

Утверждено:

Общественная организация «Российская Ассоциация Эндокринологов»



Президент академик РАН Дедов И.И.

## Клинические рекомендации

# ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ)

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

E25/E25.0/E25.8/E25.9

Возрастная группа:

дети

Год утверждения:

2025

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 .....	10
2.1 Жалобы и анамнез .....	11
2.2 Физикальное обследование.....	12
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	13
2.4 Инструментальные диагностические исследования .....	20
2.5 Иные диагностические исследования.....	21
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	22
3.1 «Консервативное лечение» .....	22
3.2 «Хирургическое лечение».....	23
3.3 Иное лечение .....	24
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов .....	26
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....	26

5.1	Профилактика острых состояний.....	26
5.2	Динамическое наблюдение (мониторинг терапии) при дефиците 21-гидроксилазы.....	29
5.3.	Динамическое наблюдение (мониторинг терапии) у детей с редкими формами ВДКН.....	32
6.	Организация оказания медицинской помощи.....	33
7.	Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	34
	Критерии оценки качества медицинской помощи.....	36
	Список литературы .....	37
	Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций .....	46
	РУКОВОДИТЕЛИ: .....	46
	АВТОРЫ ТЕКСТА: .....	46
	ЭКСПЕРТЫ: .....	46
	Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	48
	Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:.....	48
	Порядок обновления клинических рекомендаций.....	49
	Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата .....	50
	Приложение В. Информация для пациента .....	52
	Приложение Г1-Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....	63

## **Список сокращений**

АД — артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

АКТГ — адренокортикотропный гормон

ВДКН — врожденная дисфункция коры надпочечников

АГС - адреногенитальный синдром

21-ДОК - 21-дезоксикортизол

ТМС — тандемная масс-спектрометрия

УЗИ — ультразвуковое исследование

ЧСС — частота сердечных сокращений

МК - минералокортикоиды

ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение

11-ДОК - 11-дезоксикортизол

17ОНР — 17-гидроксипрогестерон

ДГЭА - дегидроэпиандростерон

ДГЭАс - дегидроэпиандростерона сульфат

SD — коэффициент стандартного отклонения

ПС - половые стероиды

КТ - компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

## Термины и определения

**Врожденная дисфункция коры надпочечников** (адреногенитальный синдром, врожденная гиперплазия надпочечников) — 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, 3, 78]

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

В основе всех форм ВДКН лежат патологические варианты замены в генах, отвечающих за синтез ферментов или коферментов стероидогенеза, а также гена *STAR*, кодирующего белок, который участвует в транспорте холестерина внутрь митохондрий [30, 33, 34, 36, 38, 50, 56, 92]. Для всех форм ВДКН доказан аутосомно-рецессивный тип наследования, т.е. для проявления заболевания необходимо наличие мутаций на обоих аллелях. Также при всех формах заболевания имеется генотип-фенотипическая корреляция, при которой выраженность клинических проявлений напрямую зависит от степени нарушения функции фермента. 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 [34, 83, 89]. 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[65]. В России по данным неонатального скрининга частота классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет 1 случай на 9638 живых новорожденных [7]. 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) [5, 7, 8, 12, 16]. 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[4].

Второй по распространенности формой ВДКН является дефицит 11в—гидроксилазы. В мире данная форма ВДКН встречается в 10 раз реже, чем классические формы дефицита 21-гидроксилазы. Распространенность дефицита 11в—гидроксилазы в России не изучена. Остальные формы ВДКН встречаются значительно реже. Для некоторых редких форм ВДКН характерна высокая частота встречаемости в отдельных популяциях, что объясняется как частотой близкородственных браков, так и эффектом основателя. Так описана высокая распространенность дефицита 3в—гидроксистероид—дегидрогеназы, которая составляет 1 случай на 22679 живых новорожденных в Республике Осетия[13].

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**

E25 - Аденогенитальные расстройства

E25.0 - Врожденные аденогенитальные 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 и сроков клинических проявлений. Деление на классическую и неклассическую форму обусловлено разной степенью снижения активности фермента, что определяется конкретной мутацией.

При дефиците 21-гидроксилазы выделяют 3 клинические формы: две классические - сольтерную, вирильную и неклассическую форму заболевания. При нулевой активности фермента определяется тотальный дефицит глюко- и минералокортикоидов, что приводит к сольтерному 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 адrenaрхе в 4-5 лет, ускорения роста и костного возраста[7, 18, 78].

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

Характерный для всех форм ВДКН дефицит кортизола проявляется склонностью к гипогликемическому синдрому, особенно выраженной у грудных детей и в стрессовых ситуациях. 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 накапливается 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. Клиническая картина всех форм ВДКН представлена в таблице 1.

Таблица 1.

## Клинико-гормональные характеристики различных форм ВДКН.

Форма ВДКН	ген	МК	ПС	Клиническая картина			Гормональный маркер
				Синдром потери соли/АГ	46XY Строение гениталий/ половое развитие	46XX Строение гениталий/ половое развитие	
Дефект StAR протеина (липоидная гиперплазия надпочечников)	<a href="#">STAR 8p11.2</a>	↓	↓	Синдром потери соли	Женское/ гипогонадизм	женское / гипогонадизм	нет
Дефицит 11α-гидроксилазы (дефицит 20,22-десмолазы)	<a href="#">CYP11A1 15q23-q24</a>	↓	↓	Синдром потери соли	Женское/ гипогонадизм	женское / гипогонадизм	нет
Дефект 17 α-гидроксилазы/17,20-лиазы	<a href="#">CYP17 10q24.3</a>	↑	↓	АГ	Промежуточное, ближе к женскому/ гипогонадизм	женское/ гипогонадизм	Дезокси-кортикостерон, кортикостерон
Дефект 3β—гидроксистероид-дегидрогеназы	<a href="#">HSD3B2 1p13.1</a>	↓	↓	Синдром потери соли	Промежуточное с андрогенизацией в пубертате	Промежуточное ближе к женскому	А5-стероиды: прегненолон, 17ОН-прегненолон, ДГЭА
Дефицит 21-гидроксилазы	<a href="#">CYP21A2 6p21.3</a>	↓или норма	↑	Синдром потери соли/N	мужское	промежуточное	17ОНР
Дефицит 11β—гидроксилазы	<a href="#">CYP11B1 8q21</a>	↑	↑	АГ	мужское	промежуточное	11-ДОК, 11-дезокси-кортикостерон
Дефицит оксидоредуктазы	<a href="#">POR 7q11.2</a>	↓или норма	↓	нет	промежуточное	промежуточное	17ОНР, прогестерон, 17ОНпрегненолон

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.

## 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 иммуноферментным или радиоиммунологическим методом. 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 исключать врожденную дисфункцию коры надпочечников[55, 70, 87].

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

**Рекомендуется** всем детям с неправильным строением наружных половых органов уточнять результаты неонатального скрининга с целью исключения ВДКН[76, 87].

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

**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[18].

**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[28, 46].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)**

## **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 с целью оценки степени вирилизации половых органов [33, 78, 84].

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

**Комментарии:** *шкала Прадера представлена в приложении Г1.*

**Рекомендуется** всем новорожденным с неправильным строением наружных половых органов проводить оценку общего состояния, цвета кожных покровов, состояния тургора тканей, уровня артериального давления и динамику веса для своевременного выявления признаков сольтеряющего синдрома[33, 84, 89, 90].

**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 антропометрические исследования (измерение роста и массы тела) с оценкой стандартных отклонений от популяционных норм с целью раннего выявления клинических признаков

врожденной дисфункции коры надпочечников [18].

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

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

**Рекомендуется** всем детям с признаками преждевременного адrenaрхе (половое оволосение, возникшее до 8 лет) проводить оценку по шкале Таннер с целью определения стадии полового развития [18].

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

**Комментарии:** шкала Таннер для оценки стадии полового развития представлена в приложении (Г2-Г3). Диссоциация между стадией полового развития и допубертатным размером яичек может свидетельствовать в пользу надпочечникового генеза андрогенов и требует исключения вирильной/неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы или дефицита 11 $\beta$ -гидроксилазы.

## **2.3 Лабораторные 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 [26, 40, 65, 82, 85]. Неонатальная смертность от сольтеряющего криза без диагноза составляла от 4 до 10%, неправильное определение пола у девочек — до 10% случаев [9]. После внедрения скрининга мальчиков и девочек с ВДКН стало поровну, и частота встречаемости заболевания повысилась [26, 40, 82, 85].

**Рекомендуется** всем новорожденным проведение тотального неонатального скрининга с определением 17-гидроксипрогестерона специальными наборами, стандартизированными для неонатального скрининга, для исключения дефицита 21-гидроксилазы [26, 40, 65, 82, 85].

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

**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 включала 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. В 2023 г. в программу скрининга были внесены изменения, для проведения неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания и расширенного неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания забор образцов крови осуществляют из пятки новорожденного через 3 часа после кормления, в возрасте 24 - 48 часов жизни у доношенного и на 7 сутки (144 - 168 часов) жизни у недоношенного новорожденного.

Используются разные отсечки в зависимости от веса при рождении, которые определены для каждой лаборатории[65]. 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 [44].

**Рекомендуется** пациентам с положительными результатами на первом этапе неонатального скрининга на втором этапе (ретестирование) определение уровня 17ОНР (B03.032.001), а при возможности использовать комплексное определение концентрации стероидных гормонов методом тандемной масс-спектрометрии с дальнейшим расчетом соотношения стероидов: (сумма 17ОНР и 21-ДОК)/кортизол[1, 47, 49, 57, 68].

**Уровень убедительности рекомендаций В (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 тандемной масс-спектрометрии (ТМС). По данным немецких авторов, использование ТМС и определение расчетного показателя (сумма уровней 17ОН-прогестерона и 21-дезоксикортизола, деленная на уровень кортизола) повышает

*положительную предсказательную ценность до 100%[42]. Помимо выявления дефицита 21-гидроксилазы, ТМС позволяет диагностировать и редкие формы ВДКН[43].*

**Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога всем новорожденным с положительным результатом ретестирования по данным неонатального скрининга и детям с неправильным строением наружных половых органов и положительным результатам первого этапа скрининга для решения вопроса о назначении терапии[76].

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

**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 врача-детского 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 (исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови) всем детям с положительным результатом неонатального скрининга для возможного выявления сольтеряющей формы заболевания[1, 8, 12, 16, 81].

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

**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 молекулярно-генетических исследований для уточнения формы заболевания и генетического консультирования семьи при необходимости[2, 7, 20, 39].

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

**Комментарии:** при пограничных значениях 17ОНР («серая зона») в рамках неонатального скрининга и при последующем гормональном обследовании по данным зарубежной литературы рекомендуется проводить стимулирующий тест с препаратами из АТХ-группы АКГГ (Н01АА), что является «золотым стандартом» диагностики ВДКН. При сомнительных результатах пробы или невозможности ее проведения рекомендовано молекулярно-генетическое исследование гена CYP21A2.

Дефект 21-гидроксилазы обусловлен многочисленными мутациями гена CYP21A2, кодирующего данный 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, а 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[30].

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[30].

### **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 исследование уровня 17-гидроксипрогестерона в крови в утреннее время в следующих случаях:

1. При неправильном строении наружных половых органов и отсутствии пальпируемых гонад или кариотипе 46XX;

2. При клинической картине синдрома потери соли (срыгивание, неукротимая рвота, потеря веса, развитие эксикоза, снижение АД);
3. При появлении полового оволосения у детей до 8 лет;
4. У девочек с симптомами гиперандрогении[1, 18, 27, 33, 34, 78, 89, 90].

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

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

При подозрении на врожденную дисфункцию коры надпочечников целесообразно комплексное определение концентрации стероидных гормонов методом тандемной масс-спектрометрии [69].

**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** детям с преждевременным адренархе в сомнительных случаях проведение молекулярно-генетического исследования гена *CYP21A2* для подтверждения/исключения дефицита 21-гидроксилазы[34, 38, 39, 46, 89].

**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 адренархе при выраженных признаках гиперандрогении и быстро прогрессирующей вирилизации с целью дифференциальной диагностики между врожденной дисфункцией коры надпочечников и объемными

образованиями надпочечников проведение пробы с дексаметазоном\*\*[1][3].

#### **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 дексаметазона\*\*. Протокол проведения пробы идентичен малой дексаметазоновой пробе, используемой при диагностике гиперкортицизма: до пробы берется анализ крови для определения андрогенов (исследование уровня 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерона сульфата, общего тестостерона в крови) 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 (исследование уровня 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерона сульфата, общего тестостерона в крови) и исследование уровня кортизола крови.

**Рекомендуется** всем детям старше 3 месяцев с подозрением на дефицит 21- гидроксилазы или с установленным диагнозом дефицита 21-гидроксилазы определение рениновой активности плазмы крови или исследование уровня ренина в крови для подтверждения/исключения дефицита минералокортикоидов[24, 37, 61].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)**

**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** проводить цитогенетическое исследование (кариотип) у всех новорожденных с неправильным строением наружных гениталий с целью выявления несоответствия строения наружных половых органов кариотипу [19, 70].

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

**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 $\alpha$ -гидроксистероид- дегидрогеназы и для дефицита оксидоредуктазы при кариотипе 46XX возможна небольшая вирилизация наружных половых органов.*

**Рекомендуется** при наличии возможности проведение комплексного определения концентрации стероидных гормонов методом tandemной масс-спектрометрии у новорожденных при несоответствии строения наружных половых органов кариотипу с целью выявления врожденной дисфункции коры надпочечников[19].

**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 (исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови) у новорожденных при несоответствии строения наружных половых органов кариотипу с целью выявления минералокортикоидной недостаточности[84, 90].

**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 адренкортикотропного гормона в крови, исследование уровня общего кортизола в крови, исследование уровня ренина в крови или определение рениновой активности плазмы крови, исследование уровня альдостерона в крови у новорожденных с несоответствием строения наружных половых органов кариотипу для подтверждения/исключения врожденной дисфункции коры надпочечников[19, 70].

**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 (липидная гиперплазия надпочечников, дефицит 11 $\alpha$ -гидроксилазы (дефицит 20,22-десмолазы), дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы).*

**Рекомендуется** исследование широкого спектра стероидов (исследование уровня андростендиона в крови, исследование уровня общего тестостерона в крови, исследование уровня кортикостерона в крови, исследование уровня 11-дезоксикортикостерона в крови, исследование уровня общего кортизола в крови, исследование уровня альдостерона в крови или комплексное определение концентрации стероидных гормонов методом тандемной масс-спектрометрии ) при наличии артериальной гипертензии у девочек с симптомами гиперандрогении или у мальчиков с симптомами ложного преждевременного полового развития для исключения дефицита 11 $\beta$ -гидроксилазы[6, 19, 50].

**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[6].

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

## **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

**Рекомендуется** детям с преждевременным адренархе проведение рентгенографии кисти для определения костного возраста[3].

**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 при выраженных признаках гиперандрогении и быстро прогрессирующей вирилизации с целью дифференциальной

диагностики между врожденной дисфункцией коры надпочечников и объемными образованиями надпочечников проведение визуализации надпочечников с помощью ультразвукового исследования надпочечников, компьютерной томографии надпочечников, магнитно-резонансной томографии надпочечников[66, 73, 74].

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

**Рекомендуется** девочкам подросткового возраста с симптомами гиперандрогении проведение УЗИ органов малого таза с целью исключения овариального генеза гиперандрогении[10].

**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

**Рекомендуется** проведение УЗИ органов малого таза и паховых каналов у новорожденных с неправильным или женским строением наружных половых органов при кариотипе 46XY для уточнения расположения тестикул [19, 70].

**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).

## **2.5 Иные диагностические исследования**

**Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-детского уролога-андролога и/или врача- акушера-гинеколога для всех детей с неправильным строением наружных половых органов при врожденной дисфункции коры надпочечников с целью планирования хирургической коррекции[11, 41, 79, 93].

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

### **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 гидрокортизона\*\* в таблетированной форме[22, 76, 86].

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

**Не рекомендуется** у детей в период активного роста использовать глюкокортикоиды (преднизолон\*\*, метилпреднизолон\*\*, дексаметазон\*\* и т.п.) пролонгированного действия[21, 35].

**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 формы 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 каждые 8 часов.

**Рекомендуется** при невозможности компенсации заболевания на фоне приема гидрокортизона\*\* у детей подросткового возраста с закрытыми или близкими к закрытию

зонами роста использование глюкокортикоидов (код АТХ Н02АВ) (преднизолон\*\* или дексаметазон\*\*) с пролонгируемым действием [17, 29, 35].

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

**Комментарии:** у детей с зонами роста, близкими к закрытию, возможно применение глюкокортикоидов пролонгированного действия, 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\*\*- 5-7,5 мг/сут в 2 приема, дексаметазон\*\* -0,25-0,5 мг/сут в 1-2 приема). 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).

**Рекомендуется** всем детям с сольтеряющей формой ВДКН назначение флудрокортизона\*\*, детям грудного возраста показано дополнительное введение в пищевой рацион поваренной соли 2.2 ммоль/кг/день [24, 37, 58, 61].

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

**Комментарии:** при сольтеряющей форме ВДКН необходима терапия минералокортикоидом флудрокортизоном\*\*, который назначается в дозе 0,05— 0,15 мг/сут в 1—2 приема (в 6.00-7.00 и в 16.00-17.00). У детей грудного возраста потребность в минералокортикоидах выше и может достигать 0,3 мг/сут (суточную дозу рекомендуется разделить на 2-3 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\*\*. Детям грудного возраста показано дополнительное введение в пищевой рацион поваренной соли в количестве 0,1-0,2 гр. на кг веса.

### **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 наружных гениталий[3, 11, 14, 15, 41, 79, 93].

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

**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 операции на клиторе 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 операции на клиторе 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 наружных гениталий для девочек и маскулинизирующая пластика наружных гениталий для мальчиков)[41, 55, 70].

**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 гонадотропинрилизинг гормона. В случае неудовлетворительного ростового прогноза (предполагаемый конечный рост менее 150 см у женщин и менее 160 см у мужчин) возможно назначение аналогов гонадотропинрилизинг гормона (код АТХ L02AE) по стандартной схеме[31]. 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[7, 59].

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 антиандрогенов (код АТХ G03H)[53]

**Рекомендуется** назначение дополнительных методов лечения, таких как препараты соматотропного гормона (код АТХ H01AC01), аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (код АТХ L02AE) пациентам с врожденной дисфункцией коры надпочечников по показаниям с целью улучшения ростового прогноза в рамках клинических исследований в специализированных центрах с разрешения комитета по этике[31, 53, 59, 67].

### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)**

**Комментарии:** *аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (код АТХ L02AE) (#трипторелин\*\* в дозе 3,75мг в/м 1 раз в 28 дней или 11,25мг в/м 1 раз в 12 недель, #лейпрорелин\*\* в дозе 7,5мг в/м 1 раз в 28 дней или 11,25мг в/м 1 раз в 12 недель - лечение осуществляется в соответствии с соответствующими клиническими рекомендациями «Преждевременное половое развитие»[94]. Препараты гормона роста (соматропин\*\* в дозе 0,035мг на кг/сут п/к в вечерние часы ежедневно) также могут быть назначены в случае неудовлетворительного ростового прогноза (предполагаемый конечный рост менее 150см у женщин и менее 160см у мужчин);*

**Рекомендуется** назначение антигипертензивных средств пациентам с гипертоническими формами ВДКН (дефицит 17α-гидроксилазы, дефицит 11β— гидроксилазы) при недостаточной компенсации артериальной гипертензии на фоне базовой терапии глюкокортикоидами[27, 50].

### **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. [45, 51].*

#### **4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

**Рекомендуется** всем семьям с новорожденными с ВДКН и детям с ВДКН, особенно в пубертатном возрасте, прием (тестирование, консультация) медицинского психолога, знакомого с данным заболеванием с целью оказания психологической поддержки и психотерапии [48, 63, 72, 76].

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

**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 беспокойство 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 в 2-3 раза детям 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 с целью предупреждения криза острой надпочечниковой недостаточности [32, 77].

##### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)**

**Не рекомендуется** увеличение дозы глюкокортикоидов у детей с классическими формами ВДКН при хронических психоэмоциональных и физических нагрузках с целью предупреждения передозировки глюкокортикоидов[88].

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

**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.

**Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на криз острой надпочечниковой недостаточности незамедлительное парентеральное введение гидрокортизона\*\* в дозе 2мг/кг (максимально 100 мг) (детям до 28 дней жизни – 4 мг/кг) с последующим продолжением введения гидрокортизона\*\* и парентеральным восполнением жидкости с целью купирования криза и нормализации состояния [62, 64, 71, 80].

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

**Комментарии:** Произвести парентеральное болюсное введение гидрокортизона\*\* 50-100 мг/м<sup>2</sup> или из расчета 2-4мг/кг. Расчет доз также возможен в зависимости от возраста пациента: в/м или в/в болюсно до 2 лет (<15 кг) - 25мг, с 2 до 6 лет (15-25 кг) - 50мг, с 6 лет и старше (>25 кг) - 100мг гидрокортизона\*\*. Далее продолжить введение гидрокортизона\*\* в дозе 50-75-100 мг/м<sup>2</sup>/сут либо в виде непрерывной инфузии, либо в виде четырех разделенных доз, вводимых каждые 6 часов внутривенно или внутримышечно или введение гидрокортизона\*\* из расчета дозы гидрокортизона\*\* 2 мг/кг каждые 6 часов.

Парентеральное восполнение жидкости:

- при шоке или средней/тяжелой дегидратации ввести в/в 0,9% раствор натрия хлорида\*\* в дозе 10-20мл/кг
- начать последующую поддерживающую инфузионную терапию: 0,9% раствор натрия хлорида \*\* или 5% раствор декстрозы\*\*
- при уровне глюкозы крови менее 3,5 ммоль/л – вводить в/в болюсно 10% раствор декстрозы\*\* в дозе 2-5 мл/кг

*Каждые 2 часа - исследование уровня калия, натрия, глюкозы в крови, а также измерение артериального давления на периферических артериях, измерение частоты сердцебиения.*

*При нормализации уровней калия, натрия — переход на в/м введение раствора гидрокортизона\*\* с постепенным снижением дозы и переходом на пероральные препараты. Флудрокортизон\*\* назначают при дозе гидрокортизона\*\* < 50 мг/сут.*

**Рекомендуется** пациентам с врожденной дисфункцией коры надпочечников при необходимости проведения хирургических вмешательств под общей анестезией переходить на парентеральные формы гидрокортизона\*\* или введение стрессовых доз гидрокортизона\*\* с целью предотвращения развития криза острой надпочечниковой недостаточности [62, 64, 75, 80, 91]

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

**Комментарии:** *При хирургических операциях с общей анестезией, феминизирующей пластике наружных гениталий, тяжелых травмах, родах и заболеваниях требующих интенсивной терапии: непосредственно перед анестезией необходимо болюсное введение гидрокортизона\*\* в дозе 2 мг/кг в/в или в/м (для недоношенных детей и детей младше 28 суток жизни в дозе 4 мг/кг) с последующим продолженным введением гидрокортизона\*\* в/в капельно со скоростью введения из расчета:*

- при массе тела менее 10 кг: 25 мг за 24 часа*
- при массе тела 10-20 кг: 50 мг за 24 часа*
- при массе тела более 20 кг: у допубертатных детей— 100 мг за 24 часа, у детей пубертатного возраста - 150 мг за 24 часа.*

*В послеоперационном периоде в течение первых суток возможно продолжить в/в капельное введение в указанных выше дозах или перейти на болюсное в/в или в/м введение гидрокортизона\*\* из расчета 2 мг/кг каждые 4 часа. После стабилизации состояния — перейти на пероральный прием гидрокортизона\*\* в стрессовых дозах (увеличить стандартную суточную дозу в 2 раза в течение 48 часов с последующим постепенным снижением дозы до обычной терапевтической дозы. При переходе на пероральный прием гидрокортизона\*\* и наличии у пациента минералокортикоидной недостаточности, рекомендовано назначить флудрокортизон\*\* в стандартной дозе, получаемой пациентом до оперативного вмешательства.*

## **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 не реже 1 раз в 1-3 мес. с целью оценки компенсации по следующему протоколу:

1. исследование уровня калия и натрия в крови;
2. динамика веса и измерение артериального давления на периферических артериях;
3. исследование уровня 17-гидроксипрогестерона в крови [7, 23, 25, 76, 89].
4. определение рениновой активности плазмы крови или исследование уровня ренина в крови (для исключения передозировки минералокортикоидов).

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)**

**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 17ОНП 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 с целью

оценки компенсации не реже 1 раза в 4-6 месяцев по следующему протоколу:

1. скорость роста, динамика веса, измерение артериального давления на периферических артериях, оценка стадии полового развития по Таннеру;
2. рентгенография кисти - определение костного возраста (1 раз в год);
3. исследование уровня 17-гидроксипрогестерона в крови, общего тестостерона в крови, определение рениновой активности плазмы крови или исследование уровня ренина в крови;
4. проба с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона при подозрении на гонадотропин-зависимое преждевременное половое развитие;
5. ультразвуковое исследование органов мошонки у мальчиков старше 5 лет (1 раз в 2 года);
6. ультразвуковое исследование надпочечников (при длительной

декомпенсации)[7, 76, 89].

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

**Комментарии:** *детей старше года врач-детский 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 не реже 1 раз в 3-6 мес. с целью оценки компенсации по следующему протоколу:

1. скорость роста, динамика веса, измерение артериального давления на периферических артериях;
2. оценка динамики полового развития;
3. рентгенография кисти - определение костный возраст (1 раз в год);
4. исследование уровня 17-гидроксипрогестерона в крови, общего тестостерона в крови (для девочек), определение рениновой активности плазмы крови или исследование уровня ренина в крови;

5. ультразвуковое исследование органов малого таза у девочек (по показаниям);
6. ультразвуковое исследование органов мошонки у мальчиков (1 раз в 1-2 года)
7. ультразвуковое исследование надпочечников (при длительной

декомпенсации)[76, 89].

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

**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 3-6 мес. В данной возрастной группе возможен переход на препараты глюкокортикоидов пролонгированного действия при условии наличия близких к закрытию зон роста и достижения конечного роста. 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 ультразвуковое исследование органов мошонки 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 или уровень прямого ренина, 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 или прямого ренина, 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 целью оценки компенсации с частотой 1 раз в 3-6 месяцев по следующему протоколу:

1. исследование уровня калия и натрия в крови;
2. скорость роста, динамика веса, измерение артериального давления на периферических артериях;
3. определение рениновой активности плазмы крови или исследование уровня ренина в крови;
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. ультразвуковое исследование органов малого таза при кариотипе 46XX начиная с пубертатного возраста при липоидной гиперплазии надпочечников для своевременного выявления фолликулярных кист;
7. определение уровней гонадотропинов крови (исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови, уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови) для форм ВДКН, протекающих с дефицитом половых стероидов, с начала пубертатного возраста для определения сроков начала терапии половыми стероидами;
8. наблюдение кардиолога с проведением электрокардиограммы, эхокардиографии и суточного мониторирования артериального давления по показаниям у детей с гипертоническими формами врожденной дисфункции коры надпочечников[1, 27, 36, 57, 84]

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

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

### **Показания для госпитализации в медицинскую организацию:**

1. Госпитализация в стационар или дневной стационар детей с неправильным строением наружных половых органов с целью уточнения причины заболевания и выбора половой принадлежности;
2. Экстренная госпитализация детей в стационар с признаками синдрома потери соли для уточнения диагноза и проведения экстренных мероприятий по купированию криза надпочечниковой недостаточности;
3. Экстренная госпитализация детей в стационар с установленным диагнозом врожденная дисфункция коры надпочечников при возникновении криза острой надпочечниковой недостаточности;
4. 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;
5. 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;
6. Плановая госпитализация в стационар или дневной стационар детей с установленным диагнозом врожденной дисфункции коры надпочечников при отсутствии возможности амбулаторного обследования в полном объеме;
7. 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 определения тактики в отношении выбора половой принадлежности и 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 данного этапа 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 с целью рождения здорового ребенка 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[60].

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)**

**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. Предимплантационное генетическое тестирование может проводиться только при применении вспомогательных репродуктивных технологий, а именно экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с интраплазматической инъекцией сперматозоидов.

**Не рекомендуется** проводить пренатальную терапию врожденной дисфункции коры надпочечников, она должна рассматриваться как экспериментальная, проводимая в рамках клинических исследований в специализированных центрах, имеющих соответствующий протокол исследования и разрешение комитета по этике[52, 54].

### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)**

**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 $\beta$ -гидроксиesteroиддегидрогеназой 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

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Проведено цитогенетическое исследование (кариотип) у пациентов с неправильным строением наружных половых органов при постановке диагноза	да/нет
2.	Исследован уровень 17-гидроксипрогестерона при диагностике заболевания	да/нет
3.	Назначена терапия <i>в таблетированной форме при установленном диагнозе</i> классической формы дефицита 21-гидроксилазы	да/нет
4.	Проводится динамическое наблюдение за пациентами с установленным диагнозом дефицита 21-гидроксилазы первого года жизни не реже 1 раз в 3 месяца, старше 1 года жизни не реже 1 раза в 6 месяцев	да/нет
5.	При динамическом наблюдении за пациентами с дефицитом 21-гидроксилазы первого года жизни не реже 1 раз в 3 месяца, старше 1 года жизни не реже 1 раза в 6 месяцев проведено исследование уровня 17-гидроксипрогестерона	да/нет
6.	При динамическом наблюдении за пациентами с дефицитом 21-гидроксилазы (с сольтеряющей формой заболевания) первого года жизни не реже 1 раз в 3 месяца проведено исследование уровня электролитов крови ( <i>исследование уровня калия в крови, исследование уровня натрия в крови</i> ), старше 1 года жизни исследование уровня ренина плазмы не реже 1 раза в 6 месяцев	да/нет

## Список литературы

1. Дедов И. И. [и др.]. Детская эндокринология. Руководство по детской эндокринологии.
2. Дедов И. И., Калинин Н. Ю., Семичева Т. В. Молекулярный анализ гена CYP21 у пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы 2004. (2). С. 3–7.
3. Жуковский М. А., Бурая Т. И., Кузнецова Э. С. Врожденные дисфункции коры надпочечников у детей / М. А. Жуковский, Т. И. Бурая, Э. С. Кузнецова, Москва: Медицина, 1977. 280 с.
4. Ионов Т. А., Тюльпаков А. Н., Калинин С. Г. Распространенность неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (на примере популяции Московской области) // Проблемы эндокринологии. 2013. № 4 (59). С. 18–22.
5. Ипатова О. Е. Неонатальный скрининг на адреногенитальный синдром в Архангельской области: клиничко-лабораторная интерпретация результатов 2009. С. 126.
6. Калинин Н. Ю. Клиническая, гормональная и молекулярная характеристика различных форм врожденной дисфункции коры надпочечников 2005. С. 126.
7. Карева М. А. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: эпидемиология, генетическая основа, персонализированный подход к диагностике и лечению, мониторинг соматического и репродуктивного здоровья 2019. С. 214.
8. Карева М. А., Петеркова В. А. Актуальные вопросы неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников // Сборник тезисов Всерос. конф. педиатров-эндокринологв «Достижения эндокринологии – здоровью детей»/. 2011. С. 4–6.
9. Касаткина Э. П. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей 1965.
10. Копылова И. В. Состояние эстрогенчувствительных тканей у девочек с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников 2015. С. 132.
11. Окулов А. Б., Негмаджанов Б. Б. Хирургические болезни репродуктивной системы и секстрасформационные операции: Руководство для врачей / А. Б. Окулов, Б. Б. Негмаджанов, Москва: Медицина, 2000. 193 с.

12. Свиначев М. Ю. [и др.]. Неонатальный скрининг на ВДКН в Саратовской области 2011. С. 19–20.
13. Тебиева И. С. [и др.]. Генетические аспекты врожденной дисфункции коры надпочечников в Республике Северная Осетия – Алания // Научно-практический журнал «Медицинская генетика». 2019. № 6 Часть 18.
14. Файзулин А. К. [и др.]. Современные методы хирургической коррекции пороков наружных гениталий у девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников 2011. (3). С. 69–73.
15. Фомина М. А. [и др.]. Оценка результатов феминизирующей пластики у девочек-подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников в отдаленном послеоперационном периоде 2010. (2). С. 35–39.
16. Храмова Е. Б. Эпидемиология, скрининг, диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников в Западно-Сибирском регионе 2007. С. 266.
17. Arlt W. [и др.]. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010. № 11 (95). С. 5110–5121.
18. Armengaud J.-B. [и др.]. Precocious Pubarche: Distinguishing Late-Onset Congenital Adrenal Hyperplasia from Premature Adrenarche // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009. № 8 (94). С. 2835–2840.
19. Balsamo A. [и др.]. Congenital Adrenal Hyperplasias Presenting in the Newborn and Young Infant // Frontiers in Pediatrics. 2020. (8). С. 593315.
20. Bidet M. [и др.]. 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 // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2009. № 5 (94). С. 1570–1578.
21. Bonfig W. [и др.]. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2007. № 5 (92). С. 1635–1639.
22. Bonfig W. [и др.]. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2009. № 10 (94). С. 3882–3888.
23. Bonfig W. [и др.]. Blood Pressure in a Large Cohort of Children and Adolescents With Classic Adrenal Hyperplasia (CAH)

Due to 21-Hydroxylase Deficiency // American Journal of Hypertension. 2016. № 2 (29). С. 266-272.

24. Bonfig W. [и др.]. 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 // Hormone Research in Paediatrics. 2018. № 1 (89). С. 7-12.

25. Bonfig W., Schwarz H. P. 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 // Clinical Endocrinology. 2014. № 6 (81). С. 871-875.

26. Brosnan P. G. [и др.]. Effect of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia // Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. 1999. № 12 (153). С. 1272-1278.

27. Bulsari K., Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency // Endocrine. 2017. № 1 (55). С. 19-36.

28. Carmina E. [и др.]. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women // Human Reproduction Update. 2017. № 5 (23). С. 580-599.

29. Charmandari E. [и др.]. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001. № 6 (86). С. 2701-2708.

30. Concolino P., Costella A. Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) due to 21-Hydroxylase Deficiency: A Comprehensive Focus on 233 Pathogenic Variants of CYP21A2 Gene // Molecular Diagnosis & Therapy. 2018. № 3 (22). С. 261-280.

31. Dacou-Voutetakis C., Karidis N. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: treatment with LHRH-agonist analogue // Annals of the New York Academy of Sciences. 1993. (687). С. 250-254.

32. El-Maouche D. [и др.]. Longitudinal Assessment of Illnesses, Stress Dosing, and Illness Sequelae in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2018. № 6 (103). С. 2336-2345.

33. El-Maouche D., Arlt W., Merke D. P. Congenital adrenal hyperplasia // Lancet (London, England). 2017. № 10108 (390). С. 2194-2210.

34. Falhammar H., Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal

- hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome // Endocrine. 2015. № 1 (50). С. 32-50.
35. Finkelstein G. P. [и др.]. Clinical Characteristics of a Cohort of 244 Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2012.
36. Flück C. E., Miller W. L. P450 oxidoreductase deficiency: a new form of congenital adrenal hyperplasia // Current Opinion in Pediatrics. 2006. № 4 (18). С. 435-441.
37. Frisch H. [и др.]. Salt wasting in simple virilizing congenital adrenal hyperplasia // Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM. 2001. № 9 (14). С. 1649-1655.
38. Hannah-Shmouni F. [и др.]. Revisiting the prevalence of nonclassic congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and Caucasians // Genetics in Medicine. 2017. № 11 (19). С. 1276-1279.
39. Hannah-Shmouni F., Chen W., Merke D. P. Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia // Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism. 2009. № 2 (23). С. 181-192.
40. Hird B. E. [и др.]. No evidence of an increase in early infant mortality from congenital adrenal hyperplasia in the absence of screening // Archives of Disease in Childhood. 2014. № 2 (99). С. 158-164.
41. Houben C. H. [и др.]. Reconstructive surgery for females with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a review from the Prince of Wales Hospital // Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi. 2014. № 6 (20). С. 481-485.
42. Janzen N. [и др.]. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2007. № 7 (92). С. 2581-2589.
43. Janzen N. [и др.]. Neonatal screening: identification of children with 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency by second-tier testing // Hormone Research in Paediatrics. 2012. № 3 (77). С. 195-199.
44. Kamp H. J. van der [и др.]. Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2005. № 7 (90). С. 3904-3907.
45. Kennedy E. C. [и др.]. Mineralocorticoid receptor antagonist monotherapy in pediatric non-classical 11 $\beta$ -hydroxylase

deficiency // Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM. 2024. № 12 (37). С. 1100-1103.

46. Kurtoğlu S., Hatipoğlu N. Non-Classical Congenital Adrenal Hyperplasia in Childhood // Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2017. № 1 (9). С. 1-7.

47. Lacey J. M. [и др.]. Improved specificity of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by second-tier steroid profiling using tandem mass spectrometry // Clinical Chemistry. 2004. № 3 (50). С. 621-625.

48. Lundberg T. [и др.]. From Knowing Nothing to Knowing What, How and Now: Parents' Experiences of Caring for their Children With Congenital Adrenal Hyperplasia // Journal of Pediatric Psychology. 2017. № 5 (42). С. 520-529.

49. Matern D. [и др.]. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004-2007) // Journal of Inherited Metabolic Disease. 2007. № 4 (30). С. 585-592.

50. Melcescu E. [и др.]. 11Beta-hydroxylase deficiency and other syndromes of mineralocorticoid excess as a rare cause of endocrine hypertension // Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme. 2012. № 12 (44). С. 867-878.

51. Mercado Santis E. [и др.]. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency: clinical, biochemical and molecular characteristics and long-term outcomes // Anales de Pediatría (English Edition). 2025. № 2 (102).

52. Mercè Fernández-Balsells M. [и др.]. Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses // Clinical Endocrinology. 2010. № 4 (73). С. 436-444.

53. Merke D. P. [и др.]. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000. № 3 (85). С. 1114-1120.

54. Meyer-Bahlburg H. F. L. [и др.]. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2004. № 2 (89). С. 610-614.

55. Mieszczyk J., Houk C. P., Lee P. A. Assignment of the sex of rearing in the neonate with a disorder of sex development // Current Opinion in Pediatrics. 2009. № 4 (21). С. 541-547.

56. Miller W. L. The syndrome of 17,20 lyase deficiency // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012. № 1 (97). С. 59-67.
57. Minutti C. Z. [и др.]. Steroid profiling by tandem mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2004. № 8 (89). С. 3687-3693.
58. Mullis P. E., Hindmarsh P. C., Brook C. G. Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with salt-losing 21-hydroxylase deficiency // European Journal of Pediatrics. 1990. № 1 (150). С. 22-25.
59. Muthusamy K. [и др.]. Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010. № 9 (95). С. 4161-4172.
60. New M. I. [и др.]. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001. № 12 (86). С. 5651-5657.
61. Nimkarn S. [и др.]. Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2007. № 1 (92). С. 137-142.
62. Nisticò D. [и др.]. Pediatric Adrenal Insufficiency: Challenges and Solutions // Therapeutics and Clinical Risk Management. 2022. (18). С. 47-60.
63. Nordenström A., Thyen U. Improving the communication of healthcare professionals with affected children and adolescents // Endocrine Development. 2014. (27). С. 113-127.
64. Nowotny H. [и др.]. Therapy options for adrenal insufficiency and recommendations for the management of adrenal crisis // Endocrine. 2021. № 3 (71). С. 586-594.
65. Pang S. Y. [и др.]. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // Pediatrics. 1988. № 6 (81). С. 866-874.
66. Pinto E. M., Zambetti G. P., Rodriguez-Galindo C. Pediatric adrenocortical tumours // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020. № 3 (34). С. 101448.
67. Quintos J. B. Q. [и др.]. Growth Hormone Therapy Alone or in Combination with Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Therapy to Improve the Height Deficit in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia // The Journal of Clinical Endocrinology &

Metabolism. 2001. № 4 (86). С. 1511-1517.

68. Rauh M. [и др.]. Automated, fast and sensitive quantification of 17 alpha-hydroxy-progesterone, androstenedione and testosterone by tandem mass spectrometry with on-line extraction // Steroids. 2006. № 6 (71). С. 450-458.

69. Ray J. A. [и др.]. Performance enhancement in the measurement of 5 endogenous steroids by LC-MS/MS combined with differential ion mobility spectrometry // Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry. 2015. (438). С. 330-336.

70. Raza J., Zaidi S. Z., Warne G. L. Management of disorders of sex development - With a focus on development of the child and adolescent through the pubertal years // Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019. № 3 (33). С. 101297.

71. Rushworth R. L., Torpy D. J., Falhammar H. Adrenal Crisis // New England Journal of Medicine. 2019. № 9 (381). С. 852-861.

72. Sanches S. A. [и др.]. Physical, social and societal functioning of children with congenital adrenal hyperplasia (CAH) and their parents, in a Dutch population // International Journal of Pediatric Endocrinology. 2012. № 1 (2012). С. 2.

73. Sangüesa C. [и др.]. Testicular tumours in children: an approach to diagnosis and management with pathologic correlation // Insights into Imaging. 2020. № 1 (11). С. 74.

74. Shah R. U. [и др.]. Imaging of Pediatric Pelvic Neoplasms // Radiologic Clinics of North America. 2011. № 4 (49). С. 729-748.

75. Shulman D. I. [и др.]. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood // Pediatrics. 2007. № 2 (119). С. e484-494.

76. Speiser P. W. [и др.]. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010. № 9 (95). С. 4133-4160.

77. Speiser P. W. Emerging medical therapies for congenital adrenal hyperplasia // F1000Research. 2019. (8). С. 363.

78. Speiser P. W., White P. C. Congenital adrenal hyperplasia // The New England Journal of Medicine. 2003. № 8 (349). С. 776-788.

79. Sturm R. M., Durbin-Johnson B., Kurzrock E. A. Congenital adrenal hyperplasia: current surgical management at academic medical centers in the United States // The Journal of Urology. 2015. № 5 Suppl (193). С. 1796-1801.

80. Т М. [и др.]. Emergency and perioperative management of adrenal insufficiency in children and young people: British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes consensus guidance // Archives of disease in childhood. 2023. № 11 (108).
81. Therrell B. L. [и др.]. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia // Pediatrics. 1998. № 4 Pt 1 (101). С. 583-590.
82. Thil'en A. [и др.]. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden // Pediatrics. 1998. № 4 (101). С. E11.
83. Trapp C. M., Oberfield S. E. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): an update // Steroids. 2012. № 4 (77). С. 342-346.
84. Turcu A. F., Auchus R. J. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2015. № 2 (44). С. 275-296.
85. Van der Kamp H. J. [и др.]. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands // Pediatrics. 2001. № 6 (108). С. 1320-1324.
86. Van der Kamp H. J. [и др.]. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients // Archives of Disease in Childhood. 2002. № 2 (87). С. 139-144.
87. Walia R. [и др.]. Disorders of sex development: a study of 194 cases // Endocrine Connections. 2018. № 2 (7). С. 364-371.
88. Weise M. [и др.]. Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2004. № 8 (89). С. 3679-3684.
89. White P. C. Update on diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity. 2018. № 3 (25). С. 178-184.
90. Whitehead F. J. [и др.]. Dehydration deaths in infants and young children // The American Journal of Forensic Medicine and Pathology. 1996. № 1 (17). С. 73-78.
91. Woodcock T. [и др.]. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency: Guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK // Anaesthesia. 2020. № 5 (75). С. 654-663.
92. Yanase T. [и др.]. Molecular basis of 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase deficiency // The Journal of Steroid Biochemistry and

Molecular Biology. 1992. № 8 (43). С. 973–979.

93. Yankovic F. [и др.]. Current practice in feminizing surgery for congenital adrenal hyperplasia; a specialist survey // Journal of Pediatric Urology. 2013. № 6 Pt B (9). С. 1103–1107.

94. Клинические рекомендации «Преждевременное половое развитие». Российская ассоциация эндокринологов. Год утверждения: 2024. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/648\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/648_2) (дата обращения: 01.04.2025).

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

### **РУКОВОДИТЕЛИ:**

**Петеркова Валентина Александровна** – д.м.н., профессор, академик РАН, 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 специалист детский эндокринолог Минздрава России.

**Безлепкина Ольга Борисовна** – д.м.н., профессор, 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:**

**Колодкина Анна Александровна** – к.м.н., заведующая отделением наследственных заболеваний и эндокринопатий раннего возраста Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

**Чугунов Игорь Сергеевич** – к.м.н., заведующий 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.

**Копылова Ирина Владимировна** – к.м.н., старший научный сотрудник детского отделения опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

**Калинченко Наталья Юрьевна** – к.м.н., ведущий научный сотрудник детского отделения тиреоидологии, репродуктивного и соматического развития Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

### **ЭКСПЕРТЫ:**

**Башнина Елена Борисовна** - д.м.н., 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** - д.м.н., профессор, заведующая детским эндокринным отделением НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский

государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Ростовской области и Южного ФО.

**Кияев Алексей Васильевич** – д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий Областным центром детской эндокринологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», главный внештатный специалист детский эндокринолог Свердловской области и 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 и Северо- Кавказского ФО.

**Малиевский Олег Артурович** – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Приволжского ФО.

**Петрайкина Елена Ефимовна** - д.м.н., директор РДКБ – филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая кафедрой эндокринологии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Департамента здравоохранения города Москвы и Центрального ФО.

**Самсонова Любовь Николаевна** - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

**Таранушенко Татьяна Евгеньевна** – д.м.н., 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 и Сибирского ФО.

Конфликт интересов у всех членов рабочей группы отсутствует.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-детский эндокринолог
2. Врач-педиатр;
3. Врач-неонатолог
4. Врач-акушер-гинеколог
5. Врач-детский уролог-андролог

**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)

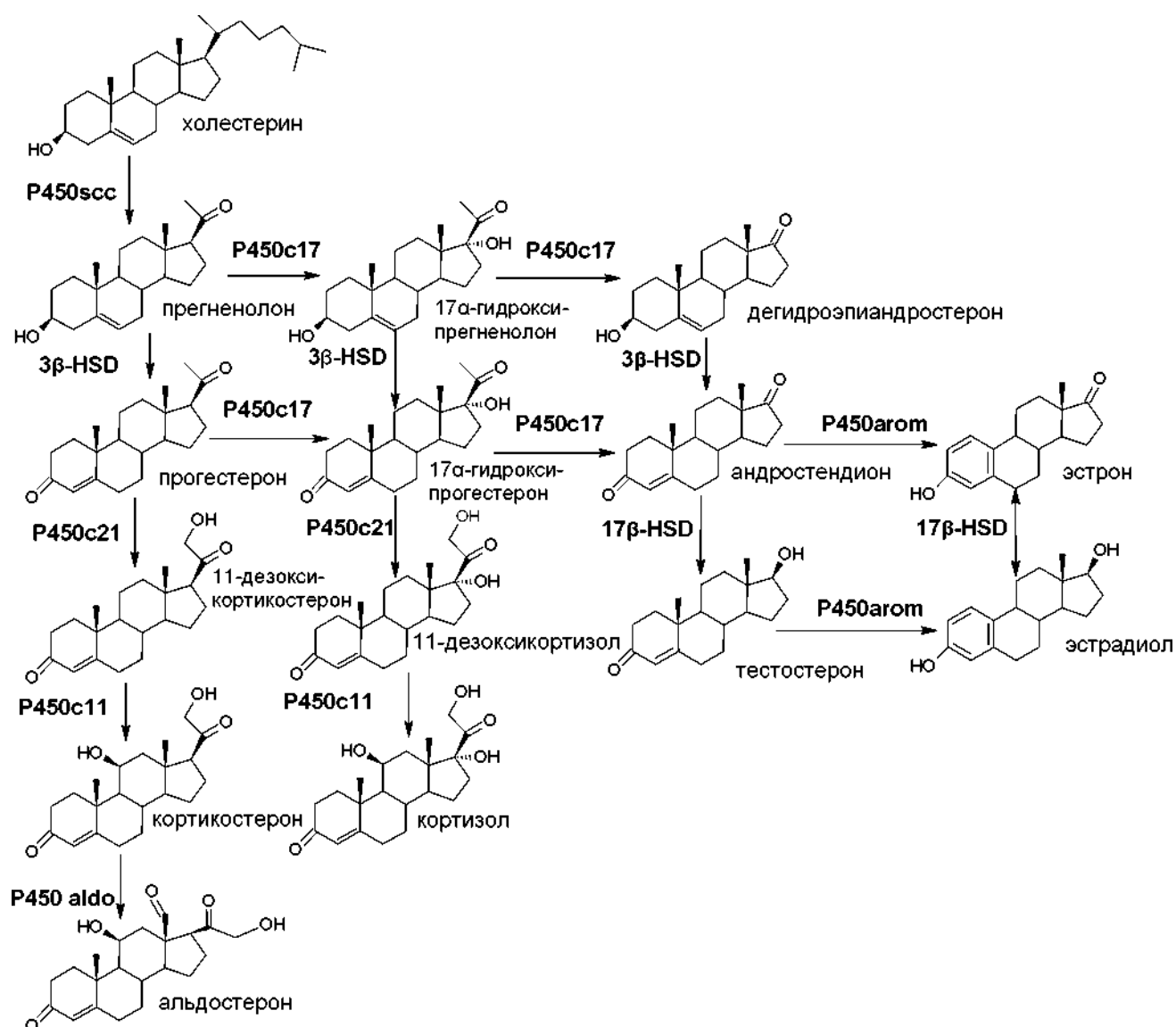
<b>УУР</b>	<b>Расшифровка</b>
<b>А</b>	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
<b>В</b>	Условная рекомендация (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.**

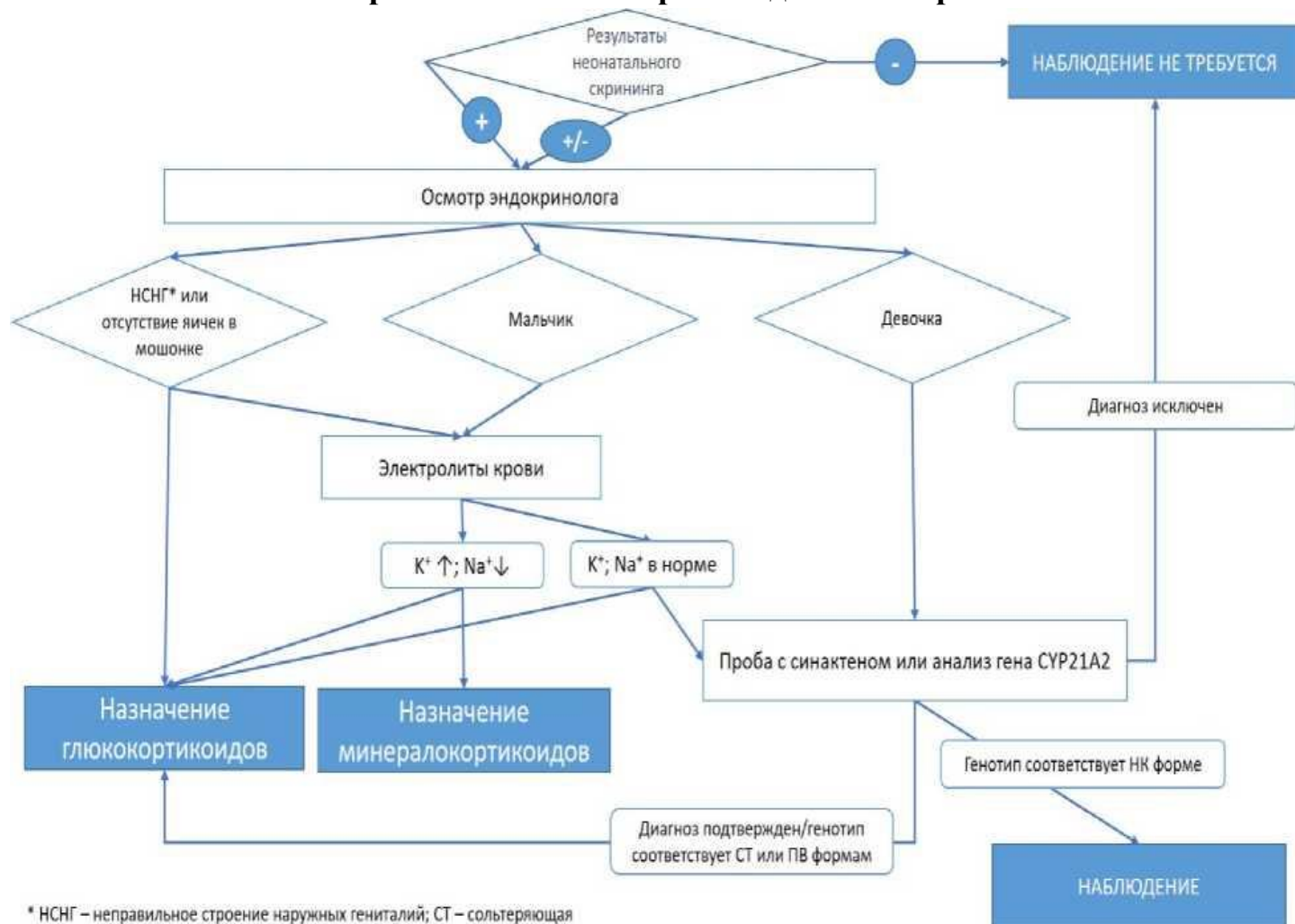
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию - не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных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

# **Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата**

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



## 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» (ВДКН) 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, регулярно получающих адекватную заместительную терапию, можно ожидать нормальных сроков начала и течения пубертата. Имеется тенденция к более позднему началу менструаций и дисфункции яичников. Лечение глюкокортикоидами также влияет на становление менструальной функции, поэтому чрезвычайно важно продолжать наблюдение за девочками в подростковом периоде и во взрослом возрасте.

Девочки с врожденной дисфункцией коры надпочечников имеют правильно сформированные 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 глюкокортикоид 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 врожденной дисфункции коры надпочечников, лечение так же можно прекратить, так как избыток андрогенов не окажет патологического влияния внутриутробно. Если плод с врожденной дисфункцией коры надпочечников - 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 врожденная дисфункция коры надпочечников 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 глюкокортикоидов и минералокортикоидов) и хирургическое, которого требуют большинство девочек с врожденной дисфункции коры надпочечников.

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 другие глюкокортикоиды: преднизолон\*\* или дексаметазон\*\*. Эти глюкокортикоиды 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 поваренной соли в ежедневный рацион. После года жизни применение флудрокортизона\*\* и стандартной солевой диеты обычно достаточно для поддержания нормального солевого баланса в организме.

Тактика применения глюкокортикоидов 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 поваренная 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 глюкокортикоидами и минералокортикоидами жизненно необходимо ребенку для нормального роста и развития. При адекватной дозе побочных эффектов лечения не отмечается, так как глюкокортикоиды замещают стероиды, которые в норме должны вырабатываться корой надпочечников. В случае, если доза глюкокортикоидов 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 сольтерющего компонента нуждаются в меньших дозах, чем дети с сольтерющей 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 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 врожденной дисфункцией коры надпочечников 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 врожденной дисфункции коры надпочечников. 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 врожденной дисфункцией коры надпочечников 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 врожденной дисфункции коры надпочечников, 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 длительное 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 врожденной дисфункцией коры надпочечников не могут осуществить адекватный ответ на стресс, поэтому при стрессах необходимо увеличивать дозу гидрокортизона\*\*, имитируя естественную реакцию надпочечников. Для ведения ребенка с врожденной дисфункцией коры надпочечников 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\*\*, так как 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 водносолевого 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 глюкокортикоидов, 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 с поездку, проконсультируйтесь со специалистом в отношении лекарств, которые необходимо взять в дорогу.

### **Психологические проблемы в семье**

Как говорилось вначале, постановка диагноза врожденной дисфункции коры надпочечников 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 врожденной дисфункцией коры надпочечников. 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.

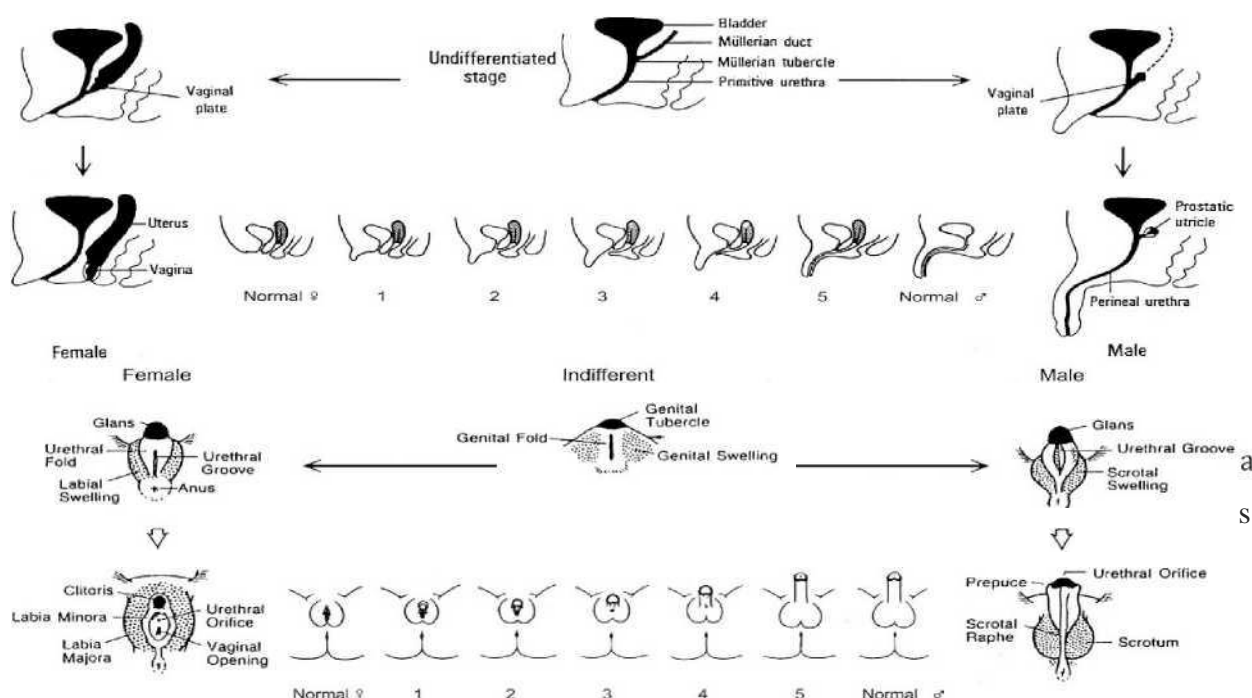
**Врожденная дисфункция коры надпочечников** - заболевание, для которого существуют методы лечения. Дети с врожденной дисфункцией коры надпочечников ведут нормальный образ жизни, и их продолжительность жизни соответствует таковой для здоровых людей при правильном лечении. Сотни пациентов с данным диагнозом,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

## Приложение Г1-Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

### Приложение Г1. Шкала Прадера для оценки степени вирилизации наружных половых органов при врожденной дисфункции коры надпочечников

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

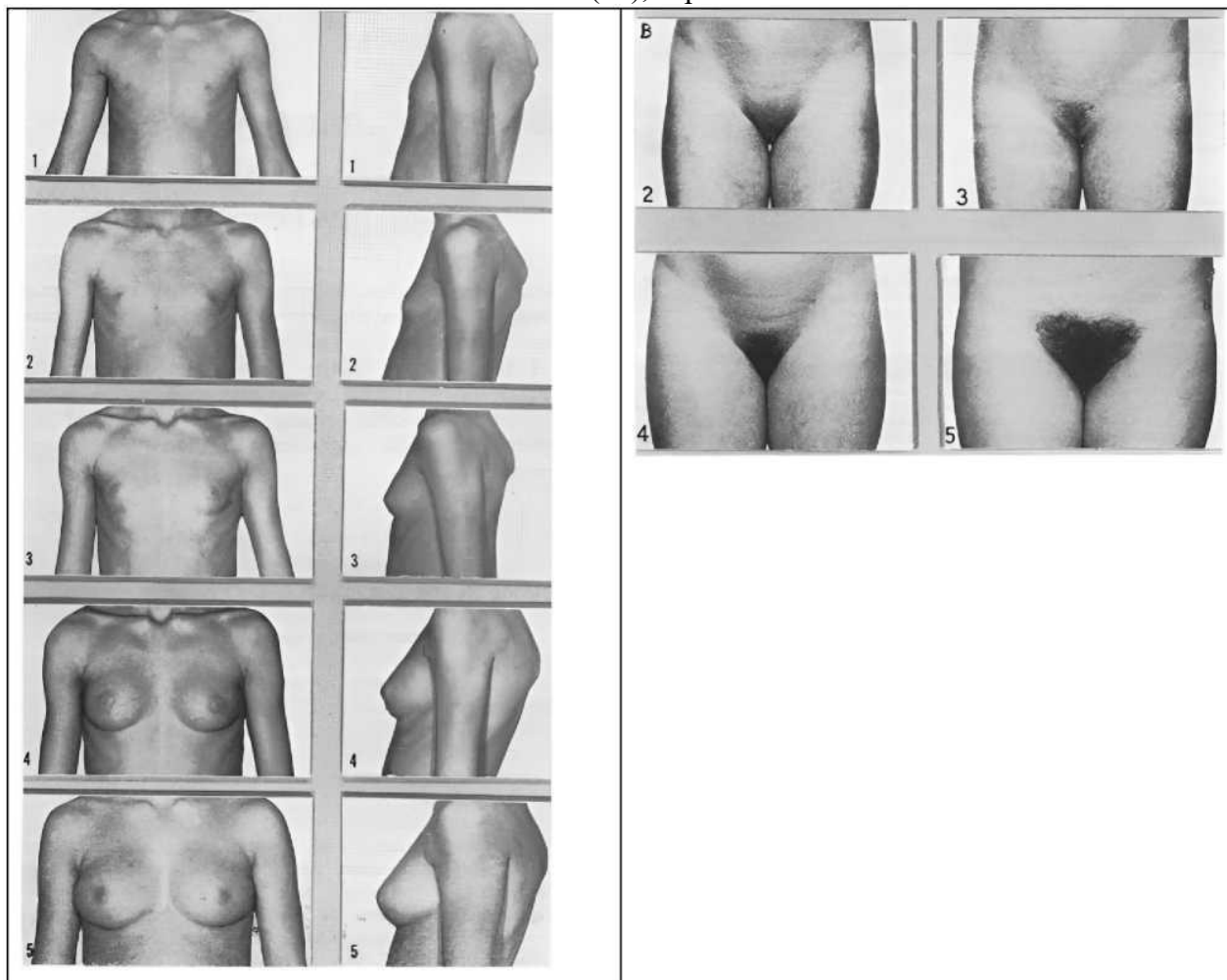
**Назначение:** оценка степени вирилизации наружных половых органов у девочек губ (высокая задняя спайка).



- 2 степень вирилизации** - гипертрофия клитора и частичное сращение больших половых губ
- 3 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 Г2 - Шкала Таннер для оценки стадий полового развития у девочек

**Источник:** Var Marshall W. A., Tanner J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Archives of Disease in Childhood. 1969. № 235 (44), стр. 291-303.



### Стадии развития молочных желез и полового оволосения у девочек по Таннер.

#### **Молочные железы:**

**1 стадия:** молочные железы препубертатные, железистая ткань отсутствует, диаметр ареолы менее 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 стадия** - 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.

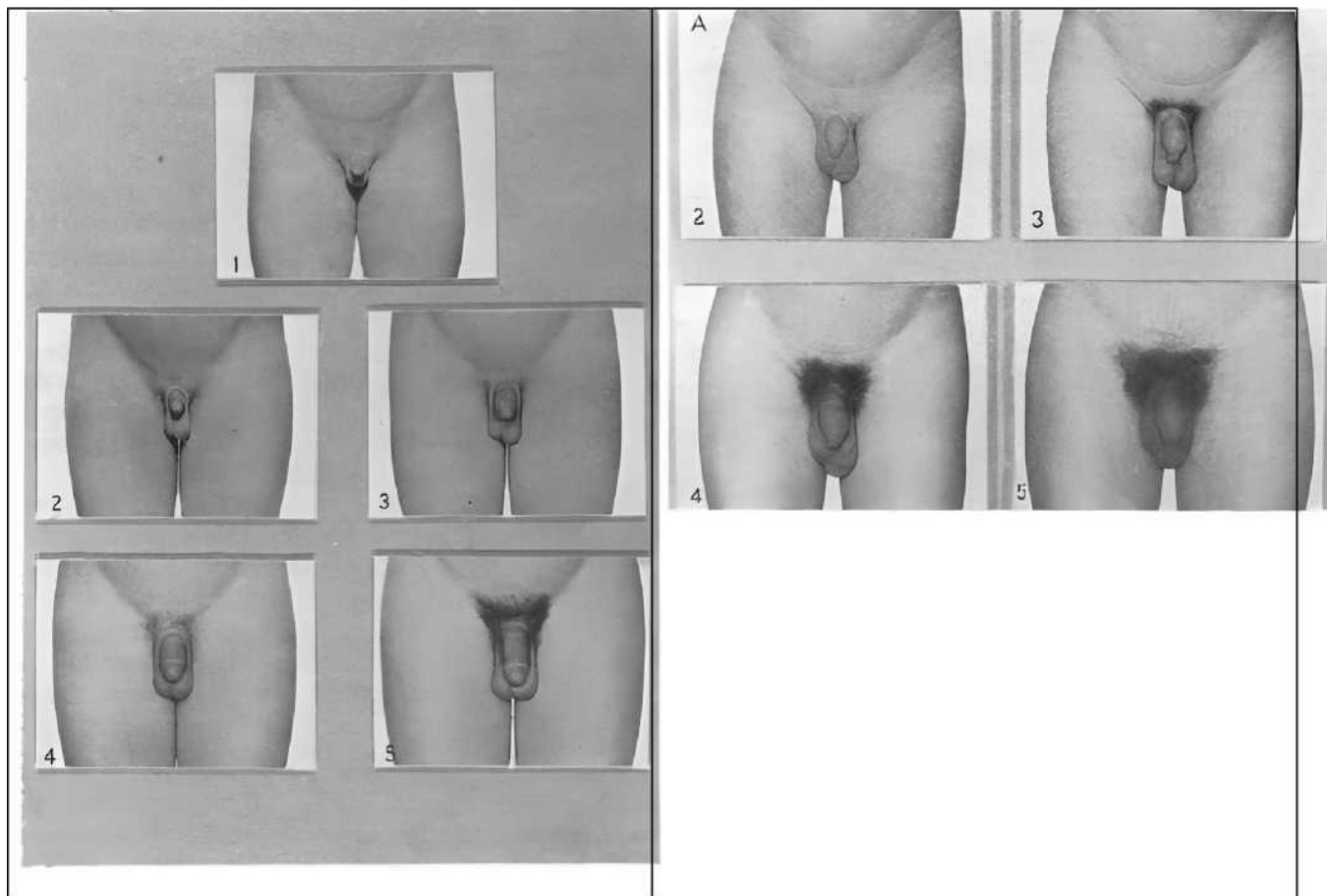
**3 стадия** - волосы становятся темнее и гуще, располагаются на лонном сочленении.

**4 стадия** - густые, взрослого типа волосы, не распространяющиеся на медиальную поверхность бёдер.

**5 стадия** - волосы взрослого типа, распространяющиеся в форме классического треугольника.

## Приложение ГЗ - Шкала Таннер для оценки стадий полового развития у мальчиков

**Источник:** Marshall W. A., Tanner J. M. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys Archives of Disease in Childhood. 1970. № 239 (45). С. 13-23.



### 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.