



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Врожденная дисфункция коры надпочечников у взрослых

МКБ 10: **E25.0/E25.8/E25.9**

Возрастная категория: **взрослые**

ID: **KP82**

Год утверждения: **2016 (пересмотр каждые 5 лет)**

Профессиональные ассоциации:

- **Российская ассоциация эндокринологов**

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации __
_____ 201_ г.

Оглавление	
Ключевые слова	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация	6
2. Диагностика	9
3. Лечение.....	15
4. Реабилитация	22
5. Профилактика	23
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	28
Критерии оценки качества медицинской помощи	29
Список литературы.....	30
Приложение А1. Состав рабочей группы	33
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	35
Приложение А3. Связанные документы	38
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента	38
Приложение В. Информация для пациентов	39
Приложение Г.	42

Ключевые слова

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН)

Неклассическая ВДКН

17-ОН прогестерон

Синактен

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— Адrenокортикотропный 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	

Термины и определения

Секвенирование - определение последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК или последовательности аминокислот в молекуле белка.

Компаунд-гетерозиготность - состояние организма, при котором один и тот же локус на гомологичных хромосомах представлен разными мутантными аллелями.

Мутация - изменение в наследственных структурах (ДНК, ген, хромосома, геном):

- со сдвигом рамки - приводящая к нарушению нормального отсчета кодирующих триплетов (делеции или вставки участков молекулы ДНК, размеры которых не кратны трем основаниям); обычно приводит к изменению аминокислотной последовательности белка;
- сплайсинговая - затрагивающая сайт сплайсинга и приводящая к неправильному вырезанию интрона либо к удалению из молекулы РНК информационно значимой экзонной последовательности;

Неонатальный скрининг на 17 ОПГ - позволяет диагностировать классические формы дефицита 21-гидроксилазы. На втором этапе скрининга (ретестирование) предпочтительно определение мультистероидного спектра методом tandemной масс-спектрометрии.

В РФ неонатальный скрининг на выявление дефицита 21-гидроксилазы проводится согласно приказу Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 N 185. Скрининг начинается в родильном доме: у каждого [новорождённого](#) берется несколько капель [крови](#) на специальный тест-бланк, который направляется в специализированную лабораторию для проведения исследования. У доношенных детей кровь для исследования берут на 4 день жизни, у недоношенных — на 7-10 день жизни. Используются разные пороговые уровни 17 ОПГ в зависимости от массы тела 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.

Интроитопластика - формирование преддверия входа во влагалище.

1. Краткая информация

1.1 Определение

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.

1.2 Этиология и патогенез

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*), в то время как 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).[1,2,3,4]

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

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

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 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*.

Изолированный дефект второй изоформы 11 β -гидроксилазы (альдостерон-синтетазы) к ВДКН не относится.

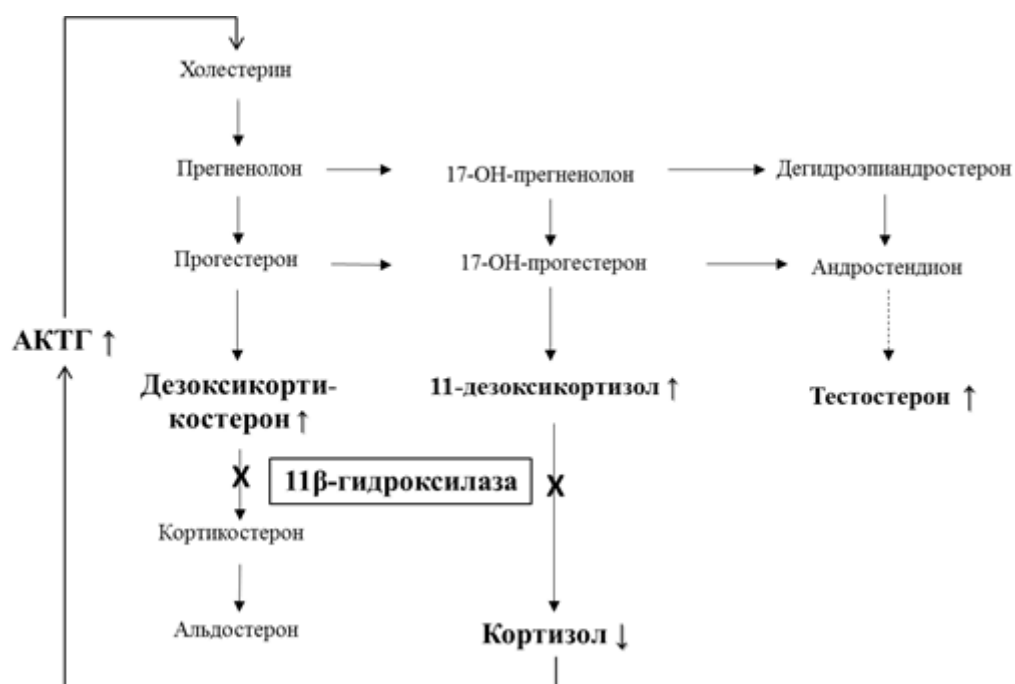
Нарушение синтеза кортизола вследствие недостаточности фермента 21-гидроксилазы ведет к тому, что по механизму отрицательной обратной связи избыток АКТГ стимулирует корковый слой надпочечников, что вызывает ее гиперплазию. При этом из-за существующего ферментативного блока на пути стероидогенеза накапливаются предшественники кортизола и андрогенов, пути образования которых не заблокированы (рис.1).[1,2,4]

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 11 β -гидроксилазы.



1.3 Эпидемиология

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.

1.4 Кодирование по МКБ-10

Адреногенитальные расстройства (E25):

E25.0 - Врожденные адреногенитальные нарушения, связанные с дефицитом ферментов;

E25.8 Другие адреногенитальные нарушения;

E25.9 Адреногенитальное нарушение неуточненное.

1.5 Классификация ВДКН

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 сольтерьяющая) формы.

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы пациентов определяются клинической картиной дефицита 21-гидроксилазы. Она 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, развитием 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.

2.2 Физикальное обследование

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 признаки надпочечниковой гиперандрогении проявляются в меньшей степени, чем в детском возрасте, к ним можно отнести акне и бесплодие.

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.

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 терапии. 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, макроvasкулярные осложнения.

2.3 Лабораторная диагностика

Диагностика классических форм дефицита 21-гидроксилазы

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

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *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.*

- В случаях необходимости постановки диагноза в более позднем возрасте рекомендуется использовать как главный диагностический маркер уровень 17ОНП в сыворотке крови в ранние утренние часы.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Диагностика дефицита 21-гидроксилазы основана на определении уровня 17ОНП – предшественника кортизола, находящегося непосредственно над ферментативным блоком. При классических формах его уровень обычно значительно превышен – более 300 нмоль/л или более 100 нг/мл. [5,6,7] Кроме того, отмечается значительное 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

- Диагностику нВДКН рекомендуется проводить у женщин с признаками гирсутизма, алопеции, акне, нарушениями менструального цикла, бесплодием и/или привычным невынашиванием беременности.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *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.[8,9,10]*

- 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 тетракозактидом. В РФ, с учетом отсутствия зарегистрированных препаратов тетракозактида короткого действия, возможно проведение пробы с тетракозактидом-депо.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- Не рекомендовано исследовать для диагностики нВДКН уровни дигидротестостерона, андростендиола глюкоронида, 17 кетостероидов мочи.[1,2]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *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 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 ВДКН 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 тетракозактидом – синтетическим аналогом АКТГ, что является золотым стандартом диагностики ВДКН во всем мире.*

Протокол проведения пробы с тетракозактидом короткого действия:

- исходно исследуется базальный уровень 17ОНР утром в раннюю фолликулярную фазу цикла
- после забора крови внутривенно или внутримышечно вводится 250 мкг тетракозактида
- 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 17ОНР более 30 нмоль/л свидетельствует в пользу неклассической формы ВДКН.

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

- Протокол проведения пробы с тетракозактидом-депо:**
- исходно исследуется базальный уровень 17ОНР утром в раннюю фолликулярную фазу цикла
 - после забора крови глубоко внутримышечно вводится 1 мг тетракозактида-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 тетракозактидом

Алгоритм диагностики неклассической ВДКН представлен в табл. 3.

Таблица 3. Диагностика ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы

Базальный уровень 17ОНР		
< 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 тетракозактидом	Дополнительная диагностика не требуется
	< 30 нмоль/л	>30 нмоль/л

	(< 10 нг/мл)	(>10 нг/мл)	
Патологии не выявлено		Неклассическая ВДКН	

- При положительных или сомнительных результатах определения 17ОНР или теста с тетракозактидом, а так же в целях генетического консультирования далее рекомендуется проводить генотипирование.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: В случаях, когда проведение стимулирующего теста с тетракозактидом невозможно, либо при его сомнительных результатах окончательным этапом диагностики является генетическое исследование на наличие мутации в гене 21-гидроксилазы — СYP21.

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 уточнять, 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 11β-гидроксилазы

- Диагностику ГФ ВДКН рекомендовано проводить по уровню 11-дезоксикортизола в сыворотке крови у пациентов с нетипичным течением ВДКН или появлением АГ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: 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 минералокортикоидных препаратов (МК) или передозировки глюкокортикоидных препаратов (ГК), при повышении артериального давления у пациентов с ранее выявленной виральной формой заболевания, а также при отсутствии типичных мутаций в гене СYP21, пациента необходимо направить в специализированные центры для уточнения диагноза и подбора терапии.

Исследование мутаций в гене CYP11B1 проводится крайне редко, поэтому в России генетическую диагностику можно провести только с помощью секвенирования гена. В некоторых странах (напр. в Израиле) исследование одной из наиболее частых мутаций - 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, при этом АГ при этой форме заболевания нет, либо она носит незначительный характер. Диагностировать неклассическую форму 11-11 β -гидроксилазы можно на основании повышения 11-дезоксикортизола при проведении тандемной масс-спектрометрии.

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется использовать такие методы инструментальной диагностики, как УЗИ, КТ, денситометрию, ЭГДС с целью оценки осложнений заболевания и длительной заместительной терапии ГКС.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Инструментальная диагностика у взрослых пациентов с ВДКН направлена на выявление вторичных образований в надпочечниках, особенно при эпизодах длительной декомпенсации в анамнезе (УЗИ, КТ надпочечников). Необходимый этап – оценка состояния репродуктивной системы, используемые скрининговые методики – УЗИ органов малого таза у женщин, тестискул у мужчин. При первичном обращении пациента проводится инструментальная оценка состояния минеральной плотности костной ткани (проведение денситометрии минимум 2 отделов - позвоночник, шейка бедра). Необходимо помнить о важности мониторинга состояния желудочно-кишечного тракта пациентов - проведение УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС, т.к. пациенты находятся на пожизненной терапии глюкокортикостероидами. Более подробно об инструментальной диагностике при ВДКН изложено в разделе «Диспансерное наблюдение».*

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

Лечение пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

- Рекомендовано лечить взрослых пациентов с классическими формами ВДКН гидрокортизоном или длительно действующими ГК

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *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), так и длительного действия (преднизолон, дексаметазон, метилпреднизолон). 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 метилпреднизолона \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. [11,12,13,14]

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

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Для компенсации минералокортикоидной функции используется флудрокортизон. 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, ** -препараты, входящие в список ЖНВЛП

Гидрокортизон**	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
Метилпреднизолон**	4-6 мг/сут на ночь
Флудрокортизон**	50-150 мкг/сут на 1-2 приема

- Рекомендовано увеличение дозы ГК или переход на парентеральное введение ГК в острых ситуациях, таких как фебрильная температура ($>38,5^{\circ}\text{C}$), гастроэнтерит с дегидратацией, операции под общей анестезией и массивные травмы

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: 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, предложено указывать у таких пациентов наличие хронической надпочечниковой недостаточности, что облегчает принятие решения в данных 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 суццинат натрия) 50-100 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 флудрокортизона не меняется, либо даже МК отменяются полностью. Как только состояние пациента стабилизируется, следует постепенно вернуться к обычным дозам препаратов.

- При эмоциональном и нервном напряжении, при легких вирусных заболеваниях и предстоящей физической нагрузке увеличивать дозу ГК не рекомендуется.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: При физических нагрузках и психологическом стрессе необходимости в увеличении дозы ГК нет.

Лечение пациентов с неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы

- Лечение пациенток с нВДКН с помощью ГК рекомендовано проводить при выявлении значимой гиперандрогении, бесплодия или невынашивания беременности.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: У женщин с выраженными симптомами гиперандрогении возможно назначение ГК (табл. 5). 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 5. 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
Метилпреднизолон**	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 тетракозактидом необходимо исследовать этот показатель и учитывать его, например, при родоразрешении. [15,16,17]

- У женщин с умеренной гиперандрогенией и дисфункцией яичников вне планирования беременности рекомендуется применение вместо ГК симптоматической терапии: КОК и/или антиандрогены.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Несмотря на то, что патогенетическое лечение неклассической формы ВДКН должно проводиться по тем же принципам, что и при классических формах (путем возмещения дефицита кортизола), 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 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. 6).*

Таблица 6. Препараты антиандрогенов и КОК, использующиеся в терапии неклассической ВДКН, ** - препараты, входящие в список ЖНВЛП

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
Спиринолактон**	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

- Лечить бессимптомные формы нВДКН у женщин не рекомендуется.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

- Лечить мужчин с нВДКН не рекомендуется.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: в случае бессимптомного течения заболевания у женщин терапия не проводится. Диагностика и лечение нВДКН у мужчин не имеет клинического значения, т. к. единственной ожидаемой пользой терапии в этих случаях являлась бы профилактика возникновения TART, которые при нВДКН у мужчин не описаны.

Лечение ГФ ВДКН

- Лечение ГФ ВДКН рекомендуется проводить по тем же принципам, что и лечение вирильной формы, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы. В терапии могут применяться ГК препараты короткого и длительного действия.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: 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.

- Пациентам с ГК ВДКН в качестве дополнительной терапии рекомендуется назначать антигипертензивные препараты, предпочтительными считаются калийсберегающие диуретики и дигидропиридиновые блокаторы Са-каналов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Если на фоне монотерапии ГК не удастся скорректировать АД, можно дополнительно использовать антигипертензивные препараты, из которых

предпочтительными являются калийсберегающие диуретики в сочетании с дигидропиридиновыми блокаторами Са-каналов (нифедипин) (табл. 7).

Таблица 7. Препараты, используемые в лечении ГФ ВДКН

Гидрокортизон**	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
Метилпреднизолон**	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)
Спиронолактон**	25-200 мг в день
Эплеренон	25-50 мг в день

3.2 Хирургическое лечение

- Рекомендуется проводить первый этап феминизирующей пластики наружных половых органов в первые годы жизни ребенка и завершать все этапы хирургического лечения у пациенток с ВДКН в пубертатном возрасте.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: 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 – интроитопластику – 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.

3.3 Иное лечение

Двусторонняя адреналэктомия.

- В редких случаях у пациентов с неконтролируемой гиперандрогенией при условии достаточной приверженности к лечению может быть рекомендовано проведение двусторонней адреналэктомия.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: 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

- Пренатальная терапия должна рассматриваться как экспериментальная методика, проводимая исключительно в специализированных центрах, имеющих соответствующий протокол исследования и комитет по этике.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: 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.

4. Реабилитация

- Предлагается пациентам с ВДКН, имеющим психосоциальные проблемы вследствие патологии полового развития, обращаться к специалистам, специализирующимся на этих проблемах.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Основной вопрос реабилитации взрослых пациентов с ВДКН связан с их психосоциальными проблемами, как при любом заболевании, связанном с патологией полового развития. В идеале, консультирование должно проводиться опытными в данной области специалистами.*

46 XX пациентам с ВДКН и их семьям может потребоваться помощь в решении таких специфичных для патологии полового развития проблем, как: 1) медицинское обучение семьи, консультирование по вопросам психосоциального прогноза; 2) установление пола в случае выраженной вирилизации; 3) принятие решения по проведению феминизирующей пластики гениталий в раннем детстве; 4) психосоциальная экспертиза для установления пола и консультирование по вопросу смены пола в любом возрасте при наличии желания пациента (встречаются случаи смены пола как с женского на мужской, так и с мужского на женский, хотя они крайне редки).

Дополнительные вопросы, специфичные для патологии полового развития, включают подготовку к операции, оценку не типичного для данного пола поведения, социальную адаптацию, би- и гомосексуальную направленность (которая несколько выше у женщин с ВДКН, но все равно встречается редко), вопросы сексуальной функции и общего качества жизни, также, как и помощь в адаптации пациентов при проявлении любопытства со стороны родственников, сверстников или половых партнеров из-за нетипичного строения тела.

Пациенты с ВДКН могут также иметь психосоциальные и психиатрические проблемы, не связанные с основным заболеванием, которые могут решаться обычными психиатрами. [1,2]

5. Профилактика

Профилактика и диспансерное наблюдение у взрослых пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

- Рекомендуется не реже 1 раза в год всем пациентам проводить обследование для уточнения степени компенсации заболевания

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

- С целью оценки степени компенсации рекомендуется использовать показатели 17ОНР, тестостерона, андростендиона, а также АРП при сольтеряющей форме ВДКН

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *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 также 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. [1,2]

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. [16] 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. [4]

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.

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: см раздел Диспансерное наблюдение и мониторинг осложнения

Диспансерное наблюдение и мониторинг осложнений

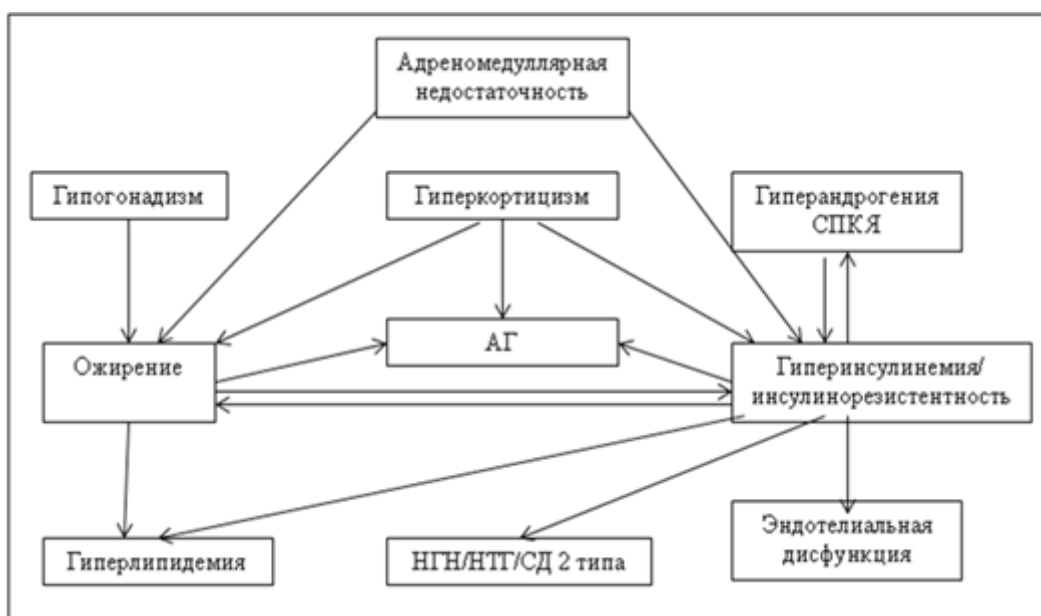
Ведение пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы требует непрерывного поддержания равновесия между избытком андрогенов и избытком ГК, добиться чего в клинической практике бывает довольно непросто. Поэтому необходим тщательный мониторинг осложнений и последствий как самого заболевания, так и его лечения. На рисунке 3 представлен схематичный план обследования и динамического наблюдения взрослых пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы 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 заболевания.

Рисунок 3. Динамическое наблюдение за взрослыми пациентами с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы



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. 4). Поэтому в рамках ежегодного обследования всем пациентам с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы, 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.[4,18]

Рисунок 4. Патогенез метаболических нарушений при классических формах дефицита 21-гидроксилазы.



Вопрос частоты проведения рентгеноденситометрии пациентам с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы 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 классическими формами дефицита 21-гидроксилазы 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). [4,19,20]

У взрослых пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы 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.[4,21,22]

Образования яичек из остаточной надпочечниковой ткани (TART) встречаются у небольшого процента мужчин с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы 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 заболевания.[1,2,4]

У женщин с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы 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.[4,23,24,26]

Профилактика и диспансерное наблюдение у 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. [8,9,10]

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 клинических признаков ятрогенного гиперкортицизма необходимо проведение дообследования для выявления метаболических нарушений и снижения МПК.

Профилактика и диспансерное наблюдение у 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 осложнений 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 персистирует повышение АД, развитие макрососудистых осложнений, а также проявляются признаки гиперандрогении и гипокортицизма.

Признаками избыточной терапии 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 появляются признаки 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.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Беременность при ВДКН

Наблюдение за беременными с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *К сожалению, частота беременностей и родов низка у женщин с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы, 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 секс-связывающего 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. 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 суццинат натрия) 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.

- При беременности не рекомендуется применение ГК препаратов, которые проходят через плаценту, таких как дексаметазон

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Из всех препаратов глюкокортикоидов не должен применяться во время беременности дексаметазон, который не инактивируется ферментом плаценты 3β -гидроксистероиддегидрогеназой и в неизменном виде проходит в кровь плода. Остальные глюкокортикоиды допустимы к использованию.

Наблюдение за беременными с неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы

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 тетракозактидом 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. [27,28,29,30-35]

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнено исследование уровня 17-оксипрогестерона (17-ОПГ) крови	2	В
2	Выполнено исследование уровня тестостерона крови у женщин	2	В
3	Выполнено исследование уровня прямого ренина в крови или определена активность ренина плазмы при гипертонической, сольтеряющей формам ВДКН-	2	В
4	Выполнено ультразвуковое исследование или мультиспиральная компьютерная томография надпочечников для определения вторичных	2	С

	объемных образований при эпизодах длительной декомпенсации в анамнезе у пациентов с классическими формами ВДКН		
5	Выполнено ультразвуковое исследование органов мошонки мужчин	2	С
6	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза, консультация гинеколога у женщин	2	С
7	Выполнено назначение и/или коррекция дозы глюкокортикоидов	1	В
8	Выполнено назначение и/или коррекция дозы минералокортикоидов	1	В
9	Выполнена оценка осложнений пожизненной заместительной терапии глюкокортикостероидами: консультация гастроэнтеролога, исследование уровня кальция, фосфора, глюкозы сыворотки крови	2	С
10	Выполнена консультация кардиолога в случае гипертонической формы ВДКН	2	В

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, Mowzowicz I, Bachelot A, Touraine P, Kuttenn 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, AlKhrouz 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. 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;
26. 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;
27. 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;
28. 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;
29. 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;

30. 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;
31. 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;
32. 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;
33. Meyer-Bahlburg HF 1999 Health-related quality of life in intersexuality. Acta Paediatr Suppl 88:114–115;
34. Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром) скрининг, диагностика, лечение. Андреева Е.Н., Ужегова Ж.А., методические рекомендации, Москва, 2010;
35. 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

Приложение А1. Состав рабочей группы

Руководители:

Дедов И.И., профессор, академик РАН, Президент Российской ассоциации эндокринологов, главный внештатный специалист-эксперт эндокринолог Министерства здравоохранения России, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, Москва

Мельниченко Г.А., академик РАН, проф. кафедры эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, Москва

Авторы текста:

Молашенко Н.В., к.м.н., вед.н.сотр. отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, Москва

Трошина Е.А., д.м.н., профессор, заведующая отделом терапевтической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, Москва

Сазонова А.И., к.м.н., врач терапевтического отделения, ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава РФ, Москва

Ужегова Ж.А., врач отделения эндокринной гинекологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, Москва

Эксперты, принимавшие участие в обсуждении и одобрении клинических рекомендаций:

Андреева Е.Н., д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», зав. отд. эндокринной гинекологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор, главный врач Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения города Москвы, главный эндокринолог города Москвы
Бирюкова Е.В., д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

Калинченко Н.Ю., к.м.н., вед.н.с. [отделения тиреоидологии, репродуктивного и соматического развития](#) ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, Москва

Карева М.А., к.м.н., заведующая отделением опухолей эндокринной системы ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, Москва

Киселёва Т.П., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и эндокринологии Уральского Государственного Медицинского Университета, главный эндокринолог Уральского Федерального округа, Екатеринбург

Панченкова Л.А., д.м.н., профессор кафедры Госпитальной Терапии No 1 МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

Романцова Т.И., д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Сергеева-Кондраченко М.Ю., д.м.н., профессор, кафедры терапии, общей врачебной практики, эндокринологии и гастроэнтерологии ГБОУ ДПО ПИУВ МЗ РФ, Пенза

Соснова Е.А., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», Москва
Москва

Суплотова Л.А., д.м.н. профессор кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФПК и ППС ВПО «Тюменский

государственный медицинский университет» МЗ РФ, главный эндокринолог Тюменской области, Тюмень

Уварова Е.В., д.м.н. руководитель отделения детского и подросткового возраста, ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», главный внештатный специалист по гинекологии детского и юношеского возраста МЗ РФ, президент Межрегиональной общественной организации «Объединение детских и подростковых гинекологов», Москва

Халимов Ю.Ш., д.м.н., профессор, начальник кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, главный внештатный эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

Рецензенты:

Фадеев В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», Москва

Гринева Е.Н., профессор, д.м.н., директор Института эндокринологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, проф. кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии, функциональной диагностики и клиникой лечебного факультета ГБОУ ВПЛ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящих клинических рекомендаций.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. эндокринологи;
2. акушер-гинекологи;
3. терапевты.

В основу клинических рекомендаций положены существующие консенсусы и рекомендации: «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, а также научные работы по данной проблематике в Российской Федерации и других странах.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

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

Таблица III Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств (УД)

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>

	Ретроспективные или наблюдательные исследования. Серия клинических наблюдений. Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию.
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные.

Таблица П2 Уровни убедительности рекомендаций с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций

Уровень	Описание	Расшифровка
А	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.
В	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.
С	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.
Д	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском,	Не рекомендовано.

	<p><i>либо</i></p> <p>убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой.</p>	
--	--	--

Порядок обновления клинических рекомендаций – пересмотр 1 раз в 5 лет.

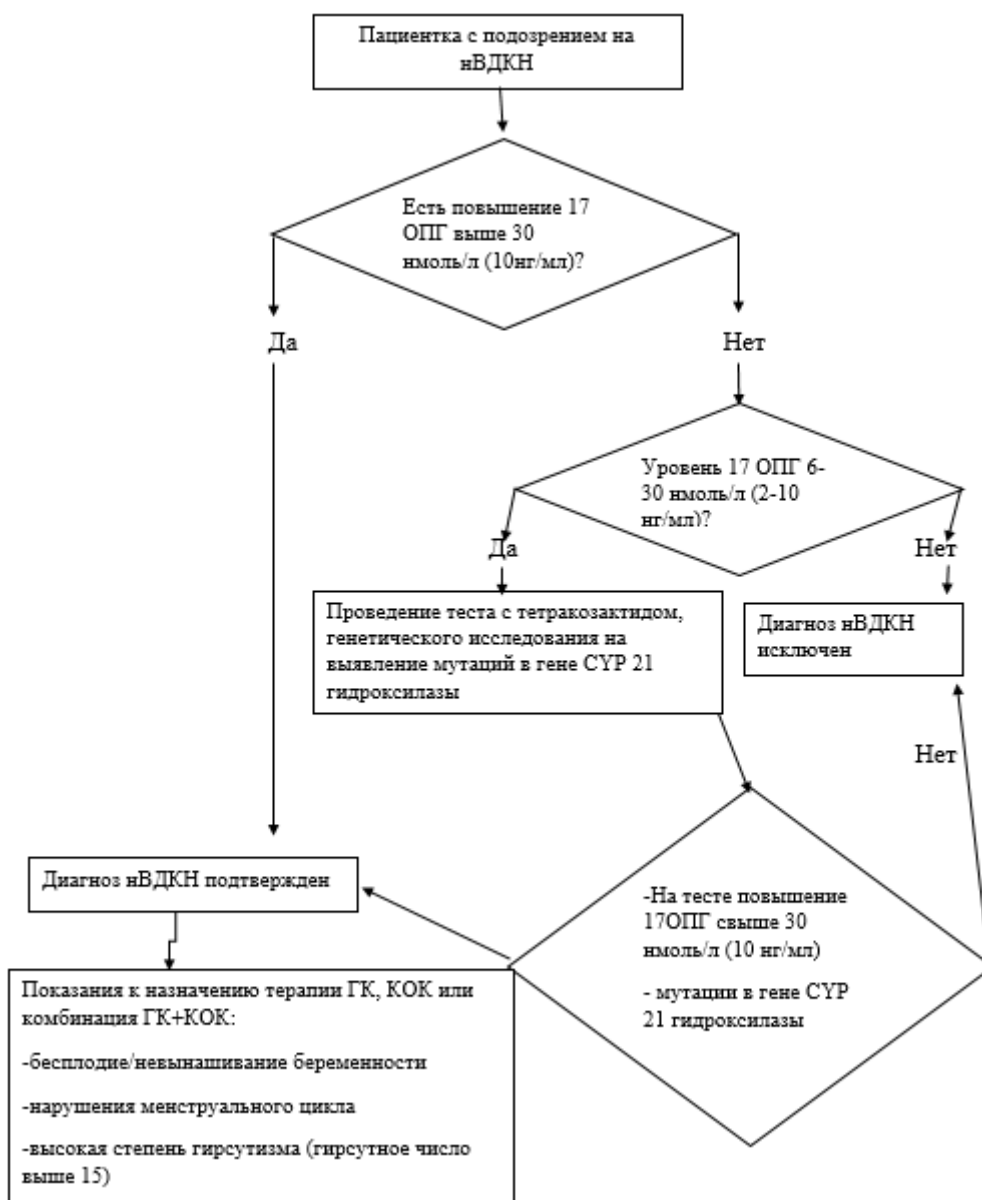
Приложение А3. Связанные документы

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Алгоритм ведения взрослых пациентов с классическими формами дефицита 21 гидроксилазы



Алгоритм ведения взрослых пациентов с неклассической формой дефицита 21 гидроксилазы (нВДКН)



Приложение В. Информация для пациентов

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – заболевание, связанное с нарушением работы надпочечников. Надпочечники (НП) – парные органы небольших размеров, расположенные близко к почкам. Состоят из 2 основных частей: внутренняя часть – мозговой слой, вырабатывает адреналин и эта функция при ВДКН не нарушена. Наружный слой – корковый слой, именно там возникают нарушения, приводящие к развитию ВДКН.

В корковом слое вырабатываются гормоны (стероиды), которые поддерживают основные жизненные функции организма. Эти гормоны образуются из холестерина путем сложного, многоэтапного процесса и в конечном итоге, в корковом слое вырабатываются 3 группы гормонов: кортизол, альдостерон, мужские половые гормоны (андрогены).

Кортизол регулирует работу практически всех систем организма: кровообращение, ответ на стресс (в том числе при инфекции, травме) и много другое

Альдостерон: отвечает за поддержание в организме нормального уровня таких веществ, как калий, натрий.

Андрогены: вырабатываются в НП как у мужчин, так и у женщин, влияют на репродуктивное здоровье.

Работа НП контролируется головным мозгом (гипофизом, гипоталамусом). Если уровень кортизола в крови недостаточен для нормальной работы организма, это «распознается» гипоталамусом, сигнал передается гипофизу и в нем начинает вырабатываться гормон кортикотропин (АКТГ), который действует на корковый слой надпочечников - происходит выброс кортизола. Когда в организме достигается нормальный уровень кортизола, стимуляция гипофиза прекращается и выработка АКТГ снижается. Если пациент принимает препараты глюкокортикостероидов (синтетический кортизол) в таблетках, инъекциях, то гипоталамус под воздействием этих препаратов, снижает выработку АКТГ гипофизом, НП не стимулируются АКТГ и синтез кортизола в организме человека снижается. Если терапия по каким-то причинам проводится длительное время в больших дозах, то синтез «своего» кортизола прекращается.

Как было отмечено выше, процесс образования гормонов в ГП многоэтапен и на каждом этапе работает свой фермент. Если хотя бы 1 фермент работает неправильно – развивается ВДКН. В конечном итоге, при ВДКН возникает недостаток образования в организме кортизола и, в ряде случаев, альдостерона, а андрогены синтезируются в организме в повышенном количестве. При низком уровне кортизола у пациентов с ВДКН повышается уровень АКТГ, который пытается «стимулировать» работу коры НП, возникает разрастание (гиперплазия) ткани НП.

Практически 90% случаев ВДКН связано с нарушением работы фермента, который называется 21-гидроксилазы. Это происходит из-за разных мутаций в гене, который «отвечает» за работу фермента. Те. ВДКН – это генетически обусловленное заболевание! При практически полном нарушении работы фермента - развивается классическая форма ВДКН. Классическая ВДКН это 2 вида (формы) заболевания: вирильная (дефицит кортизола, при нормальном образовании альдостерона, выраженное увеличение андрогенов в организме) и сольтеряющая (дефицит кортизола+дефицит альдостерона, выраженное увеличение андрогенов)). При неполном нарушении фермента – возникает неклассическая форма ВДКН (только избыточное образование андрогенов, кортизол, альдостерон в норме)

Классическая форма ВДКН диагностируется с рождения, в РФ с 2006 г введен скрининг новорожденных на это заболевание. У новорожденных с сольтеряющей формой заболевания без лечения возникает снижение аппетита, потеря веса, рвота (сольтеряющие кризы). У новорожденных девочек из-за неправильной работы НП и образования большого количества андрогенов изменяются наружные половые органы по мужскому типу, что требует в ряде случаев проведение пластических операций. При вирильной форме не бывает сольтеряющих кризов, у девочек есть признаки нарушений наружных

половых органов, у мальчиков в возрасте 2-4 лет возникают признаки быстрого роста и полового созревания. Дети без лечения сначала опережают сверстников в росте, но андрогены способствуют быстрому закрытию зон роста в костях и в конечном итоге, рост пациентов низкий.

Неклассическая форма ВДКН диагностируется у молодых женщин или подростков при обследовании на предмет нерегулярного менструального цикла или избыточного оволосения. У мужчин это состояние не вызывает никаких клинических признаков и не диагностируется.

Диагноз ВДКН ставится на основании комплексного обследования, включающего исследование уровня гормонов, в ряде случаев на пробе с АКТГ, генетического анализа, УЗИ, КТ/МРТ.

Дети и взрослые с классическими формами ВДКН должны пожизненно лечиться таблетками, содержащими кортизол - глюкокортикоидами. При постоянном лечении нормализуется уровень АКТГ и андрогенов в НП, нормализуется уровень кортизола в крови. При сольтеряющей форме заболевания дополнительно назначаются препараты альдостерона. Необходимо помнить, что кортизол важен для организма в любых стрессовых ситуациях: при заболеваниях, травмах, оперативных вмешательствах. При ВДКН в надпочечниках пациентов не происходит нормального образования кортизола, поэтому в стрессовых ситуациях необходимо увеличивать дозу глюкокортикоидов или вводить их внутримышечно или внутривенно. Четкий алгоритм действия должен дать лечащий врач пациента.

Пациентки с неклассической формой ВДКН требуют индивидуального подхода. У большинства пациенток главная жалоба – избыточный рост волос на теле, при этом менструальный цикл может быть нормальным и бесплодия может не быть. В таких случаях рекомендуют использовать различные методы эпиляции. В случае, когда у пациенток есть проблемы с зачатием или вынашиванием беременности или выраженное нарушение менструального цикла – решается вопрос о назначении глюкокортикоидов или оральных контрацептивов.

Необходимо отметить, что дозы препаратов подбираются индивидуально эндокринологом под контролем гормональных анализов крови. Динамическое обследование взрослых пациентов, как правило, проводится 1-2 раза в год. Обязательно надо проводить обследования для обнаружения осложнений заболевания или последствий неправильного лечения (состояние желудочно-кишечного тракта, наблюдение офтальмолога, гинекологическое и андрологическое обследование)

У взрослых пациентов с ВДКН естественно возникают вопросы, связанные с возможностью наследования заболевания их детьми. При слиянии сперматозоида и материнской яйцеклетки формируется геном плода. Каждая клетка плода содержит 23 пары хромосомы, при этом одна хромосома из пары от матери, другая от отца. Болезнь развивается если 2 хромосомы содержат поврежденный ген (2 мутации), если выявлена

только 1 мутация (поврежден ген одной хромосомы), то такое состояние называется «здоровый носитель». Теперь рассмотрим ситуацию, когда в супружеской паре один из партнеров болен ВДКН. В случае, если другой партнер здоров, то ребенку передастся только 1 ген с мутацией и ребенок будет здоров. Если партнер тоже болен ВДКН или является здоровым носителем, то возможна ситуация рождения ребенка с ВДКН. Т.о. таким супружеским парам необходима консультация генетика и обследование партнера на предмет мутации в гене фермента 21 гидроксилазы.

Частая ситуация при ВДКН – это психологические проблемы. Это заболевание, безусловно, является стрессом для членов семьи и взрослых пациентов.

Специализированная психологическая помощь во многих странах является неотъемлемой частью работы с пациентами с ВДКН.

В заключении хотелось бы сказать, что ВДКН - заболевание, поддающееся лечению. При адекватной терапии и качественном наблюдении за пациентами они ведут нормальный образ жизни, полностью социально адаптируются, получают образование, создают семьи, воспитывают детей.

Приложение Г.