

Клинические рекомендации

# **ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ)**

Кодирование по E25  
Международной статистической  
классификации болезней и  
проблем, связанных со  
здоровьем:

Возрастная группа: дети

Год утверждения: 202\_

Разработчик клинической рекомендации:

**Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»**

## Оглавление

|   |    |
|---|----|
| Оглавление .....  | 2  |
| Список сокращений .....   | 4  |
| Термины и определения .....   | 5  |
| 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....   | 6  |
| 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....  | 6  |
| 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ....   | 6  |
| 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....  | 7  |
| 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем ..... | 7  |
| 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....  | 8  |
| 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....  | 8  |
| 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....                            | 11 |
| 2.1 Жалобы и анамнез .....  | 11 |
| 2.2 Физикальное обследование.....   | 12 |
| 2.3 Лабораторные и инструментальные диагностические исследования .....  | 14 |
| 2.4 Иные диагностические исследования .....   | 24 |
| 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....               | 24 |
| 3.1 «Консервативное лечение» .....  | 24 |
| 3.2 «Хирургическое лечение» .....   | 26 |
| 3.3 Иное лечение.....   | 27 |
| 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации .....   | 29 |

|  |    |
|--|----|
| 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....                                       | 30 |
| 5.1. Профилактика острых состояний .....   | 30 |
| 5.2. Динамическое наблюдение (мониторинг терапии) при дефиците 21-гидроксилазы .....   | 31 |
| 5.3. Динамическое наблюдение (мониторинг терапии) у детей с редкими формами ВДКН.....  | 34 |
| 6. Организация оказания медицинской помощи.....  | 35 |
| 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния) .....   | 37 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи пациентам с дефицитом 21-гидроксилазы.....   | 38 |
| Список литературы .....  | 40 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....  | 48 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....   | 50 |
| Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....  | 52 |
| Приложение В. Информация для пациента .....  | 53 |
| Приложение Г1 Схема стероидогенеза с указанием ферментов, участвующих в синтезе кортизола, дефекты которых приводят к врожденной дисфункции коры надпочечников.. | 65 |

## Список сокращений

*В данном разделе должны быть представлены все применяемые в КР сокращения. Не рекомендуется использовать сокращения наименований лекарственных препаратов (например, АЦЦ), использовать уже устоявшиеся сокращения для определения новых терминов (например, МНО, АГ) и т.д.*

- АД — артериальное давление
- АКТГ — адренокортикотропный гормон
- ВДКН — врожденная дисфункция коры надпочечников
- АГС – адреногенитальный синдром
- 21-ДОК – 21-дезоксикортизол
- ОЦК — объем циркулирующей крови
- ПЦР — полимеразная цепная реакция
- ТМС — тандемная масс-спектрометрия
- УЗИ — ультразвуковое исследование
- ЧСС — частота сердечных сокращений
- ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение
- 17ОНР — 17ОН-прогестерон
- ДГЭА – дегидроэпиандростерон
- ДГЭАс – дегидроэпиандростерона сульфат
- SD — коэффициент стандартного отклонения

## Термины и определения

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

Преждевременное адrenaрхе - изолированное появление лобкового оволосения у детей до 8 лет.

Гонадотропин-зависимое преждевременное половое развитие — появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет, обусловленное преждевременной активацией гипоталамо-гипофизарной системы.

Определение широкого спектра стероидов методом ТМС - количественное определение основных стероидных гормонов и их метаболитов в сыворотке крови методом тандемной хромато-масс-спектрометрией (LC-MS/MS).

Уровень достоверности доказательств — степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным

Уровень убедительности рекомендаций — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации

Сложившаяся клиническая практика — (англ. good practice point, GPP) используется для тезисов-рекомендаций, относящихся к сбору жалоб и анамнеза пациента, физикальному осмотру пациента, а также характеризующих организацию медицинской помощи (организацию медицинского процесса) в случае, если отсутствуют доказательства, полученные на основании результатов систематического поиска и отбора клинических исследований.

## **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

### **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

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 [1,2,3]

### **1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Причиной всех форм ВДКН являются мутации генов, отвечающих за синтез ферментов или коферментов стероидогенеза, а также гена *STAR*, кодирующего белок, который участвует в транспорте холестерина внутрь митохондрий [4,5,6,3,11,10,9,8,7]. Для всех форм ВДКН доказан аутосомно-рецессивный тип наследования, т.е. для проявления заболевания необходимо наличие мутаций на обоих аллелях. Также для всех форм заболевания найдена корреляция генотип-фенотип, т.е. чем «тяжелее» мутация, тем более выражены клинические проявления. Таким образом, описаны классические формы заболевания с дебютом клинической картины в ранний неонатальный период, и неклассические стертые формы заболевания, когда клиническая картина развивается в более позднем детском возрасте, в период пубертата или даже у молодых взрослых [12,13,14]. При наличии компаунд-гетерозиготных мутаций, клиническую картину определяет менее «тяжелая» мутация.

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

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Самой частой формой ВДКН, на которую приходится более 90% больных, является дефицит 21-гидроксилазы. Распространенность дефицита 21-гидроксилазы в мире, рассчитанная по данным неонатального скрининга, составляет 1 случай на 14 000 живых новорожденных [15]. В России по данным неонатального скрининга частота классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет 1 случай на 9638 живых новорожденных [16]. Имеется разница в распространенности заболевания в регионах Российской Федерации с максимальной частотой в Уральском Федеральном округе (1:6749) и минимальной – в Северо-Западном Федеральном округе (1:14876) [16,17,19,18,20]. Распространенность неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы в мире составляет 0,1—0,2%, среди евреев-ашкенази данная форма встречается значительно чаще — 1—2%. Минимальная распространенность неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы, рассчитанная на основании определения гетерозиготного носительства двух наиболее частых мутаций в гене *CYP21A2* по формуле Харди-Вайнберга на примере Московской области, составила 1 случай на 2206 новорожденных [22].

Второй по распространенности формой ВДКН является дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы. В мире данная форма ВДКН встречается в 10 раз реже, чем классические формы дефицита 21-гидроксилазы. Распространенность дефицита 11 $\beta$ -гидроксилазы в России не изучена. Остальные формы ВДКН встречаются еще реже. Необходимо отметить высокую частоту встречаемости различных форм ВДКН в отдельных популяциях, что объясняется как частотой близкородственных браков, так и эффектом основателя. Так описана высокая распространенность дефицита 3 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы, которая составляет 1 случай на 22679 живых новорожденных в Республике Осетия [23].

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

### **1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

#### **Е 25 Аденогенитальные расстройства**

## **E25.0 Врожденные адреногенитальные нарушения, связанные с дефицитом ферментов**

### **E25.8 Другие адреногенитальные нарушения**

### **E25.9 Адреногенитальное нарушение неуточненное**

## **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

На сегодняшний день известно 7 форм врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН):

- Липоидная гиперплазия коры надпочечников (мутации гена, кодирующего белок StAR);
- Дефицит 20,22-десмолазы (11 $\alpha$ -гидроксилазы);
- Дефицит 17 $\alpha$ -гидроксилазы/17,20-лиазы;
- Дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы;
- Дефицит 21-гидроксилазы;
- Дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы;
- Дефицит оксидоредуктазы.

Внутри каждой формы выделяют классические и неклассические варианты, в зависимости от тяжести клинических проявлений. Деление на классическую и неклассическую форму основано на сроках проявления клинической картины заболевания, но имеет под собой молекулярное обоснование. Конкретная мутация приводит к определенной степени активности мутантного фермента, тем самым определяя тяжесть клинической картины.

Для дефицита 21-гидроксилазы исторически выделяют 3 клинические формы: сольтеряющую, вирильную и неклассическую. При нулевой активности фермента определяется тотальный дефицит глюко- и минералокортикоидов, что приводит к сольтеряющему состоянию в период новорожденности и выраженной вирилизации наружных гениталий у девочек. При остаточной активности фермента от 1 до 10% развивается вирильная форма заболевания без нарушения минералокортикоидной функции, но приводящая к внутриутробной вирилизации плода. При активности фермента более 10% вирилизация проявляется только после рождения в виде преждевременного адренархе в 4-5 лет, ускорения роста и костного возраста [2,16,24].

## **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**



Характерный для всех форм ВДКН дефицит кортизола проявляется склонностью к гипогликемическому синдрому, особенно в стрессовых ситуациях и у грудных детей. Специфическим симптомом дефицита кортизола является гиперпигментация кожи вследствие высокого уровня проопиомеланокортина и его производных.

В зависимости от уровня ферментативного блока все формы ВДКН можно разделить на 2 группы: при дефиците фермента на начальных этапах стероидогенеза (дефицит 11 $\alpha$ -гидроксилазы, дефект STAR-протеина, дефицит 17 $\alpha$ -гидроксилазы) имеется блок на пути синтеза андрогенов как в надпочечниках, так и в гонадах, что приводит к недостаточной маскулинизации наружных половых органов у плодов с кариотипом 46XY; при дефиците ферментов на более поздних этапах стероидогенеза, протекающих только в надпочечниках (дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы), происходит накопление надпочечниковых андрогенов, что приводит к внутриутробной вирилизации плодов с кариотипом 46XX. При дефиците 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы при рождении отмечается неправильное строение наружных половых органов как при кариотипе 46XX, так и при кариотипе 46XY, поскольку имеется блок на пути синтеза тестостерона, что приводит к недостаточной маскулинизации у мальчиков, но накапливаются в избытке слабые андрогены (ДГЭА), что вызывает небольшую вирилизацию у девочек. Также, неправильное строение наружных гениталий как у мальчиков, так и у девочек может наблюдаться при дефиците оксидоредуктазы.

В постнатальном периоде формы, сопровождающиеся избытком надпочечниковых андрогенов, проявляются ускорением роста, ускорением костного возраста и преждевременным адренархе. Наоборот, при формах ВДКН с нарушением синтеза половых стероидов, в подростковом возрасте развивается гипергонадотропный гипогонадизм как у мальчиков, так и у девочек.

В отношении нарушения минералокортикоидной функции надпочечников все формы ВДКН также можно разделить на 2 группы: протекающие с дефицитом минералокортикоидов (дефицит 11 $\alpha$ -гидроксилазы, дефект STAR-протеина, дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, дефицит 21-гидроксилазы, дефицит оксидоредуктазы), протекающие с избытком минералокортикоидов (дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы, дефицит 17 $\alpha$ -гидроксилазы). Клиническими проявлениями дефицита минералокортикоидов являются признаки синдрома потери соли: тошнота, неукротимая рвота, снижение АД, потеря веса, жидкий стул и обезвоженность организма. Для дефицита минералокортикоидов характерны электролитные изменения в виде гиперкалиемии и гипонатриемии, гормональным маркером является повышение уровня ренина в крови. Избыток

минералокортикоидов ведет к формированию стойкой артериальной гипертензии, сопровождающейся выраженной гипокалиемией с характерными симптомами мышечной слабости, полиурии и полидипсии, гормональным маркером является сниженный уровень ренина плазмы.

Таким образом, физикальное обследование новорожденных в первую очередь подразумевает оценку строения наружных гениталий по шкале Прадера и выявление признаков сольтеряющего синдрома: обезвоживание, снижение веса, срыгивания, упорная рвота.

Осмотр детей подразумевает оценку общего состояния, измерение роста и массы тела, с оценкой стандартных отклонений от популяционных норм, оценку вторичных половых признаков. Обязательным является измерение АД у детей с подозрением на ВДКН.

Клиническая картина всех форм ВДКН представлена в таблице 1.

| Форма ВДКН   | ген   | МК  | ПС | Клиническая картина   |   |   | Гормональный маркер                             |
|--|---|-----|----|-----------------------|---|---|---|
|  |   |     |    |                       | 46XY<br>Строение гениталий/<br>Половое развитие | 46XX<br>Строение гениталий/<br>Половое развитие |   |
| Дефект StAR протеина (липоидная гиперплазия надпочечников) | <i>STAR</i><br><a href="#">8p11.2</a>       | ↓   | ↓  | Синдром потери соли   | Женские/гипогонадизм                            | N/гипогонадизм                                  | нет   |
| Дефицит 11α-гидроксилазы (дефицит 20,22-десмолазы)         | <i>CYP11A1</i><br><a href="#">15q23-q24</a> | ↓   | ↓  | Синдром потери соли   | Женские/гипогонадизм                            | N/гипогонадизм                                  | нет   |
| Дефект 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы                        | <i>CYP17</i><br><a href="#">10q24.3</a>     | ↑   | ↓  | АГ                    | Промежуточные ближе к женским/гипогонадизм      | N/гипогонадизм                                  | Дезоксикортикостерон, кортикостерон             |
| Дефект 3β-гидроксистероид-дегидрогеназы                    | <i>HSD3B2</i><br><a href="#">1p13.1</a>     | ↓   | ↓  | Синдром потери соли   | Промежуточные с андрогенизацией в пубертате     | Промежуточные ближе к женским                   | Δ5-стероиды: прегненолон, 17ОН-прегненолн, ДНЕА |
| Дефицит 21-гидроксилазы                                    | <i>CYP21A2</i><br><a href="#">6p21.3</a>    | ↓/N | ↑  | Синдром потери соли/N | N   | промежуточный                                   | 17ОНР   |
| Дефицит 11β-гидроксилазы                                   | <i>CYP11B1</i><br><a href="#">8q21</a>      | ↑   | ↑  | АГ                    | N   | промежуточный                                   | 11-ДОК<br>11-дезоксикортикостерон               |
| Дефицит оксидоредуктазы                                    | <i>POR</i><br><a href="#">7q11.2</a>        | N/↓ | ↓  | N                     | промежуточные                                   | промежуточный                                   | 17ОНР, прогестерон, 17ОНпрегненолон             |

МК – минералокортикоиды, ПС – половые стероиды, АГ – артериальная гипертензия, 17ОНР – 17-гидроксипрегестерон, ДНЕА – дигидроэпиандростерон, 11-ДОК – 11-дезоксикортизол.

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

*Введение: для различных форм ВДКН характерно разнообразие клинических проявлений. Симптомы заболевания определяются дефицитом одних и избытком других классов стероидов, обусловленных конкретным ферментативным блоком. Основной лабораторный метод диагностики всех форм ВДКН – это определение различных кортикостероидов в сыворотке крови. При классических вариантах заболевания стероидные соединения, предшествующие ферментативному блоку, повышены в десятки раз, что не вызывает затруднений в постановке диагноза. Следует помнить, что все стероидные соединения имеют схожую химическую структуру, что обуславливает значительный перекрест между ними при определении их концентрации. В настоящее время максимальной информативностью обладает метод мультистероидного анализа с предшествующим разделением всех стероидов с помощью хроматографии или масс-спектрометрии. При использовании данного метода можно не только определить точную концентрацию стероидных соединений, но и оценить соотношение предшественников и продуктов различных ферментов. В таблице 1 представлены клинические особенности и гормональные маркеры каждой из форм ВДКН.*

### **2.1 Жалобы и анамнез**

*Введение: при классических формах заболевания дебют клинической картины, как правило, происходит в неонатальный период в виде неправильного строения наружных гениталий и сольтеряющего синдрома. Исключение составляют гипертонические формы ВДКН, при которых повышение артериального давления, как правило, начинается в раннем детстве.*

*При неклассических (стертых) формах ВДКН клинические проявления могут дебютировать как в периоде детства, так и в пубертатном возрасте, а иногда диагноз устанавливается уже во взрослом состоянии.*

- **Рекомендуется всем детям с неправильным строением наружных половых органов или с несоответствием наружных половых органов кариотипу включать в дифференциально-диагностический список диагнозов врожденную дисфункцию коры надпочечников [25,26].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется всем детям с признаками преждевременного адренархе (половое оволосение, возникшее до 8 лет у девочек или до 9 лет у мальчиков) проводить диагностику для исключения врожденной дисфункции коры надпочечников [24].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется всем новорожденным и детям первых месяцев жизни с признаками синдрома потери соли, проявляющегося срыгиваниями, неукротимыми рвотами, потерей веса и развивающимся эксикозом, проводить диагностику для исключения врожденной дисфункции коры надпочечников [27,4,28,12,29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется всем девочкам с признаками гиперандрогении (избыточный рост волос на теле, упорная угревая сыпь, увеличение клитора) проводить диагностику для исключения врожденной дисфункции коры надпочечников [30,31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется всем девочкам с отсутствием вторичных половых признаков в возрасте старше 12 лет включать в дифференциально-диагностический список диагнозов дефицит 17 $\alpha$ -гидроксилазы, одну из форма врожденной дисфункции коры надпочечников [29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

## **2.2 Физикальное обследование**

*Введение: физикальное обследование новорожденных в первую очередь подразумевает оценку строения наружных гениталий по шкале Прадера и выявление*

*признаков сольтеряющего синдрома: обезвоживание, снижение веса, срыгивания, упорная рвота.*

*Осмотр детей подразумевает оценку общего состояния, измерение роста и массы тела, с оценкой стандартных отклонений от популяционных норм, оценку вторичных половых признаков.*

- **Рекомендуется всем новорожденным с неправильным строением наружных половых органов проводить оценку строения гениталий по шкале Прадера [4,3].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *шкала Прадера представлена в приложении.*

- **Рекомендуется всем новорожденным с неправильным строением наружных половых органов проводить оценку общего состояния, уровня артериального давления и динамику веса для своевременного выявления признаков сольтеряющего синдрома [27,4,28,12].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *клинические проявления синдрома потери соли в виде срыгиваний, потери веса, жидкого стула, снижения артериального давления и признаков эксикоза возникают, как правило, на 10-20 день жизни, тогда как электролитные изменения в виде гиперкалиемии и гипонатриемии можно фиксировать раньше.*

- **Рекомендуется всем детям с признаками преждевременного адренархе (половое оволосение, возникшее до 8 лет у девочек или до 9 лет у мальчиков) проводить антропометрию (измерение роста и массы тела) с оценкой стандартных отклонений от популяционных норм [24].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *отличительной чертой врожденной дисфункции коры надпочечников от идиопатического преждевременного адренархе является ускорение роста более 2 SD и опережение костного возраста более чем на 2 года от паспортного.*

- Рекомендуется всем мальчикам с признаками преждевременного адренархе (половое оволосение, возникшее до 9 лет) проводить оценку полового развития по шкале Таннер [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

**Комментарии:** шкала Таннер для оценки стадии полового развития представлена в приложении. Диссоциация между стадией полового развития и допубертатным размером яичек свидетельствует в пользу надпочечникового генеза андрогенов и требует исключения вирильной/неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы или дефицита 11 $\beta$ -гидроксилазы.

## **2.3 Лабораторные и инструментальные диагностические исследования**

### **2.3.1. Диагностика дефицита 21-гидроксилазы в рамках неонатального скрининга**

Дефицит 21-гидроксилазы подходит для программы неонатального скрининга, поскольку является частым, потенциально летальным заболеванием, имеет четкий диагностический маркер и поддается лечению. С 1977 г. сначала в штате Аляска США, а затем и в других регионах внедрен тотальный неонатальный скрининг на ВДКН. Литературные данные свидетельствуют об эффективности скрининга [32,33,34,35,15]. Неонатальная смертность от сольтеряющего криза без диагноза составляла от 4 до 10%, неправильное определение пола у девочек — до 10% случаев [48]. После внедрения скрининга мальчиков и девочек с ВДКН стало поровну, и частота встречаемости заболевания повысилась [32, 33. 34. 35].

- Рекомендуется всем новорожденным проведение тотального неонатального скрининга с определением 17-гидроксипрогестерона специальными наборами, стандартизированными для неонатального скрининга, для исключения дефицита 21-гидроксилазы [32, 33, 34, 35, 15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

**Комментарии:** в России неонатальный скрининг существует с середины 2006 г., в результате чего частота выявления данного заболевания выросла более чем в 2 раза. Кроме того, сократился срок постановки диагноза и степень гипонатриемии, что, по данным литературы, улучшает в дальнейшем способности детей к обучению.

*Процедура скрининга включает в себя 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 для скрининга. Используются разные отсечки в зависимости от веса при рождении, которые определены для каждой лаборатории [15]. При положительном результате скрининга сведения передаются в поликлинику по месту жительства ребенка, после чего проводится повторный забор крови для ретестирования.*

*Согласно данным литературы, для недоношенных новорожденных градация диагностического уровня 17ОНР более информативна, если происходит с учетом гестационного возраста, а не веса при рождении [36].*

- **Рекомендуется на втором этапе скрининга (ретестирование) определение уровня 17ОНР, по возможности методом tandemной масс-спектрометрии с определением широкого спектра стероидов и расчетом соотношения стероидов (17ОНР + 21-ДОК)/кортизол [2,38,39,40,41].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** *положительная предсказательная ценность первого этапа неонатального скрининга составляет от 1 до 5%, т. е. среди всех положительных результатов только от 1 до 5 детей из 100 положительных образцов действительно имеют ВДКН, в остальных случаях это ложноположительные результаты. Учитывая большие экономические и эмоциональные затраты, в связи с большим количеством ложноположительных случаев было предложено проводить повторное тестирование с использованием tandemной 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% [37]. Помимо выявления дефицита 21-гидроксилазы, ТМС позволяет диагностировать и редкие формы ВДКН [42].*

- **Рекомендуется осмотр эндокринолога всем новорожденным с положительным результатом неонатального скрининга для решения вопроса о назначении терапии [43].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** *учитывая возможность ложноположительных результатов неонатального скрининга, а также тот факт, что неонатальный скрининг позволяет*

выявить небольшой процент детей с неклассической формой дефицита 21-гидроксилазы, которым не требуется назначение лечения, всем детям с положительным результатом неонатального скрининга необходим осмотр эндокринолога. Неправильное строение наружных половых органов в сочетании с положительным результатом скрининга однозначно позволяет установить диагноз у девочек и назначить терапию. В то же время всем мальчикам и девочкам с правильным строением наружных гениталий может потребоваться дополнительное обследование.

- **Рекомендуется исследование электролитов крови (калий, натрий) всем детям с положительным результатом неонатального скрининга для возможного выявления сольтеряющей формы заболевания [20,19,17,2,46].**

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** выявление гипонатриемии в сочетании с гиперкалиемией позволяет диагностировать сольтеряющую форму дефицита 21-гидроксилазы. Необходимо отметить, что одной из целей неонатального скрининга является диагностика заболевания до развития клинической картины сольтеряющего синдрома, которая как правило дебютирует на 2-3 неделях жизни. К моменту получения результатов скрининга (10-14 сутки жизни ребенка) даже при отсутствии клинической картины синдрома потери соли у пациента уже имеются электролитные нарушения.

- **Рекомендуется проведение теста с тетракозактидом в сомнительных случаях неонатального скрининга для подтверждения/исключения дефицита 21-гидроксилазы [44].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** протокол пробы с тетракозактидом (Синактеном): берется кровь для определения уровней 17ОНР и кортизола, после чего в/в вводится 250 мкг тетракозактида в 5 мл физиологического раствора, продолжительность инфузии составляет 2 мин. Через 30 и 60 мин берут кровь для повторного определения уровней 17ОНР и кортизола.

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



При отсутствии препаратов АКТГ короткого действия возможно проведение аналогичной пробы с препаратом АКТГ пролонгированного действия (Синактен-депо). После в/м введения 1 мл Синактена-депо (соответствует 1 мг препарата) кровь для определения уровней 17ОНР и кортизола берется через 10—12 ч и 24 ч. Результаты оцениваются аналогично тесту с АКТГ короткого действия.

На фоне стимуляции целесообразно проводить определение других стероидов для исключения редких форм ВДКН. Максимальную информацию дает определение стероидного профиля с помощью ТМС [42].

Нужно помнить, что стимуляция тетаркозактидом может усугубить сольтеряющий синдром за счет резкого повышения количества предшественников кортизола, которые в свою очередь могут блокировать минералокортикоидные рецепторы.

- **Рекомендуется проведение молекулярно-генетических исследований гена CYP21A2 для подтверждения диагноза при сомнительных результатах пробы с тетракозактидом или при невозможности ее проведения (прием глюкокортикоидных препаратов) и для генетического консультирования семьи при необходимости [47,16,45,5].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** при сомнительных результатах пробы с синактеном проводится генетическая диагностика. Дефект 21-гидроксилазы обусловлен многочисленными мутациями гена CYP21A2, кодирующего данный этот фермент. Ген расположен на коротком плече 6-й хромосомы рядом с главным комплексом гистосовместимости (HLA). В непосредственной близости с геном CYP21A2 расположен псевдоген CYP21P. Эти гены высокоомологичны, однако, участвует в транскрипции 21-гидроксилазы только CYP21A2, имеющий в своей структуре 10 транскрибируемых экзонов и 9 интронов, CYP21P является псевдогеном, т.к. содержит ряд мутаций, из-за которых кодируемый ими белок полностью лишен активности. Тандемная организация высокоомологичных генов создает предпосылки к частым рекомбинациям между ними в виде замещения большого фрагмента гена CYP21A2 аналогичным фрагментом псевдогена или переноса маленьких фрагментов псевдогена в активный ген (генная конверсия). Подобные мутации могут приводить к полной или частичной потере ферментативной активности 21-гидроксилазы. В настоящее время описаны более трехсот мутаций CYP21A2, приводящих к дефекту 21-гидроксилазы, но 85% всех случаев приходится на 12 частых

мутаций, перешедших из псевдогена. Найдены определенные корреляции между видом мутации и клиническим вариантом течения заболевания [6].

На первом этапе молекулярно-генетической диагностики возможно проводить поиск частых мутаций в гене CYP21A2. Выявление гомозиготной мутации или двух гетерозиготных мутаций позволяет поставить диагноз. При обнаружении одной гетерозиготной мутации или при отсутствии частых мутаций проводится полное секвенирование гена CYP21A2 [6].

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

- **Рекомендуется для детей, не прошедших процедуру неонатального скрининга, для подтверждения/исключения дефицита 21-гидроксилазы определение уровня 17-гидроксипрогестерона в утренней крови в следующих случаях:**

- 1. При неправильном строении наружных половых органов и отсутствии пальпируемых гонад или кариотипе 46XX;**
- 2. При клинической картине синдрома потери соли (срыгивания, неукротимая рвота, потеря веса, развитие эксикоза, падение АД);**
- 3. При появлении полового оволосения у детей до 8 лет;**
- 4. У девочек с симптомами гиперандрогении [24,27,2,4,49,3,12,13].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** основным критерием гормональной диагностики недостаточности 21-гидроксилазы является повышение уровня 17-ОНП в сыворотке крови. Содержание 17-ОНП при классических формах заболевания более чем в 10 раз превышает нормативные для возраста ребенка показатели.

- **При возможности целесообразно определение уровня широкого спектра стероидов (17-гидроксипрогестерон, 17-гидроксипрегненолон, 21-дезоксикортизол, дигидроэпиандростерон, андростендион, тестостерон, кортикостерон, 11-дезоксикортикостерон, 11-дезоксикортизол, кортизол, андростерон, 11-гидроксиандростендион) методом тандемной хромато-масс-спектрометрии при подозрении на врожденную дисфункцию коры надпочечников [50].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *следует помнить, что все стероидные соединения имеют схожую химическую структуру, что обуславливает значительный перекрест между ними при определении их концентрации. В настоящее время максимальной информативностью обладает метод мультистероидного анализа с предшествующим разделением всех стероидов с помощью хроматографии или масс-спектрометрии. При использовании данного метода можно не только определить точную концентрацию стероидных соединений, но и оценить соотношение предшественников и продуктов различных ферментов. Выявление в пробе крови повышенного уровня 21-дезоксикортизола является специфическим маркером дефицита 21-гидроксилазы.*

- **Рекомендуется в сомнительных случаях проведение пробы с тетракозактидом (Синактеном) для исключения/подтверждения неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы у детей с преждевременным адренархе или у девочек с симптомами гиперандрогении [30,49,12,13].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *протокол пробы и интерпретация результатов описаны выше.*

- **Рекомендуется детям с преждевременным адренархе проведение рентгенографии кистей рук для определения костного возраста [1].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *опережение костного возраста на 2 года и более паспортный характерно для врожденной дисфункции коры надпочечников в отличие от идиопатического преждевременного адренархе.*

- **Рекомендуется детям с преждевременным адренархе в сомнительных случаях проведение молекулярно-генетического исследования гена *CYP21A2* для подтверждения/исключения дефицита 21-гидроксилазы [5,30,12,51,13].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *на первом этапе осуществляется поиск частых мутаций в гене *CYP21A2*. Выявление гомозиготной мутации или двух гетерозиготных мутаций позволяет поставить диагноз. При обнаружении одной гетерозиготной мутации или при отсутствии частых мутаций проводится полное секвенирование гена *CYP21A2*.*

- Рекомендуется детям с преждевременным adrenarхе с целью дифференциальной диагностики между врожденной дисфункцией коры надпочечников и объемными образованиями надпочечников проведение пробы с дексаметазоном [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** при врожденной дисфункции коры надпочечников высокие дозы дексаметазона приводят к значимому снижению уровня андрогенов, тогда как при андрогенпродуцирующей опухоли уровень андрогенов не меняется на фоне введения глюкокортикоидов. Протокол проведения пробы идентичен малой дексаметазоновой пробе, используемой при диагностике гиперкортицизма: до пробы берется анализ крови для определения андрогенов (17-гидроксипрогестерон, тестостерон, ДГЭАс) и кортизола, затем в течение 2 суток принимается дексаметазон в дозе по 0,5мг x 4 раза в сутки (4мг на пробу) и на третий день утром берется анализ крови на содержание андрогенов (17-гидроксипрогестерон, тестостерон, ДГЭАс) и кортизола.

- Рекомендуется детям с преждевременным adrenarхе с целью дифференциальной диагностики между врожденной дисфункцией коры надпочечников и объемными образованиями надпочечников проведение визуализации надпочечников с помощью УЗИ/КТ/МРТ надпочечников.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется девочкам подросткового возраста с симптомами гиперандрогении проведение УЗИ органов малого таза с целью дифференциальной диагностики между надпочечниковой и овариальной гиперандрогенией [52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** у девочек с нарушениями менструального цикла на фоне аменореи может определяться умеренно повышенный уровень 17-гидроксипрогестерона. Выявление на УЗИ увеличенных яичников (более 12мл) является одним из свидетельств в пользу овариального генеза гиперандрогении, в отличие от нормального или сниженного объема яичников у девочек-подростков с неклассическим вариантов дефицита 21-гидроксилазы.

- Рекомендуется всем детям старше 3 мес с подозрением на дефицит 21-гидроксилазы или с установленным диагнозом дефицита 21-гидроксилазы

исследование уровня ренина плазмы для подтверждения/исключения дефицита минералокортикоидов [53,54,55].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** *значимое повышение ренина плазмы (более 10нг/мл/час для активности ренина плазмы или более 100мкМЕ/мл для прямого ренина) свидетельствуют в пользу дефицита минералокортикоидов.*

### **2.3.3. Диагностика редких форм врожденной дисфункции коры надпочечников**

*Введение: основные клинические симптомы и лабораторные маркеры редких форм врожденной дисфункции коры надпочечников представлены в таблице 1.*

- **Рекомендуется исследование кариотипа у всех новорожденных с неправильным строением наружных гениталий [25,29].**

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *для липоидной гиперплазии коры надпочечников, для дефицита 11 $\alpha$ -гидроксилазы, для дефицита 17 $\alpha$ -гидроксилазы, дефицита 3 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы и для дефицита оксидоредуктазы характерно неправильное или женское строение наружных гениталий при кариотипе 46 XY, и наоборот для дефицита 11 $\beta$ -гидроксилазы характерно неправильное строение наружных половых органов при кариотипе 46XX, для дефицита 3 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы и для дефицита оксидоредуктазы при кариотипе 46XX возможна небольшая вирилизация наружных половых органов.*

- **Рекомендуется исследование широкого спектра стероидов (17-гидроксипрогестерон, 17-гидроксипрегненолон, 21-дезоксикортизол, дигидроэпиандростерон, андростендион, тестостерон, кортикостерон, 11-дезоксикортикостерон, 11-дезоксикортизол, кортизол, альдостерон) у новорожденных с несоответствием строения наружных половых органов кариотипу [29].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *проведение мультистероидного анализа у детей с нарушением формирования пола позволяет диагностировать все классические варианты*

нарушений стероидогенеза. Для каждой формы ВДКН характерно повышение определенных стероидов, которые указаны в таблице 1.

- **Рекомендуется исследование электролитов крови (калий, натрий) у новорожденных с несоответствием строения наружных половых органов кариотипу [27,29].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** развитие сольтеряющего синдрома у новорожденных может привести к тяжелым последствиям вплоть до летального исхода, поэтому всем новорожденным с неправильным строением половых органов, причиной чего могут быть редкие формы врожденной дисфункции коры надпочечников, необходимо исследовать уровень калия и натрия в крови. Гиперкалиемия в сочетании с гипонатриемией являются признаками дефицита минералокортикоидов и требуют немедленного назначения терапии.

- **Рекомендуется исследование уровня АКТГ, ренина и альдостерона в крови у новорожденных с несоответствием строения наружных половых органов кариотипу для подтверждения/исключения врожденной дисфункции коры надпочечников [25,29].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** повышение уровня АКТГ у новорожденного с неправильным строением наружных гениталий позволяет диагностировать один из вариантов врожденной дисфункции коры надпочечников. Повышение уровня ренина крови в сочетании с низким уровнем альдостерона отмечаются при формах ВДКН, протекающих с дефицитом минералокортикоидов (липоидная гиперплазия надпочечников, дефицит 11 $\alpha$ -гидроксилазы, дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы).

- **Рекомендуется проведение УЗИ органов малого таза и паховых каналов у новорожденных с неправильным или женским строением наружных половых органов при кариотипе 46XY [25,29].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *отсутствие матки у новорожденного с кариотипом 46XY при неправильном или женском типе строения наружных гениталий может быть при врожденной дисфункции коры надпочечников (при липоидной гиперплазии надпочечников, при дефиците 11 $\alpha$ -гидроксилазы, дефиците 17 $\alpha$ -гидроксилазы, дефиците 3 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы).*

- **Рекомендуется исследование широкого спектра стероидов (кортикостерон, 11-дезоксикортикостерон, кортизол, альдостерон) у девочек старше 12 лет с отсутствием вторичных половых признаков и/или наличием низкорениновой артериальной гипертензии для исключения дефицита 17 $\alpha$ -гидроксилазы [56Error! Reference source not found.,29].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *сочетание низкорениновой артериальной гипертензии с гипергонадотропным гипогонадизмом являются характерными признаками дефицита 17 $\alpha$ -гидроксилазы, гормональными маркерами которой являются высокие уровни кортикостерона и 11-дезоксикортикостерона.*

- **Рекомендуется исследование широкого спектра стероидов (андростендион, тестостерон, кортикостерон, 11-дезоксикортикостерон, 11-дезоксикортизол, кортизол, альдостерон) при наличии артериальной гипертензии у девочек с симптомами гиперандрогении или у мальчиков с симптомами ложного преждевременного полового развития для исключения дефицита 11 $\beta$ -гидроксилазы [56Error! Reference source not found.,10,29].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *наличие низкорениновой артериальной гипертензии в сочетании с симптомами гиперандрогении являются характерными для дефицита 11 $\beta$ -гидроксилазы, что подтверждается высоким уровнем 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона в сочетании с высокими надпочечниковыми андрогенами.*

- Рекомендуется проведение молекулярно-генетической диагностики для подтверждения редких форм врожденной дисфункции коры надпочечников в сомнительных случаях или с целью семейной генетической консультации [56].  
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

#### **2.4 Иные диагностические исследования**

- Рекомендуется консультация хирурга-уролога и/или хирурга-гинеколога для всех детей с неправильным строением наружных половых органов при врожденной дисфункции коры надпочечников с целью планирования хирургической коррекции [57,58,59,60].  
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

### **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

#### **3.1 «Консервативное лечение»**

*Введение: основой терапии при всех формах ВДКН является назначение глюкокортикоидов, которые позволяют заместить дефицит кортизола и тем самым подавить избыточную секрецию АКТГ. В результате снижается продукция надпочечниками тех стероидов, которые в избытке синтезируются при данном ферментативном блоке.*

- Рекомендуется всем детям с установленным диагнозом классической формы врожденной дисфункции коры надпочечников назначение таблетированных препаратов гидрокортизона\*\* [43,62,63].  
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)



- **Не рекомендуется у детей в период активного роста использовать пролонгированные формы глюкокортикоидных препаратов (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон и т.п.) [61,65].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** существуют различные медикаментозные препараты, обладающие глюкокортикоидной активностью: гидрокортизон, преднизолон, кортизон, дексаметазон. Синтетические глюкокортикоиды пролонгированного действия (преднизолон, дексаметазон) оказывают негативное влияние на процессы роста. Для детей с открытыми зонами роста, особенно младшего возраста, наиболее оптимальными препаратами следует считать таблетированные аналоги гидрокортизона. Первоначальная суточная доза гидрокортизона, необходимая для подавления избыточной секреции АКТГ у детей первого года жизни, может достигать 20 мг/м<sup>2</sup>. У детей старше года суточная доза гидрокортизона в среднем должна составлять 10—15 мг/м<sup>2</sup>. Препарат дается три раза в сутки в равных дозах (в 7.00, 15.00 и 22.00).

- **Рекомендуется при невозможности компенсации заболевания на фоне приема гидрокортизона использование пролонгированных глюкокортикоидов (преднизолон или дексаметазон) или их сочетание с гидрокортизоном, особенно детям подросткового возраста с закрытыми или близкими к закрытию зонами роста [64,65].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** у детей с зонами роста, близкими к закрытию, возможно применение пролонгированных глюкокортикоидных препаратов, оказывающих более выраженный АКТГ-подавляющий эффект. Суточная доза этих препаратов должна соответствовать эквивалентной дозе гидрокортизона 10-15 мг/м<sup>2</sup> в день (преднизолон\*\* - 2-4 мг/м<sup>2</sup>, дексаметазон\*\* – 0,25-0,35 мг/м<sup>2</sup>). Для максимального подавления секреции АКТГ 1/3 суточной дозы назначается в утренние часы (в 7.00) и 2/3 дозы – перед сном (в 23.00). Возможно сочетание разных глюкокортикоидных препаратов у одного ребенка.

- **Рекомендуется всем детям с сольтеряющей формой ВДКН назначение флудрокортизона\*\***, детям грудного возраста показано дополнительное введение в пищевой рацион поваренной соли [66,53,54,55].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** при сольтеряющей форме ВДКН необходима терапия минералокортикоидом флудрокортизоном, который назначается в дозе 0,05—0,15 мг/сут в 1—2 приема. У детей грудного возраста потребность в минералокортикоидах выше и может достигать 0,3 мг/сут (дозу можно разделить на 3 приема). У детей без клинических проявлений сольтеряющего синдрома может отмечаться субклинический дефицит минералокортикоидов, критерием которого является повышенный уровень ренина. В таких случаях тоже показано назначение флудрокортизона.

### **3.2 «Хирургическое лечение»**

- **Рекомендуется всем девочкам с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы и дефицита 11 $\beta$ -гидроксилазы с вирилизацией наружных гениталий проводить феминизирующую пластику** [67,57,68,69,58,59,60].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** в настоящее время для девочек с низкой степенью вирилизации (до 3 степени по классификации Прадер при низкой подсфинктерной форме уrogenитального синуса) рекомендуется проведение одноэтапной пластики, включающей клиторопластику с сохранением сосудисто-нервного пучка и интроитопластику. Для девочек с высокой формой уrogenитального синуса сроки и объем хирургического вмешательства до настоящего момента дискутируются. Проведение одноэтапного лечения в младенческом возрасте имеет как свои преимущества (одноэтапность лечения, возможность использования препуциальной ткани для интроитопластики), так и недостатки (формирование рубцового стеноза влагалища, что требует бужирования или повторной операции). При двухэтапном лечении первый этап, включающий клиторопластику и при необходимости рассечение уrogenитального синуса, выполняется на первом году жизни, а второй этап — интроитопластика — после достижения

*хорошей эстрогенизации гениталий. Требуются дальнейшие исследования с оценкой косметического результата и функциональной составляющей во взрослом возрасте.*

- **Рекомендуется всем детям с врожденной дисфункцией коры надпочечников с неправильным строением наружных гениталий проводить хирургическую пластику наружных гениталий в соответствии с выбранным полом воспитания (феминизирующая пластика для девочек и маскулинизирующая пластика для мальчиков) [59,25,26].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *подробности хирургической тактики, возраста проведения операций и их этапность отражена в соответствующих хирургических клинических рекомендациях.*

- **Рекомендуется удаление гонад в детском возрасте пациентам с ВДКН с кариотипом 46XY в случае выбора женского пола воспитания [29].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

### **3.3 Иное лечение**

*Введение: одним из осложнений длительной декомпенсации тех форм ВДКН, которые протекают с избыточным синтезом надпочечниковых андрогенов (дефицит 21-гидроксилазы и дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы) является прогрессия костного возраста. При достижении пубертатных показателей костного возраста у детей может развиваться гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие. Для подтверждения преждевременной активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы проводится проба с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона. В случае неудовлетворительного ростового прогноза (SDS предполагаемого конечного роста < 2,25) возможно назначение аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона пролонгированного действия (Диферелин, Люкрин, Декапептил-депо) по стандартной схеме: 3,75 мг в/м 1 раз в 28 сут [72]. На фоне блокирования полового развития у детей, как правило, снижается скорость роста. В таких случаях возможно дополнительное применение препаратов гормона роста с целью улучшения ростового прогноза [16,71].*

*Многими клиницистами отмечается сложность компенсации врожденной дисфункции коры надпочечников в пубертатном возрасте, что связано как с психологическими*

особенностями подростков, приводящими к нарушению режима приема препаратов, так и с физиологическими особенностями пубертатного периода, приводящими к изменению фармакокинетики глюкокортикоидов. С целью компенсации клинических проявлений гиперандрогении при невозможности эскалации дозы глюкокортикоидов, возможно назначение девочкам-подросткам антиандрогенных препаратов [70].

- **Рекомендуется назначение дополнительных методов лечения, таких как препараты гормона роста, препараты аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона пролонгированного действия и антиандрогенные препараты назначать пациентам с врожденной дисфункцией коры надпочечников по показаниям в рамках клинических исследований в специализированных центрах с разрешения комитета по этике [70,71,72].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона пролонгированного действия (трипторелин\*\* в дозе 3,75мг в/м 1 раз в 28 дней, лейпрорелин\*\* в дозе 7,5мг в/м 1 раз в 28 дней) могут быть назначены в случае преждевременного гонадотропинзависимого полового развития при неудовлетворительном ростовом прогнозе (коэффициент стандартного отклонения (SDS) предполагаемого конечного роста < 2,25); препараты гормона роста (соматропин\*\* в дозе 0,04мг/кг/сут п/к в вечерние часы ежедневно) также могут быть назначены в случае неудовлетворительного ростового прогноза (SDS предполагаемого конечного роста < 2,25); антиандрогенные препараты (#флутамид в дозе 62,5-250мг/сут ежедневно, #ципротерон 25-50мг/сут ежедневно) могут быть назначены девочкам при неудовлетворительной компенсации в пубертатный период для снижения дозы глюкокортикоидов.

- **Рекомендуется пациентам пубертатного возраста с формами ВДКН, протекающими с дефицитом синтеза половых стероидов (липоидная гиперплазия надпочечников, дефицит 11 $\alpha$ -гидроксилазы, дефицит 17 $\alpha$ -гидроксилазы, дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы), назначение половых стероидов согласно паспортному полу (эстрогены и гестагены для девочек, андрогены для мальчиков) с целью инициации пубертата.**

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *инициация пубертата и заместительная терапия половыми стероидами проводится согласно клиническим рекомендациям по гипогонадизму у детей.*

- **Рекомендуется назначение гипотензивных препаратов пациентам с гипертоническими формами ВДКН (дефицит 17 $\alpha$ -гидроксилазы, дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы) при недостаточной компенсации артериальной гипертензии на фоне базовой терапии глюкокортикоидами [49,10].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *при сохраняющейся артериальной гипертензии на фоне терапии глюкокортикоидами при гипертонических формах ВДКН показано назначение дополнительной гипотензивной терапии в случае невозможности эскалации дозы глюкокортикоидов. Применяются препараты антагонисты минералокортикоидов: калийсберегающие диуретики – спиронолактон в дозе 25-100мг/сут ежедневно, амилорид 2,5-5мг/сут ежедневно, эплеренон 25-50мг/сут ежедневно и/или блокаторы кальциевых каналов – амлодипин 2,5-10мг/сут ежедневно.*

#### **4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

- **Рекомендуется всем семьям с новорожденными с ВДКН и детям с ВДКН, особенно в пубертатном возрасте, консультация психолога, знакомого с данным заболеванием [43,73,74,75].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *рождение ребенка с неправильным строением наружных гениталий, т.е. с неопределенностью пола, часто является стрессом для семьи, что требует квалифицированной помощи психолога. Потребность в пожизненной заместительной гормональной терапии и угроза развития острых состояний в*

*виде кризов острой надпочечниковой недостаточности вызывают обеспокоенность как самих детей, так и их родителей. Психологическое сопровождение пациентов и членов их семей не только улучшает качество жизни пациентов, но и повышает приверженность к лечению. В подростковом возрасте у многих пациентов с ВДКН, перенесших пластическую хирургию на наружных гениталиях, возникают вопросы о половой принадлежности и о перспективах половой жизни и фертильности, что подчас требует занятий с психологом для принятия заболевания.*

## **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

### **5.1. Профилактика острых состояний**

*Введение: профилактика при врожденной дисфункции коры надпочечников направлена на предотвращение кризов острой надпочечниковой недостаточности.*

- **Рекомендуется увеличение дозы глюкокортикоидов у детей с классическими формами ВДКН при присоединении интеркуррентных заболеваний с температурой тела выше 38°C, при гастроэнтеритах с обезвоживанием, при хирургическом лечении и при серьезных травмах [76,77].**

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

- **Не рекомендуется увеличение дозы глюкокортикоидов у детей с классическими формами ВДКН при хронических психоэмоциональных и физических нагрузках [78].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендуется всем пациентам с ВДКН всегда иметь при себе информацию о своем заболевании и о получаемой терапии. В случае длительных поездок рекомендуется иметь при себе парентеральные формы гидрокортизона и шприц для в/м инъекций для экстренного введения препарата в случае необходимости.**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** дети с классическими формами ВДКН имеют хроническую надпочечниковую недостаточность, следовательно, выброс достаточного количества глюкокортикоидов как реакция на стресс у них невозможен. Это диктует необходимость повышения дозы глюкокортикоидов в таких случаях, как оперативное лечение, лихорадка, обезвоживание или тяжелая травма. При интеркуррентных заболеваниях доза глюкокортикоидов увеличивается в 2—3 раза. При развитии адреналового криза требуется парентеральное введение глюкокортикоидов.

*Ниже представлена схема ведения пациентов с адреналовым кризом.*

- гидрокортизон, 25—50 мг в/м (самостоятельно, до госпитализации).

*После госпитализации в стационаре:*

- гидрокортизон (суспензия, препарат Солу-кортеф), 100 мг/м<sup>2</sup> —болюсно;
- NaCl, 0,9% + глюкоза, 5—10%, 450—500 мл/м<sup>2</sup> — 1 час, затем 2—3 л/м<sup>2</sup>/сут;
- гидрокортизон, 100—200 мг/м<sup>2</sup>/сут, в/в капельно;
- контроль уровней калия, натрия, глюкозы, а также АД, ЧСС каждые 2 ч;
- при нормализации уровней калия, натрия — переход на в/м введение гидрокортизона с постепенным снижением дозы и переходом на пероральные препараты;
- флудрокортизон назначают при дозе гидрокортизона < 50 мг/сут.

**5.2. Динамическое наблюдение (мониторинг терапии) при дефиците 21-гидроксилазы**

**Введение:** целью терапии при ВДКН является подбор минимальной эффективной дозы глюкокортикоидов. Динамическое наблюдение пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы требует постоянного поддержания равновесия между избытком глюкокортикоидов, приводящим к развитию медикаментозного синдрома Кушинга с подавлением роста, избытком веса, повышением АД, и недостатком глюкокортикоидов, приводящим к развитию гиперандрогении с ускорением роста, опережением костного возраста и проявлением симптомов вирилизации.

- Рекомендуется проводить обследование и коррекцию терапии у детей с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы первого года жизни 1 раз в 1-3 мес по следующему протоколу:

- 1) уровень электролитов крови;
- 2) динамика веса и уровень АД;
- 3) уровень 17ОНР [43,16,12,79,80].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

*Комментарии:* 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 набора веса. Удовлетворительный набор веса, отсутствие срыгиваний свидетельствуют об эффективном лечении. Ежемесячно определяют уровни электролитов крови, по которым подбирается доза флудрокортизона. Для активности ренина плазмы у детей младше 3 мес жизни не существует четких критериев, поэтому данный показатель использовать для оценки адекватной заместительной терапии минералокортикоидами сложно. Уровень 17ОНР определяют каждые 3 мес для подбора дозы гидрокортизона. Следует отметить, что недостаточное подавление гиперандрогении на первом году жизни не приводит к существенной прогрессии костного возраста, тогда как передозировка глюкокортикоидов в этот период оказывает негативное влияние на конечный рост пациентов.

- Рекомендуется проводить обследование и коррекцию терапии у детей с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы допубертатного возраста старше 1 года жизни 1 раз в 4-6 мес по следующему протоколу:

- 1) скорость роста, динамика веса, АД, оценка стадии полового развития по Таннеру;
- 2) костный возраст (определяется 1 раз в год);
- 3) уровни 17ОНР, тестостерона, активность ренина плазмы;
- 4) проба с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона при подозрении на гонадотропин-зависимое преждевременное половое развитие;
- 5) УЗИ яичек у мальчиков старше 5 лет (1 раз в 2 года);



**6) УЗИ надпочечников (при длительной декомпенсации) [43,16,12].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

***Комментарии:** детей старше года эндокринолог должен осматривать 1 раз в 3—6 мес. Для этой возрастной категории среди критериев адекватности терапии на первый план выходят кривая роста и динамика прогрессии костного возраста. Снижение скорости роста свидетельствует о передозировке глюкокортикоидов. Увеличение скорости роста по сравнению с возрастными нормами и опережение паспортного возраста костным более чем на год за 1 год говорят о недостаточной дозе глюкокортикоидов. Целевым уровнем 17ОНР является верхняя граница нормы или несколько выше. У детей до начала пубертата и девочек-подростков информативным может быть определение уровня тестостерона, который отражает длительность существующей гиперандрогении. Небольшое повышение уровня 17ОНР при нормальных уровнях тестостерона не требует повышения дозы гидрокортизона.*

- **Рекомендуется проводить обследование и коррекцию терапии у детей с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы пубертатного возраста 1 раз в 3-6 мес по следующему протоколу:**

- 1) скорость роста, динамика веса, АД;**
- 2) оценка динамики полового развития;**
- 3) костный возраст (определяется 1 раз в год);**
- 4) уровни 17ОНР, тестостерона (для девочек), активность ренина плазмы;**
- 5) УЗИ органов малого таза у девочек (по показаниям);**
- 6) УЗИ яичек у мальчиков (1 раз в 1-2 года)**
- 7) УЗИ надпочечников (при длительной декомпенсации) [43,12].**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

***Комментарии:** особого внимания требуют подростки с ВДКН, поскольку в этот возрастной период определяется будущая фертильность и реализуется ростовой*

потенциал. Передозировка глюкокортикоидов в это время приводит к конечной низкорослости пациентов. В связи с особенностями метаболизма кортизола в период пубертата очень сложно добиться адекватного подавления гиперандрогении, не вызывая при этом симптомов передозировки. Поэтому наблюдать за подростками с ВДКН необходимо 1 раз в 3 мес. В данной возрастной группе возможен переход на препараты глюкокортикоидов пролонгированного действия (преднизолон\*\* 2-4 мг/м<sup>2</sup>/сут, дексаметазон\*\* 0,25-0,3 мг/м<sup>2</sup>/сут). 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 необходимы дополнительные методы обследования. Чтобы исключить развитие вторичных аденом, проводится УЗИ надпочечников. У мальчиков дополнительно проводится УЗИ яичек с целью выявления гиперплазии эктопированной надпочечниковой ткани в яичках. Наличие вторичных аденом в надпочечниках или объемных образований в яичках требует ужесточения контроля гиперандрогении. В таких случаях или повышается доза гидрокортизона, или пациент переводится с гидрокортизона на препараты глюкокортикоидов пролонгированного действия.

Периоды длительной передозировки глюкокортикоидов могут вызывать осложнения, к которым относятся ожирение, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. В детском и подростковом возрасте данные осложнения не требуют дополнительного обследования, а при лечении, помимо коррекции глюкокортикоидной терапии, применяются диетотерапия и физические нагрузки.

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

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

### **5.3. Динамическое наблюдение (мониторинг терапии) у детей с редкими формами ВДКН**

- Рекомендуется проводить обследование и коррекцию терапии у детей с редкими формами ВДКН с частотой 1 раз в 3-6 мес по протоколу:

- 1) уровень электролитов крови;
- 2) скорость роста, динамика веса, АД;
- 3) активность ренина плазмы;
- 4) определение широкого спектра стероидов (для каждой формы ВДКН требуется определение своих маркеров – согласно таблице 1)
- 5) рентгенография кистей с определением костного возраста 1 раз в год при дефиците 11 $\beta$ -гидроксилазы, для других форм ВДКН по показаниям.
- 6) УЗИ органов малого таза при кариотипе 46XX начиная с пубертатного возраста при липоидной гиперплазии надпочечников для своевременного выявления фолликулярных кист;
- 7) Уровни гонадотропинов крови (ЛГ, ФСГ) для форм ВДКН, протекающих с дефицитом половых стероидов, начиная с начала пубертатного возраста для определения сроков начала терапии половыми стероидами.
- 8) наблюдение кардиолога с проведением ЭКГ, ЭхоКГ и СМАД по показаниям у детей с гипертоническими формами врожденной дисфункции коры надпочечников [2,28,49,7,9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

## 6. Организация оказания медицинской помощи

**Показания для госпитализации в медицинскую организацию:**

- 9) Госпитализация в стационар или дневной стационар детей с неправильным строением наружных половых органов с целью уточнения причины заболевания и выбора половой принадлежности;

- 10) Экстренная госпитализация детей в стационар с признаками синдрома потери соли для уточнения диагноза и проведения экстренных мероприятий по купированию криза надпочечниковой недостаточности;
- 11) Экстренная госпитализация детей в стационар с установленным диагнозом врожденная дисфункция коры надпочечников при возникновении криза острой надпочечниковой недостаточности;
- 12) Плановая госпитализация в стационар или дневной стационар детей с подозрением на врожденную дисфункцию коры надпочечников при отсутствии возможности проведения первичного обследования в полном объеме амбулаторно;
- 13) Плановая госпитализация в **специализированный** стационар или дневной стационар детей с подозрением на преждевременное половое развитие при отсутствии возможности уточнения диагноза и определения тактики ведения в условиях госпитализации в текущей медицинской организации;
- 14) Плановая госпитализация в стационар или дневной стационар детей с установленным диагнозом врожденной дисфункции коры надпочечников при отсутствии возможности проведения динамического обследования в полном объеме амбулаторно;
- 15) Плановая госпитализация детей в стационар для проведения хирургического лечения (пластика наружных гениталий).

**Показания к выписке** пациента из медицинской организации:

- 1) При госпитализации новорожденного с нарушением формирования пола выписка его возможна после уточнения генеза нарушения формирования, выбора половой принадлежности и определения тактики лечения;
- 2) В случае экстренной госпитализации ребенка с кризом надпочечниковой недостаточности выписка из стационара осуществляется после купирования криза надпочечниковой недостаточности и перевода ребенка на прием таблетированных препаратов;
- 3) В случае госпитализации ребенка с подозрением на врожденную дисфункцию коры надпочечников выписка пациента из стационара или дневного стационара осуществляется после уточнения диагноза и определения тактики лечения;
- 4) В случае госпитализации ребенка с установленным диагнозом врожденной дисфункции коры надпочечников для динамического обследования и

коррекции терапии пациент может быть выписан после завершения предусмотренного клиническими рекомендациями объема обследования и коррекции получаемой терапии.

- 5) В случае госпитализации пациента с ВДКН для проведения хирургического лечения пациент может быть выписан домой по окончании всех этапов оперативного лечения при условии удовлетворительного самочувствия и отсутствия признаков надпочечниковой недостаточности.

## **7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

*Введение:* как для любого моногенного заболевания, для всех форм врожденной дисфункции коры надпочечников возможно проведение пренатальной и преимплантационной диагностики в семьях, уже имеющих детей с данной патологией.

- **Рекомендуется рассматривать пренатальную и преимплантационную диагностику как необязательную процедуру, которая проводится только по желанию родителей в семьях, имеющих больного ребенка, и только при условии, что родители будут прерывать беременность больным плодом [84].**

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** 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 гена, ответственного за развитие данной формы ВДКН.

Для ВДКН возможно проведение предимплантационной диагностики. Предимплантационная диагностика может проводиться только при применении вспомогательных репродуктивных технологий, а именно экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с интраплазматической инъекцией сперматозоидов. На 3-и сутки после оплодотворения (стадия 6—8 бластомеров) происходит забор одного бластомера для генетического анализа. По результатам генетического тестирования, которое должно быть проведено максимум за 2 сут, выбираются эмбрионы, которые рекомендуются для переноса в матку. Возможность диагностики ещё до наступления беременности является главным преимуществом предимплантационной диагностики. Такая диагностика минимизирует риск того, что придется прервать развитие плода по генетическим причинам. Недостатками предимплантационной диагностики являются необходимость прохождения лечебного цикла ЭКО, достаточно высокая стоимость.

*Риск повреждения эмбриона при проведении предимплантационной диагностики составляет менее 1%, но частота ошибок диагностики достигает 10%. Это обусловлено очень малым количеством генетического материала и сжатыми сроками генетического анализа.*

- **Пренатальная терапия должна рассматриваться как экспериментальная, проводимая в рамках клинических исследований в специализированных центрах, имеющих соответствующий протокол исследования и разрешение комитета по этике [82,83].**

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

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

#### **Критерии оценки качества медицинской помощи пациентам с дефицитом 21-гидроксилазы**

| №   | Критерии качества  | Уровень<br>убедительности<br>рекомендаций | Уровень<br>достоверности<br>доказательств |
|-----|--|---|---|
| 1.  | Получена информация о результатах неонатального скрининга  | A   | 2   |
| 2.  | Исследован кариотип у пациентов с неправильным строением наружных половых органов  | B   | 4   |
| 3.  | Исследован уровень 17-гидроксипрогестерона при диагностике заболевания   | C   | 4   |
| 4.  | Исследованы электролиты крови (калий, натрий) при диагностике заболевания  | B   | 3   |
| 5.  | Назначена терапия глюкокортикоидными и минералокортикоидными препаратами при постановке диагноза классической формы дефицита 21-гидроксилазы   | B   | 3   |
| 6.  | Проводится динамическое наблюдение за пациентами с установленным диагнозом дефицита 21-гидроксилазы не реже 1 раза в 6 мес   | C   | 3   |
| 7.  | При динамическом наблюдении за пациентами с дефицитом 21-гидроксилазы на приеме проведено измерение роста и веса с оценкой динамики данных показателей по сравнению с предыдущим визитом | C   | 3   |
| 8.  | При динамическом наблюдении за пациентами с дефицитом 21-гидроксилазы проведено исследование уровня 17-гидроксипрогестерона, или тестостерона, или андростендиона                        | C   | 3   |
| 9.  | При динамическом наблюдении за пациентами с дефицитом 21-гидроксилазы проведено исследование уровня ренина плазмы (для пациентов с сольтеряющей формой заболевания)                      | C   | 3   |
| 10. | При динамическом наблюдении за пациентами с дефицитом 21-гидроксилазы проведена рентгенография кистей с оценкой костного возраста (1 раз в год)  | C   | 3   |
| 11. | При динамическом наблюдении за пациентами с дефицитом 21-гидроксилазы проведена коррекция терапии на основании результатов обследования  | C   | 3   |
| 12. | При динамическом наблюдении мальчикам старше 5 лет с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы проведено УЗИ яичек (с частотой 1 раз в 2 года)                                      | C   | 3   |

## Список литературы

1. Жуковский М.А., Бурая Т.И., Кузнецова Э.С. Врожденные дисфункции коры надпочечников у детей // Москва : «Медицина», 1977.
2. Дедов И. И., Петеркова В. А. Детская эндокринология. — М.: УП-Принт, 2006.
3. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003 Aug 21;349(8):776-88. doi: 10.1056/NEJMra021561. PMID: 12930931.
4. Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017 Nov 11;390(10108):2194-2210. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31431-9. Epub 2017 May Erratum in: *Lancet*. 2017 Nov 11;390(10108):2142. PMID: 28576284.
5. Hannah-Shmouni F, Chen W, Merke DP. Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 Jun;46(2):435-458. doi: 10.1016/j.ecl.2017.01.008. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28476231.
6. Concolino P, Costella A. Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) due to 21-Hydroxylase Deficiency: A Comprehensive Focus on 233 Pathogenic Variants of CYP21A2 Gene. *Mol Diagn Ther*. 2018 Jun;22(3):261-280. doi:10.1007/s40291-018-0319-y. PMID: 29450859.
7. Flück CE, Miller WL. P450 oxidoreductase deficiency: a new form of congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2006 Aug;18(4):435-41.
8. Yanase T, Imai T, Simpson ER, Waterman MR. Molecular basis of 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1992 Dec;43(8):973-9.
9. Miller WL. The syndrome of 17,20 lyase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan;97(1):59-67.
10. Melcescu E, Phillips J, Moll G, Subauste JS, Koch CA. 11Beta-hydroxylase deficiency and other syndromes of mineralocorticoid excess as a rare cause of endocrine hypertension. *Horm Metab Res*. 2012 Nov;44(12):867-78.
11. Miller WL, Geller DH, AuchusRJ. The molecular basis of isolated 17,20 lyase deficiency. *Endocr Res*. 1998 Aug-Nov;24(3-4):817-25.
12. White PC. Update on diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018 Jun;25(3):178-184.
13. Falhammar H, Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine*. 2015 Sep;50(1):32-50. doi: 10.1007/s12020-015-0656-0. Epub 2015 Jun 17. PMID: 26082286.



14. Trapp CM, Oberfield SE. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): an update. *Steroids*. 2012 Mar 10;77(4):342-6.
15. Pang S. Y., Wallace M. A., Hofman L. et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1998; 81:866—874.
16. Карева Мария Андреевна Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: эпидемиология, генетическая основа, персонализированный подход к диагностике и лечению, мониторинг соматического и репродуктивного здоровья Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. 2019год.
17. Храмова Е.Б. Эпидемиология, скрининг, диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников в Западно-Сибирском регионе. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Тюмень - 2007
18. Ипатова О.Е. Неонатальный скрининг на адреногенитальный синдром в Архангельской области: клиничко-лабораторная интерпретация результатов : Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук – спец. 14.00. 09.—2009.—23 с, 2009.
19. Свиначев М.Ю., Андреева Л.П., Аракович В.В., Иванова С.Б. и др. Неонатальный скрининг на ВДКН в Саратовской области//Сборник тезисов Всерос. конф. педиатров-эндокринологов «Достижения эндокринологии -здоровью детей» -М., 2011. -С. 19 -20.
20. Карева М.А., Петеркова В.А. Актуальные вопросы неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников //Сборник тезисов Всерос. конф. педиатров-эндокринологов «Достижения эндокринологии -здоровью детей»/М., -2011 – С. 4-6.
21. Speiser PW, Dupont BO, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Obstet Gynecol Surv*. 1986;41(4):244–245.
22. Ионова Т.А, Тюльпаков А.Н., Калиненко С.Г. Распространенность неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (на примере популяции Московской области). *Проблемы Эндокринологии*. 2013;59(4):18-22.
23. Тебиева И.С., Калиненко Н.Ю., Гетоева З.К., Тюльпаков А.Н. Генетические аспекты врожденной дисфункции коры надпочечников в Республике Северная Осетия - Алания. *Медицинская генетика*. 2019;18(6):11-20.
24. Armengaud J-B, Charkaluk M-L, Trivin C, Tardy V, Bréart G, Brauner R, Chalumeau M. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2835–2840.

25. Jamal Raza, Syed Zafar Zaidi, Garry L Warne. Management of disorders of sex development - With a focus on development of the child and adolescent through the pubertal years. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jun;33(3):101297.
26. Jakub Mieszcza, Christopher P Houk, Peter A Lee Assignment of the sex of rearing in the neonate with a disorder of sex development. *Curr Opin Pediatr.* 2009 Aug;21(4):541-7.
27. Whitehead FJ, Couper RT, Moore L, Bourne AJ, Byard RW Dehydration deaths in infants and young children. // *Am J Forensic Med Pathol*, 1996, N17, p.73–78
28. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Jun;44(2):275-96. doi: 10.1016/j.ecl.2015.02.002. PMID: 26038201; PMCID: PMC4506691.
29. Antonio Balsamo, Federico Baronio, Rita Ortolano, Soara Menabo, Lilia Baldazzi, Valeria Di Natale, Sofia Vissani, Alessandra Cassio Congenital Adrenal Hyperplasias Presenting in the Newborn and Young Infant. *Front Pediatr.* 2020; 8: 593315.
30. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N. Non-Classical Congenital Adrenal Hyperplasia in Childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017 Mar 1;9(1):1-7. doi:10.4274/jcrpe.3378. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27354284; PMCID: PMC5363159.
31. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, Witchel SF, Azziz R. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update.* 2017 Sep 1;23(5):580-599. doi:10.1093/humupd/dmx014. PMID: 28582566.
32. Brosnan PG, Brosnan CA, Kemp SF, Domek DB, Jelley DH, Blackett PR, Riley WJ. Effect of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153(12):1272–1278.
33. Thilén A, Nordenström A, Hagenfeldt L, von Döbeln U, Guthenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics.* 1998;101(4):E11.
34. Hird BE, Tetlow L, Tobi S, Patel L, Clayton PE. No evidence of an increase in early infant mortality from congenital adrenal hyperplasia in the absence of screening. *Arch Dis Child.* 2014;99(2):158–164
35. Van der Kamp HJ, Noordam K, Elvers B, Van Baarle M, Otten BJ, Verkerk PH. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands. *Pediatrics.* 2001;108(6):1320–1324.
36. Van der Kamp HJ, Oudshoorn CGM, Elvers BH, van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, Verkerk PH. Cutoff levels of 17- $\alpha$ -hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal

- hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):3904–3907.
37. Janzen, N. et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography– tandem mass spectrometry. //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2007. – T. 92. – №. 7. – C. 2581-2589.
  38. Lacey, J. M. et al. Improved specificity of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by second-tier steroid profiling using tandem mass spectrometry. //Clinical Chemistry. – 2004. – T. 50. – №. 3. – C. 621-625.
  39. Minutti, C. Z. et al. Steroid profiling by tandem mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – T. 89. – №. 8. – C. 3687-3693.
  40. Rauh, M. et al. Automated, fast and sensitive quantification of 17  $\alpha$ -hydroxy-progesterone, androstenedione and testosterone by tandem mass spectrometry with on-line extraction. //Steroids. – 2006. – T. 71. – №. 6. – C. 450-458.
  41. Matern D., Tortorelli S., Oglesbee D. et al. 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 Inherit Metab Dis* 2007; 30:585—592.
  42. Janzen N, Riepe FG, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Korsch E, Krull F, Müller HL, Heger S, Brack C, Sander J. Neonatal screening: identification of children with 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency by second-tier testing. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(3):195–199.
  43. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Nov; 103(11): 4043–4088.
  44. 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 Metab.* 1983;57(2):320–326.
  45. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier M-B, Tardy V, Billaud L, Laborde K, Coussieu C, Morel Y, Vaury C, Golmard J-L, Claustre A, Mornet E, Chakhtoura Z, Mowszowicz I, Bachelot A, Touraine P, Kuttann F. 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.* 2009;94(5):1570–1578.

46. 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*. 1998;101(4 Pt 1):583–590.
47. Дедов И. И., Калинин Н. Ю., Семичева Т. В., и др. Молекулярный анализ гена CYP21 у пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы. *Проблемы эндокринологии* 2004; № 2:3—7.
48. Касаткина Э.П. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей - 1965.
49. Bulsari K, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency. *Endocrine*. 2017 Jan;55(1):19-36. doi: 10.1007/s12020-016-1189-x. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27928728.
50. Ray JA, Kushnir MM, Yost RA, Rockwood AL, Meikle AW. Performance enhancement in the measurement of 5 endogenous steroids by LC-MS/MS combined with differential ion mobility spectrometry. *Clin Chim Acta*. 2015;438:330–336.
51. Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Apr;23(2):181-92.
52. Копылова, Ирина Владимировна Состояние эстрогенчувствительных тканей у девочек с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук 2015 год.
53. 183. Bonfig W, Roehl F, Riedl S, Bramswig J, Richter-Unruh A, Fricke-Otto S, Hubner A, Bettendorf M, Schonau E, Dorr H, Holl RW, Mohnike K. Sodium chloride supplementation is not routinely performed in the majority of German and Austrian infants with classic salt-wasting congenital adrenal hyperplasia and has no effect on linear growth and hydrocortisone or fludrocortisone dose. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(1):7–12.
54. Nimkarn S, Lin-Su K, Berglind N, Wilson RC, New MI. Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):137–142.
55. Frisch H, Battelino T, Schober E, Baumgartner-Parzer S, Nowotny P, Vierhapper H. Salt wasting in simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14(9):1649–1655.
56. Калинин, Наталья Юрьевна. Клиническая, гормональная и молекулярная характеристики различных форм врожденной дисфункции коры надпочечников. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук 2005 год.

57. Окулов А.Б., Негмаджанов Б.Б. Хирургические болезни репродуктивной системы и секстрансформационные операции: Руководство для врачей // М.: Медицина.- 2000.- С. 193-197
58. Sturm RM, Durbin-Johnson B, Kurzrock EA. Congenital adrenal hyperplasia: current surgical management at academic medical centers in the United States. *J Urol*. 2015;193(5Suppl):1796–1801
59. Houben CH, Tsui SY, Mou JW, Chan KW, Tam YH, Lee KH. Reconstructive surgery for females with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a review from the Prince of Wales Hospital. *Hong Kong Med J*. 2014;20(6):481–485.
60. Yankovic F, Cherian A, Steven L, Mathur A, Cuckow P. Current practice in feminizing surgery for congenital adrenal hyperplasia; a specialist survey. *J Pediatr Urol*. 2013;9(6 Pt B):1103–1107.
61. Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz HP. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1635–1639.
62. 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 Metab*. 2009;94(10):3882–3888.
63. Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenweg N, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Oostdijk W, Jansen M, Delemarre-de Waal HA, Vulsma T, Wit JM. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Arch Dis Child*. 2002;87(2):139–144.
64. 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 Metab*. 2001;86(6):2701–2708.
65. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, Reynolds JC, Hanna RM, Merke DP. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4429–4438.
66. Mullis PE, Hindmarsh PC, Brook CGD. Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with salt-losing 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr*. 1990;150(1):22–25.
67. Закиров А.К. Совершенствование хирургической коррекции нарушений формирования пола у девочек : дис. канд. мед. Наук : 14.01.19 / Закиров Айдар Камилевич. - Уфа, 2014. – 111 с

68. Файзулин А.К., Батыгин М.П., Глыбина Т.М., Штырь З.В. Современные методы хирургической коррекции пороков наружных гениталий у девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников // Андрология и генитальная хирургия. – 2011.- №3.- с. 69-73
69. Фомина М.А., Бижанова Д.А., Арзамасцева Л.В., Протасов А.А., Карманов М.Е., Дядик Т.Г. Оценка результатов феминизирующей пластики у девочек-подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников в отдаленном послеоперационном периоде // Детская больница. - 2010. - №2. - с. 35-39
70. Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler GB Jr. 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 Metab.* 2000;85(3):1114–1120.
71. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, Abu Elnour NO, Gallegos-Orozco JF, Fatourehchi MM, Agrwal N, Lane MA, Albuquerque FN, Erwin PJ, Montori VM. Clinical review: adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4161–4172.
72. Dacou-Voutetakis C, Karidis N. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: treatment with LHRH-agonist analogue. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;687:250–254.
73. Nordenström A, Thyen U. Improving the communication of healthcare professionals with affected children and adolescents. *Endocr Dev.* 2014;27:113–127.
74. Lundberg T, Lindström A, Roen K, Hegarty P. From knowing nothing to knowing what, how and now: parents' experiences of caring for their children with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Psychol.* 2017;42(5):520–529.
75. Sanches SA, Wiegers TA, Otten BJ, Claahsen-van der Grinten HL. Physical, social and societal functioning of children with congenital adrenal hyperplasia (CAH) and their parents, in a Dutch population. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012;2012(1):2.
76. Speiser PW. Emerging medical therapies for congenital adrenal hyperplasia. *F1000Res.* 2019 Apr 2;8:363.
77. El-Maouche D, Hargreaves CJ, Sinaii N, Mallappa A, Veeraraghavan P, Merke DP. Longitudinal assessment of illnesses, stress dosing and illness sequelae in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2336–2345.
78. Weise M, Drinkard B, Mehlinger SL, Holzer SM, Eisenhofer G, Charmandari E, Chrousos GP, Merke DP. Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital

- adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3679–3684.
79. Bonfig W, Schwarz HP. Blood pressure, fludrocortisone dose and plasma renin activity in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency followed from birth to 4 years of age. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(6):871–875.
80. Bonfig W, Roehl FW, Riedl S, Dörr HG, Bettendorf M, Brämwig J, Schönau E, Riepe F, Hauffa B, Holl RW, Mohnike K, Group ACS; AQUAPE CAH Study Group . Blood pressure in a large cohort of children and adolescents with classic adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hypertens*. 2016;29(2):266–272.
81. Чугунов, Игорь Сергеевич. Репродуктивная система у мальчиков с врожденной дисфункцией коры надпочечников. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук 2016 год.
82. Fernandez-Balsells M. M., Muthusamy K., Murad M. H. et al. 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 (Oxf)* 2010; 73:436—444.
83. Meyer-Bahlburg H. F., Dolezal C., Baker S. W. et al. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:610—614.
84. New M. I., Carlson A., Obeid J. et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5651—5657.

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

### **РУКОВОДИТЕЛИ:**

**Петеркова Валентина Александровна** – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, научный руководитель Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, главный внештатный детский специалист эндокринолог Минздрава России

**Безлепкина Ольга Борисовна** – доктор медицинских наук, заместитель директора Центра - директор Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, профессор кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

### **АВТОРЫ ТЕКСТА:**

**Карева Мария Андреевна** – доктор медицинских наук, заведующая детским отделением опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

**Меликян Мария Арменаковна** - доктор медицинских наук, заведующая отделением эндокринопатий раннего возраста Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,

**Зубкова Наталья Анатольевна** - кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения наследственных эндокринопатий детского возраста ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

**Калинченко Наталья Юрьевна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник детского отделения тиреоидологии, репродуктивного и соматического развития Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

**Колодкина Анна Александровна** – кандидат медицинских наук, заведующая отделением наследственных эндокринопатий детского возраста ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

**Чугунов Игорь Сергеевич** – кандидат медицинских наук, заведующий консультативно-диагностическим отделом Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России



## **ЭКСПЕРТЫ:**

**Шапкина Любовь Александровна** - доктор медицинских наук, профессор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО "Тихоокеанский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Дальневосточного ФО.

**Таранушенко Татьяна Евгеньевна** - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии института последипломного образования ГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Красноярского края, главный внештатный специалист детский эндокринолог Сибирского ФО.

**Малиевский Олег Артурович** - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Приволжского ФО.

**Княев Алексей Васильевич** - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, руководитель Центра детской эндокринологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», главный внештатный специалист детский эндокринолог Свердловской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Уральского ФО.

**Кострова Ирина Борисовна** - заведующая отделением детской эндокринологии ГБУ "Детская республиканская клиническая больница им. Н. М. Кураева", главный внештатный специалист детский эндокринолог республики Дагестан, главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо- Кавказского ФО.

**Башнина Елена Борисовна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо-Западного ФО.

**Галкина Галина Александровна** - доктор медицинских наук, заведующая детским эндокринным отделением НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Ростовской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Южного ФО.

**Конфликт интересов:** авторы клинических рекомендаций декларируют отсутствие конфликта интересов.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Детские эндокринологи
2. Педиатры
3. Неонатологи
4. Акушеры-гинекологи
5. Урологи-андрологи

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

| УДД | Расшифровка   |
|-----|---|
| 1   | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа   |
| 2   | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3   | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования             |
| 4   | Несравнительные исследования, описание клинического случая  |
| 5   | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов  |

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УДД | Расшифровка  |
|-----|--|
| 1   | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа   |
| 2   | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3   | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования                                      |
| 4   | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»       |
| 5   | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов        |

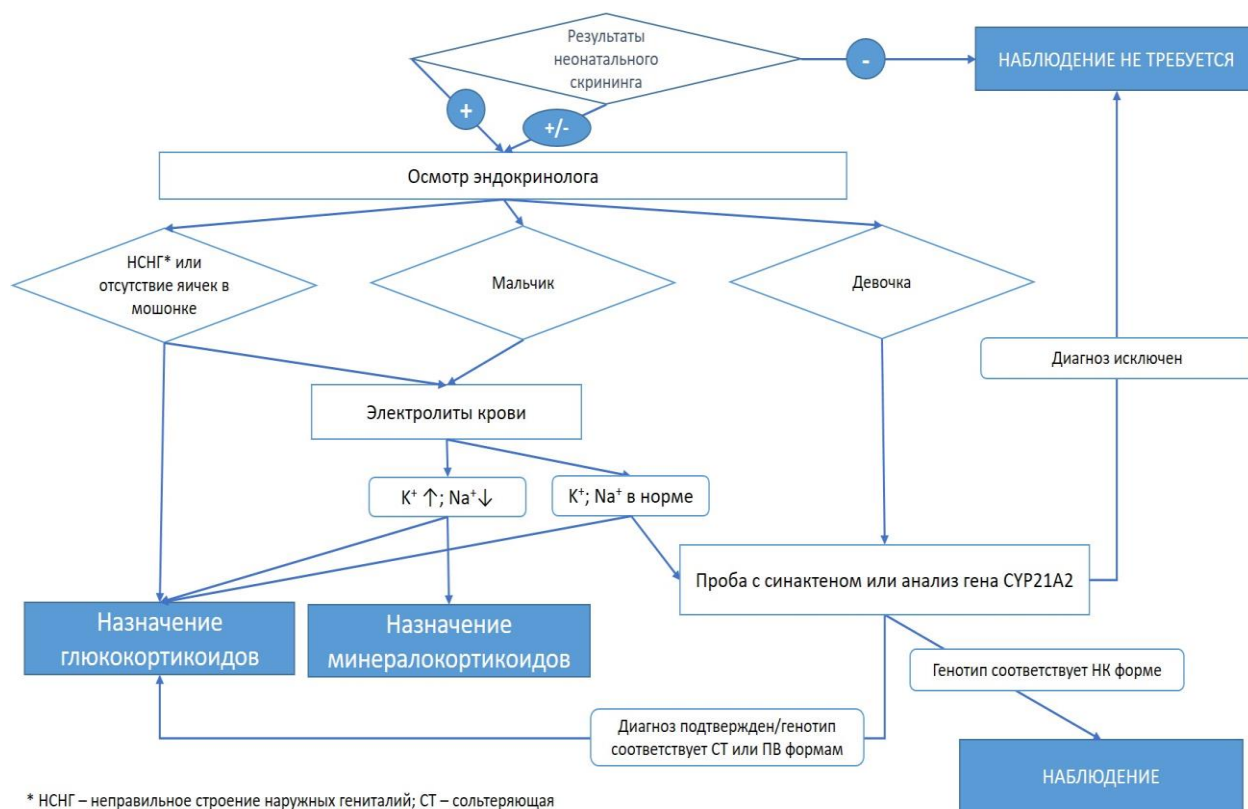
**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций(УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| <b>УУР</b> | <b>Расшифровка</b>  |
|------------|---|
| <b>А</b>   | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)                             |
| <b>В</b>   | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)              |
| <b>С</b>   | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

#### **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача



## **Приложение В. Информация для пациента**

### **Что означает “Адреногенитальный синдром”?**

Термин “Адреногенитальный синдром” или принятое в отечественной медицине название «Врожденная дисфункция коры надпочечников» говорит о нарушении функционирования надпочечников, приводящем зачастую к изменениям со стороны наружных гениталий.

Надпочечники – парные органы, размерами не более фасолины, располагающиеся в непосредственной близости к почкам. Они состоят из 2 основных частей. Внутренняя часть, так называемый - мозговой слой, продуцирует адреналин. Вторая часть – наружная - носит название коркового слоя, функция которого при АГС нарушена.

### **Какую функцию выполняет корковый слой надпочечника?**

Корковый слой продуцирует ряд гормонов, называемых **стероидами**, которые попадают непосредственно в кровоток и играют важную роль в поддержании основных жизненных функций организма.

Эти стероиды синтезируются из холестерина и делятся на 3 основные группы: кортизол, альдостерон и андрогены или, как их иначе называют, мужские половые гормоны.

**Кортизол** регулирует работу многих систем организма, включая кровообращение и поддержание уровня глюкозы крови. Кортизол также помогает организму справляться со стрессами, такими как инфекции и травмы.

**Альдостерон** отвечает за поддержание нужного уровня соли (натрия) в организме. Количество соли, получаемой нами за сутки с пищей, зависит от вида употребляемых продуктов, и почки препятствуют её накоплению в организме, иначе это могло бы вызвать повышение артериального давления. В то же время почки препятствуют избыточному выведению соли из организма. При недостатке соли возможно развитие симптомов обезвоживания и рвоты. Альдостерон помогает организму сохранять соль, и если человек потребляет мало соли с продуктами питания, альдостерон включается в работу. Если же наоборот в рационе присутствует много соли, корковый слой надпочечников снижает синтез альдостерона и позволяет соли выделяться с мочой.

**Андрогены** (мужские половые гормоны) продуцируются корковым слоем надпочечников у представителей обоих полов. Помимо этого, у мужчин, андрогены синтезируются яичками. У мальчиков и девочек андрогены отвечают за появление лобкового оволосения в период полового созревания

**Каким образом кора надпочечников продуцирует необходимое количество кортизола?**

Количество кортизола, продуцируемого надпочечниками, контролируется железой-координатором – гипофизом, которая располагается в полости черепа и соединяется с другой железой - гипоталамусом. В том случае, если содержание кортизола в циркулирующей крови не достаточно для поддержания жизненных функций, гипоталамус улавливает это, и заставляет гипофиз вырабатывать гормон кортикотропин или адренокортикотропный гормон (АКТГ).

АКТГ попадает в кровоток, улавливается корковым слоем надпочечников, и продукция кортизола возрастает. Когда нормальная концентрация кортизола достигнута, это регистрируется гипоталамусом, и стимуляция выработки АКТГ гипофизом прекращается. Если пациент получает препараты кортизола извне в виде таблеток или инъекций, гипоталамус это чутко улавливает и подавляет выработку АКТГ из гипофиза. Корковый слой надпочечника не стимулируется. Данный момент чрезвычайно важен для понимания терапии АГС.

#### **Что является причиной адреногенитального синдрома?**

Процесс синтеза кортизола из холестерина включает в себя целую цепочку превращений, где каждая из стадий осуществляется с помощью специальных белков, называемых **ферментами**. Если хотя бы один из 5 ферментов, участвующих в синтезе кортизола на разных стадиях не работает нормально, возникает заболевание – врожденная дисфункция коры надпочечников. При дефиците кортизола в циркулирующей крови, гипофиз улавливает его низкую концентрацию и пытается усилить действие на кору надпочечников посредством усиленной продукции АКТГ. Это приводит вторично к избыточной стимуляции коры и её утолщению. Таким образом, возникает так называемая “гиперплазия коры”. Классическая форма АГС вызвана дефицитом фермента 21-гидроксилазы, при этом нарушается синтез как кортизола, так и альдостерона при сохранной продукции андрогенов. Это означает, что избыток АКТГ приводит к постоянной стимуляции коры надпочечников и её единственной сохранной функции - продукции андрогенов. Таким образом, в зависимости от тяжести ферментативного дефекта, АГС с дефицитом 21-гидроксилазы проявляется дефицитом кортизола и альдостерона и избытком продукции андрогенов.

#### **Каким образом адреногенитальный синдром влияет на состояние здоровья детей?**

Проявления классической АГС зависят от пола ребенка и степени недостатка фермента 21-гидроксилазы.

**Мальчики с полным отсутствием фермента 21 -гидроксилазы:** При рождении внешний вид ребенка – нормальный, и первыми проявлениями обычно являются плохой

аппетит, потеря в весе и эпизоды рвоты между 1 и 2 неделями жизни. Это происходит из-за потери соли и воды, связанной с недостаточностью альдостерона. Данное состояние требует немедленного врачебного вмешательства.

**Девочки с полным дефицитом:** Внутриутробно плод женского пола подвергается действию избытка андрогенов из надпочечников, что вызывает изменения внешнего вида наружных половых органов по мужскому типу. В результате большие половые губы напоминают по строению мошонку, клитор значительно увеличивается в размерах и может по виду напоминать пенис. Иногда клитор бывает настолько увеличен, что с первого взгляда невозможно разобраться, к женскому или к мужскому полу относится ребенок, что является сильным психологическим стрессом для родителей.

Внутренние половые органы девочки формируются нормально: имеется матка, влагалище и яичники. В дальнейшем девочке необходимо проведение пластической операции по коррекции внешнего вида гениталий. Если диагноз АГС устанавливается не сразу, то в клинике присоединяются симптомы потери соли и жидкости, описанные выше.

**Мальчики с неполным дефицитом 21-гидроксилазы:** первые проявления возникают позже (между 2 и 4 годами жизни): ускоряется рост, увеличение полового члена. Возможно также появление лобкового оволосения, как результат избытка андрогенов.

**Девочки с неполным дефицитом 21-гидроксилазы:** Будут характерны все те же признаки избытка андрогенов, такие как высокий рост, лобковое оволосение и некоторое увеличение клитора.

Мальчики и девочки будут иметь сравнительно высокий рост для их возраста, однако без лечения их конечный рост будет низким за счет влияния андрогенов на костное созревание. Зоны роста закрываются рано и кости теряют способность расти.

Дети с частичным дефицитом 21-гидроксилазы не имеют клинических симптомов потери соли, однако более пристальные биохимические и гормональные тесты могут выявлять признаки скрытой потери соли.

Наконец, существует термин “неклассическая форма АГС”, при которой дефицит фермента незначителен. В детском возрасте этот диагноз практически не выставляется, но может являться причиной нерегулярности менструального цикла и избыточного оволосения у молодых женщин.

### **Как возникает адреногенитальный синдром?**

Заболевание наследуется. Чтобы понять этот механизм, необходимо знать некоторую информацию о генах и хромосомах.

Беременность возникает при слиянии отцовского сперматозоида и материнской яйцеклетки. Затем клетки начинают делиться и дифференцируются на клетки различных органов и тканей: ткань мозга, мышечная ткань, печень, кожа и т.д. Информация, позволяющая воссоздать человека из одной клетки, находится в генах, а гены формируют нитевидные структуры, называемые хромосомами. Каждая клетка содержит 23 пары хромосом, при этом одна хромосома из пары – материнская, другая – отцовская.

При АГС один из генов, располагающийся на двух парах 6-й хромосомы поврежден, что не позволяет ферменту нормально синтезироваться. У родителей больного ребенка, одна хромосома содержит поврежденный ген, а другая – здоровый.

Такие родители называются “здоровые носители”. Если отцовская хромосома с дефектным геном соединится с материнской хромосомой с дефектным геном, они составят пару хромосом с двумя патологическими генами, получив которую, ребенок будет иметь клинические проявления АГС.

Если дефектная хромосома отца сливается с нормальной хромосомой матери (или наоборот), ребенок будет “здоровым носителем”, как и его родители. При слиянии двух нормальных хромосом, ребенок будет здоров и не будет являться “здоровым носителем”.

В семье, где родители являются «здоровыми носителями» вероятность рождения больного ребенка составляет 25%. Такой тип наследования называется **рецессивным**. Необходимо подчеркнуть, что если родители являются носителями, риск рождения больного ребенка составляет 1:4 для каждой последующей беременности. Если в семье уже имеется один больной ребенок, это не означает, что 3 ребенка от последующих беременностей будут здоровы.

#### **Могут ли внуки унаследовать ту же патологию?**

Когда ребенок с АГС вырастает, и у него появляются свои собственные дети, вероятность того, что хромосома партнера будет содержать патологический ген мала. Если предположить, что партнер здоров и не является “здоровым носителем”, патологический ген будет компенсирован наличием нормального, и все дети от подобного брака будут “здоровыми носителями”. Вероятность встречи двух здоровых носителей равна 1: 50. Риск значительно возрастает при кровно родственных браках, в случае если мать и отец являются двоюродными сибсами.

Для детей от брака человека, страдающего АГС и “здорового носителя ” риск возрастает до 1: 2.

#### **Нормально ли протекает пубертат у детей с АГС, и могут ли дети с АГС иметь собственных детей?**



У детей, правильно леченых, можно ожидать нормальных сроков начала и течения пубертата. Имеется тенденция к более позднему началу менструаций и дисфункции яичников. Лечение стероидами также влияет на становление менструальной функции, поэтому чрезвычайно важно продолжать наблюдение за девочками в подростковом периоде и во взрослом возрасте.

Девочки с АГС имеют нормальную матку и яичники, следовательно нет причины считать, что они не могут иметь детей, и у многих женщин описано нормальное течение беременности. Девочки, у которых присутствует выраженный сольтеряющий компонент, могут иметь определенные трудности в течение беременности, поэтому необходимо четко контролировать адекватность терапии, особенно когда девочка решает стать матерью.

У мальчиков с АГС при условии компенсации заболевания репродуктивная функция не нарушена.

**Может ли адреногенитальный синдром быть выявлен до рождения ребенка, и имеется ли какое-либо лечение на внутриутробном этапе развития?**

В настоящее время в семьях, где уже имеется один больной ребенок, проводится дородовая диагностика. Для этого необходимо иметь результаты генетического исследования крови родителей и ребенка, и путем исследования тканей или амниотической жидкости плода, можно установить пол ребенка и наличие у него АГС. С помощью генетических анализов крови братьев и сестер, можно также установить “носительство”.

Если плод женского пола, необходимо предотвратить маскулинизацию наружных гениталий под действием избытка андрогенов. Это возможно сделать, назначив матери стероидный препарат дексаметазон в таблетках. Он оказывается в кровотоке матери и проникает через плаценту в кровоток ребенка, подавляя гипофиз плода и предотвращая избыточный синтез кортикотропина гипофизом. Данное лечение бывает эффективным, если оно начато сразу после установления факта беременности.

Между 10 и 14 неделями беременности у женщины производится забор ткани через шейку матки (биопсия ворсин хориона), чтобы определить пол ребенка и наличие или отсутствие АГС у плода.

Если при анализе выявлено, что плод здоров, лечение дексаметазоном можно прекратить. Короткий период лечения не окажет при этом отрицательного влияния на развитие плода. Если у плода мужского пола определено наличие АГС, лечение так же можно прекратить, так как избыток андрогенов не окажет патологического влияния внутриутробно. Если плод с АГС – девочка – матери необходимо принимать дексаметазон в течение всей

беременности. Это значительно снижает маскулинизацию наружных половых органов и уменьшает объем оперативного вмешательства при проведении пластики наружных гениталий, которая может потребоваться впоследствии. Как известно, лечение дексаметазоном не имеет патологического влияния на развитие ребенка. Со стороны матери возможные осложнения сводятся к прибавке веса и повышенному образованию растяжений на коже (стрий).

### **Что такое неонатальный скрининг адреногенитального синдрома?**

В связи с тем, что АГС достаточно частое заболевание: 1 из 10тыс новорожденных может болеть, многие страны включили его в программу неонатального скрининга. Что это означает? Каждому новорожденному в родильном доме на 4-й день жизни берется капля крови из пятки и наносится на специальную фильтровальную бумагу. Из этого пятна крови в лаборатории проводится диагностика сразу нескольких частых и тяжелых заболеваний, лечить которые надо сразу после рождения. В нашей стране неонатальный скрининг проводится на такие заболевания, как фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз, адреногенитальный синдром, муковисцидоз и галактоземия. При проведении неонатального скрининга заболевание выявляют на 10-14 день жизни ребенка. Это позволяет своевременно начать лечение, избежать таких тяжелых ситуаций как сольтеряющий криз, а у девочек с выраженной андрогенизацией наружных половых органов – избежать ошибок в выборе половой принадлежности.

### **Какое лечение необходимо проводить при адреногенитальном синдроме?**

Лечение подразделяется на 2 основные группы: медикаментозное (лечение препаратами стероидов) и хирургическое, которого требуют большинство девочек с АГС.

Медикаментозное лечение заключается в применении кортизола или его аналогов, чтобы предотвратить избыточную выработку адренокортикотропного гормона гипофизом. При стрессе, например при болезни ребенка, дозу препаратов кортизола необходимо увеличить, так как нормально работающая кора надпочечников при данной ситуации продуцирует кортизол дополнительно. Кортизол детям назначается в виде таблеток, имеющих действующее вещество гидрокортизон, идентичное натуральному кортизолу. Подросткам и взрослым могут быть назначены аналоги кортизола: преднизолон или дексаметазон. Эти стероиды различаются по активности, доступны, относительно недороги и выпускаются в удобной таблетированной форме.

Для детей, имеющих симптомы потери соли в связи с дефицитом альдостерона, одной терапии гидрокортизоном недостаточно. Такие дети нуждаются в заместительной терапии аналогом альдостерона, который обычно дается в виде таблеток флудрокортизона.

На первом году жизни дети с тенденцией к потере соли нуждаются в дополнительном введении соли в ежедневный рацион. После года жизни применение кортинефа и стандартной солевой диеты обычно достаточно для поддержания нормального солевого баланса в организме.

Тактика применения стероидов и кратность их введения выбирается врачом индивидуально для каждого конкретного ребенка. Обычно гидрокортизон назначается 3 раза в день, преднизолон и дексаметазон – в два приема. Флудрокортизон дается 2 раз в день, и соль – несколько раз в день.

В определенных ситуациях, например, при рвоте или если ребенок пропускает приемы препарата, гидрокортизон необходимо вводить в инъекциях. Родители и ребенок старшего возраста должны быть тщательно обучены, чтобы в неотложной ситуации, необходимая помощь могла быть оказана в домашних условиях.

Хирургическое лечение: обычно проводится на первом - втором году жизни, когда ребенок уже может быть безопасно оперирован, но еще не достаточно взрослый для осознания неправильности строения наружных гениталий.

Объем операции зависит от степени маскулинизации наружных гениталий. Обычно хирургу необходимо очень аккуратно произвести резекцию (иссечение) клитора, сохраняя сосуды и нервные волокна, чтобы сохранить чувствительность. Также хирург может попытаться открыть вход во влагалище. Продолжительность пребывания в стационаре при этом обычно достигает 10 дней.

Иногда бывает невозможно окончательно открыть вход во влагалище при первой операции, поэтому для некоторых девочек операция проводится в несколько этапов. Обычно второй этап проводится в период пубертата, до начала половой жизни. При начале пубертата девочка должна быть проконсультирована либо хирургом, оперировавшим девочку ранее, либо гинекологом, для решения вопроса о необходимости второго этапа операции.

### **Приносит ли терапия стероидами вред здоровью?**

Лечение стероидами жизненно необходимо ребенку для нормального роста и развития. При адекватной дозе побочных эффектов лечения не отмечается, так как кортизол замещает стероиды, которые в норме должны вырабатываться корой надпочечников. В случае, если доза гидрокортизона неадекватно велика, скорость роста заметно снижается. Неоправданно низкая доза приводит, напротив, к ускорению роста и к появлению признаков преждевременного полового развития за счет избытка андрогенов.

Слишком высокая доза флудрокортизона может привести к повышению артериального давления, но эта проблема часто возникает лишь на первых месяцах жизни. Если доза превышена, то артериальное давление временно повышается и приходит в норму после снижения дозы флудрокортизона. Ваш лечащий врач может рекомендовать регулярное измерение артериального давления.

**В каких дозах проводится лечение? Какими анализами необходимо контролировать адекватность лечения? Как часто нужно консультироваться в клинике?**

Дозы препаратов индивидуальны для каждого пациента. Обычно, дети без сольтеряющего компонента нуждаются в меньших дозах, чем дети с сольтеряющей формой. Логично, что с возрастом и по мере роста ребенка, ему требуются большие дозы препарата. В период пубертата дозировка может изменяться быстрее.

Адекватность дозы гидрокортизона оценивается по показателям скорости роста и костного созревания. Показатели роста должны тщательно фиксироваться при регулярных осмотрах в клинике (3-4 раза в год).

Следующий диагностический показатель, используемый в с оценкой скорости роста, это данные рентгенографии кистей рук. Это исследование называется определение костного возраста и является информативным с 2 лет. Если костный возраст прогрессирует слишком быстро, это означает, что доза гидрокортизона недостаточна.

Дети с АГС должны посещать клинику 3-4 раза в год с целью подбора дозы. В среднем доза препарата увеличивается врачом 1 раз в год. При каждом визите необходимо производить измерение артериального давления. Определение костного возраста проводится 1 раз в год (2 раза в год по особым показаниям.) Анализы крови берутся на усмотрение врача. Обычно проводится контроль уровня 17ОНП (17-гидроксипрогестерона) – показателя, повышающегося при АГС. Кровь на анализ необходимо сдавать утром до 9 часов, через 2 часа после приема препаратов. Показатель 17ОНП на фоне лечения может быть умеренно повышенным. Это не означает, что доза гидрокортизона недостаточна. Наоборот, при низких показателях 17ОНП врач будет рекомендовать снизить дозу гидрокортизона, т.к. в этом случае существует опасность передозировки препарата. Доза флудрокортизона контролируется показателями ренина и солей калия и натрия в крови. Недостаток дозы флудрокортизона приводит к повышению уровня ренина, калия и снижению натрия. Передозировка флудрокортизона наоборот сопровождается снижением уровня ренина, калия в крови. Любые результаты анализов будут оценены врачом в совокупности с данными самочувствия ребенка, показателями

артериального давления, динамики веса и роста. Только после этого врач может изменить дозу принимаемых препаратов.

**Будет ли мой ребенок нормально расти, и достигнет ли он удовлетворительного конечного роста?**

При адекватном лечении для детей с АГС возможно достижение конечного роста в пределах нормальных значений. Но даже при хорошем лечении не всегда удастся улучшить показатели роста, и конечный рост некоторых пациентов может быть ниже ожидаемого. Порой доза, необходимая для лечения АГС, создает проблемы с появлением избыточного веса, что особенно актуально для девочек в подростковом возрасте. В свою очередь, избыток веса затрудняет компенсацию заболевания, повышенные показатели 17ОНП заставляют врача повышать дозу гидрокортизона, что может повышать вес пациентки. Возникает порочный круг, разорвать который поможет обязательное соблюдение диеты.

**В какое время дня необходимо давать ребенку препарат?**

Режим приема препарата связан прежде всего с индивидуальными особенностями каждого ребенка. Оптимальную схему лечения подбирает лечащий врач. Гидрокортизон обычно рекомендуют принимать в равных дозах три раза в день: в 7.00, в 14.00, в 22.00. Преднизолон назначается два раза в сутки в 7.00. и в 22.00. Одна треть дозы препарата принимается утром, две трети – на ночь. Однако врач может рекомендовать большую дозу преднизолона утром и меньшую в вечерние часы в зависимости от индивидуальных особенностей ребенка. Дексаметазон иногда может назначаться однократно на ночь. Флудрокортизон рекомендуют принимать дважды в день в 9.00 и в 17.00. Большая доза препарата назначается в утренние часы, или препарат рекомендуют принимать в равных дозах утром и вечером. У детей первого года жизни потребность в флудрокортизоне выше, чем у детей старшего возраста, таким детям врач может рекомендовать прием препарата три раза в сутки, одновременно с гидрокортизоном. У старших детей в пубертатном возрасте компенсация заболевания может быть затруднена, особенно у девочек с избытком веса. В этих случаях врач может рекомендовать комбинацию препаратов с использованием гидрокортизона в утренние и дневные часы, а прием преднизолона на ночь, т.к. преднизолон действует дольше и обеспечивает свой эффект в течение всей ночи и ранних утренних часов.

***Какие меры должны быть приняты в неотложной ситуации при адреногенитальном синдроме?***

Как уже говорилось, гидрокортизон играет очень важную роль для организма в стрессовых ситуациях. Обычно в здоровом организме выработка кортизола повышается при заболеваниях, травмах, хирургических вмешательствах и пр. Важно помнить, что надпочечники людей с АГС не могут осуществить адекватный ответ на стресс, поэтому при стрессах необходимо увеличивать дозу гидрокортизона, имитируя естественную реакцию надпочечников. Для ведения ребенка с АГС во время инфекционного заболевания или иного состояния, влияющего на потребность в препарате, имеются следующие рекомендации:

- 1) Если состояние ребенка не вызывает опасений, например при легкой простуде, то увеличения дозы гидрокортизона не требуется.
- 2) Если ребенок нездоров (при респираторной инфекции или при проблемах с пищеварением) и не может вести обычный образ жизни (посещать школу и т.п.), рекомендуется увеличивать обычную суточную дозу гидрокортизона в 2 раза, распределяя ее на три равных приема. Через 2-3 дня после выздоровления можно вернуться к прежней дозе. Если имеются хотя бы малейшие сомнения в том, как действовать в данной ситуации, посоветуйтесь с врачом.
- 3) При тяжелых заболеваниях, особенно протекающих с жидким стулом и рвотой, дополнительно должен быть введен внутримышечно гидрокортизон, т.к. таблетки ребенок усваивать не может. ***При повторной рвоте, слабости, потливости ребенка гидрокортизон должен быть введен родителями немедленно, не дожидаясь рекомендаций вашего лечащего врача. Промедление в данной ситуации чрезвычайно опасно!!! Если имеются какие-либо сомнения, всегда лучше перестраховаться, сделав инъекцию, а потом задавать вопросы врачу! Инъекция гидрокортизона в данном случае не принесет никакого вреда, а напротив, может оказать решающее влияние для спасения жизни ребенка!*** Обязательно обсудите это с врачом заранее и научитесь технике внутримышечного введения. Флаконы с раствором гидрокортизона могут храниться при комнатной температуре. Обязательно контролируйте срок годности гидрокортизона и меняйте просроченные флаконы!

Адекватной дозой гидрокортизона для внутримышечного введения считается: 25 мг для грудных детей, 50 мг для детей дошкольного и младшего школьного возраста и 100 мг для детей старшего возраста. Гидрокортизон необходимо набрать в шприц и сделать внутримышечную инъекцию в боковую среднюю часть ягодицы. Используется игла для внутримышечных инъекций, которая вводится на полную длину. Обычно после этого

состояние ребенка заметно улучшается, однако, несмотря на это, необходимо как можно скорее поставить врача в известность о происшедшем. Если улучшения состояния не отмечается, и симптомы сохраняются, особенно, если речь идет о рвоте, следует вызвать скорую или неотложную помощь и доставить ребенка в стационар для коррекции водно-солевого баланса путем внутривенного введения жидкости.

4) Хирургические вмешательства, требующие общей анестезии, должны обязательно проводиться после предварительной инъекции гидрокортизона до применения обезболивания. Удаление зубов без осложнений с местной анестезией обычно не требует вышеуказанных предосторожностей. В любом случае, обязательно поставьте стоматолога в известность о заболевании вашего ребенка.

5) Чтобы облегчить контакт между родителями и лечащим врачом, имеет смысл постоянно вести дневник самочувствия, где параллельно отмечаются время и доза принятых препаратов.

#### **Противопоказаны ли ребенку профилактические прививки?**

**Нет.** Доза стероидных препаратов, которую получает ваш ребенок, эквивалентна количеству стероидных гормонов, продуцируемому корой надпочечников здорового человека, и при подобранной дозе нет оснований отменять необходимые профилактические прививки.

Если вы с ребенком находитесь в отъезде и/или за рубежом, при себе необходимо иметь медицинский документ, составленный вашим лечащим врачом, в котором будет расписана не только ежедневная терапия, но и даны соответствующие рекомендации на случай неотложной ситуации. Отправляясь в поездку, проконсультируйтесь со специалистом в отношении лекарств, которые необходимо взять в дорогу.

#### **Психологические проблемы в семье**

Как говорилось вначале, постановка диагноза АГС обычно является значительным стрессом для членов семьи больного ребенка. Особенно в тех случаях, когда заболевание влияет на внешний вид половых органов девочек, семья испытывает большие проблемы и неудобства при обсуждении данной проблемы с другими близкими и членами семьи. Половые органы девочки – не предмет обсуждения в семье. Об этом должны знать только самые близкие: родители и бабушки, если они привлечены к уходу за ребенком. Не рекомендуется отдавать ребенка в дошкольные учреждения, пока не проведено хирургическое исправление наружных половых органов. Сами девочки бывают глубоко подавлены необходимостью осмотра половых органов и последующего хирургического вмешательства, особенно если девочка – подросток. Следует отметить, что в тех случаях,

когда операция по исправлению наружных половых органов была проведена в раннем возрасте, нет никакой необходимости показывать девочку гинекологу до пубертатного возраста. Однако мы можем уверить, что чувства подавленности и замешательства, которые испытывают родители – адекватный ответ психики на создавшуюся ситуацию. В медицинских учреждениях возможно получение консультации специализированного психолога.

#### **Какая поддержка оказывается семьям пациентов с адреногенитальным синдромом?**

Для многих родителей важно бывает познакомиться с другими семьями, в которых имеется ребенок, страдающий АГС. Справьтесь об этом у своего лечащего врача.

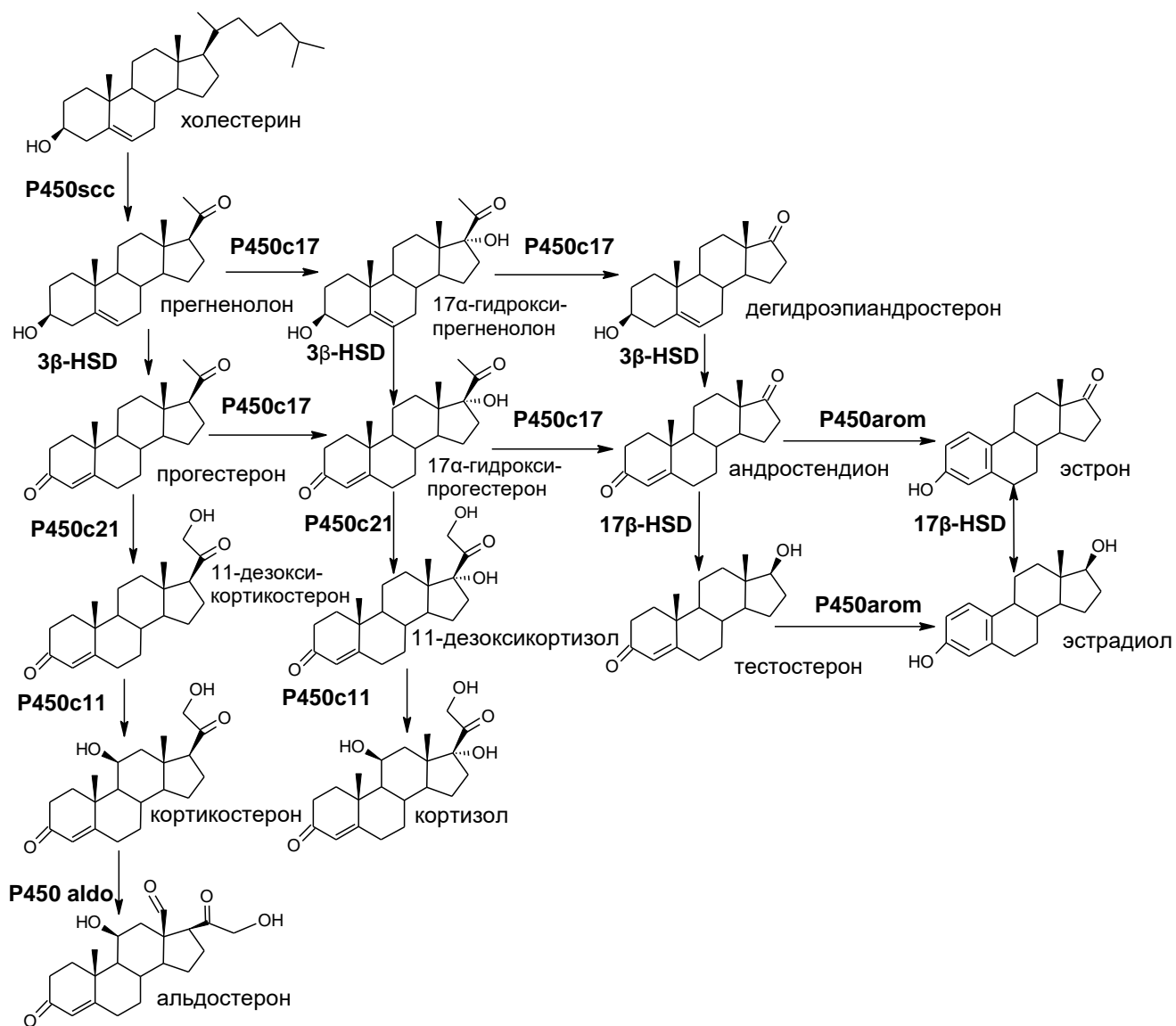
Что касается финансовой помощи семьям, то многие родители оформляют инвалидность для своих детей, что дает определенные финансовые преимущества. Это особенно важно для детей дошкольного возраста, требующих более частого и тщательного наблюдения врачей.

#### **Выводы:**

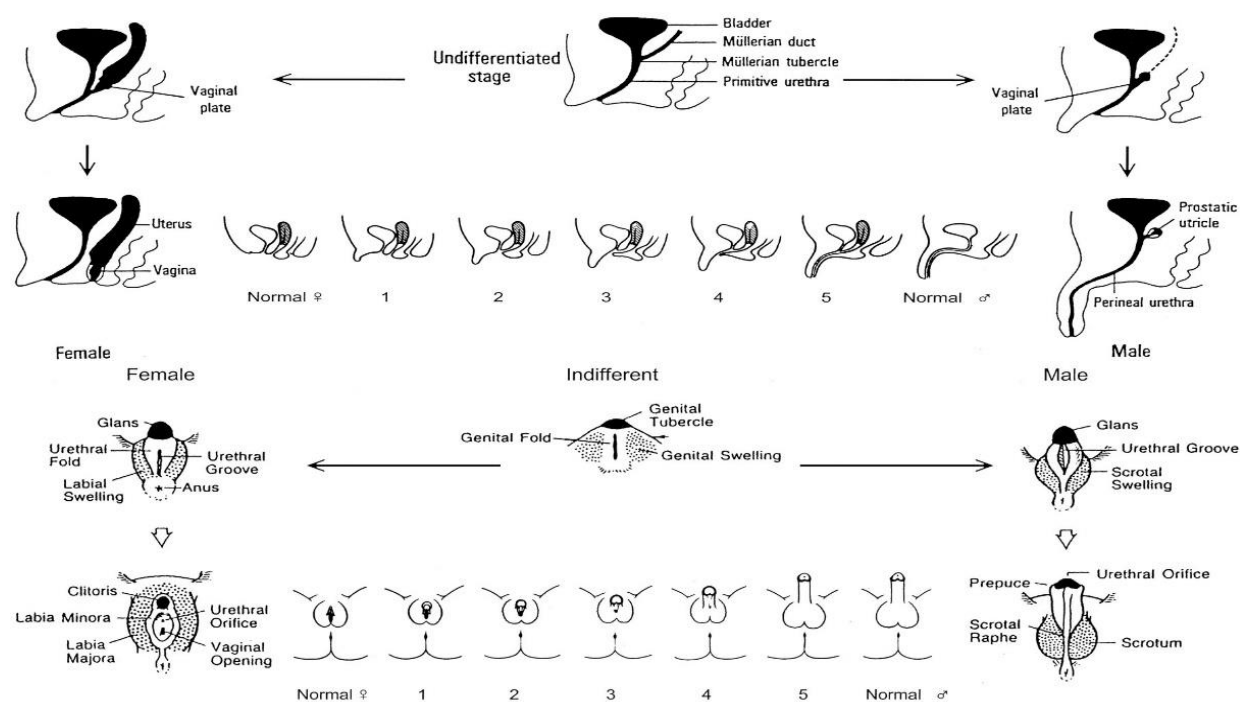
**Адреногенитальный синдром** – заболевание, для которого существуют методы лечения. Дети с АГС ведут нормальный образ жизни, и их продолжительность жизни соответствует таковой для здоровых людей при правильном лечении. Сотни пациентов с данным диагнозом, стали взрослыми, имеют нормальные семьи и здоровых детей, получили образование, стали специалистами в своей области и активными членами общества.



**Приложение Г1** Схема стероидогенеза с указанием ферментов, участвующих в синтезе кортизола, дефекты которых приводят к врожденной дисфункции коры надпочечников



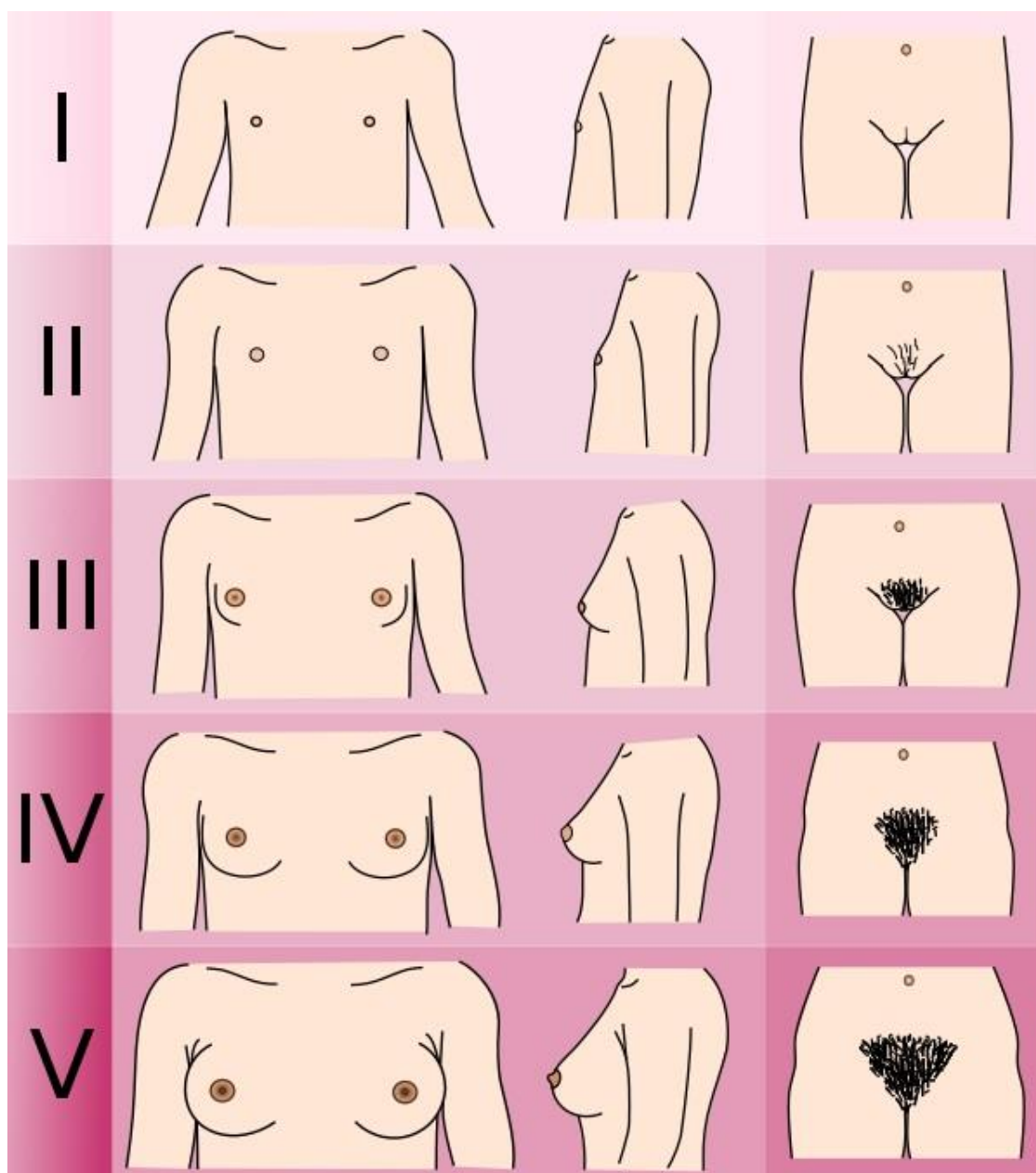
## Приложение Г2 Шкала Прадера для оценки степени вирилизации наружных половых органов при врожденной дисфункции коры надпочечников



**Prader A** Der genitalbefund beim ppseudohermaphroditismus femininus der kengenitalen adrenogenitalen syndroms. // Helv Paediatr Acta, 1954, N9, p.231–248

- 1-я степень вирилизации – гипертрофия клитора и нормальный вход во влагалище.
- 2-я степень вирилизации – гипертрофия клитора и частичное сращение больших половых губ (высокая задняя спайка).
- 3-я степень вирилизации – клитор гипертрофирован и сформирована его головка, сращение половых губ формирует уrogenитальный синус – единое мочеполовое отверстие у основания клитора.
- 4 – 5 степень вирилизации – гипертрофированный клитор напоминает нормальный половой член, однако имеется его искривление (фиксация к промежности), уrogenитальный синус открывается на стволе или головке полового члена (пинеальная уретра).

### Приложение Г3 Шкала Таннер для оценки стадий полового развития








Стадии развития молочных желез и полового оволосения у девочек по Tanner.

*Молочные железы:* 1 стадия: молочные железы препубертатные, Препубертатный железистая ткань отсутствует, диаметр ареолы < 2 см, ареолы бледно окрашены. 2 стадия: молочные железы и ареолы выступают в виде конуса без выделения их контуров, появляется пигментация ареолы. 3 стадия - Ареола интенсивно окрашена, выступает в виде второго конуса над тканью молочной железы. 4 стадия - выступание ареолы и соска над грудной железой; ареола интенсивно окрашена, выступает в виде второго конуса над тканью молочной железы 5 - взрослые контуры грудной железы с выступанием только соска; контур между тканью молочной железы и ареолой сглажен.

*Половое оволосение:* 1 стадия - оволосение отсутствует. 2 стадия - рост редких пигментированных волос на половых губах. 3 стадия - волосы становятся темнее и гуще, располагаются на лонном сочленении. 4 стадия- Густые, взрослого типа волосы, не распространяющиеся на медиальную поверхность бёдер.. 5 - Волосы взрослого типа, распространяющиеся в форме классического треугольника.

Marshall WA, Tanner JM (June 1969). "Variations in pattern of pubertal changes in girls". Arch. Dis. Child. 44

(235): 291–303. doi:10.1136/adc.44.235.291.

|     |   |   |
|-----|---|---|
| I   |    | 3 $\begin{array}{c} \updownarrow \\ <2,5 \end{array}$     |
| II  |    | 4 $\begin{array}{c} \updownarrow \\ 2,5-3,2 \end{array}$  |
| III |    | 10 $\begin{array}{c} \updownarrow \\ 3,6 \end{array}$     |
| IV  |   | 16 $\begin{array}{c} \updownarrow \\ 4,1-4,5 \end{array}$ |
| V   |  | 25 $\begin{array}{c} \updownarrow \\ >4,5 \end{array}$    |

Стадии полового развития у мальчиков. 1 стадия -оволосение отсутствует; яички, мошонка и половой член допубертатные. Объем яичек 2-3 мл. 2 стадия - рост редких пигментированных волос вокруг основания полового члена; мошонка увеличивается, становится слегка окрашенной. Объем яичек 4 мл. 3 стадия - волосы становятся темнее и гуще, располагаются на лонном сочленении; начинается рост полового члена в длину; мошонка начинает приобретать складчатость. Объем яичек 10 мл. 4 стадия - оволосение лобковой области полное, но отсутствует оволосение бёдер и нижней части живота; половой член продолжает расти в длину; увеличивается диаметр головки; наружные гениталии приобретают пигментацию. Объем яичек – от 12 мл. 5 стадия - Взрослый «ромбовидный» тип оволосения; наружные гениталии достигают максимальных размеров. Объем яичек – от 15 мл.

Marshall WA, Tanner JM (February 1970). "Variations in the pattern of pubertal changes in boys". Arch. Dis. Child. 45 (239): 13–23. doi:10.1136/adc.45.239.13

**Приложение Д. Форма рецензии для оформления предложений и замечаний к проекту клинических рекомендаций**

Рецензия на проект клинических рекомендаций ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ) "

Фамилия И.О.:

Контактные данные:

Место работы:

Должность:

Дата заполнения:

1. Представленный проект КР «ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ)» Вам понятен? ДА/НЕТ

2. Ваше отношение к значимости КР «Диагностика и лечение врожденного гиперинсулинизма у детей» для системы здравоохранения Российской Федерации:

---

---

---

3. Представленный проект КР " ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ) " будет полезен (бесполезен) для практического здравоохранения, и в чем его польза (отсутствие пользы, вред)?

---

---

---

4. Представленный проект КР " ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ)" соответствует (противоречит) законодательству Российской Федерации или (и) законодательству субъекта Российской Федерации) (если противоречит, то каким именно документам и в чём).

---

---

---

5. Представленный проект КР " ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ) " соответствует (не соответствует) сложившейся типичной практике в здравоохранении Российской

Федерации (если не соответствует, то в чём).

6. Укажите другие соображения, предложения:

---

---

---

7. В случае несогласия с отдельными положениями проекта КР " ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ)" предложите свои варианты с указанием страницы и пункта, относительно которого предложены изменения (оформляется в соответствии с таблицей).

| № п/п | Номер<br>страницы,<br>название<br>пункта | Приложение<br>или замечание | Обоснование<br>предложения<br>или замечания | Источники<br>литературы,<br>подтверждающие<br>предложения или<br>замечания |
|-------|--|-----------------------------|---|--|
|       |  |                             |   |  |

Просим выслать Вашу рецензию на адрес [i\\_marusya@mail.ru](mailto:i_marusya@mail.ru) в срок до «08» октября 2021 г. включительно.

В соответствии со сложившейся международной практикой в случае отсутствия Вашей рецензии принимается решение о том, что Вы согласны со всеми пунктами представленного проекта.