

**Федеральные клинические рекомендации
(проект):**

**Диагностика и лечебно-
профилактические мероприятия
при врожденной дисфункции коры
надпочечников у пациентов во
взрослом возрасте.**

Москва, 2016 г.

РАБОЧАЯ ГРУППА:

РУКОВОДИТЕЛИ:

Дедов И.И., профессор, академик РАН, Москва

Мельниченко Г.А., профессор, академик РАН, Москва

АВТОРЫ ТЕКСТА:

Молашенко Н.В., к.м.н., Москва

Трошина Е.А., д.м.н., профессор, Москва

Сазонова А.И., к.м.н., Москва

Ужегова Ж.А., врач, Москва

ЭКСПЕРТЫ, ПРИНИМАВШИЕ УЧАСТИЕ В ОБСУЖДЕНИИ И ОДОБРЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ:

Андреева Е.Н., д.м.н., профессор, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор, Москва

Бирюкова Е.В., д.м.н., профессор, Москва

Калинченко Н.Ю., к.м.н., Москва

Карева М.А., к.м.н., Москва

Киселёва Т.П., д.м.н., профессор, Екатеринбург

Панченкова Л.А., д.м.н., профессор, Москва

Романцова Т.И., д.м.н., профессор, Москва

Сергеева-Кондраченко М.Ю., д.м.н., профессор, Пенза

Соснова Е.А., д.м.н., профессор, Москва

Суплотова Л.А., д.м.н. профессор, Тюмень

Уварова Е.В., д.м.н. профессор, Москва

Халимов Ю.Ш., д.м.н., профессор, Санкт-Петербург

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Фадеев В.В., д.м.н., профессор, Москва

Гринева Е.Н., профессор, д.м.н., Санкт-Петербург

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

17ОНР	17-гидроксипрогестерон
HLA-комплекс	Human Leucocyte Antigens (система генов тканевой совместимости человека)
TART	Testicular Adrenal Rest Tumors (образования в яичках из остаточной надпочечниковой ткани)
АГ	Артериальная гипертензия
АКТГ	Адренокортикотропный гормон
АРП	Активность ренина плазмы
ВДКН	Врожденная дисфункция коры надпочечников
ГК	Глюкокортикоиды
ГФ ВДКН	Гипертоническая форма ВДКН
ДОК	Дезоксикортикостерон
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИМТ	Индекс массы тела
КОК	Комбинированные оральные контрацептивы
ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
МК	Минералокортикоиды
нВДКН	Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников
НПО	Наружные половые органы
НТГ	Нарушение толерантности к глюкозе
ОГТТ	Оральный глюкозотолерантный тест
ОХС	Общий холестерин
СД	Сахарный диабет

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронной базе данных

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в библиотеку Cochrane, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с уровнями доказательности и классами рекомендаций (прилагаются).

Уровни доказательности (УД) и классы рекомендации (КР)

Уровень	Источник доказательств		
I (1)	<p>Проспективные рандомизированные контролируемые исследования.</p> <p>Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных.</p> <p>Крупные мета-анализы.</p> <p>Как минимум, одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование.</p> <p>Репрезентативная выборка пациентов.</p>		
II (2)	<p>Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных.</p> <p>Несколько исследований с небольшим количеством пациентов.</p> <p>Хорошо организованное проспективное исследование когорты.</p> <p>Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне.</p> <p>Результаты непрезентативны в отношении целевой популяции.</p> <p>Хорошо организованные исследования «случай-контроль».</p>		
III (3)	<p>Нерандомизированные контролируемые исследования.</p> <p>Исследования с недостаточным контролем.</p> <p>Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками.</p> <p>Ретроспективные или наблюдательные исследования.</p> <p>Серия клинических наблюдений.</p> <p>Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию.</p>		
IV (4)	<p>Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные.</p>		
Класс	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center; border: none;">Описание</td> <td style="text-align: center; border: none;">Расшифровка</td> </tr> </table>	Описание	Расшифровка
Описание	Расшифровка		

A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском).	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией.
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском).	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений.
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии <i>или</i> нет возражений против продолжения данного метода/терапии. Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов.
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, <i>либо</i> убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой.	Не рекомендовано.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов
- 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 её валидности.

Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из неё 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 (материалов), используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

Были использованы материалы консенсусной группы по ВДКН: «Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте», 2014 г.; диссертационная работа Сазоновой А.И. «Соматический статус и метаболический нарушения у взрослых пациентов с различными формами ВДКН», 2013 г; Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, September 2010, Vol. 95(9):4133–4160; систематические обзоры, мета-анализы и оригинальные статьи.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

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

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

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

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.

Консультации и экспертная оценка:

Проект клинических рекомендаций выносился на обсуждение среди специалистов профессорско-преподавательского состава, организаторов здравоохранения в области эндокринологии и практических специалистов в форме заочного обсуждения, а также обсуждался в рамках экспертных советов Российской Ассоциации Эндокринологов, состоящих из ведущих специалистов регионов Российской Федерации.

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:

Класс рекомендаций (A-D), уровни доказательств (I, II, III, IV) и индикаторы доброкачественной практики приводятся при изложении текста рекомендаций.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников. В настоящее время описано 7 форм ВДКН:

- липоидная гиперплазия коры надпочечников (дефицит StAR-протерина)
- дефицит 20,22-десмолазы
- дефицит 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы
- дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы
- дефицит 21-гидроксилазы
- дефицит 11 β -гидроксилазы
- дефицит оксидоредуктазы

Наиболее частая форма ВДКН, встречающаяся более чем в 90% случаев, обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы. В свою очередь, ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы подразделяется на неклассическую и классические (вирильная и сольтеряющая) формы.

Распространенность классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет от 1:10000 до 1:20000 новорожденных в мире. По данным неонатального скрининга в РФ распространенность составляет 1:9500. Неклассическая форма ВДКН встречается чаще – 0,1-0,2%, а в некоторых изолированных этнических группах, характеризующихся высоким процентом близкородственных браков (например, евреи Ашкенази), распространенность может достигать до 1-2% [3].

На втором месте находится гипертоническая форма ВДКН (ГФ ВДКН) — дефицит 11 β -гидроксилазы, которая встречается по данным литературы примерно у 1 на 100000 новорожденных, а среди евреев Марокко - 1 на 5000-7000 новорожденных. В России распространенность ГФ ВДКН не изучена.

Остальные формы описаны лишь в виде отдельных клинических наблюдений и не подлежат систематизации для выработки клинических рекомендаций.

ЭТИОЛОГИЯ

Причиной развития любой формы ВДКН являются мутации генов, отвечающих за синтез ферментов или транспортных белков, участвующих в биосинтезе кортизола.

ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы обусловлена мутацией в гене *CYP21* (*CYP21A2*, *CYP21B*), находящемся в HLA-комплексе на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3). Большинство (75-80%) мутаций приходится на точечные микроконверсии между геном *CYP21* и гомологичным ему псевдогеном *CYP21P* (*CYP21A1P*, *CYP21A*), всего 20-25% приходится на крупные мутации – делеции и конверсии, приводящие к более тяжелым формам ВДКН. Кроме того, существуют более редкие спорадические мутации.

В большинстве случаев дефицита 21 гидроксилазы отмечается наличие фенотип-генотипической корреляции. Так мутации, сопровождающиеся сохранением более 5% активности фермента, приводят к неклассической форме заболевания; крупные делеции и сплайсинг-мутации, при которых активность фермента снижена до 0-2% - к классическим

формам. Однако необходимо помнить, что одни и те же мутации могут приводить к разным фенотипическим проявлениям (Табл. 1).

Таблица 1. Фенотипическая корреляция наиболее частых мутаций гена *CYP21* при различных формах ВДКН.

Сольтеряющая форма	Вирильная форма	Неклассическая форма
- <i>E3del</i>	- <i>P453S</i>	- <i>V281L</i>
- <i>I2spl</i>	- <i>P30L</i>	- <i>P30L</i>
- <i>I172N</i>	- <i>I172N</i>	- <i>P453S</i>
- <i>R356W</i>		- <i>P105L</i>
- <i>Q318X</i>		- <i>R339H</i>
- Кластер <i>E6</i>		- <i>V304M</i>
- <i>V237E</i>		- <i>G375S</i>

В случае компаунд-гетерозиготных мутаций клиническая картина определяется более «легкой» мутацией. В отличие от детского возраста, у взрослых несколько более высока чувствительность минералокортикоидных рецепторов, поэтому те мутации, что в детстве чаще давали клиническую картину, характерную для сольтеряющей формы, у взрослых клинически могут проявляться в виде простой вирильной формы (Табл 2).

Таблица 2. Фенотипические проявления различных генотипов у взрослых пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы в РФ [4].

Мутация	Клинические признаки заболевания (%)
<i>I2spl/I2spl</i>	Сольтеряющая 85% Вирильная 15%
<i>I172N/I172N</i>	Сольтеряющая 21% Вирильная 78%
<i>E3del/E3del</i>	Сольтеряющая 100%
<i>R356W/R356</i>	Сольтеряющая 100%
<i>Q318X/Q318X</i>	Сольтеряющая 100%
<i>I2spl/I172N</i>	Сольтеряющая 100%
<i>I2spl/P30L</i>	Вирильная 100%
<i>I2spl/V281L</i>	Вирильная 100%
<i>I172N/R356W</i>	Вирильная 100%

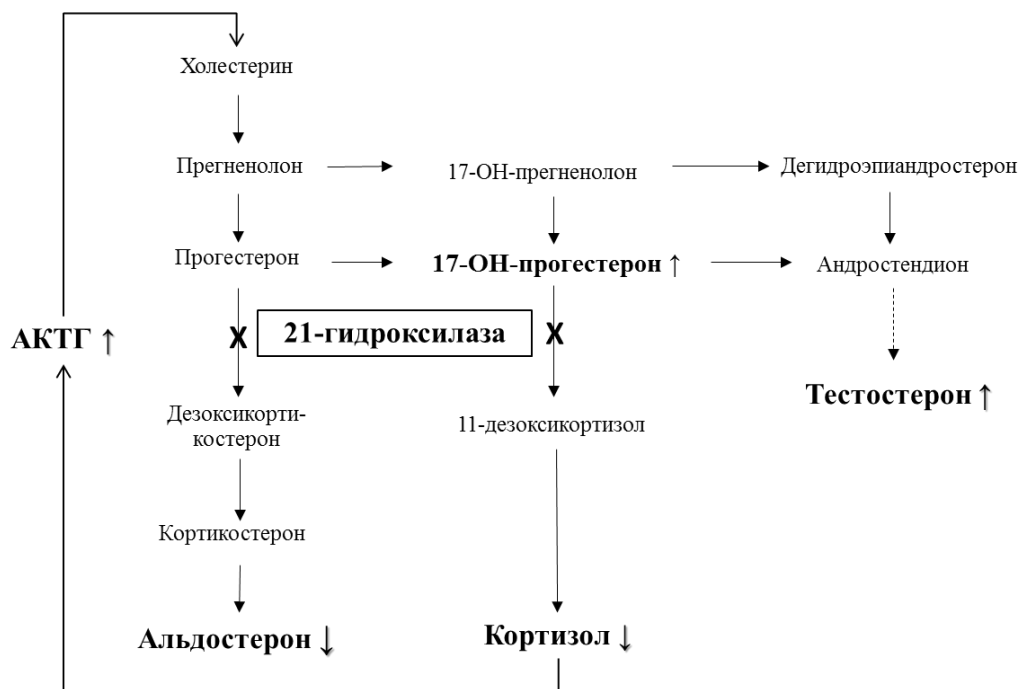
Гипертоническая форма ВДКН развивается вследствие мутаций гена *CYP11B*, локализованном на 8 хромосоме (8q21-q22). В организме человека функционируют 2 изоформы фермента, обладающие 93% идентичностью. 11 β -гидроксилаза 1 типа (*CYP11B1*) вырабатывается в пучковой зоне коры надпочечников, отвечает за биосинтез кортизола и регулируется АКТГ по механизму отрицательной обратной связи. Именно дефицит фермента 11 β -гидроксилазы 1 типа приводит к развитию гипертонической формы ВДКН. Наиболее частая мутация в гене *CYP11B1* — *R448H*.

ПАТОГЕНЕЗ

Нарушение синтеза кортизола вследствие недостаточности фермента 21-гидроксилазы ведет к тому, что по механизму отрицательной обратной связи избыток АКТГ стимулирует корковый слой надпочечников, что вызывает ее гиперплазию. При

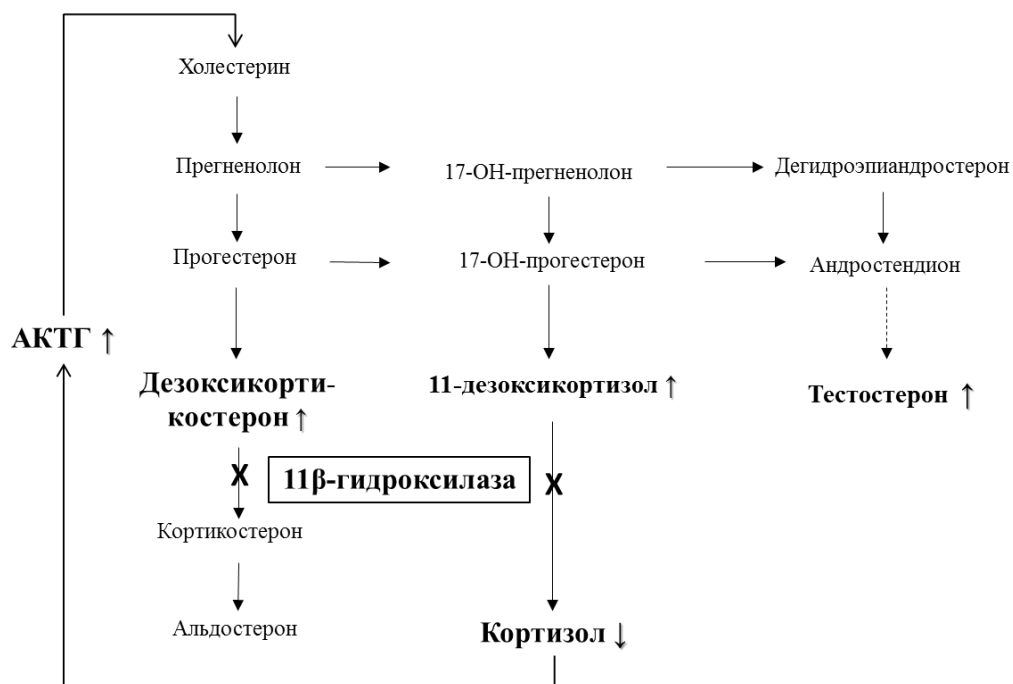
этом из-за существующего ферментативного блока на пути стероидогенеза накапливаются предшественники кортизола и андрогенов, пути образования которых не заблокированы (рис.1).

Рис. 1. Патогенез ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы.



При ГФ ВДКН патогенез аналогичен дефициту 21-гидроксилазы. Главным отличием является то, что при ГФ блок располагается ниже, при этом нарушается конверсия дезоксикортикостерона (ДОК) в кортикостерон. Именно избыток ДОК, обладающего минералокортикоидной активностью, считается основной причиной повышения артериального давления при ВДКН (рис. 2). Также обсуждается возможная роль 18-гидрокси- и 19-оксо- метаболитов ДОК, которые тоже обладают минералокортикоидными свойствами.

Рис. 2. Патогенез ВДКН вследствие дефицита 11β-гидроксилазы.



КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина дефицита 21-гидроксилазы складывается из двух основных составляющих: надпочечниковой недостаточности, возникающей вследствие дефицита синтеза кортизола и альдостерона, и гиперандрогении, возникающей из-за избыточной продукции незаблокированных половых стероидов. В зависимости от степени сохранности активности фермента 21-гидроксилазы выделяют две классические формы ВДКН: сольтеряющую и вирильную.

При сольтеряющей форме имеется дефицит как минералокортикоидов, так и глюкокортикоидов. Причем дефицит последних, при отсутствии компенсации, приводит к развитию смертельно-опасного состояния – сольтеряющего криза, обусловленного снижением реабсорбции натрия в канальцах почек, снижением объема циркулирующей крови, артериального давления, развития выраженного обезвоживания. Наиболее тяжело сольтеряющие кризы протекают в детском возрасте, с возрастом их частота снижается, однако в стрессовых ситуациях, например, при операциях, травмах, интеркуррентных заболеваниях, они могут осложнить течение заболевания и у взрослых.

При вирильной форме отмечается только дефицит кортизола, что при отсутствии лечения проявляется мышечной слабостью, утомляемостью, потемнением кожных покровов на фоне симптомов гиперандрогении.

Нередко у пациентов отмечается низкий конечный рост, что может являться следствием как недостаточного (из-за избытка андрогенов), так и избыточного (из-за избытка глюкокортикоидов) лечения в детстве.

Признаки гиперандрогении у женщин с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы обычно ярко выражены и при отсутствии лечения проявляются вирилизацией наружных половых органов, аменореей, выраженной алопецией и гирсутизмом. В недиагностированных случаях ВДКН пациентки с женским кариотипом имеют мужской фенотип. У мужчин признаками надпочечниковой гиперандрогении являются бесплодие, появление акне.

Неклассическая форма ВДКН не сопровождается признаками надпочечниковой недостаточности и проявляется довольно поздно – обычно после пубертатного возраста. У мужчин это заболевание практически никогда не диагностируется и не требует лечения в связи с отсутствием характерных признаков. У женщин отмечаются признаки умеренной гиперандрогении: акне, гирсутизм, алопеция; часто наблюдается нарушение менструального цикла, бесплодие и невынашивание беременности.

У пациентов с дефицитом 11 β -гидроксилазы, как и при вирильной форме 21-гидроксилазы, развиваются клинические признаки, связанные с действием избытка андрогенов и дефицита кортизола. Поэтому в детском возрасте нередко пациентам ошибочно устанавливается диагноз дефицита 21-гидроксилазы, тем более что уровень 17-ОН-прогестерона (17ОНП) у них обычно повышен, как и при вирильной форме. Заподозрить гипертоническую форму можно в случаях повышения артериального давления у пациентов на глюкокортикоидной терапии в отсутствие признаков передозировки препаратов. АГ, которая встречается у 2/3 пациентов с дефицитом 11 β -гидроксилазы, начинает проявляться в разном возрасте, чаще в детстве, может носить как умеренный, так и выраженный характер с развитием осложнений: гипертрофия левого желудочка, ретинопатия, макрораскулярные осложнения.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика классических форм дефицита 21-гидроксилазы

Рекомендации:

1.1 В качестве основного метода выявления классических форм дефицита 21-гидроксилазы рекомендуется проводить неонатальный скрининг (1В).

1.2 В случаях необходимости постановки диагноза в более позднем возрасте главным диагностическим маркером является уровень 17ОНР в сыворотке крови в ранние утренние часы (1В).

Благодаря тому, что ВДКН является генетическим, потенциально летальным и имеющим четкий диагностический маркер заболеванием, оптимальным методом выявления ВДКН во всем мире в настоящее время считается проведение неонатального скрининга. С середины 2006 г. он был внедрен и в России, что позволяет поставить диагноз и начать лечение еще в раннем детском возрасте. Поэтому диагностика классических форм во взрослом возрасте обычно уже не требуется. Однако иногда заболевание не диагностируется вовремя, и установление диагноза требуется в старшем возрасте. Обычно эта ситуация возникает у взрослых при сочетании несоответствия паспортного и генетического пола или при длительно существующей тяжелой вирилизации.

Диагностика дефицита 21-гидроксилазы основана на определении уровня 17ОНР – предшественника кортизола, находящегося непосредственно над ферментативным блоком. При классических формах его уровень обычно значительно превышен – более 300 нмоль/л или более 100 нг/мл. Кроме того, отмечается выраженное повышение уровней тестостерона, андростендиона и других предшественников половых стероидов. При таких показателях диагноз не вызывает сомнений, дополнительного подтверждения не требуется.

Для окончательного уточнения диагноза и с целью генетического консультирования пациентов используется генетическое исследование на наличие мутаций в гене 21-гидроксилазы - *CYP21*. Генотипирование ВДКН должно проводиться в сертифицированных лабораториях, в которых имеется адекватный контроль качества проводимых анализов и где можно провести секвенирование гена *CYP21*, если скрининг на наиболее частые мутации оказался неинформативным.

Диагностика неклассической формы 21-гидроксилазы

Рекомендации:

1.3 Диагностика нВДКН проводится у женщин с признаками гирсутизма, алопеции, акне, нарушениями менструального цикла, бесплодием и/или привычным невынашиванием беременности (2В).

1.4 Рекомендуется проводить диагностику нВДКН по результатам утреннего уровня 17ОНР в сыворотке крови в раннюю фолликулярную фазу, далее при необходимости диагноз можно подтвердить с помощью стимулирующего теста с синактеном (1В). В РФ, с учетом отсутствия зарегистрированных препаратов синактена, возможно проведение пробы с синактеном-депо.

1.5 При положительных или сомнительных результатах определения 17ОНР или теста с синактеном, а так же в целях генетического консультирования далее предлагается проводить генотипирование (2В).

Диагностика неклассической формы ВДКН является более частой задачей и рутинно встречается в практике эндокринологов и акушеров-гинекологов, так как по клиническим проявлениям это заболевание схоже с синдромом поликистозных яичников. Именно с этим заболеванием и проводится чаще всего дифференциальная диагностика нВДКН.

Для диагностики неклассической формы забор крови на 17ОНР проводят рано утром в фолликулярную фазу цикла (не позднее 5-7 дня), при аменорее – в любой день, строго вне беременности. Нормой считаются показатели менее 6 нмоль/л или менее 2 нг/мл, ниже этих уровней показателей нВДКН практически не встречается. Следует помнить, что референсные значения, которые приводятся различными лабораториями, обычно отличаются и могут быть значительно ниже указанных «отрезных точек» для диагностики неклассической ВДКН.

В случае значений базального 17ОНР более 30 нмоль/л или 10 нг/мл, диагноз нВДКН считается подтвержденным, и дополнительной диагностики не требуется. При пограничных значениях 17ОНР (6-30 нмоль/л или 2-10 нг/мл – так называемая «серая зона»), выявленных минимум при двукратном определении, необходимо проводить дополнительный стимулирующий тест с синактеном (косинтропином, тетракозактидом – синтетическим аналогом АКТГ), что является золотым стандартом диагностики нВДКН во всем мире.

Протокол проведения пробы с коротким синактеном:
- исходно исследуется базальный уровень 17ОНР утром в раннюю фолликулярную фазу цикла
- после забора крови внутривенно или внутримышечно вводится 250 мкг синактена
- через 30 и 60 минут исследуются уровни 17ОНР и кортизола

В норме уровень 17ОНР на стимуляции не должен превысить 30 нмоль/л, уровень кортизола должен стать более 500 нмоль/л. Превышение уровня 17 ОНР более 30 нмоль/л свидетельствует в пользу неклассической формы ВДКН.

К сожалению, в настоящее время в РФ отсутствуют зарегистрированные препараты короткого синактена, поэтому проведение пробы в ее общепринятом варианте становится невозможным. Имеется зарегистрированный препарат пролонгированной формы – синактен-депо, ниже представлен адаптированный вариант проведения пробы.

Протокол проведения пробы с синактеном-депо:
- исходно исследуется базальный уровень 17ОНР утром в раннюю фолликулярную фазу цикла
- после забора крови глубоко внутримышечно вводится 1 мг синактена-депо
- через 12 и/или 24 часа исследуются уровни 17ОНР и кортизола

Так как данный вариант пробы не используется в мире, для него не разработаны собственные критерии, по которым можно оценивать результаты, а данные авторов в РФ значительно разнятся. Поэтому предлагается экстраполировать критерии диагностики с короткой пробы и оценивать их аналогично тесту с коротким синактеном.

Алгоритм диагностики неклассической ВДКН представлен в табл. 3.

Таблица 3. Диагностика ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы

Базальный уровень 17-ОНР		
< 6 нмоль/л (< 2 нг/мл)	6-30 нмоль/л (2-10 нг/мл)	> 30 нмоль/л (> 10 нг/мл)
Дополнительная диагностика не требуется	Показано проведение пробы с синактеном	Дополнительная диагностика не требуется
	< 30 нмоль/л (< 10 нг/мл)	>30 нмоль/л (>10 нг/мл)
Патологии не выявлено		Неклассическая ВДКН

В случаях, когда проведение стимулирующего теста с синактеном невозможно, либо при его сомнительных результатах окончательным этапом диагностики является генетическое исследование на наличие мутации в гене 21-гидроксилазы — *CYP21*.

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать несколько факторов. Во-первых, некоторые лаборатории в РФ проводят диагностику лишь 2-3 наиболее крупных мутаций, характерных для классических форм 21-гидроксилазы. Поэтому перед направлением на исследование необходимо уточнить, проводится ли исследование точечных мутаций, специфичных для неклассической формы (см. табл. 1). Во-вторых, ВДКН является аутосомно-рецессивным заболеванием, поэтому для подтверждения диагноза необходимо, чтобы было выявлено одновременно 2 мутации в определяемых положениях гена (это может быть гомозиготная мутация либо 2 разные мутации в гетерозиготном положении). При выявлении лишь одной гетерозиготной мутации человек считается здоровым гетерозиготным носителем, и лечения не требуется.

Диагностика дефицита 11 β -гидроксилазы

Рекомендация:

1.6 Диагностика ГФ ВДКН должна проводиться по уровню 11-дезоксикортизола в сыворотке крови у пациентов с нетипичным течением ВДКН или появлением АГ (2С).

Основным маркером диагностики ГФ ВДКН является определение 11-дезоксикортизола — основного предшественника кортизола, находящегося над ферментативным блоком, который при классическом варианте заболевания превышает норму более чем в 5-10 раз. Однако в рутинной практике это возможно сделать только в ходе проведения мультистероидного анализа. Поэтому, при подозрении на ГФ ВДКН, например, при низком уровне калия и активности ренина плазмы (АРП) вне приема минералокортикоидный препаратов (МК) или передозировки глюкокортикоидных препаратов (ГК), при повышении артериального давления у пациентов с ранее выявленной вирильной формой заболевания, а также при отсутствии типичных мутаций в гене *CYP21*, пациента необходимо направить в специализированные центры для уточнения диагноза и подбора терапии.

Исследование мутаций в гене *CYP11B1* для диагностики ГФ ВДКН в России проводится крайне редко, однако в некоторых странах (напр. в Израиле) секвенирование на выявление мутации - *His R448H* - применяется в рутинной практике.

В литературе описаны случаи неклассической формы дефицита 11 β -гидроксилазы. В клинической картине доминируют признаки гиперандрогении и нарушения менструального цикла у женщин, АГ при этой форме заболевания нет, либо она носит незначительный характер. Диагностировать неклассическую форму 11 β -гидроксилазы можно на основании повышения 11-дезоксикортизола при проведении тандемной масспектрометрии. В ряде случаев проводится тест с синактеном, для подтверждения диагноза показатель 11-дезоксикортизола должен в 5 раз превышать нормальные значения.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

Рекомендации:

2.1 Рекомендуется лечить взрослых пациентов с классическими формами ВДКН гидрокортизоном или длительно действующими ГК (1В)

2.2 При сольтеряющей форме дефицита 21-гидроксилазы рекомендуется дополнительно к ГК применять МК (флудрокортизон) (1В)

2.3 Рекомендуется увеличение дозы ГК или переход на парентеральное введение ГК в острых ситуациях, таких как фебрильная температура (>38,5°C), гастроэнтерит с дегидратацией, операции под общей анестезией и массивные травмы (1В)

2.4 При эмоциональном и нервном напряжении, при легких вирусных заболеваниях и предстоящей физической нагрузке увеличивать дозу ГК не рекомендуется (2В)

Лечение классических форм ВДКН сводится к пожизненному применению глюкокортикоидов и минералокортикоидов (при сольтеряющей форме). Основная сложность лечения ВДКН заключается в том, что в настоящее время не разработаны препараты, полностью имитирующие собственную секрецию кортизола и способные в физиологических дозах полностью подавить избыточный синтез надпочечниковых андрогенов, поэтому ведение пациентов сводится к балансированию между признаками гиперкортицизма и гиперандрогении.

В отличие от детского возраста, когда рекомендуется вести пациентов только на глюкокортикоидных препаратах короткого действия, у взрослых пациентов возможно использование как препаратов короткого (гидрокортизон, кортеф), так и длительного действия (преднизолон, дексаметазон, метипред). Это в ряде случаев приводит к улучшению комплаентности пациентов. Наиболее часто используется следующая схема перевода с одного глюкокортикоидного препарата на другой: 20 мг гидрокортизона \approx 5 мг преднизолона \approx 4 мг метипреда \approx 0,375-0,5 мг дексаметазона.

Время назначения глюкокортикоидных препаратов при ВДКН остается в мире дискутируемым вопросом. Есть сторонники назначения больших доз утром, которые считают такой режим более физиологичным, так как он лучше имитирует циркадианный ритм выработки кортизола. Другие же отмечают достижение лучшей компенсации при применении больших доз на ночь за счет подавления ночного выброса АКТГ. В России чаще применяется второй вариант, однако строгих рекомендаций по данному вопросу нет, и решение может остаться за лечащим врачом.

Для компенсации минералокортикоидной функции используется флудрокортизон (кортинефф). Средние дозировки и схемы применения препаратов для лечения классических форм ВДКН представлены в табл. 4.

Таблица 4. Препараты глюко- и минералокортикоидов, используемые в лечении классических форм ВДКН

Кортеф	20-40 мг/сут разделить на 2-3 приема
Преднизолон	5-10 мг/сут на 2 приема
Дексаметазон	0,75-1,0 мг/сут на ночь
Метипред	4-6 мг/сут на ночь
Кортинефф	50-150 мкг/сут на 1-2 приема

У пациентов с классическими формами ВДКН в организме не происходит адекватной выработки кортизола в ответ на физический стресс, например, при заболеваниях, сопровождающихся высокой температурой, гастроэнтерите с дегидратацией, операциях и травмах. Именно поэтому всем пациентам с ВДКН рекомендуется носить при себе идентификационные документы или браслеты, указывающие, что у них имеется данное заболевание, и в случае urgentных ситуаций им необходимо незамедлительное введение гидрокортизона. Так как заболевание является редким и не знакомо многим специалистам первичного звена, в идентификационных документах предлагается указывать у таких пациентов наличие хронической надпочечниковой недостаточности, что облегчает принятие решения в острых ситуациях.

В случае интеркуррентных заболеваний, при которых сохранена возможность продолжения перорального приема ГК, необходимо увеличение дозы глюкокортикоидов в 2-3 раза. При неэффективности вводится гидрокортизон (гидрокортизон сукцинат натрия (солу-кортеф)) 100-50 мг внутримышечно, далее при необходимости введение повторяется по 50 мг каждые 4-6 часов. В случае отсутствия улучшения самочувствия в течение 24-48 часов рекомендуется госпитализация в стационар, где проводится внутривенная инфузия гидрокортизона на фоне регидратационной терапии. При применении парентерального гидрокортизона, доза кортинеффа не меняется, либо даже МК отменяются полностью. Как только состояние пациента стабилизируется, следует постепенно вернуться к обычным дозам препаратов. При физических нагрузках и психологическом стрессе необходимости в увеличении дозы ГК нет.

Лечение пациентов с неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы

Рекомендации:

2.5 Лечение пациенток с нВДКН с помощью ГК рекомендуется проводить при выявлении значимой гиперандрогении, бесплодия или невынашивания беременности (2B)

2.6 У женщин с умеренной гиперандрогенией и дисфункцией яичников вне планирования беременности возможно применение вместо ГК симптоматической терапии: КОК и/или антиандрогенов (2C)

2.7 Лечить бессимптомные формы нВДКН у женщин не рекомендуется (2C)

2.8 Мужчины с нВДКН в лечении не нуждаются (2C)

Несмотря на то, что патогенетическое лечение неклассической формы ВДКН должно бы проводиться по тем же принципам, что и при классических формах (путем подавления избыточной продукции андрогенов в надпочечниках), необходимость назначения ГК терапии абсолютно всем женщинам с неклассической ВДКН вызывает большие споры у специалистов по всему миру. Дело в том, что дозы ГК, необходимые для подавления избыточной продукции андрогенов, нередко являются супрафизиологическими, что, с учетом мягкого течения данной формы заболевания, вызывает определенные опасения в плане их пожизненного приема. Поэтому все больше специалистов во всем мире приходят к мнению, что вне планирования беременности и выраженной гиперандрогении применение ГК не является обязательным и может быть заменено симптоматической терапией в виде КОК и/или антиандрогенов (табл. 5).

Таблица 5. Препараты антиандрогенов и КОК, использующиеся в терапии неклассической ВДКН

Ципротерон	10-50 мг в сутки с 1 по 15 день цикла в виде монотерапии, в комбинации или в составе КОК циклически в режиме 21/7
Спиронолактон	100-200 мг в сутки
Финастерид	2,5-5 мг в сутки
Флутамид	50-150 мг в сутки
Этинилэстрадиол/дроспиренон	0,03/3 мг по 1 т. циклически в режиме 21/7 или 24/4
Этинилэстрадиол/хлормадион	0,03/2 мг по 1 т. циклически в режиме 21/7

У женщин с выраженными симптомами гиперандрогении возможно назначение ГК (табл. 6). После начала терапии восстановление менструального цикла и уменьшение акне можно ожидать через 3 мес., а гирсутизма – в течение 30 мес. Помимо этого терапию можно проводить комбинированно с КОК и/или антиандрогенами, а также рекомендовать женщинам различные методы эпиляции.

Таблица 6. Препараты ГК, используемые в лечении неклассической ВДКН

Гидрокортизон	10-30 мг на 2-3 приема в день
Преднизолон	2,5-7,5 мг на ночь
Дексаметазон (только вне беременности)	0,25-0,75 мг на ночь
Метипред	2-6 мг на ночь

Несмотря на то, что у 68% женщин с неклассической ВДКН самопроизвольные беременности могут наступить и без применения глюкокортикоидов, спонтанные выкидыши на ранних сроках при отсутствии лечения встречаются достаточно часто. Поэтому рассматривать вопрос о ГК терапии необходимо, прежде всего, на этапе планирования беременности, особенно у женщин с бесплодием или привычным невынашиванием беременности. Лечение может проводиться с помощью любого глюкокортикоидного препарата, за исключением дексаметазона. Дозы препаратов с наступлением беременности обычно не меняются, лечение проводится до родов.

Как правило, при неклассической ВДКН отсутствует дефицит кортизола и сольтеряющие кризы, поэтому нет необходимости повышать дозу ГК во время стрессорных состояний, оперативных вмешательств или острых вирусных заболеваний. Исключением является выявление недостаточной выработки кортизола во время стимулирующего теста (менее 500 нмоль/л), именно поэтому в случае подтверждения диагноза с помощью проведения пробы с синактеном необходимо исследовать этот показатель и учитывать его, например, при родоразрешении.

Лечение ГФ ВДКН

Рекомендации:

2.9 Лечение ГФ ВДКН проводится по тем же принципам, что и лечение вирильной формы, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы. В терапии могут применяться ГК препараты короткого и длительного действия (2С).

2.10 Пациентам с ГК ВДКН в качестве дополнительной терапии следует назначать антигипертензивные препараты, предпочтительными считаются калий-сберегающие диуретики и дигидропиридиновые блокаторы Са-каналов (2С).

Пациенты с классической формой дефицита 11 β -гидроксилазы, как и при других формах ВДКН, пожизненно получают препараты ГК с целью коррекции симптомов надпочечниковой недостаточности, гиперандрогении и артериальной гипертензии. Если препаратом выбора у детей является гидрокортизон, у взрослых можно использовать и препараты длительного действия. Необходимости в назначении МК у таких пациентов нет, так как повышение ДОК приводит к отсутствию минералокортикоидной недостаточности.

Если на фоне монотерапии ГК не удастся скорректировать АД, можно дополнительно использовать антигипертензивные препараты, из которых предпочтительными являются калий-сберегающие диуретики в сочетании с дигидропиридиновыми блокаторами Са-каналов (нифедипин) (табл. 7)

Таблица 7. Препараты, используемые в лечении ГФ ВДКН

Кортеф	20-40 мг/сут разделить на 2-3 приема
Преднизолон	5-10 мг/сут на 2 приема
Дексаметазон	0,75-1,0 мг/сут на ночь
Метипред	4-6 мг на ночь
<i>Антигипертензивные препараты</i>	
Нифедипин	30-90 мг ретардная форма, 10-20 мг 2-3 раза в день (неретардная форма)
Верошпирон	25-200 мг в день
Амилорид	5-20 мг в день

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Динамическое наблюдение взрослых пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

Рекомендации:

3.1 *Рекомендуется не реже 1 раза в год всем пациентам проводить обследование для уточнения степени компенсации заболевания (1В)*

3.2 *С целью оценки степени компенсации рекомендуется использовать показатели 17ОНР, тестостерона, андростендиона, а также АРП при сольтеряющей форме ВДКН (2В)*

3.3 *При выявлении декомпенсации или передозировки ГК, помимо коррекции терапии, необходимо также провести дообследование на предмет осложнений, характерных для гиперандрогении или гиперкортицизма (2С)*

Оценка компенсации

Для оценки эффективности глюкокортикоидной терапии ВДКН в настоящее время наиболее часто в мире используются три показателя: 17ОНР, тестостерон и андростендион, которые необходимо исследовать рано утром натощак, до приема препаратов. Допустимо так же проведение анализа через 2 ч после приема препаратов. Измерение АКТГ не является необходимым для определения диагностической или лечебной тактики у пациентов с ВДКН.

У женщин с сохраненным менструальным циклом исследование желательно проводить в раннюю фолликулярную фазу, при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) – на 3-4 день цикла (до начала новой упаковки КОК для исключения перекрестной реакции), на фоне аменореи – в любой день.

У мужчин динамическое наблюдение осложняется тем, что уровень тестостерона, в основном, отражает гонадную, а не надпочечниковую продукцию и поэтому не позволяет адекватно оценить компенсацию заболевания. Мужчины с длительной декомпенсацией или объемными образованиями в яичках из остаточной надпочечниковой ткани (TART), могут иметь низкий уровень тестостерона из-за снижения функции клеток Лейдига. Поэтому главными маркерами становятся уровни 17ОНР и андростендиона.

Большинство специалистов в мире в настоящее время придерживаются целевых значений, предложенных Merke et. al в 2005 г.: 17ОНР - 12-36 нмоль/л, уровни андростендиона и тестостерона - в пределах нормы для данного пола и возраста. Считается нецелесообразным полное подавление уровня 17ОНР, т.к. для этого требуется прием супрафизиологических доз глюкокортикоидных препаратов, которые вызывают побочные эффекты. По данным ФГБУ ЭНЦ оптимальными критериями адекватности глюкокортикоидной терапии у мужчин являются значения 17ОНР 12-36 нмоль/л (4-12 нг/мл) при нормальном уровне андростендиона. Однако у женщин репродуктивного возраста необходимо поддерживать более низкие целевые значения 17ОНР - 6-16 нмоль/л (2-5 нг/мл), в сочетании с нормальными уровнями андрогенов и отсутствием клинических признаков декомпенсации заболевания или гиперкортицизма. В отдельных случаях (например, при планировании беременности или в случае наличия TART у мужчин) выбираются индивидуальные целевые показатели.

При необходимости применения минералокортикоидов при сольтеряющей форме заболевания необходимо поддерживать уровень АРП на верхней границе нормы или

повышенным, но не более чем в 2 раза. Следует помнить, что с возрастом потребность в МК снижается, и доза препарата может корректироваться.

Динамическое наблюдение и мониторинг осложнений

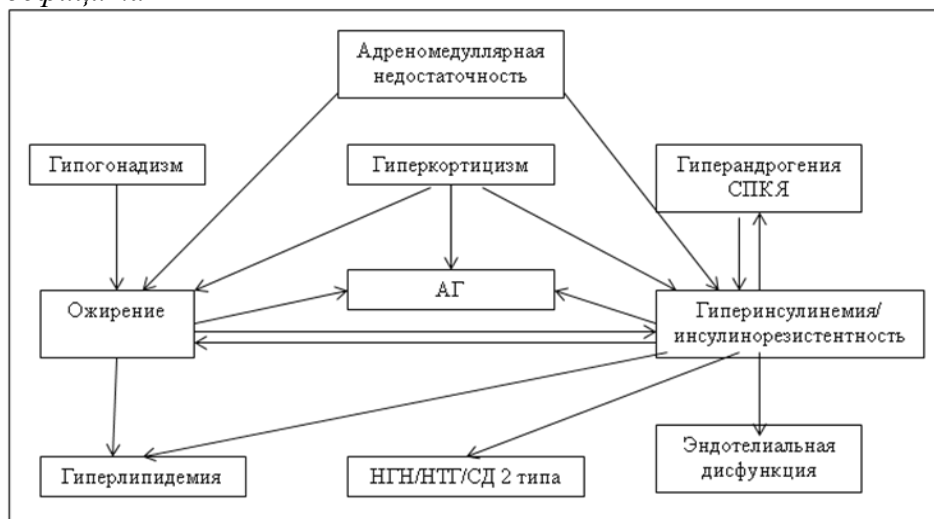
Ведение пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы требует непрерывного поддержания равновесия между избытком андрогенов и избытком ГК, добиться чего в клинической практике бывает довольно непросто. Поэтому необходим тщательный мониторинг осложнений и последствий как самого заболевания, так и его лечения. На рисунке 4 представлен схематичный план обследования и динамического наблюдения взрослых пациентов с классическими формами ВДКН в зависимости от степени компенсации. Как видно из указанной схемы, ряд исследований (КТ или МРТ надпочечников, УЗИ яичек) необходимо проводить только при декомпенсации заболевания, в то время как активное выявление метаболических нарушений, оценка минеральной костной плотности, а также репродуктивной функции у женщин необходимы при любой степени компенсации ВДКН.

Рисунок 4. Динамическое наблюдение за взрослыми пациентами с классической ВДКН



Комплекс метаболических нарушений при ВДКН весьма широк. Помимо основных побочных явлений, возникающих при длительном приеме ГК, таких как накопление жировой клетчатки, артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность и нарушения углеводного обмена, при ВДКН на организм пациента влияют также и дополнительные факторы: гиперандрогения, гипогонадизм, а также адреномедуллярная недостаточность (рис. 5). Поэтому в рамках ежегодного обследования всем пациентам с ВДКН, а особенно в случаях длительной передозировки ГК, необходимо исследовать липидный спектр, выявлять нарушения углеводного обмена, контролировать АД и проводить разъяснительную беседу по контролю массы тела.

Рисунок 5. Патогенез метаболических нарушений при классических формах дефицита 21-гидроксилазы.



Вопрос частоты проведения рентгеноденситометрии пациентам с ВДКН по-прежнему остается открытым. В мире имеется множество исследований, которые показали диаметрально противоположные результаты, поэтому специалисты по всему миру не пришли к единому мнению: нужно ли мониторировать абсолютно всех пациентов с ВДКН с учетом приема ГК как независимого фактора риска остеопороза. По данным ФГБУ ЭНЦ было показано, что развитие остеопенического синдрома не зависело от степени компенсации заболевания и доз принимаемых ГК препаратов, поэтому рентгеноденситометрию желательно проводить всем пациентам с ВДКН вне зависимости от степени компенсации при первичном обращении, если ранее она не проводилась, а далее решать вопрос о частоте мониторинга костной плотности в зависимости от полученных результатов (не реже 1 раза в 5-7 лет при отсутствии снижения МПК и чаще при выявлении остеопенического синдрома).

У взрослых пациентов с ВДКН по данным КТ достаточно часто выявляются одно- или двусторонние доброкачественные образования надпочечников. Целенаправленный скрининг подобных образований обычно требуется только при наличии длительной декомпенсации, так как они могут достигать значительных размеров. При назначении адекватных доз ГК отмечается уменьшение размеров опухолей, хирургическое лечение обычно не проводится. При удовлетворительной компенсации в проведении скрининга нет необходимости, так как образования небольших размеров не имеют клинического значения.

Образования яичек из остаточной надпочечниковой ткани (TART) встречаются у небольшого процента мужчин с ВДКН в РФ в отличие от других популяций, однако при длительной декомпенсации заболевания они могут достигать больших размеров, сдавливать ткань яичек и приводить к гипогонадизму и бесплодию. В клинической практике возможна ошибочная постановка диагноза рака яичек и проведение необоснованных операций у таких пациентов. Выявляются TART либо пальпаторно при осмотре, либо на УЗИ. Оценка репродуктивной функции у мужчин необходима в случаях обращения по поводу бесплодия либо при длительной декомпенсации ВДКН.

У женщин с ВДКН при любой степени компенсации наблюдаются нарушения менструального цикла - у 64-68% женщин при сольтеряющей и у 55-75% - при вирильной форме. Нередко при обследовании таких женщин выявляются ультразвуковые признаки поликистозных яичников. При ВДКН в патогенезе формирования поликистозных

яичников участвуют инсулинорезистентность, ожирение, а также высокая секреция андрогенов. В ряде случаев удается достигнуть нормализации цикла с помощью интенсификации ГК терапии, однако при ее неэффективности или появлении признаков ятрогенного гиперкортицизма к терапии рекомендуется добавить КОК.

Особое внимание должно быть уделено феминизирующей пластике наружных гениталий у женщин с ВДКН, своевременности ее проведения, оценке состоятельности оперативного вмешательства и отсутствия развития постоперационных осложнений (рубцы, стриктуры и т.д.) Вирилизация гениталий наблюдается у пациенток с рождения. При высокой степени вирилизации феминизирующая пластика проводится в два этапа: первый этап, включающий клиторопластику и рассечение урогенитального синуса проводится в первые годы жизни ребенка, второй этап – интроитопластика рекомендуется проводить после наступления менархе и достижения достаточной эстрогенизации гениталий. К сожалению, в практике часто встречаются случаи, когда второй этап пластики не проводится вплоть до взрослого возраста. Таких женщин необходимо направлять в федеральные специализированные центры гинекологического профиля, где имеется опыт таких операций, а также специализированная команда хирургов, анестезиологов и эндокринологов.

Наблюдение за беременными с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

Рекомендации:

3.4 Рекомендуется при наступлении беременности продолжить терапию ГК и МК в тех же дозах, что применялись до беременности (1С). Увеличение дозы ГК показано только при развитии признаков надпочечниковой недостаточности

3.5 При беременности не рекомендуется применение ГК препаратов, которые проходят через плаценту, таких как дексаметазон (1С)

К сожалению, частота беременностей и родов низка у женщин с ВДКН, особенно при сольтеряющей форме, несмотря на проводимое лечение, направленное на восстановление фертильности. Основную роль при этом имеют психосоциальные факторы, плохая компенсация заболевания, а также последствия неадекватно проведенной пластики НПО. В ряде случаев даже при адекватной терапии ВДКН необходимо использование вспомогательных репродуктивных технологий для достижения беременности.

Основная сложность ведения беременных с классическими формами ВДКН заключается в том, что во время беременности уровни андрогенов постепенно повышаются вследствие увеличения уровня СССГ и кортизол-связывающего глобулина, поэтому не существует критериев оценки адекватности терапии. Ряд авторов предлагает использовать показатели 17ОНР, тестостерона и андростендиона с частотой 1 раз в 6-8 недель и оценивать не их абсолютные значения, а динамику изменения. Другие предлагают ориентироваться только на клинически признаки: признаки угрозы невынашивания, гипо- или гиперкортицизма или изменения АД.

Обычно пациентки получают те же дозы глюкокортикоидов, что и до беременности, доза минералокортикоидов иногда требует увеличения во 2 триместре беременности при развитии ортостатической гипотензии. Из всех препаратов глюкокортикоидов не должен применяться во время беременности дексаметазон, который не инактивируется ферментом плаценты 3 β -гидроксистероиддегидрогеназой и в неизменном виде проходит в кровь плода. Остальные глюкокортикоиды допустимы к использованию.

Женщины с ВДКН находятся в группе риска по развитию гестационного диабета, поэтому во время беременности необходимо проводить тщательный контроль гликемии и при нормальных показателях (гликемия венозной плазмы менее 5,1 ммоль/л) - тест толерантности к глюкозе на сроке 24-28 недель.

Во время родов рекомендуется вводить гидрокортизон (гидрокортизон сукцинат натрия (солу-кортеф)) парентерально 50 мг внутримышечно или внутривенно, далее при необходимости, введение повторяется по 50 мг каждые 4-6 часов, с последующим возвращением на пероральный прием препаратов в течение 1-2 суток. Если женщине проводилась пластика НПО, рекомендуется родоразрешение путем кесарева сечения для уменьшения травматизации в родах.

Динамическое наблюдение взрослых пациентов с неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы

В отличие от классических форм дефицита 21-гидроксилазы, при неклассической форме не существует общепринятых рекомендаций по динамическому наблюдению и оценке степени компенсации заболевания.

Вне планирования беременности и при умеренной гиперандрогении, когда в качестве основного метода лечения выбирается КОК и/или антиандрогенная терапия, такие пациентки обычно не наблюдаются эндокринологами, а дальнейшее наблюдение и коррекцию терапии проводит гинеколог.

У больных с тяжелой гиперандрогенией и выборе в пользу длительной ГК терапии наблюдение должно проводиться аналогично классическим формам ВДКН. Оценка компенсации заболевания проводится клинически (целевые значения лабораторных показателей, таких как 17ОНР, тестостерон и андростендион, до сих пор не разработаны). При появлении признаков ятрогенного гиперкортицизма необходимо проведение дообследования для выявления метаболических нарушений и снижения МПК.

При планировании беременности и переводе пациентки с КОК на ГК основным критерием компенсации является восстановление спонтанной овуляции и наступление беременности. После ее наступления доза ГК обычно не корректируется, никакие лабораторные показатели не исследуются. Так же, как и при классических формах ВДКН, нежелателен к применению дексаметазон, так как он свободно проникает через плаценту в кровь плода. Необходимо помнить о повышенном риске развития у беременных с неклассическими формами гестационного сахарного диабета и проводить обследование согласно принятым в РФ рекомендациям.

Родоразрешение проводится по общим акушерским показаниям. В день родов женщинам, у которых в результате теста с синактеном выявлялось неадекватное повышение кортизола (менее 500 нмоль/л), необходимо введение гидрокортизона парентерально. После родов в плановом порядке эндокринологом принимается решение о необходимости дальнейшего лечения пациентки с помощью ГК или возможности постепенной его отмены.

Динамическое наблюдение взрослых пациентов с дефицитом 11 β -гидроксилазы

Так же, как и при классических формах дефицита 21-гидроксилазы, наблюдение пациентов с дефицитом 11 β -гидроксилазы направлено на подбор адекватной дозы ГК, оценку компенсации и выявление пожизненной заместительной ГК терапии. Однако в связи с редкой встречаемостью ГФ ВДКН динамическое наблюдение и оценка

компенсации представляет сложную задачу. Дело в том, что согласно международным рекомендациям, контроль необходимо проводить по уровню 11-дезоксикортизола, в то время как этот маркер не исследуется в рутинной практике на первичном амбулаторном звене. Поэтому при необходимости коррекции терапии и уточнения степени компенсации рекомендуется направлять таких пациентов в федеральные центры эндокринологического профиля, где возможно проведение этого анализа.

В рутинной практике судить о компенсации ГФ ВДКН можно по косвенным данным. При назначении недостаточной дозы ГК отмечается повышение уровня андростендиона и тестостерона (у мужчин оценка проводится только по уровню андростендиона), снижается уровень АРП, калия. В клинической картине отмечается повышение АД, развитие макрососудистых осложнений, а также проявляются признаки гиперандрогении и гипокортицизма.

Признаками избыточной терапии ГК являются классические признаки гиперкортицизма: увеличение веса, абдоминальный тип ожирения, появление стрий, «климактерического горбика». Лабораторно уровни тестостерона и андростендиона снижены, отмечаются признаки дислипидемии, нарушения углеводного обмена. По данным денситометрии выявляется снижения МПК. Повышения АД при этом может и не быть, однако у ряда больных АГ может сохраняться в рамках ятрогенного гиперкортицизма.

Пациентам с ГФ ВДКН, как минимум, ежегодно необходимо проводить обследование у кардиолога, по показаниям проводить ЭКГ, эхокардиографию, суточное мониторирование АД и ЭКГ для своевременной диагностики и коррекции макрососудистых осложнений АГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ВДКН

Двусторонняя адреналэктомия.

Рекомендация:

4.1 В редких случаях у пациентов с неконтролируемой гиперандрогенией при условии достаточной приверженности к лечению может быть проведена двусторонняя адреналэктомия (2D)

Небольшой процент пациентов с тяжелой сольтеряющей формой ВДКН с практически полным отсутствием активности 21-гидроксилазы не поддаются лечению ГК: даже при использовании высоких доз препаратов не снижается выработка андрогенов и остаются признаки вирилизации. Особенно это актуально при решении вопроса о восстановлении фертильности. В таких случаях рядом авторов предлагается альтернативный метод лечения ВДКН - двусторонняя адреналэктомия. Однако этот метод лечения вызывает много вопросов. С одной стороны, ее проведение уменьшает вирилизацию и позволяет применять меньшие дозы ГК. С другой – имеются интраоперационные риски, риск адреналовых кризов постоперационно. Противопоказано проводить двустороннюю адреналэктомию некомплаентным пациентам, т.к. в послеоперационном периоде нерегулярный прием препаратов заместительной терапии ГК может оказаться фатальным. Именно поэтому решение о проведении столь радикального лечения не должно проводиться рутинно в общей амбулаторной практике. При возникновении подобных ситуаций, когда пациенты не достигают компенсации даже при применении супрафизиологических доз ГК и развитии ятрогенного гиперкортицизма, они

должны быть направлены в федеральный центр эндокринологического профиля для решения вопроса об оптимальном методе лечения.

Пренатальная терапия

Рекомендация:

4.2 Пренатальная терапия должна рассматриваться как экспериментальная методика, проводимая исключительно в специализированных центрах, имеющих соответствующий протокол исследования и комитет по этике (2С)

Пренатальная терапия – это лечение дексаметазоном беременных женщин, у которых по результатам генетического консультирования имеется высокий риск рождения ребенка с классической формой дефицита 21-гидроксилазы (например, в случае уже имеющих детей с ВДКН в семье и подтвержденным носительством мутации у обоих родителей, когда риск рождения последующего больного ребенка составляет 25%). Так как дексаметазон – единственный ГК препарат, проникающий через плаценту и способный подавить продукцию андрогенов надпочечниками плода, при его назначении с самых ранних сроков гестации существует возможность снизить степень вирилизации НПО у новорожденных девочек с ВДКН.

Основная проблема заключается в том, что для достижения эффекта начинать терапию необходимо как можно раньше – не позднее 6 недели гестации. В то же время проведение пренатальной диагностики для уточнения пола и наличия ВДКН у плода возможно только на 9-10 неделе беременности. Поэтому лечение высокими дозами дексаметазона на этапах закладки органов напрасно будут получать 7 из 8 детей. В настоящее время на коммерческой основе доступен метод определения в крови беременной женщины Y-хромосомы плода с ранних сроков гестации, но пока эта методика не введена в повсеместную практику.

Влияние дексаметазона на внутриутробное и дальнейшее развитие ребенка до сих пор до конца не изучено, но предполагаются его негативные эффекты на ЦНС, распределение жировой клетчатки, функцию надпочечников и поджелудочной железы в рамках фетального программирования. Кроме того, очевидны негативные эффекты на организм матери по типу ятрогенного гиперкортицизма.

Необходимо отметить, что в России существует мнение, что дексаметазон способен предотвратить вирилизацию НПО у девочек в результате действия материнских андрогенов, поэтому нередко дексаметазон назначается беременным женщинам с неклассической ВДКН. Однако данные исследований не подтверждают возможность прохождения материнских андрогенов через плаценту и их негативное влияние на плод. Поэтому дексаметазон допустим к применению у беременных женщин лишь для тех редких случаев, когда подозревается наличие тяжелых классических форм ВДКН у самого ребенка.

Именно поэтому в настоящее время не рекомендуется проводить пренатальную терапию дексаметазоном в рутинной практике, а дексаметазон относится к нежелательным препаратам для лечения любой формы ВДКН во время беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте, Проблемы эндокринологии №2, 2014 г, с 42-50;
2. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, September 2010, Vol. 95(9):4133–4160;
3. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI 1985 High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 37:650–667
4. Сазонова А.И. «Соматический статус и метаболические нарушения у взрослых пациентов с различными формами ВДКН», диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва, 2013;
5. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR 1999 Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 72:915–925;
6. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Billaud L, Laborde K, Coussieu C, Morel Y, Vaury C, Golmard JL, Claustre A, Mornet E, Chakhtoura Z, Mowszowicz I, Bachelot A, Touraine P, Kuttann F 2009 Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1570–1578;
7. Török D, Halasz Z, Garami M, Homoki J, Fekete G, Sólyom J 2003 Limited value of serum steroid measurements in identification of mild form of 21-hydroxylase deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 111:27–32;
8. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Golmard JL, Tardy V, Morel Y, Clauin S, Coussieu C, Boudou P, Mowszowicz I, Bachelot A, Touraine P, Kuttann F 2010 Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1182–1190;
9. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D, Marcondes JA, Pugeat M, Speiser PW, Pignatelli D, Mendonca BB, Bachega TA, Escobar-Morreale HF, Carmina E, Fruzzetti F, Kelestimur F 2006 Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3451–3456;
10. New MI 2006 Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4205–4214;
11. Riepe FG, Krone N, Viemann M, Partsch CJ, Sippell WG 2002 Management of congenital adrenal hyperplasia: results of the ESPE questionnaire. *Horm Res* 58:196–205;
12. Brunton LL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. McGraw Hill 2006;
13. Charmandari E, Matthews DR, Johnston A, Brook CG, Hindmarsh PC 2001 Serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: is current replacement therapy satisfactory? *J Clin Endocrinol Metab* 86:4679–4685;
14. Rosenfield RL 2002 Serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone concentrations in children with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2993;

15. Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay MC, Clair F, Kuttenn F, Mauvais-Jarvis P 1990 Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 70:642–646;
16. Merke DP, Bornstein SR 2005 Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 365:2125–2136;
17. Stikkelbroeck, N.M., Oyen, W.J., Van der Wilt, G.J., Hermus, A.R. & Otten, B.J., (2003) Normal bone mineral density and lean body mass, but increased fat mass, in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88, 1036-1042;
18. Falhammar, H., Filipsson, H., Holmdahl, G., Janson, P., Nordenkskjöld, A., Hagenfeldt, K. & Thorén, M. (2007) Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92, 110-116;
19. Zimmermann A, Grigorescu-Sido P, AlKhzouz C, Patberg K, Bucerzan S, Schulze E, Zimmermann T, Rossmann H, Geiss HC, Lackner KJ, Weber MM. Alterations in lipid and carbohydrate metabolism in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(1):41-9;
20. Bachelot A, Chakhtoura Z, Samara-Boustani D, Dulon J, Touraine P, Polak M. Bone health should be an important concern in the care of patients affected by 21 hydroxylase deficiency. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;
21. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M 2003 Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 149:273–285;
22. Varan A, Unal S, Ruacan S, Vidinlisan S 2000 Adrenocortical carcinoma associated with adrenogenital syndrome in a child. *Med Pediatr Oncol* 35:88–90
23. Hague WM, Adams J, Rodda C, Brook CG, de Bruyn R, Grant DB, Jacobs HS 1990 The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clin Endocrinol (Oxf)* 33:501–510;
24. Bryan SM, Honour JW, Hindmarsh PC 2009 Management of altered hydrocortisone pharmacokinetics in a boy with congenital adrenal hyperplasia using a continuous subcutaneous hydrocortisone infusion. *J Clin Endocrinol Metab*;
25. Merza Z, Rostami-Hodjegan A, Memmott A, Doane A, 2006 Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65:45–50;
26. Verma S, Sinaii N, Kim MS, Nieman LK, Ravindran S, Calis KA, Arlt W, Ross RJ, Merke DP 2010 A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed- and extended release hydrocortisone (Chronocort™) versus conventional hydrocortisone (Cortef™) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*72: 441–447;
27. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI 2001 Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3070–3078;
28. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Hermus AR, Sweep FC, Hulsbergen-van de Kaa CA 2008 Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia can cause severe testicular damage. *Fertil Steril* 89:597–601;
29. Charmandari E, Brook CG, Hindmarsh PC 2002 Why is management of patients with classical congenital adrenal hyperplasia more difficult at puberty? *Arch Dis Child* 86:266– 269;

30. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisén L, Thore´n M, Nordenskjöld A 2008 Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod* 23:1607–1613;
31. Файзулин А.К., Батыгин М.П., Глыбина Т.М., Шкитырь З.В. Современные методы хирургической коррекции пороков наружных гениталий у девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников. *Андрология и генитальная хирургия*, 2011.-N 3.-С.69-73;
32. Casteras A, De Silva P, Rumsby G, Conway GS 2009 Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf)* 70:833–837;
33. Lo JC, Schwitzgebel VM, Tyrrell JB, Fitzgerald PA, Kaplan SL, Conte FA, Grumbach MM 1999 Normal female infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 84:930–936;
34. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA 2006 Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 91:554–563;
35. Dessens AB, Slijper FM, Drop SL 2005 Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 34:389–397;
36. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, New MI 2008 Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. *Arch Sex Behav* 37:85–99;
37. Зубкова Н.А., Дворянчиков Н.В., Окулов А.Б., Касаткина Э.П. Психосексуальный статус больных с врожденной дисфункцией коры надпочечников. *Успехи теоретической и клинической медицины: материалы научных исследований РМАПО*. – Москва. – 2003. – с. 228-229;
38. Meyer-Bahlburg HF 1999 Health-related quality of life in intersexuality. *Acta Paediatr Suppl* 88:114–115;
39. Kathryn A. Martin, R. Jeffrey Chang, David A. Ehrmann, Lourdes Ibanez, Rogerio A. Lobo, Robert L. Rosenfield, Jerry Shapiro, Victor M. Montori, and Brian A. Swiglo Evaluation and Treatment Of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 93, issue 4, pages 1105-1120, 2008;
40. Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром) скрининг, диагностика, лечение. Андреева Е.Н., Ужегова Ж.А., методические рекомендации, Москва, 2010;
41. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» *Сахарный диабет*. 2012;(4):4-10