов в этот период оказывает негативное влияние на конечный рост пациентов.

Дети старше года должны быть осмотрены эндокринологом 1 раз в 3-6 мес. Для этой возрастной категории детей среди критериев адекватности терапии на первый план выходят кривая роста и динамика прогрессии костного возраста. Снижение скорости роста свидетельствует в пользу передозировки глюкокортикоидов. Увеличение скорости роста по сравнению с возрастными нормами и ускорение костного возраста более чем на 1 год за 1 год говорят о недостаточной дозе глюкокортикоидных препаратов. Целевым уровнем 17ОНР является верхняя граница нормы или несколько выше. У допубертатных детей и девочек-подростков информативным может быть определение уровня

тестостерона, который отражает длительность существующей гиперандрогении. Небольшое повышение уровня 17ОНР при нормальных показателях тестостерона не требует повышения дозы гидрокортизона.

Особого внимания требуют подростки с ВДКН, поскольку в этот возрастной период определяется потенциальная фертильность пациентов и реализуется ростовой потенциал. Передозировка глюкокортикоидных препаратов в данной возрастной группе приводит к конечной низкорослости пациентов. В связи с пубертатными особенностями метаболизма кортизола в подростковом периоде очень сложно добиться адекватного подавления гиперандрогении не вызывая при этом симптомов передозировки. Поэтому кратность наблюдения за подростками с ВДКН должна составлять 3 месяца. В данной возрастной группе возможен переход на пролонгированные препараты глюкокортикоидов (преднизолон, дексаметазон). Критериями адекватности терапии служат динамика роста и веса, а также скорость прогрессии полового развития. Как гиперандрогения, так и ятрогенный гиперкортицизм приводят к задержке полового развития.

В случае длительной декомпенсации заболевания необходимо применение дополнительных методов обследования. Для исключения развития вторичных аденом проводится УЗИ надпочечников. У мальчиков дополнительно проводится УЗИ яичек с целью выявления гиперплазии эктопированной надпочечниковой ткани в яичках. Наличие вторичных аденом в надпочечниках или объемных образований в яичках требуют ужесточения контроля гиперандрогении. В таких случаях или повышается доза гидрокортизона или пациент переводится с терапии гидрокортизоном на пролонгированные препараты глюкокортикоидов.

Периоды длительной передозировки глюкокортикоидных препаратов могут вызывать осложнения, к которым относятся ожирение, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. В детском и подростковом возрасте данные осложнения не требуют дополнительных методов обследования, а в лечении, помимо коррекции глюкокортикоидной терапии, применяется диетотерапия и физические нагрузки.

Во все возрастные периоды, кроме грудного возраста, для коррекции минералокортикоидной терапии используется уровень активности ренина плазмы, который необходимо поддерживать на верхней границе нормы. Длительная передозировка минералокортикоидных препаратов приводит к стойкой артериальной гипертензии и снижению уровня ренина. В таких случаях снижение дозы кортинеффа нужно проводить под контролем активности ренина плазмы, т.к. нормализация артериального давления может происходить медленно и даже потребовать временного назначения гипотензивной терапии (используются блокаторы кальциевых каналов).

Повышение активности ренина плазмы даже при отсутствии электролитных изменений диктует необходимость увеличения дозы минералокортикоидов.

[Лечение острых состояний](#)

**Рекомендации:** увеличение дозы глюкокортикоидов необходимо у детей с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы при присоединении интеркуррентных заболеваний с гипертермией выше 38°, при гастроэнтеритах с обезвоживанием, при хирургическом лечении и при серьезных травмах (1++)

Повышения дозы глюкокортикоидов не требуется в случае психоэмоциональных и физических нагрузок (1+)

Дети с классическими формами ВДКН должны иметь при себе информацию о своем заболевании и получаемой терапии (2+)

Дети с дефицитом 21-гидроксилазы имеют хроническую надпочечниковую недостаточность, следовательно, не могут ответить на стресс адекватным выбросом глюкокортикоидов. Это диктует необходимость повышения дозы глюкокортикоидов в таких случаях, как оперативное лечение, лихорадка, обезвоживание или тяжелая травма. При интеркуррентных заболеваниях доза увеличивается в 2-3 раза. При развитии адреналового криза требуется парентеральное введение глюкокортикоидов.

Ниже представлена схема ведения пациентов с адреналовым кризом

- Гидрокортизон 25 – 50 мг в/м  
(самостоятельно, до госпитализации)
- Госпитализация:
- Гидрокортизон (гидрокортизон суспензия, солу-кортеф) 100 мг/м(2) - болюс
  - NaCl 0,9% + глюкоза 5-10% 450-500 мл/м(2) – 1 час, затем 2-3 л/м(2)/сут
  - Гидрокортизон 100 - 200 мг/м(2)/сут, в/в капельно – 1-2 сутки
  - Контроль калия, натрия, глюкозы, АД, ЧСС – каждые 2 часа
  - Нормализация состояния, калия, натрия – переход на в/м введение гидрокортизона с постепенным снижением и переходом на пероральные препараты
  - Кортинефф назначают при дозе гидрокортизона < 50 мг/сут

Хирургическое лечение

**Рекомендации:** вне зависимости от строения наружных половых органов при дефиците 21-гидроксилазы дети с кариотипом 46XX воспитываются в женском поле (2+).

Феминизирующая пластика проводится на первом году жизни в специализированных стационарах, имеющих опыт проведения данного лечения и специализированную команду хирургов, анестезиологов и эндокринологов (2++).

В настоящее время для девочек с низкой степенью вирилизации (до 3 степени по классификации Прадер при низкой подсфинктерной форме уrogenитального синуса)

рекомендуется проведение одноэтапной пластики, включающей клиторопластику с сохранением сосудисто-нервного пучка и интроитопластику. Для девочек с высокой формой уrogenитального синуса сроки и объем хирургического вмешательства до настоящего момента дискутируются. Проведение одноэтапного лечения в младенческом возрасте имеет свои преимущества (одноэтапность лечения, возможность использования препуциальной ткани для интроитопластики) и недостатки (формирование рубцового стеноза влагалища, требующего бужирования или повторной операции). При двухэтапном лечении первый этап, включающий клиторопластику и при необходимости рассечение уrogenитального синуса, выполняется на первом году жизни, а второй этап – интроитопластика - выполняется после достижения хорошей эстрогенизации гениталий. Требуются дальнейшие исследования с оценкой косметического результата и функциональной составляющих во взрослом возрасте.

#### *Дополнительные методы лечения*

**Рекомендации:** адrenaлэктомия может быть предложена в редких случаях у пациенток с неконтролируемой гиперандрогенией и/или бесплодием при условии достаточной комплаентности (2+).

Дополнительные методы лечения, такие как препараты гормона роста, пролонгированные аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона и антиандрогенные препараты, должны рассматриваться как экспериментальные и проводиться в рамках клинических исследований в специализированных центрах с разрешения этического комитета (2+)

- Пролонгированные аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона могут быть назначены в случае преждевременного гонадотропинзависимого полового развития при неудовлетворительном ростовом прогнозе (SDS предполагаемого конечного роста < 2,25);
- Препараты гормона роста могут быть назначены в случае неудовлетворительного ростового прогноза (SDS предполагаемого конечного роста < 2,25);
- Антиандрогенные препараты могут быть назначены девочкам при неудовлетворительной компенсации в пубертатный период для снижения дозы глюкокортикоидов.

Одним из осложнений длительной декомпенсации ВДКН является прогрессия костного возраста. При достижении пубертатных показателей костного возраста у детей может развиваться гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие. Для подтверждения преждевременной активации системы гипоталамус-гипофиз-гонады проводится проба с аналогами люлиберина. В случае неудовлетворительного ростового прогноза (SDS конечного прогнозируемого роста менее 2,25) можно рассмотреть вопрос о назначении пациентам пролонгированных аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (Диферелин, Люкрин, Декапептил-депо) по стандартной схеме: 3,75мг в/м 1 раз в 28 дней.

## Пренатальная диагностика и пренатальная терапия

**Рекомендации:** пренатальная диагностика не является обязательной, проводится только по желанию родителей в семьях, имеющих больного ребенка, и только при условии, что родители будут прерывать беременность больным плодом (2++).

Пренатальная терапия должна рассматриваться как экспериментальная в рамках клинических исследований в специализированных центрах, имеющих соответствующий протокол исследования и разрешение этического комитета (2++)

Для проведения пренатальной диагностики необходимо знать генотип обоих родителей. Диагностика проводится на 9-10 неделях гестации путем получения ДНК из ворсин хориона и определения наличия мутаций в гене, ответственном за развитие данной формы ВДКН.

Пренатальная терапия проводится с целью избежать или снизить степень вирилизации наружных гениталий у плода с дефицитом 21-гидроксилазы женского пола. Данная терапия проводится дексаметазоном, который не инактивируется плацентарной 11 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназой и проникает к плоду. Поскольку терапия должна начинаться с момента установления беременности, когда уровень кортизола у плода очень низкий, то в определенные периоды уровень глюкокортикоидов будет значительно превышать физиологический. Пренатальная терапия не позволяет избежать в дальнейшем пожизненной терапии и не является профилактикой сольтеряющих состояний в послеродовом периоде. Терапия показана только плодам женского пола с дефицитом 21-гидроксилазы. Дефицит 21-гидроксилазы является аутосомно-рецессивным заболеванием, и в семье, имеющей больного ребенка, вероятность беременности больной девочкой составляет 12,5%. Поскольку пренатальная диагностика возможна только на 10 неделе беременности, то в 87,5% случаев плод будет получать высокие дозы глюкокортикоидов напрасно с 4-6 до 10 недели гестации. Известны отрицательные воздействия дексаметазона на мать во время беременности: патологический набор веса, нарушения углеводного обмена и риск развития артериальной гипертензии. Не до конца изучены возможные эффекты воздействия высоких доз дексаметазона на плод на ранних сроках гестации. Вследствие всего вышеизложенного пренатальная терапия не может быть рекомендована в клиническую практику. Требуются дальнейшие исследования.

Для ВДКН возможно проведение предимплантационной диагностики. Предимплантационная диагностика возможна только при применении вспомогательных репродуктивных технологий, а именно экстракорпорального оплодотворения с интраплазматической инъекцией сперматозоидов. На 3 сутки (стадия 6-8 бластомеров) происходит забор одного бластомера для генетического анализа. По результатам генетического тестирования, которое должно быть проведено максимум за 2 суток, выбираются «эмбрионы», которые рекомендуются для переноса в матку. Возможность диагностики ещё до наступления беременности является главным преимуществом предимплантационной диагностики. Такая диагностика минимизирует риск того, что

придется прервать развитие плода по генетическим причинам. Недостатками предимплантационной диагностики являются необходимость прохождения лечебного цикла ЭКО, достаточно высокая стоимость. Риск повреждения эмбриона при проведении предимплантационной диагностики составляет менее 1%, но ошибки в диагностике достигают 10%. Это обусловлено очень малым количеством генетического материала и сжатыми сроками для генетического анализа.