

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

К.м.н. М.А. КАРЕВА*, И.С. ЧУГУНОВ

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, Москва

Клинические рекомендации по врожденной дисфункции коры надпочечников у детей содержат краткие сведения по эпидемиологии, этиологии и патогенезу всех форм ВДКН. Особое внимание уделено диагностике дефицита 21-гидроксилазы в рамках неонатального скрининга и ведению пациентов с ранней диагностикой заболевания. Представлены подробные схемы заместительной гормональной терапии и протоколы наблюдения за пациентами разных возрастных групп. Освещены вопросы пренатальной и предимплантационной диагностики дефицита 21-гидроксилазы.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, адреногенитальный синдром, заместительная глюкокортикоидная терапия, CYP21, неонатальный скрининг, пренатальная диагностика.

Federal clinical practice guidelines on the management of the patients presenting with congenital adrenal hyperplasia

M.A. KAREVA, I.S. CHUGUNOV

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Clinical practice guidelines on Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) give a brief review of epidemiology, etiology and pathogenesis of all disease causative steroidogenic defects. Recommendations on neonatal screening and management of early-diagnosed CAH due 21-hydroxylase deficiency were given in details. We also included the algorithm for the hormonal treatment and management of the patients of different age. Prenatal and preimplantation genetic diagnosis of 21-hydroxylase deficiency has been also discussed.

Key words: congenital adrenal hyperplasia, replacement hormonal treatment, CYP21, neonatal newborn screening, prenatal diagnosis.

Определение

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

- Дефект STAR;
- Дефицит 20,22-десмолазы (11 α -гидроксилазы);
- Дефицит 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы;
- Дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы;
- Дефицит 21-гидроксилазы;
- Дефицит 11 β -гидроксилазы;
- Дефицит оксидоредуктазы.

Эпидемиология

Самой частой формой ВДКН является дефицит 21-гидроксилазы: более 90% всех пациентов с ВДКН. Частота данного заболевания в мировой популяции, рассчитанная по данным неонатального скрининга, составляет 1 случай на 14 000 живых но-

ворожденных. В России, по данным скрининга, частота составляет 1:9500. Учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования данной патологии, существуют популяции с более высокой ее частотой, например некоторые этнические группы Северного Кавказа, где распространены близкородственные браки. Распространенность неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы составляет 0,1–0,2% в мировой популяции, значительно чаще данная форма встречается среди евреев-ашкенази — 1–2%.

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

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

*e-mail: i_marusya@mail.ru

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

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

Примечание. СТ — сольтерияющая форма, ПВ — простая вирильная форма, НК — неклассическая форма.

Этиология

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

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

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

Патогенез

При всех формах ВДКН отмечается дефицит кортизола, что по механизму отрицательной обрат-

ной связи приводит к повышению уровня АКТГ и гиперплазии надпочечников. В результате стимуляции надпочечников происходит избыточное накопление стероидов, предшествующих ферментативному блоку. Клиническая картина каждой формы ВДКН обусловлена дефицитом гормонов, синтез которых невозможен при данном ферментативном блоке, и избытком накапливаемых предшественников.

Клиническая картина

При всех формах ВДКН имеется дефицит кортизола, что проявляется склонностью к гипогликемическому синдрому, особенно в стрессовых ситуациях и у грудных детей. Специфическим симптомом дефицита кортизола является гиперпигментация кожных покровов, обусловленная высоким уровнем проопиомеланокортина и его дериватов. В крови определяется повышенный уровень АКТГ.

При некоторых формах ВДКН (липоидная гиперплазия надпочечников, дефицит 11 α -гидроксилазы, дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, дефицит 21-гидроксилазы) отмечается дефицит минералокортикоидов, проявляющийся сольтерияющим синдромом. Недостаток альдостерона вызывает снижение ререабсорбции натрия в почках, вследствие чего снижается ОЦК и АД. У детей отмечаются неукротимая рвота, жидкий стул, боли в животе, падение АД. В крови определяется гиперкалиемия, гипонатриемия и повышение активности ренина плазмы (АРП).

При гипертонических формах ВДКН (дефицит 17 α -гидроксилазы, дефицит 11 β -гидроксилазы) имеет место избыток минералокортикоидов. В клинической картине на первый план выходит артериальная гипертензия и симптомы гипокалиемии — мышечная слабость, полиурия, полидипсия. В крови определяется низкий уровень АРП, гипокалиемия и гипернатриемия.

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

Таблица 2. Клиническая и гормональная характеристика разных форм ВДКН

Форма ВДКН	Ген	Минералокортикоиды	Половые стероиды	Клиническая картина		Гормональный маркер
				46XY-наружные гонады, функция гонад	46XX-наружные гонады, функция гонад	
Дефект STAR-прогеина (липидная гиперплазия надпочечников)	STAR 8p11.2	↓	↓	Синдром потери соли	Женские, гипогонадизм	Нет
Дефицит 20,22-лессмолазы	CYP11A1 15q23-q24	↓	↓	Синдром потери соли	Женские, гипогонадизм	Нет
Дефект CYP17	CYP17 10q24.3	↑	↓	Артериальная гипертензия	Промежуточные ближе к женским, гипогонадизм	Дезокортикостерон, кортикостерон
Дефект 3βТСД	HSD3B2 1p13.1	↓	↓	Синдром потери соли	Промежуточные с андрогенизацией в пубертате	Δ5-стероиды: прегненолон, 17ОН-прегненолон, ДНЕА
Дефицит 21-гидроксилазы	CYP21 6p21.3	↓/N	↑	Синдром потери соли/N	N	17ОНР
Дефицит 11β-гидроксилазы	CYP11B1 8q21	↑	↑	Артериальная гипертензия	N	11-ДОК
Дефицит оксидоредуктазы	POR 7q11.2	N/↓	↓	N	Промежуточный	11-дезоксикортикостерон, 17ОНР, прегненолон, 17ОН-прегненолон

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

Клиническая картина всех форм ВДКН представлена в табл. 2.

Диагностика

Неонатальный скрининг

Рекомендации: неонатальный скрининг позволяет диагностировать классические формы дефицита 21-гидроксилазы. На втором этапе скрининга (ретестирование) предпочтительно определение мультистероидного спектра методом тандемной масс-спектрометрии и расчетного показателя (17ОНР+21ДОК/кортизол) (1++).

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

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

Процедура скрининга включает забор крови у доношенных новорожденных на 4-е сутки жизни, у недоношенных — на 7–10-е сутки и определение в образцах уровня 17ОНР с помощью специальных наборов. Используются разные пороговые уровни 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.

Согласно данным литературы, для недоношенных новорожденных грация диагностического

уровня 17ОНР более информативна, если происходит с учетом гестационного возраста, а не массы тела при рождении.

При существующем в России порядке скрининга его положительная предсказательная ценность колеблется от 1 до 5%, т.е. среди всех детей с положительными результатами только от 1 до 5 случаев диагноз подтверждается; в остальных случаях — результаты ложноположительные. В связи с большим количеством ложноположительных случаев предложено проводить ретестирование с использованием тандемной масс-спектрометрии (ТМС). По данным немецких авторов, использование ТМС и определение расчетного показателя (сумма уровней 17ОН-прогестерона и 21-дезоксикортизола, деленная на уровень кортизола) повышает положительную предсказательную ценность до 100%. Помимо выявления дефицита 21-гидроксилазы, ТМС позволяет диагностировать и редкие формы ВДКН.

Использование молекулярно-генетического анализа на втором этапе скрининга имеет свои преимущества, так как позволяет не только подтвердить диагноз, но и предсказать форму заболевания. Методом аллель-специфической ПЦР частые мутации выявляются в 85—90% случаев. Генетическое тестирование обходится дороже, чем ТМС, занимает больше времени и не позволяет диагностировать редкие формы ВДКН.

Диагностика дефицита 21-гидроксилазы вне процедуры скрининга

Рекомендации: гормональным маркером дефицита 21-гидроксилазы является уровень 17ОНР в утренних пробах крови (1++). Гормональным маркером дефицита минералокортикоидов при сольтеряющей форме является повышение активности ренина плазмы (1++).

«Золотым стандартом» в диагностике неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы и дифференциальной диагностике редких форм ВДКН является проба с синактеном с определением широкого спектра стероидов (1++). Генетическое тестирование применяется как второй этап в сомнительных случаях и в качестве семейного генетического консультирования (2+).

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

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

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

Протокол пробы с синактеном: исходно берут пробу крови для определения 17ОНР и кортизола, после чего внутривенно вводят 250 мкг тетракозактида (синтетический аналог АКТГ) в 5 мл физиологического раствора, продолжительность инфузии составляет 2 мин. Через 30 и 60 мин берут кровь для повторного определения 17ОНР и кортизола.

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

При отсутствии препаратов АКТГ короткого действия возможно проведение аналогичной пробы с препаратом АКТГ пролонгированного действия (синактен-депо). После внутримышечного введения 1 мл синактена (1 мг) кровь для определения 17ОНР и кортизола берут через 10—12 и 24 ч. Результаты оцениваются аналогично тесту с АКТГ короткого действия.

На фоне стимуляции целесообразно определять уровни и других стероидов для исключения редких форм ВДКН. Максимальную информацию дает определение мультистероидного профиля с помощью ТМС. При сомнительных результатах пробы с синактеном проводится генетическая диагностика. Первым этапом осуществляется поиск частых мутаций в гене *CYP21*. Выявление двух мутаций позволяет поставить диагноз. При обнаружении одной мутации проводится полное секвенирование гена *CYP21*.

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

Гормональные маркеры редких форм ВДКН представлены в **табл. 2**.

Лечение

Рекомендации: препаратом выбора для лечения детей с ВДКН является таблетированный гидрокортизон (1+++). Применение сиропа гидрокортизона и пролонгированных форм глюкокортикоидов у детей в период активного роста не показано (1++). Всем детям с сольтеряющей формой ВДКН показано назначение флудрокортизона, детям грудного возраста — дополнительное введение в пищевой рацион поваренной соли (1++).

Основным принципом терапии всех форм ВДКН является назначение глюкокортикоидов, ко-

торые позволяют заместить дефицит кортизола и тем самым подавить избыточную секрецию АКТГ. В результате снижается продукция надпочечниками тех стероидов, которые синтезируются в избытке при конкретном ферментативном блоке. Существуют различные медикаментозные препараты, обладающие глюкокортикоидной активностью: преднизолон, кортизон, дексаметазон. Пролонгированные синтетические глюкокортикоидные препараты (преднизолон, дексаметазон) негативно влияют на рост. Для детей с открытыми зонами роста, особенно младшего возраста, наиболее оптимальными препаратами следует считать таблетированные аналоги гидрокортизона. Первоначальная суточная доза гидрокортизона, необходимая для подавления секреции АКТГ у детей 1-го года жизни, может достигать 20 мг/м². В среднем суточная доза гидрокортизона у детей старше 1 года должна составлять 10–15 мг/м². Препарат дается 3 раза в день в равных дозах (в 7.00, 15.00 и 22.00).

При сольтерющей форме ВДКН необходима терапия препаратом минералокортикоидов — флудрокортизоном, который назначается в дозе 0,05–0,15 мг в сутки (1–2 раза в день). У детей грудного возраста потребность в минералокортикоидах выше и может достигать 0,3 мг в сутки; дозу можно разделить на 3 приема. У детей без клинических проявлений сольтерющего синдрома может отмечаться субклинический дефицит минералокортикоидов, критерием которого является повышенный уровень ренина. В таких случаях также показана терапия флудрокортизоном.

Ведение пациентов с ВДКН, выявленных при неонатальном скрининге

Рекомендации: при положительных результатах неонатального скрининга на ВДКН ребенок должен быть осмотрен эндокринологом, который оценивает клиническую картину:

- строение наружных гениталий;
- наличие гиперпигментации или гипогликемии в анамнезе;
- наличие признаков сольтерющего синдрома (частые срыгивания, плохой набор массы тела, признаки эксикоза).

При наличии клинических признаков показана госпитализация в отделение эндокринологии с опытом ведения новорожденных с ВДКН. В стационаре определяют уровень 17ОНП в сыворотке и электролиты крови. При наличии электролитных изменений начинают парентеральное введение глюкокортикоидов из расчета 100 мг/м²/сут и, при необходимости, инфузионную терапию физиологическим раствором. В отсутствие электролитных изменений назначают таблетированный гидрокортизон в стартовой дозе 15–20 мг/м²/сут и флудрокортизон 0,05–0,1 мг/сут.

В отсутствие клинических признаков дефицита 21-гидроксилазы целесообразно исследование уров-

ня 17ОНП в сыворотке. При уровне более 100 нмоль/л ставят диагноз дефицита 21-гидроксилазы и начинают терапию пероральным гидрокортизоном. При уровне 17ОНП менее 100 нмоль/л требуется уточняющая диагностика с использованием ТМС, пробы с синактеном и/или генетического тестирования.

Ведение пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы

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

Протокол наблюдения за детьми первого года жизни:

- кратность наблюдения 1 раз в 1–3 мес;
- определение уровня электролитов крови;
- динамика массы тела и уровень АД;
- определение уровня 17ОНП.

Протокол наблюдения за детьми допубертатного возраста:

- кратность наблюдения 1 раз в 6 мес;
- определение уровня скорости роста, динамики массы тела, АД, оценка стадии полового развития по Таннер;
- костный возраст (1 раз в год);
- определение уровня 17ОНП, тестостерона, АРП;
- УЗИ надпочечников и яичек (при длительной декомпенсации).

Протокол наблюдения за подростками:

- кратность наблюдения 1 раз в 3–6 мес;
- определение уровня скорости роста, динамики массы тела, АД;
- оценка динамики полового развития;
- костный возраст 1 раз в год;
- определение уровня 17ОНП, тестостерона (для девочек), АРП;
- УЗИ органов малого таза;
- УЗИ надпочечников и яичек (при длительной декомпенсации).

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

Дети первого года жизни должны наблюдаться с периодичностью 1 раз в 1–3 мес. Критерием адекватности заместительной терапии у грудных детей в первую очередь является кривая массы тела. Удовлетворительный набор массы тела, отсутствие срыгиваний свидетельствуют об эффективном лечении. У грудных детей ежемесячно определяют электролиты крови, по которым подбирается доза кортинеффа. Для АРП не существует четких критериев у

детей до 1 года, поэтому данный показатель сложно использовать для оценки адекватной заместительной терапии минералокортикоидами. Уровень 17ОНР определяют каждые 3 мес для подбора дозы кортефа. Следует отметить, что недостаточное подавление гиперандрогении на первом году жизни не приводит к существенной прогрессии костного возраста, тогда как передозировка глюкокортикоидов в этот период негативно влияет на конечный рост пациентов.

Дети старше 1 года должны осматриваться эндокринологом 1 раз в 3–6 мес. Для этой возрастной категории детей на первый план среди критериев адекватности терапии выходят кривая роста и динамика прогрессии костного возраста. Снижение скорости роста свидетельствует о передозировке глюкокортикоидов. Ускорение роста по сравнению с возрастными нормами и превышение костного возраста более чем на 1 год за 1 год говорят о недостаточной дозе глюкокортикоидных препаратов. Целевым уровнем 17ОНР является верхняя граница нормы. У допубертатных детей и девочек-подростков информативным может быть определение уровня тестостерона, который отражает длительность существующей гиперандрогении. Небольшое повышение уровня 17ОНР при нормальных показателях тестостерона не требует повышения дозы гидрокортизона.

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

В случае длительной декомпенсации заболевания необходимо дополнительное обследование. Для исключения развития вторичных аденом проводят УЗИ надпочечников. У мальчиков дополнительно проводят УЗИ яичек с целью выявления гиперплазии эктопированной надпочечниковой ткани. Наличие вторичных аденом в надпочечниках или объемных образований в яичках требует ужесточения контроля гиперандрогении. В таких случаях либо повышают дозу гидрокортизона, либо пациента переводят с гидрокортизона на пролонгированные препараты глюкокортикоидов.

Длительная передозировка глюкокортикоидных препаратов может вызывать осложнения, к которым относятся ожирение, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. В детском и подростковом возрасте в таких случаях, помимо коррекции глюкокортикоидной терапии, применяется диетотерапия и физические нагрузки.

Во все возрастные периоды, кроме грудного, для коррекции минералокортикоидной терапии используется уровень АРП, который необходимо поддерживать на верхней границе нормы. Длительная передозировка минералокортикоидных препаратов приводит к стойкой артериальной гипертензии и снижению уровня ренина. В таких случаях снижение дозы кортинефа нужно проводить под контролем АРП, так как нормализация АД может происходить медленно и иногда требует временной гипотензивной терапии (используются блокаторы кальциевых каналов).

Повышение АРП, даже в отсутствие электролитных изменений, диктует необходимость увеличения дозы минералокортикоидов.

Лечение острых состояний

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

Повышения дозы глюкокортикоидов не требуется при психоэмоциональных и физических нагрузках (1+).

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

При дефиците 21-гидроксилазы имеет место хроническая надпочечниковая недостаточность, т.е. невозможность реагировать на стресс адекватным выбросом глюкокортикоидов. Это диктует необходимость повышения дозы глюкокортикоидов в случаях оперативного лечения, лихорадки, обезвоживания или тяжелой травмы. При интеркуррентных заболеваниях дозу увеличивают в 2–3 раза. При развитии адреналового криза требуется парентеральное введение глюкокортикоидов.

Ниже представлена схема ведения пациентов с адреналовым кризом.

— Гидрокортизон 25–50 мг внутримышечно (самостоятельно, до госпитализации).

Госпитализация:

— гидрокортизон (гидрокортизон суспензия, солу-кортеф) 100 мг/м² — болюс;

— NaCl 0,9% + глюкоза 5–10% 450–500 мл/м² — 1 ч, затем 2–3 л/м²/сут;

— гидрокортизон 100–200 мг/м²/сут, внутривенно капельно — 1–2 сут;

— контроль калия, натрия, глюкозы, АД, ЧСС — каждые 2 ч;

— нормализация состояния, калия, натрия — переход на внутримышечное введение гидрокортизона с постепенным снижением и переходом на пероральные препараты;

— кортинефф назначают при дозе гидрокортизона <50 мг/сут.

Хирургическое лечение

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

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

В настоящее время для девочек с низкой степенью вирилизации (до 3 степени по классификации Прадера при низкой подсфинктерной форме уrogenитального синуса) рекомендуется одноэтапная пластика, включающая клиторопластику с сохранением сосудисто-нервного пучка и интроитопластику. Для девочек с высокой формой уrogenитального синуса сроки и объем хирургического вмешательства дискутируются. Проведение одноэтапного лечения в младенческом возрасте имеет свои преимущества (возможность использования препуциальной ткани для интроитопластики) и недостатки (формирование рубцового стеноза влагалища, требующего бужирования или повторной операции).

При двухэтапном лечении первый этап, включающий клиторопластику и (при необходимости) рассечение уrogenитального синуса, выполняется в первом году жизни, а второй этап — интроитопластика выполняется после достижения хорошей эстрогенизации гениталий. Требуются дальнейшие исследования с оценкой косметического результата и функциональной составляющей во взрослом возрасте.

Дополнительные методы лечения

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

Дополнительное лечение (применение препаратов гормона роста, пролонгированных аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона и антиандрогенных средств) должно рассматриваться как экспериментальное и проводиться в рамках клинических исследований в специализированных центрах с разрешения этических комитетов (2+):

— пролонгированные аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона могут быть назначены в случае

преждевременного гонадотропинзависимого полового развития при неудовлетворительном ростовом прогнозе (SDS предполагаемого конечного роста <2,25);

— препараты гормона роста могут быть назначены в случае неудовлетворительного ростового прогноза (SDS предполагаемого конечного роста <2,25);

— антиандрогенные препараты могут быть назначены девочкам при неудовлетворительной компенсации в пубертатный период для снижения дозы глюкокортикоидов.

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

Пренатальная диагностика и пренатальная терапия

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

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

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

Пренатальная терапия проводится с целью избежать или снизить степень вирилизации наружных гениталий у плода женского пола с дефицитом 21-гидроксилазы. Данная терапия проводится дексаметазоном, который не инактивируется плацентарной 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой и проникает в организм плода. Поскольку терапия должна начинаться с момента установления беременности, когда уровень кортизола у плода очень низкий, то в определенные периоды уровень глюкокортикоидов будет значительно превышать физиологический. Пренатальная терапия не позволяет избежать в дальнейшем пожизненной терапии и не является

профилактикой сольтерияющих состояний в послеродовом периоде. Терапия показана только плодам женского пола с дефицитом 21-гидроксилазы. В семье, имеющей больного ребенка, вероятность беременности больной девочкой составляет 12,5%. Поскольку пренатальная диагностика возможна только на 10-й неделе беременности, то в 87,5% случаев с 4—6-й до 10-й недели гестации плод будет получать высокие дозы глюкокортикоидов. Известны отрицательные воздействия дексаметазона на мать во время беременности: патологический набор массы тела, нарушения углеводного обмена и риск развития артериальной гипертензии. Последствия раннего воздействия высоких доз дексаметазона на плод мало изучены, поэтому пренатальная терапия не может быть рекомендована для внедрения в клиническую практику. Требуются дальнейшие исследования.

Возможно проведение предимплантационной диагностики ВДКН. Предимплантационная диа-

гностика требует применения вспомогательных репродуктивных технологий, а именно экстракорпорального оплодотворения с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов. На 3-и сутки (стадия 6—8 бластомеров) отбирают один бластомер для генетического анализа. По результатам генетического тестирования, которое должно быть проведено максимум за 2 сут, выбирают эмбрионы, пригодные для переноса в матку. Предимплантационная диагностика минимизирует риск прерывания развития плода по генетическим причинам. Недостатками предимплантационной диагностики являются необходимость прохождения лечебного цикла ЭКО и достаточно высокая стоимость процедуры. Риск повреждения эмбриона при проведении предимплантационной диагностики составляет менее 1%, но ошибки в диагностике достигают 10%. Это обусловлено очень малым количеством генетического материала и сжатыми сроками для генетического анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. М: УП-Принт 2006. [Dedov II, Peterkova VA. Pediatric endocrinology. Moscow: UP-Print 2006.]
2. Дедов И.И., Калинин Н.Ю., Семичева Т.В., Кузнецова Э.С., Баканова Т.Д., Свердлов П.С., Прасолов В.С., Петеркова В.А., Рубцов П.М., Тюльпаков А.Н. Молекулярный анализ гена CYP21 у пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы. Проблемы эндокринологии 2004; 50(2): 3—7. [Dedov II, Kalinchenko NY, Semicheva TV, Kuznetsova ES, Bakanova TD, Sverdlova PS, et al. Molekulyarnyy analiz gena CYP21 u patsientov s vrozhdennoy disfunktsiey kory nadpocheknikov, obuslovennoy defitsitom 21-gidroksilazy. Problemy endokrinologii 2004; 50(2): 3—7.]
3. Дедов И.И., Орловский И.В., Карева М.А. и др. Молекулярная диагностика классических форм врожденной дисфункции коры надпочечников (дефицит стероид-21-гидроксилазы) методом аллель-специфической ПЦР. Молекулярная медицина 2004; (2): 60—64. [Dedov II, Orlovsky IV, Kareva MA, et al. Molecular diagnosis of classic forms of congenital dysfunction of the adrenal cortex (deficiency of steroid 21-hydroxylase) by application of allele-specific polymerase chain reaction. Molekulyarnaya meditsina 2004; (2): 60—64.]
4. Balsamo A, Cicognani A, Baldazzi L, Barbaro M, Baronio F, Genari M, Bal M, Cassio A, Kontaxaki K, Cacciari E. CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metabol 2003; 88: 5680—5688.
5. Barzon L, Maffei P, Sonino N, Pilon C, Baldazzi L, Balsamo A, Del Maschio O, Masi G, Trevisan M, Pacenti M, Fallo F. The role of 21-hydroxylase in the pathogenesis of adrenal masses: review of the literature and focus on our own experience. J Endocrinol Invest 2007; 30: 615—623.
6. Bonfig W, Pozza SB, Schmidt H, Pagel P, Knorr D, Schwarz HP. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence based recommendation. J Clin Endocrinol Metabol 2009; 94: 3882—3888.
7. Burgu B, Duffy PG, Cuckow P, Ransley P, Wilcox DT. Long-term outcome of vaginal reconstruction: comparing techniques and timing. J Pediatr Urol 2007; 3: 316—320.
8. Charmandari E, Brook CG, Hindmarsh PC. Why is management of patients with classical congenital adrenal hyperplasia more difficult at puberty? Arch Dis Child 2002; 86: 266—269.
9. Charmandari E, Hindmarsh PC, Johnston A, Brook CG. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty. J Clin Endocrinol Metabol 2001; 86: 2701—2708.
10. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzen EM, Sippell WG, Speiser PW. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. J Clin Endocrinol Metabol 2002; 87: 4048—4053.
11. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CG. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. Arch Dis Child 1998; 78: 261—263.
12. Fernandez-Balsells MM, Muthusamy K, Murad MH, Smushkin G, Lampropoulos JF, Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Agrwal N, Gallegos-Orozco JF, Erwin PJ, Montori VM. Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses. Clin Endocrinol (Oxford) 2010; 10.1111/j.1365-2265.2010.03826.x.
13. Fiet J, Gueux B, Gourmelin M, Kuttann F, Vexiau P, Couillin P, Pham-Huu-Trung MT, Villette JM, Raux-Demay MC, Galons H, Julien R. Comparison of basal and adrenocorticotropin-stimulated plasma 21-deoxycortisol and 17-hydroxyprogesterone values as biological markers of late-onset adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metabol 1998; 66: 659—667.
14. Girgis R, Winter JS. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metabol 1997; 82: 3926—3929.
15. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisén L, Thorén M, Nordenskjöld A. Fertility and pregnancy out-

- come in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod* 2008; 23: 1607—1613.
16. Hargitai G, Sólyom J, Battelino T, Lebl J, Pribilincová Z, Hauspie R, Kovács J, Waldhauser F, Frisch H. Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21-hydroxylase deficiency. Results of a multicenter study. *Horm Res* 2001; 55: 161—171.
 17. Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U, Sander J. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007; 92: 2581—2589.
 18. Lin-Su K, Vogiatzi MG, Marshall I, Harbison MD, Macapagal MC, Betensky B, Tansil S, New MI. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; 90: 3318—3325.
 19. Martínez-Aguayo A, Rocha A, Rojas N, García C, Parra R, Lagos M, Valdivia L, Poggi H, Cattani A. Testicular adrenal rest tumors and Leydig and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007; 92: 4583—4589.
 20. Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrilov D, Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004—2007). *J Inter Dis Metabol* 2007; 30: 585—592.
 21. Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler GBJr. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85: 1114—1120.
 22. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS, New MI. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89: 610—614.
 23. Miller WL. Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994; 78: 241—246.
 24. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibañez L, Knochenhauer ES, Marcondes JA, Mendonca BB, Pignatelli D, Pugeat M, Rohmer V, Speiser PW, Witchel SF. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1468—1474.
 25. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, Lin-Su K, Putnam AS, Wei JQ, Wilson RC. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 5651—5657.
 26. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, Dupont B, Stoner E, Levy DJ, Pang S, Levine LS. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metabol* 1983; 57: 320—326.
 27. Nordenström A, Thilén A, Hagenfeldt L, Larsson A, Wedell A. Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84: 1505—1509.
 28. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, Dobbins RH, Kling S, Fujieda K, Suwa S. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1998; 81: 866—874.
 29. Speiser PW, Agdere L, Ueshiba H, White PC, New MI. Aldosterone synthesis in salt-wasting congenital adrenal hyperplasia with complete absence of adrenal 21-hydroxylase. *N Engl J Med* 1991; 324: 145—149.
 30. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzgen M, White PC. Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metabol* 2010; 95: 9: 4133—4160. doi: 10.1210/jc.2009-2631.
 31. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 650—667.
 32. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusie-Luna MT, Lesser M, New MI, White PC. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1992; 90: 584—595.
 33. Stikkelbroeck NM, Beerendonk CC, Willemsen WN, Schreuders-Bais CA, Feitz WF, Rieu PN, Hermus AR, Otten BJ. The long term outcome of feminizing genital surgery for congenital adrenal hyperplasia: anatomical, functional and cosmetic outcomes, psychosexual development, and satisfaction in adult female patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16: 289—296.
 34. Therrell BL Jr, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, Simmank J, Korman K, Prentice L, Gonzalez J, Gunn S. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 1989; 101: 583—590.
 35. van der Kamp HJ, Oudshoorn CG, Elvers BH, van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, Verkerk PH. Cutoff levels of 17- α -hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; 90: 3904—3907.
 36. Van Wyk JJ, Ritzgen EM. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 88: 2993—2998.
 37. Völkl TM, Simm D, Dötsch J, Rascher W, Dörr HG. Altered 24-hour blood pressure profiles in children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91: 4888—4895.
 38. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Rev* 2000; 21: 245—291.