

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ)»



© Н.Г. Мокрышева<sup>1</sup>, Г.А. Мельниченко<sup>1,2</sup>, Л.В. Адамян<sup>3</sup>, Е.А. Трошина<sup>1</sup>, Н.В. Молашенко<sup>1\*</sup>, А.И. Сазонова<sup>1</sup>, Е.В. Уварова<sup>2,4</sup>, Р.М. Есаян<sup>4</sup>, Е.Н. Андреева<sup>1</sup>, Ж.А. Ужегова<sup>1</sup>, М.А. Карева<sup>1</sup>, Н.Ю. Калинин<sup>1</sup>, Б.М. Шифман<sup>1</sup>, В.В. Фадеев<sup>2</sup>, Е.В. Бирюкова<sup>3</sup>, М.Б. Анциферов<sup>5</sup>, Л.А. Суплотова<sup>6</sup>, Т.П. Киселева<sup>7</sup>, М.И. Ярмолинская<sup>8,9</sup>, Л.В. Сутурина<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>3</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

<sup>4</sup>Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

<sup>5</sup>Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>6</sup>Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

<sup>7</sup>Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>8</sup>Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Россия, Санкт-Петербург

<sup>9</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Россия, Санкт-Петербург

<sup>10</sup>Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников. Наиболее частая форма ВДКН, встречающаяся более чем в 90% случаев, обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы. В свою очередь, ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы подразделяется на неклассическую и классические (вирильная и сольтеряющая) формы. Распространенность классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет от 1:14000 до 1:18000 живых новорожденных в мире. По данным неонатального скрининга в РФ распространенность заболевания в отдельных регионах составляет от 1:5000 до 1:12000, в целом по стране — 1:9638 живых новорожденных. Неклассическая форма ВДКН встречается чаще — от 1:500 до 1:1000 среди общей популяции. На втором месте находится гипертоническая форма ВДКН — дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы, которая встречается по данным литературы примерно у 1 на 100000 новорожденных.

Настоящие клинические рекомендации составлены профессиональным сообществом узких специалистов, одобрены экспертным советом Министерства здравоохранения РФ и являются обновлением предыдущей версии, опубликованной в 2016 году. В основу клинических рекомендаций положены систематические обзоры, мета-анализы и оригинальные статьи, а также научные работы по данной проблематике в Российской Федерации и других странах. Целью данного документа является предоставление клиницистам максимально современных основанных на принципах доказательной медицины рекомендаций по диагностике и лечению врожденной дисфункции коры надпочечников.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** надпочечниковая гиперплазия; врожденная дисфункция коры надпочечников; дефицит 21-гидроксилазы; гиперкортицизм; глюкокортикоиды; клинические рекомендации.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



**RUSSIAN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES «CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA»**

© Natalia G. Mokrysheva<sup>1</sup>, Galina A. Melnichenko<sup>1,2</sup>, Leila V. Adamyan<sup>3</sup>, Ekaterina A. Troshina<sup>1</sup>, Natalya V. Molashenko<sup>1\*</sup>, Anna I. Sazonova<sup>1</sup>, Elena V. Uvarova<sup>2,4</sup>, Roza M. Esayan<sup>4</sup>, Elena N. Andreeva<sup>1</sup>, Zhanna A. Uzhegova<sup>1</sup>, Maria A. Kareva<sup>1</sup>, Nataliya Yu. Kalinchenko<sup>1</sup>, Boris M. Shifman<sup>1</sup>, Valentin V. Fadeev<sup>2</sup>, Elena V. Biryukova<sup>3</sup>, Mikhail B. Antsiferov<sup>5</sup>, Liudmila A. Suplotova<sup>6</sup>, Tatiana P. Kiseleva<sup>7</sup>, Maria I. Yarmolinskaya<sup>8,9</sup>, Larisa V. Suturina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>3</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Endocrinology Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

<sup>6</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>7</sup>Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

<sup>8</sup>D.O. Ott Scientific and Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine named after, St. Petersburg, Russia

<sup>9</sup>I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>10</sup>Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of autosomal recessive diseases characterized by a defect in one of the enzymes or transport proteins involved in the cortisol synthesis in the adrenal cortex. The most common form of CAH, which occurs in more than 90% of cases, is a 21-hydroxylase enzyme deficiency. The latter is subdivided into nonclassical and classic (salt-losing and virilizing) forms. The prevalence of classic forms of 21-hydroxylase deficiency ranges from 1: 14,000 to 1: 18,000 live births worldwide. According to the data of neonatal screening in the Russian Federation, the prevalence of the disease in some regions ranges from 1: 5000 to 1: 12000, in the country as a whole - 1: 9638 live newborns. The non-classical form of CAH occurs more often - from 1: 500 to 1: 1000 among the general population. In second place is the hypertensive form of CAH - a deficiency of 11 $\beta$ -hydroxylase, which, according to the literature, occurs in about 1 per 100,000 newborns. These clinical guidelines were compiled by a professional community of narrow specialists, approved by the expert council of the Ministry of Health of the Russian Federation, and updated the previous version published in 2016. The clinical guidelines are based on systematic reviews, meta-analyses and original articles, and scientific work on this issue in the Russian Federation and other countries. The purpose of this document is to provide clinicians with the most up-to-date, evidence-based guidelines for the CAH diagnosis and treatment.

**KEYWORDS:** adrenal hyperplasia; congenital, 21-hydroxylase deficiency; hypercorticism; glucocorticoids; Clinical Practice Guidelines

\*Corresponding author.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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

## ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

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

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

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

В РФ неонатальный скрининг на выявление дефицита 21-гидроксилазы проводится согласно приказу Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 N 185. Скрининг начинается в родильном доме: у каждого новорождённого берется несколько капель крови на специальный тест-бланк, который направляется в специализированную лабораторию для проведения исследования. У доношенных детей кровь для исследования берут на 4 день жизни, у недоношенных — на 7 день жизни. Используются разные пороговые уровни 17ОНР в зависимости от массы тела при рождении, которые определены для каждой лаборатории. Сведения о положительном результате скрининга сообщаются в поликлинику по месту жительства ребенка, после чего происходит повторный забор крови для ретестирования.

**Интроитопластика** - формирование преддверия входа во влагалище.

## 1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

### 1.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

**Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН)** – это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников.

## 1.2 ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

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

ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы обусловлена патогенными вариантами в гене *CYP21* (*CYP21A2*), находящемся в HLA-комплексе на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3). Описано более 200 патогенных вариантов *CYP21A2*. Большинство (75-80%) из них приходится на точечные микроконверсии между геном *CYP21* и гомологичным ему псевдогеном *CYP21P* (*CYP21A1P*, *CYP21A*), в то время как всего 20-25% приходится на крупные мутации – делеции и конверсии, приводящие к более тяжелым формам ВДКН. Кроме того, существуют более редкие спорадические патогенные варианты.

В большинстве случаев дефицита 21-гидроксилазы отмечается наличие фенотип-генотипической корреляции. Так патогенные варианты, сопровождающиеся сохранением более 5% активности фермента, приводят к неклассической форме заболевания; крупные делеции и сплайсинг-мутации, при которых активность фермента снижена до 0-2% - к классическим формам. Однако необходимо помнить, что одни и те же патогенные варианты могут приводить к разным фенотипическим проявлениям (табл. 1) [1,2,3,4].

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

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

В случае компаунд-гетерозиготных состояний клиническая картина определяется более «легким» патогенным вариантом. В отличие от детского возраста, у взрослых несколько более высока чувствительность минералокортикоидных рецепторов, поэтому те патогенные варианты, что в детстве чаще давали клиническую картину, характерную для сольтерьяющей формы, у взрослых могут проявляться в виде простой вирильной формы (табл. 2).

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

Патогенный вариант	Клинические признаки заболевания (%)
<i>I2spl/I2spl</i>	Сольтерьяющая 85% Вирильная 15%
<i>I172N/I172N</i>	Сольтерьяющая 21% Вирильная 78%
<i>E3del/E3del</i>	Сольтерьяющая 100%
<i>R356W/R356W</i>	Сольтерьяющая 100%

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

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

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

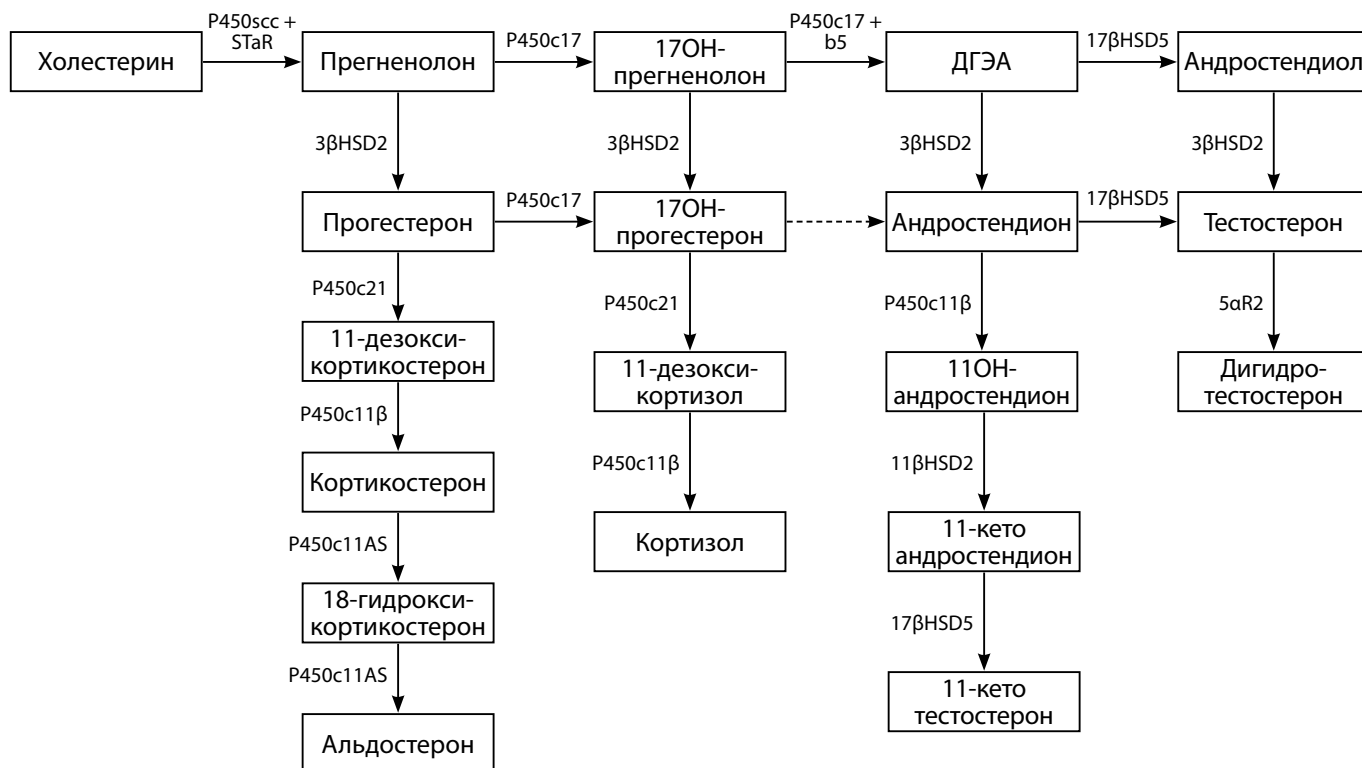


Рисунок 1а. Схема стероидогенеза

**Примечания.** P450scc (CYP11A1) – 20,22-десмолаза, или «фермент, расщепляющий боковую цепь холестерина» (scc – от англ. side chain cleavage); StAR – стероидогенный острый регуляторный белок; P450c17 (CYP17A1) – 17α-гидроксилаза; P450c17 + b5 – 17,20-лиаза (CYP17A1) + cytochrome b5; 3βHSD2 – 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназа, тип 2; 17βHSD5 – 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназа, тип 5; P450c21 (CYP21A2) – 21-гидроксилаза; P450c11β (CYP11B1) – 11β-гидроксилаза; 11βHSD2 – 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа, тип 2; P450c11AS (CYP11B2) – альдостеронсинтаза; ДГЭА – дегидроэпиандростерон; 5αR2 – 5-альфа-редуктаза 2.

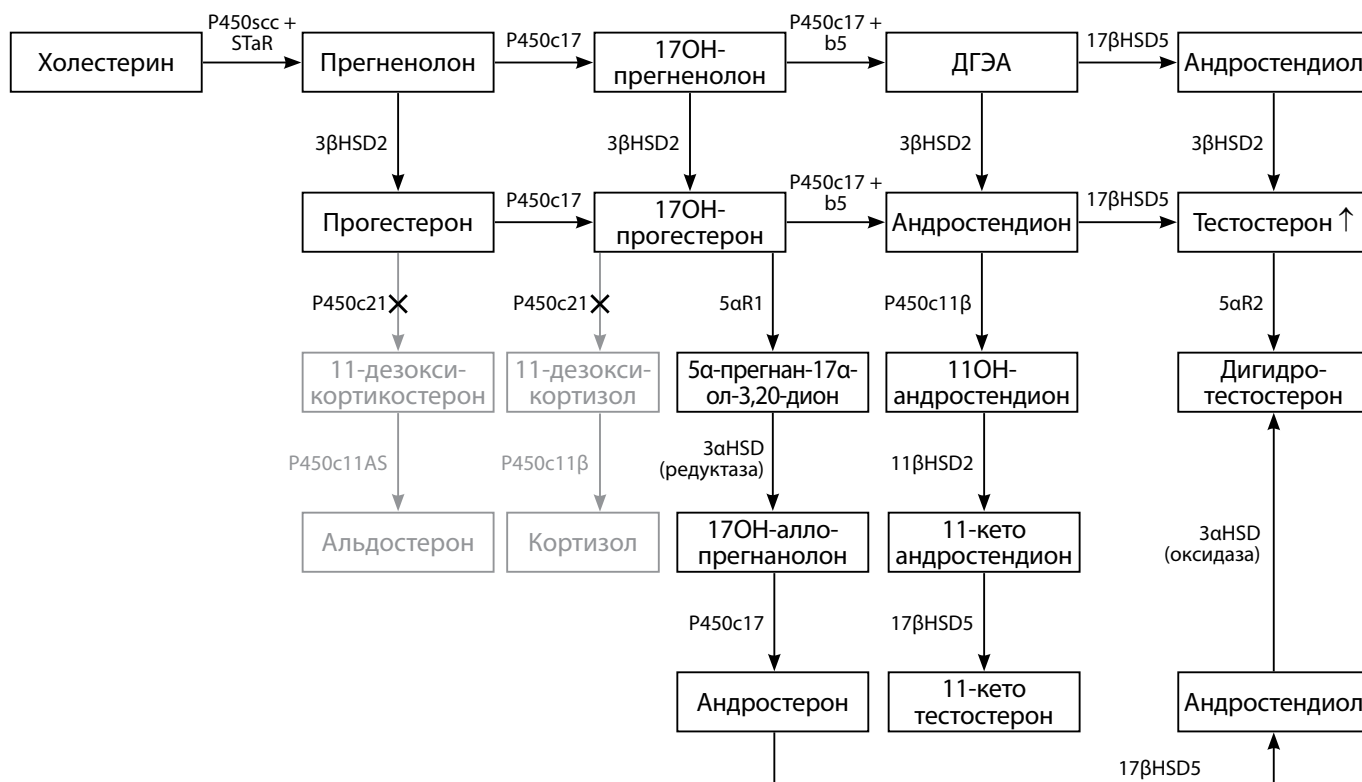


Рисунок 16. Патогенез ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы (P450c21).

**Примечания.** P450scc (CYP11A1) – 20,22-десмолаза, или «фермент, расщепляющий боковую цепь холестерина» (scc – от англ. side chain cleavage); StAR – стероидогенный острый регуляторный белок; P450c17 (CYP17A1) – 17α-гидроксилаза; P450c17 + b5 – 17,20-лиаза (CYP17A1) + cytochrome b5; 3βHSD2 – 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназа, тип 2; 3αHSD – 3-альфа-гидроксистероиддегидрогеназа; 17βHSD5 – 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназа, тип 5; P450c21 (CYP21A2) – 21-гидроксилаза; P450c11β (CYP11B1) – 11β-гидроксилаза; 11βHSD2 – 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа, тип 2; P450c11AS (CYP11B2) – альдостеронсинтаза; ДГЭА – дегидроэпиандростерон; 5αR1 – 5-альфа-редуктаза 1; 5αR2 – 5-альфа-редуктаза 2.



Рисунок 1в. Патогенез ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы (в сокращенном виде).

При ГФ ВДКН (дефицит 11β-гидроксилазы, P450c11β) патогенез аналогичен дефициту 21-гидроксилазы. Главным отличием является то, что при ГФ блок располагается ниже, при этом нарушается конверсия дезоксикортикостерона (ДОК) в кортикостерон. Именно избыток ДОК, обладающего минералокортикоидной активностью, считается основной причиной повышения артериального давления при ВДКН (рис. 2). Также обсуждается возможная роль 18- гидрокси- и 19-оксо- метаболитов ДОК, которые тоже обладают минералокортикоидными свойствами.

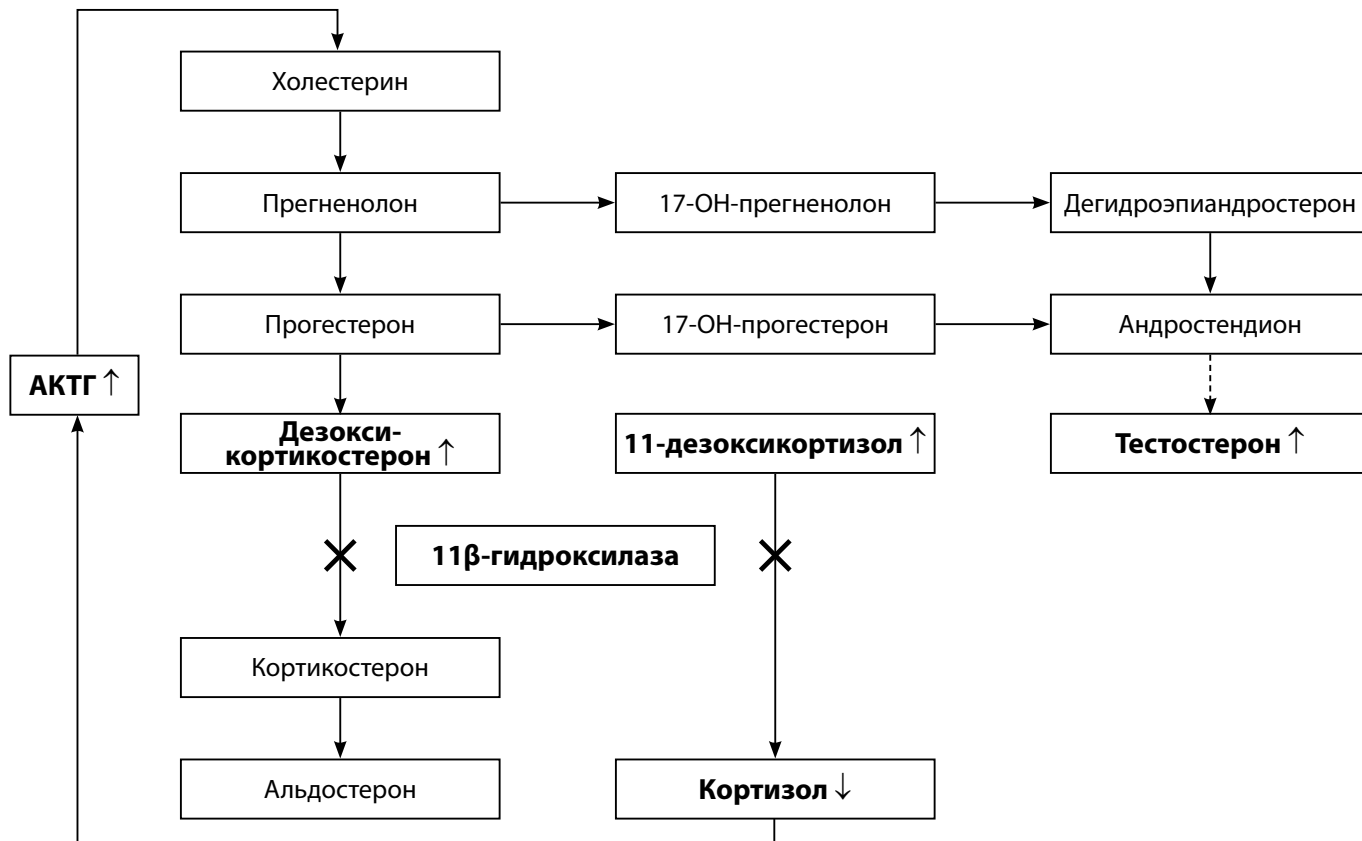


Рисунок 2. Патогенез ВДКН вследствие дефицита 11β-гидроксилазы.

### 1.3 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Распространенность классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет от 1:14000 до 1:18000 живых новорожденных в мире. По данным неонатального скрининга в РФ распространенность заболевания в отдельных регионах составляет от 1:5000 до 1:12000, в целом по стране – 1:9638 живых новорожденных. Неклассическая форма ВДКН встречается чаще – от 1:500 до 1:1000 среди общей популяции, а в некоторых изолированных этнических группах, характеризующихся высоким процентом близкородственных браков (например, евреи Ашкенази), распространенность может достигать до 1:50 до 1:100 [2,3,5].

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

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

### 1.4 ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ) ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

#### Адреногенитальные расстройства (E25):

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

E25.8 Другие адреногенитальные нарушения;

E25.9 Адреногенитальное нарушение неуточненное.

### 1.5 КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

#### В настоящее время описано 7 форм ВДКН:

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

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

### 1.6 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

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

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

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

При неклассической форме заболевания ведущими жалобами пациенток являются избыточное оволосение, нарушения менструального цикла, бесплодие или невынашивание беременности [1,2,4,6].



## 2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

**Критерии установления диагноза классических форм дефицита 21-гидроксилазы:** диагноз устанавливается с рождения на основании результатов лабораторных исследований: неонатального скрининга (определение 17-гидроксипрогестерона у новорожденных), в последующем подтвержденного повторным лабораторным обследованием с определением в крови повышенного уровня 17 ОНР, дополнительно тестостерона, андростендиона, при сольтерющей форме заболевания – повышенным уровнем ренина и рениновой активности плазмы крови, гиперкалиемии, гипонатриемии; результатами генетического обследования (выявление мутаций в гене *CYP21A2*); данными физикального обследования: нарушение формирования наружных половых органов у новорожденных женского пола, признаков преждевременного полового развития у детей обоих полов. В недиагностированных случаях классических форм ВДКН пациентки с женским кариотипом имеют мужской фенотип, принципы лабораторной и генетической диагностики заболевания у взрослых такие же, как в детском возрасте [1,2,4-15].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Критерии установления диагноза неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы:** диагноз устанавливается на основании анамнестических данных: пациентки предъявляют жалобы на нарушения менструального цикла, привычное невынашивание или бесплодие, избыточный рост волос в андрогензависимых зонах; данных физикального обследования: у женщин выявляются признаки гирсутизма, акне; лабораторного и генетического обследований: повышения уровня 17ОНР, выявление мутаций в гене *CYP21A2*. У мужчин прицельная диагностика заболевания не проводится, вследствие отсутствия клинических проявлений. **Исключение составляют пациенты с бесплодием, TART, опухолями надпочечников и с результатами генетического обследования, которые являются промежуточными между классическими и неклассическими фенотипами [17,19, 21,24-31,45,81,82].**

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Критерии установления диагноза гипертонической формы ВДКН вследствие дефицита 11 $\beta$ -гидроксилазы:** диагноз устанавливается с рождения на основании определения 11-дезоксикортизола, генетического обследования: исследование мутаций в гене *CYP11B1*. Как правило, при этой форме заболевания определяется повышение 17ОНР, поэтому по результатам неонатального скрининга и последующего лабораторного обследования пациентам устанавливается первоначально диагноз вирильной формы дефицита 21 гидроксилазы, однако в последующем, учитывая клиническую картину заболевания: выявления артериальной гипертензии у пациентов, низком уровне калия и активности ренина плазмы (АРП) вне приема минералокортикоидных препаратов (МК) или передозировки глюкокортикоидными (ГК), проводится более углубленное обследование с определением вышеуказанных лабораторных параметров и устанавливается диагноз гипертонической формы ВДКН [1,4,6].

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

### 2.1 ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

Жалобы пациентов определяются формой заболевания (вириальная, сольтерющая, неклассическая) [1,2,4,6].

Жалобы пациентов определяются клинической картиной дефицита 21-гидроксилазы (см п 1.5).

### 2.2 ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- Физикальное обследование пациентов **рекомендовано** проводить по стандартным принципам пропедевтики. Необходимо провести оценку антропометрических параметров, степени гирсутизма у женщин, оценить наличие клинических признаков надпочечниковой недостаточности [1,2,4,6].

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

**Комментарии:** Признаки гиперандрогении у женщин с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы обычно ярко выражены и при отсутствии лечения проявляются вирилизацией наружных половых органов, аменореей, выраженной алопецией и гирсутизмом. В недиагностированных случаях ВДКН пациентки с женским кариотипом имеют мужской фенотип. У мужчин признаки надпочечниковой гиперандрогении проявляются в меньшей степени, чем в детском возрасте, к ним можно отнести акне и бесплодие.

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

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

У пациентов с дефицитом 11 $\beta$ -гидроксилазы, как и при вирильной форме 21-гидроксилазы, развиваются клинические признаки, связанные с действием избытка андрогенов и дефицита кортизола. Поэтому в детском возрасте нередко пациентам ошибочно устанавливается диагноз дефицита 21-гидроксилазы, тем более что уровень 17-ОН-прогестерона (17ОНР) у них обычно повышен, как и при вирильной форме. Заподозрить гипертоническую форму можно в случаях



повышения артериального давления у пациентов на глюкокортикоидной терапии в отсутствие признаков передозировки терапии. АГ, которая встречается у 2/3 пациентов с дефицитом 11 $\beta$ -гидроксилазы, начинает проявляться в разном возрасте, чаще в детстве, может носить как умеренный, так и выраженный характер с развитием осложнений: гипертрофия левого желудочка, ретинопатия, макроваскулярные осложнения [1,2,4,6].

## 2.3 ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Диагностика классических форм дефицита 21-гидроксилазы

- В качестве основного метода выявления классических форм дефицита 21-гидроксилазы **рекомендуется** проводить всем новорожденным неонатальный скрининг с исследованием уровня 17ОНП в крови [5,7-15].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

*Комментарии:* благодаря тому, что ВДКН является генетическим, потенциально летальным и имеющим четкий диагностический маркер заболеванием, оптимальным методом выявления ВДКН во всем мире в настоящее время считается проведение неонатального скрининга. С середины 2006 г. он был внедрен и в России, что позволяет поставить диагноз и начать лечение еще в раннем детском возрасте. Поэтому диагностика классических форм во взрослом возрасте обычно уже не требуется. Однако иногда заболевание не диагностируется вовремя, и установление диагноза требуется в старшем возрасте. Обычно эта ситуация возникает у взрослых при сочетании несоответствия паспортного и генетического пола или при длительно существующей тяжелой вирилизации [5,7,8,9,10,11,12,13,14,15].

- Рекомендуется** использовать исследование уровня 17-гидроксипрогестерона в крови в ранние утренние часы как главного диагностического маркера ВДКН в тех случаях, когда диагноз ранее не был установлен в ходе неонатального скрининга [16-19,21-28].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

*Комментарии:* Диагностика дефицита 21-гидроксилазы основана на определении уровня 17ОНП – предшественника кортизола, находящегося непосредственно над ферментативным блоком. При классических формах его уровень обычно значительно превышен – более 300 нмоль/л или более 100 нг/мл. Кроме того, отмечается значительное повышение уровней тестостерона, андростендиона и других предшественников половых стероидов. При таких показателях диагноз не вызывает сомнений, дополнительного подтверждения не требуется. Предпочтительный лабораторный метод определения гормональных показателей – жидкостная tandemная масспектрометрия, метод ИФА дает большее число ложноположительных результатов [16,17,18,19,21,22,23,24,25,26,27,28].

### Диагностика неклассической формы 21-гидроксилазы

- Диагностику нВДКН **рекомендуется** проводить у женщин с признаками гирсутизма, алопеции, акне, нарушениями менструального цикла, бесплодием и/или привычным невынашиванием беременности [16-19,21,29-31].

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

*Комментарии:* Диагностика неклассической формы ВДКН является более частой задачей и рутинно встречается в практике эндокринологов и акушеров-гинекологов, так как по клиническим проявлениям это заболевание схоже с синдромом поликистозных яичников. Именно с этим заболеванием и проводится чаще всего дифференциальная диагностика нВДКН [16,17,18,19,21,29,30,31].

- Для диагностики нВДКН **рекомендуется** исследовать уровень 17ОНП в крови у женщин в раннюю фолликулярную фазу в утренние часы [16-19,21,29-31].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

*Комментарии:* Для диагностики неклассической формы забор крови на 17ОНП проводят рано утром в фолликулярную фазу цикла (не позднее 5-7 дня), при аменорее – в любой день, строго вне беременности. Нормой считаются показатели менее 6 нмоль/л или менее 2 нг/мл, ниже этих уровней нВДКН практически не встречается. Следует помнить, что референсные значения, которые приводятся различными лабораториями, обычно отличаются и могут быть значительно ниже указанных «отрезных точек» для диагностики неклассической ВДКН. В случае значений базального 17ОНП более 30 нмоль/л или 10 нг/мл, диагноз ВДКН считается подтвержденным, и дополнительной диагностики не требуется.

При пограничных значениях 17ОНП (6-30 нмоль/л или 2-10 нг/мл – так называемая «серая зона»), выявленных минимум при двукратном определении, в мире рекомендуется проводить дополнительный стимулирующий тест с препаратами из АТХ-группы АКТГ (H01AA02), что является золотым стандартом диагностики ВДКН в мире. [16,17,18,19,21,29,30,31].

- При сомнительных результатах определения 17ОНП, а также в целях генетического консультирования далее **рекомендуется** проводить генетическое исследование гена CYP21A2 [1-4,32-40, 177].

Алгоритм диагностики неклассической ВДКН в РФ представлен в табл. 3

Таблица 3. Алгоритм диагностики ВДКН в РФ вследствие дефицита 21-гидроксилазы

Базальный уровень 17ОНР		
< 6 нмоль/л (<2 нг/мл)	6-30 нмоль/л (2-10 нг/мл)	> 30 нмоль/л (> 10 нг/мл)
<b>Дефицит 21-гидроксилазы исключается</b>	<b>Рекомендуется генетическое исследование гена CYP21A2</b>	<b>Дефицит 21-гидроксилазы</b>
<b>Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)</b>		

**Комментарии:** В случаях, когда проведение стимулирующего теста с тетракозактидом невозможно, либо в целях генетического консультирования проводится генетическое исследование на наличие патогенных вариантов в гене 21-гидроксилазы — CYP21A2. При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать несколько факторов. Во-первых, некоторые лаборатории в РФ проводят диагностику лишь 2-3 наиболее тяжелых патогенных варианта, характерных для классических форм 21-гидроксилазы. Поэтому перед направлением на исследование необходимо уточнять, проводится ли исследование патогенных вариантов, специфичных для неклассической формы (см. табл. 1). Следует проводить анализ максимально возможных для каждой лаборатории патогенных вариантов в гене CYP21A2 при любой форме заболевания. Так, при неклассических формах ВДКН возможна идентификация как патогенных вариантов, приводящих к незначительной потере функции белка, так и вариантов, ответственных за полную инактивацию белка. Отмечено, что при наличии у пациента с НФ одного «тяжелого» и одного «лёгкого» патогенного варианта наблюдается более высокая степень гирсутизма и увеличенные значения 17-гидроксипрогестерона, чем при идентификации двух «лёгких» вариантов. Особенности строения гена CYP21A2, а именно наличие в непосредственной близости псевдогена CYP21A1, приводят к тому, что около 90% мутантных аллелей являются следствием рекомбинации между этими генами и несут в себе один или несколько частых патогенных вариантов. С одной стороны, наличие частых мутаций ускоряет и удешевляет генетическую диагностику. С другой стороны, сложные рекомбинации между генами приводят к тому, что на одном аллеле может быть несколько патогенных вариантов, и определить, находятся ли они в разных аллелях или в пределах одного, невозможно без генотипирования родителей. Помимо этого, существует вероятность наличия у пациента новых неописанных мутаций или гетерозиготный носитель «наиболее частой мутации» может иметь не описанный патогенный вариант в другом аллеле. Генетическая диагностика при ВДКН является важным этапом в процессе постановки диагноза и при планировании беременности в семьях, имеющих ребёнка, больного ВДКН или в семьях, включающих гетеро- или гомозиготных носителей патогенных вариантов в гене CYP21A2. Но, важно отметить, что невыявление мутаций в данном гене не служит причиной для снятия диагноза ВДКН [1,2,4,5,32,33,34,35,36,37,38,39,40].

### Диагностика дефицита 11β-гидроксилазы

- У пациентов с нетипичным течением ВДКН или развитием АГ **рекомендуется** проводить диагностику ГФ ВДКН путем комплексного определения концентрации стероидных гормонов методом tandemной масс-спектрометрии с исследованием уровня 11-дезоксикортизола в крови [1,4,6,178].

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

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

Исследование мутаций в гене CYP11B1 проводится крайне редко, поэтому в России генетическую диагностику можно провести только с помощью секвенирования гена. В некоторых странах (напр. в Израиле) исследование одного из наиболее частых патогенных вариантов - His R448H - применяется в рутинной практике.

В литературе описаны случаи неклассической формы дефицита 11β-гидроксилазы. В клинической картине доминируют признаки гиперандрогении и нарушения менструального цикла у женщин, при этом АГ при этой форме заболевания нет, либо она носит незначительный характер. Диагностировать неклассическую форму 11β-гидроксилазы можно на основании повышения 11-дезоксикортизола при проведении tandemной масс-спектрометрии. [1,4,6]

## 2.4 ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- С целью диагностики осложнений ВДКН и длительной заместительной терапии ГКС у пациентов **рекомендуется** использовать такие методы инструментальной диагностики, как: рентгеноденситометрия всем пациентам вне зависимости от степени компенсации, УЗИ/МСКТ или МРТ надпочечников при эпизодах длительной компенсации, УЗИ органов мошонки всем мужчинам, УЗИ малого таза всем женщинам (при подозрении на ОАРТ – дополнительно проведение МРТ малого таза [1,4].

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

*Комментарии:* Инструментальная диагностика у взрослых пациентов с ВДКН направлена на выявление вторичных образований в надпочечниках, особенно при эпизодах длительной декомпенсации в анамнезе (УЗИ, КТ надпочечников). Необходимый этап – оценка состояния репродуктивной системы, используемые скрининговые методики – УЗИ органов малого таза у женщин, органов мошонки у мужчин. При первичном обращении пациента проводится инструментальная оценка состояния минеральной плотности костной ткани (проведение рентгеноденситометрии минимум 2 отделов – поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости). Более подробно об инструментальной диагностике при ВДКН изложено в разделе «Диспансерное наблюдение» [1,4,41-63].

## 2.5 ИНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Отсутствуют.

## 3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

### 3.1 КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

#### Лечение пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

- **Рекомендовано** лечить взрослых пациентов с классическими формами ВДКН гидрокортизоном или длительно действующими ГК [1-6,64-75].

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

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

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

Время назначения глюкокортикоидных препаратов при ВДКН остается в мире дискутируемым вопросом. Есть сторонники назначения больших доз утром, которые считают такой режим более физиологичным, так как он лучше имитирует циркадианный ритм выработки кортизола. Другие же отмечают достижение лучшей компенсации при применении больших доз на ночь за счет подавления ночного выброса АКТГ. В России чаще применяется второй вариант, однако строгих рекомендаций по данному вопросу нет, и решение может остаться за лечащим врачом [1-6,64-75].

- При сольтеряющей форме дефицита 21-гидроксилазы **рекомендуется** дополнительно к ГК применять МК (флудрокортизон\*\*) [1-6,64-75].

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

*Комментарии:* для компенсации минералокортикоидной функции используется флудрокортизон. Средние дозировки и схемы применения препаратов для лечения классических форм ВДКН представлены в табл. 4 [1-6,64-75].

**Таблица 4.** Препараты глюко- и минералокортикоидов, используемые в лечении классических форм ВДКН у взрослых, \*\* -препараты, входящие в список ЖНВЛП

Гидрокортизон**, АТХ код Н02АВ09	15-25 мг/сут (максимально до 40 мг/сут) разделить на 2-3 приема
Преднизолон**, АТХ код Н02АВ06	5-7,5 мг/сут (максимально до 10 мг/сут) на 2 приема
Дексаметазон**, АТХ код: Н02АВ02	0,25-0,5 мг/сут (максимально до 1 мг/сут) на ночь
Метилпреднизолон**, АТХ код: Н02АВ04	4-6 мг/сут на ночь или в 2 приема
Флудрокортизон**, АТХ код: Н02АА02	50-200 мкг/сут

- **Рекомендовано** увеличение дозы ГК или переход на парентеральное введение ГК в острых ситуациях, таких как фебрильная температура (>38,5°C), гастроэнтерит с дегидратацией, операции под общей анестезией и массивные травмы [1-6,76-80].

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

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

В случае интеркуррентных заболеваний, при которых сохранена возможность продолжения перорального приема ГК, необходимо увеличение дозы глюкокортикоидов в 2-3 раза. При неэффективности вводится гидрокортизон (гидрокортизон сукцинат натрия) 50-100 мг внутримышечно, далее при необходимости введение повторяется по 50 мг каждые 4-6 часов. В случае отсутствия улучшения самочувствия в течение 24-48 часов рекомендуется госпитализация в стационар, где проводится внутривенная инфузия гидрокортизона на фоне регидратационной терапии. При применении парентерального гидрокортизона, доза флудрокортизона не меняется, либо даже МК отменяются полностью. Как только состояние пациента стабилизируется, следует постепенно вернуться к обычным дозам препаратов [1-6,76-80].

- При эмоциональном и нервном напряжении, при легких вирусных заболеваниях и предстоящей физической нагрузке увеличивать дозу ГК **не рекомендуется** [1-6, 76-80].

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

**Комментарии:** при физических нагрузках и психологическом стрессе необходимости в увеличении дозы ГК нет [1-6, 76-80].

### Лечение пациентов с неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы

- Лечение пациенток с нВДКН с помощью ГК рекомендовано проводить при выявлении выраженной гиперандрогении, бесплодия или невынашивания беременности [17,75,81-89].

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

**Комментарии:** у женщин с выраженными симптомами гиперандрогении возможно назначение ГК (табл. 5). Помимо этого, терапию можно проводить комбинированно с гормональными контрацептивами для системного применения (АТХ код G03A) и/или антиандрогенами (АТХ код G03H), а также рекомендовать женщинам различные методы эпиляции [17,75,81,82,83,84,85,86].

Таблица 5. Препараты ГК, используемые в лечении неклассической формы ВДКН

Гидрокортизон**, АТХ код H02AB09	10-15 мг на 2-3 приема в день
Преднизолон**, АТХ код H02AB06	2,5-7,5 мг на 1-2 приема
Дексаметазон** (только вне беременности), АТХ код: H02AB02	0,25-0,5 мг на ночь
Метилпреднизолон**, АТХ код: H02AB04	2-6 мг на ночь

Несмотря на то, что у 68% женщин с неклассической ВДКН самопроизвольные беременности могут наступить и без применения глюкокортикоидов, спонтанные выкидыши на ранних сроках при отсутствии лечения встречаются достаточно часто. Поэтому рассматривать вопрос о ГК терапии необходимо, прежде всего, на этапе планирования беременности, особенно у женщин с бесплодием или привычным невынашиванием беременности. Необходимо отметить, что в случае, когда решается вопрос в пользу ГК терапии очень важно начинать ее с этапа планирования беременности, а не когда беременность уже наступила, так как именно этап имплантации на фоне ГК наиболее важен для улучшения прогнозов вынашивания.

Беременные женщины с ВДКН должны наблюдаться врачом-эндокринологом, имеющим опыт ведения пациентов с данным заболеванием, и назначение глюкокортикоидов должно проводиться после оценки вероятного положительного эффекта препарата в сравнении с потенциальным риском, с информированного добровольного согласия пациентки. Лечение может проводиться с помощью любого глюкокортикоидного препарата, за исключением дексаметазона. Дозы препаратов с наступлением беременности обычно не меняются, лечение проводится либо в первом-втором триместрах с последующей отменой, либо до родов в зависимости от течения беременности.

Как правило, при неклассической ВДКН отсутствуют дефицит кортизола и сольтеряющие кризы, поэтому нет необходимости повышать дозу ГК во время стрессорных состояний, оперативных вмешательств или острых вирусных заболеваний. Исключением является выявление недостаточной выработки кортизола во время стимулирующего теста (менее 500 нмоль/л) [1,87,88,89].

- У женщин с умеренной гиперандрогенией и дисфункцией яичников вне планирования беременности **рекомендуется** применение вместо ГК симптоматической терапии: прогестагены и эстрогены (фиксированные комбинации), код АТХ G03AA и/или антиандрогены, код АТХ G03H [17,75,83,84].

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



*Комментарии:* несмотря на то, что патогенетическое лечение неклассической формы ВДКН должно проводиться по тем же принципам, что и при классических формах (путем возмещения дефицита кортизола), необходимость назначения ГК терапии абсолютно всем женщинам с неклассической ВДКН вызывает большие споры у специалистов во всем мире. Дело в том, что дозы ГК, необходимые для подавления избыточной продукции андрогенов, нередко являются супрафизиологическими, что, с учетом мягкого течения данной формы заболевания, вызывает определенные сомнения в необходимости их пожизненного приема. Поэтому все больше специалистов во всем мире приходят к мнению, что вне планирования беременности и выраженной гиперандрогении применение ГК не является обязательным и может быть заменено симптоматической терапией в виде КОК и/или антиандрогенов [17,75,83,84].

- Лечить бессимптомные формы нВДКН у женщин **не рекомендуется** [17,45,81,82].  
**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**
- Лечить мужчин с нВДКН **не рекомендуется** [17,45,81,82].  
**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии:* В случае бессимптомного течения заболевания у женщин терапия не проводится. Лечение нВДКН у мужчин в большинстве случаев не проводится. Исключение составляют пациенты с бесплодием, TART, опухолями надпочечников и с результатами генетического обследования, которые являются промежуточными между классическими и неклассическими фенотипами [17,45,81,82].

### Лечение ГФ ВДКН

- Лечение ГФ ВДКН **рекомендуется** проводить по тем же принципам, что и лечение вирильной формы, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы. В терапии могут применяться ГК препараты короткого и длительного действия [1,4,6,90-92].  
**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии:* Пациенты с классической формой дефицита 11 $\beta$ -гидроксилазы, как и при других формах ВДКН, пожизненно получают препараты ГК с целью коррекции симптомов надпочечниковой недостаточности, гиперандрогении и артериальной гипертензии. Если препаратом выбора у детей является гидрокортизон, у взрослых можно использовать и препараты длительного действия. Необходимости в назначении МК у таких пациентов нет, так как недостаточность альдостерона с избытков возмещается ДОК [1,4,6,90,91,92].

- Пациентам с ГФ ВДКН в качестве дополнительной терапии **рекомендуется** назначать антигипертензивные препараты (АТХ код C02), предпочтительно калийсберегающие диуретики (АТХ код C03D) и дигидропиридиновые производные селективных блокаторов кальциевых каналов (АТХ код C08CA) [1,4,6, 90-92].  
**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии:* если на фоне монотерапии ГК не удастся скорректировать АД, можно дополнительно использовать антигипертензивные препараты, из которых предпочтительными являются калийсберегающие диуретики (АТХ код C03D) и дигидропиридиновые производные селективных блокаторов кальциевых каналов (АТХ код C08CA) (нифедипин, АТХ код: C08CA05) [1,4,6, 90,91,92].

### 3.2 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- **Рекомендуется** проводить первый этап феминизирующей пластики наружных половых органов в первые годы жизни ребенка и завершать все этапы хирургического лечения у пациенток с ВДКН в пубертатном возрасте [93-98].  
**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

*Комментарии:* на сегодняшний день не проведено рандомизированных контролируемых исследований, позволяющих стандартизировать подходы к хирургическому лечению пациенток с ВДКН. Этой проблеме должно быть уделено особое внимание: своевременности проведения феминизирующей пластики наружных гениталий, оценке состоятельности оперативного вмешательства и отсутствия развития постоперационных осложнений (рубцы, стриктуры и т.д.) Вирилизация гениталий наблюдается у пациенток с рождения. При высокой степени вирилизации феминизирующая пластика проводится в два этапа: первый этап, включающий клиторопластику и рассечение урогенитального синуса, проводится в первые годы жизни ребенка, второй этап – интроитопластику – рекомендуется проводить после наступления менархе и достижения достаточной эстрогенизации гениталий. В практике часто встречаются случаи, когда второй этап пластики не проводится вплоть до взрослого возраста. Таких женщин необходимо направлять в федеральные специализированные центры гинекологического профиля, где имеется опыт таких операций, а также команда экспертов в этой области: хирурги, анестезиологи, психологи и эндокринологи [93,94,95,96,97,98].

### 3.3 ИНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

#### Двусторонняя адреналэктомия.

- В редких случаях у пациентов с неконтролируемой гиперандрогенией при условии достаточной приверженности к лечению может быть **рекомендовано** проведение двусторонней адреналэктомии [99-101].

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

*Комментарии:* Небольшой процент пациентов с тяжелой сольтерющей формой ВДКН с практически полным отсутствием активности 21-гидроксилазы не поддаются лечению ГК: даже при использовании высоких доз препаратов не снижается выработка андрогенов и остаются признаки вирилизации. Особенно это актуально при решении вопроса о восстановлении фертильности. В таких случаях рядом авторов предлагается альтернативный метод лечения ВДКН - двусторонняя адреналэктомия. Однако этот метод лечения вызывает много вопросов. С одной стороны, ее проведение уменьшает вирилизацию и позволяет применять меньшие дозы ГК. С другой – имеются интраоперационные риски, риск адреналовых кризов постоперационно. Противопоказано проводить двустороннюю адреналэктомию некомплаентным пациентам, т.к. в послеоперационном периоде нерегулярный прием препаратов заместительной терапии ГК может оказаться фатальным. Именно поэтому решение о проведении столь радикального лечения не должно проводиться рутинно в общей амбулаторной практике. При возникновении подобных ситуаций, когда пациенты не достигают компенсации даже при применении супрафизиологических доз ГК и развитии ятрогенного гиперкортицизма, они должны быть направлены в федеральный центр эндокринологического профиля для решения вопроса об оптимальном методе лечения [99,100,101].

#### Пренатальная терапия

- **Не рекомендуется** проводить лечение беременных препаратами дексаметазона с целью уменьшения степени вирилизации плода (пренатальную терапию). Она должна рассматриваться как экспериментальная методика, проводимая исключительно в специализированных центрах, имеющих соответствующий протокол лечения и комитет по этике [10,103-113].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 2)**

*Комментарии:* Пренатальная терапия – это лечение off label дексаметазоном беременных женщин, у которых по результатам генетического консультирования имеется высокий риск рождения ребенка с классической формой дефицита 21-гидроксилазы (например, в случае уже имеющих детей с ВДКН в семье и подтвержденным носительством мутации у обоих родителей, когда риск рождения последующего больного ребенка составляет 25%). Так как дексаметазон – единственный ГК препарат, проникающий через плаценту и способный подавить продукцию андрогенов надпочечниками плода, при его назначении с самых ранних сроков гестации существует возможность снизить степень вирилизации НПО у новорожденных девочек с ВДКН. Рекомендуемые в мировой литературе дозы #дексаметазона 20 мкг/кг веса беременной женщины, максимум 1,5 мг/день. На фоне лечения, уровень глюкокортикоидов плода может превышать средние значения показателей в 60 раз.

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

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

Необходимо отметить, что в России существует мнение, что дексаметазон способен предотвратить вирилизацию НПО у девочек в результате нивелирования действия материнских андрогенов, поэтому нередко дексаметазон назначается беременным женщинам с неклассической ВДКН. Однако данные исследований не подтверждают возможность прохождения материнских андрогенов через плаценту и их негативное влияние на плод. Поэтому дексаметазон допустим к применению у беременных женщин лишь для тех редких случаев, когда подозревается наличие тяжелых классических форм ВДКН у самого ребенка. Именно поэтому в настоящее время не рекомендуется проводить пренатальную терапию дексаметазоном в рутинной практике, а дексаметазон относится к нежелательным препаратам для лечения любой формы ВДКН во время беременности [103-113].



## 4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

- Предлагается пациентам с ВДКН, имеющим психосоциальные проблемы вследствие патологии полового развития, обращаться к экспертам, специализирующимся на данной нозологии [114-140].

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

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

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

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

Пациенты с ВДКН могут также иметь психосоциальные и психиатрические проблемы, не связанные с основным заболеванием, которые могут решаться в общем порядке психиатрами [114-140].

## 5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

### 5.1 ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С КЛАССИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ДЕФИЦИТА 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ

- **Рекомендуется** не реже 1 раза в год всем пациентам проводить обследование для уточнения степени компенсации заболевания [1,2,42,43,71].

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

- С целью оценки степени компенсации **рекомендуется** проводить исследование уровней андростендиона, 17-гидроксипрогестерона, тестостерона в крови всем пациентам с вирильной и сольтеряющей формами ВДКН, а также активности ренина плазмы (только пациентам с сольтеряющей формой) [1,2,42,43,71,141-143].

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

*Комментарии:* для оценки эффективности глюкокортикоидной терапии ВДКН в настоящее время наиболее часто в мире используются три показателя: андростендион, 17ОНР и тестостерон, которые необходимо исследовать рано утром натощак, до приема препаратов. Допустимо также проведение анализа через 2 ч после приема препаратов. Предпочтительный лабораторный метод определения гормональных показателей – жидкостная tandemная масспектрометрия, метод ИФА дает больше число ложноположительных результатов. Измерение АКТГ не является необходимым для определения диагностической или лечебной тактики у пациентов с ВДКН.

У женщин с сохраненным менструальным циклом исследование желательно проводить в раннюю фолликулярную фазу, при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) – на 3-4 день цикла (до начала новой упаковки КОК для исключения перекрестной реакции), на фоне аменореи – в любой день [1,2].

У мужчин динамическое наблюдение осложняется тем, что уровень тестостерона, в основном, отражает гонадную, а не надпочечниковую продукцию и поэтому не позволяет адекватно оценить компенсацию заболевания. Мужчины с длительной декомпенсацией или объемными образованиями в яичках из остаточной надпочечниковой ткани (TART), могут иметь низкий уровень тестостерона из-за снижения функции клеток Лейдига. Поэтому главными маркерами становятся уровни андростендиона и 17ОНР, а также соотношение уровней андростендиона и тестостерона. Отношение андростендион/тестостерон менее 0,5 характерно для здоровых мужчин, соотношение более 2 говорит о неудовлетворительной компенсации ВДКН и гиперпродукции надпочечниковых андрогенов [42,43,141]. Дополнительным методом обследования является определение гонадотропинов. У мужчин сниженный уровень гонадотропинов может свидетельствовать о бесплодии у пациентов, повышенный уровень ФСГ говорит о недостаточности функции яичек, особенно при наличии TART.

По мнению большинства специалистов в мире в настоящее время отсутствуют четкие лабораторные критерии компенсации заболевания. Считается нецелесообразным полное подавление уровня 17ОНР, т.к. для этого требуется

прием супрафизиологических доз глюкокортикоидных препаратов, которые вызывают побочные эффекты. Компенсированные пациенты с ВДКН обычно имеют уровень 17ОНП на верхней границе нормы или умеренно повышенное значение. Уровень андростендиона должен быть в пределах референсных значений для пола и возраста. В отдельных случаях (например, при планировании беременности или в случае наличия TART у мужчин) выбираются индивидуальные целевые показатели. Для женщин с ВДКН, которые планируют беременность, на фоне проводимой терапии целесообразно достижение уровня прогестерона в фолликулярную фазу цикла менее 0,6 нг/мл (менее 2 нмоль/л) [73,142,143].

При необходимости применения минералокортикоидов при сольтеряющей форме заболевания необходимо поддерживать уровень АРП, ренина на верхней границе нормы или повышенным, но не более чем в 2 раза. При этом, показатели калия, натрия крови должны быть в пределах референсного интервала. Следует помнить, что с возрастом потребность в МК снижается, и доза препарата может корректироваться (табл.8) [73,142,143].

- При выявлении декомпенсации или передозировки ГК, помимо коррекции терапии, **рекомендуется** также провести дообследование на предмет осложнений, характерных для гиперандрогении или гиперкортицизма [18,73,74,144-153].

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

*Комментарии:* см раздел Диспансерное наблюдение и мониторинг осложнений

**Таблица 8.** Лабораторные показатели, используемые для динамического наблюдения за пациентами с ВДКН.

Пациенты с ВДКН	Лабораторные методы исследования	Целевые уровни
Оба пола	Определение рениновой активности плазмы крови A09.05.120.001	Повышение менее 2-х норм
	Исследование уровня калия в крови A09.05.031	РИ
	Исследование уровня натрия в крови A09.05.030	РИ
	Исследование уровня общего тестостерона в крови A09.05.078	РИ
	Исследование уровня андростендиона в крови A09.05.146	РИ
	Исследование уровня глобулина, связывающего половые гормоны, в крови A09.05.160	Необходим для расчёта свободной фракции тестостерона
	Исследование уровня 17-гидроксипрогестерона в крови A09.05.139	Показатель в РИ, как правило, свидетельствует о передозировке ГК
Мужчины	Исследование уровня общего тестостерона в крови A09.05.078	При значениях вне РИ целесообразна оценка совместно с уровнями ЛГ, ФСГ, андростендиона
	Исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови A09.05.131	Вне РИ свидетельствуют о плохом контроле заболевания
	Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови A09.05.132	
	Соотношение уровней андростендион/тестостерон	≥2 – декомпенсация заболевания
	Спермограмма B03.053.002	Показатели должны быть в пределах РИ для здоровых мужчин
Женщины	Исследование уровня прогестерона в крови (фолликулярная фаза) A09.05.153	Целевой уровень ≤ 0,6 нг/мл (2 нмоль/л) при планировании беременности

## 5.2 ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И МОНИТОРИНГ ОСЛОЖНЕНИЙ

Ведение пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы требует непрерывного поддержания равновесия между избытком андрогенов и избытком экзогенных ГК, добиться которого в клинической практике бывает довольно непросто. Поэтому необходим тщательный мониторинг осложнений и последствий как самого заболевания, так и его лечения.

- Рекомендуется проводить со всеми пациентами с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы профилактические беседы о здоровом образе жизни, с целью мотивировки поддержания нормального индекса массы тела, во избежание развития метаболического синдрома и связанных с ним осложнений [18,73,74,144-148].

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

*Комментарии:* Комплекс метаболических нарушений при ВДКН весьма широк. Помимо основных побочных явлений, возникающих при передозировке ГК, таких как ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность и нарушения углеводного обмена, при ВДКН на организм пациента влияют также и дополнительные факторы: гиперандрогения, гипогонадизм, а также аденомедулярная недостаточность (рис. 4). Поэтому в рамках ежегодного диспансерного обследования все пациенты нуждаются в обучении принципам здорового питания и здорового образа жизни с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы, контроле АД и массы тела (рис. 3) [18, 73,74,144,145,146,147,148].

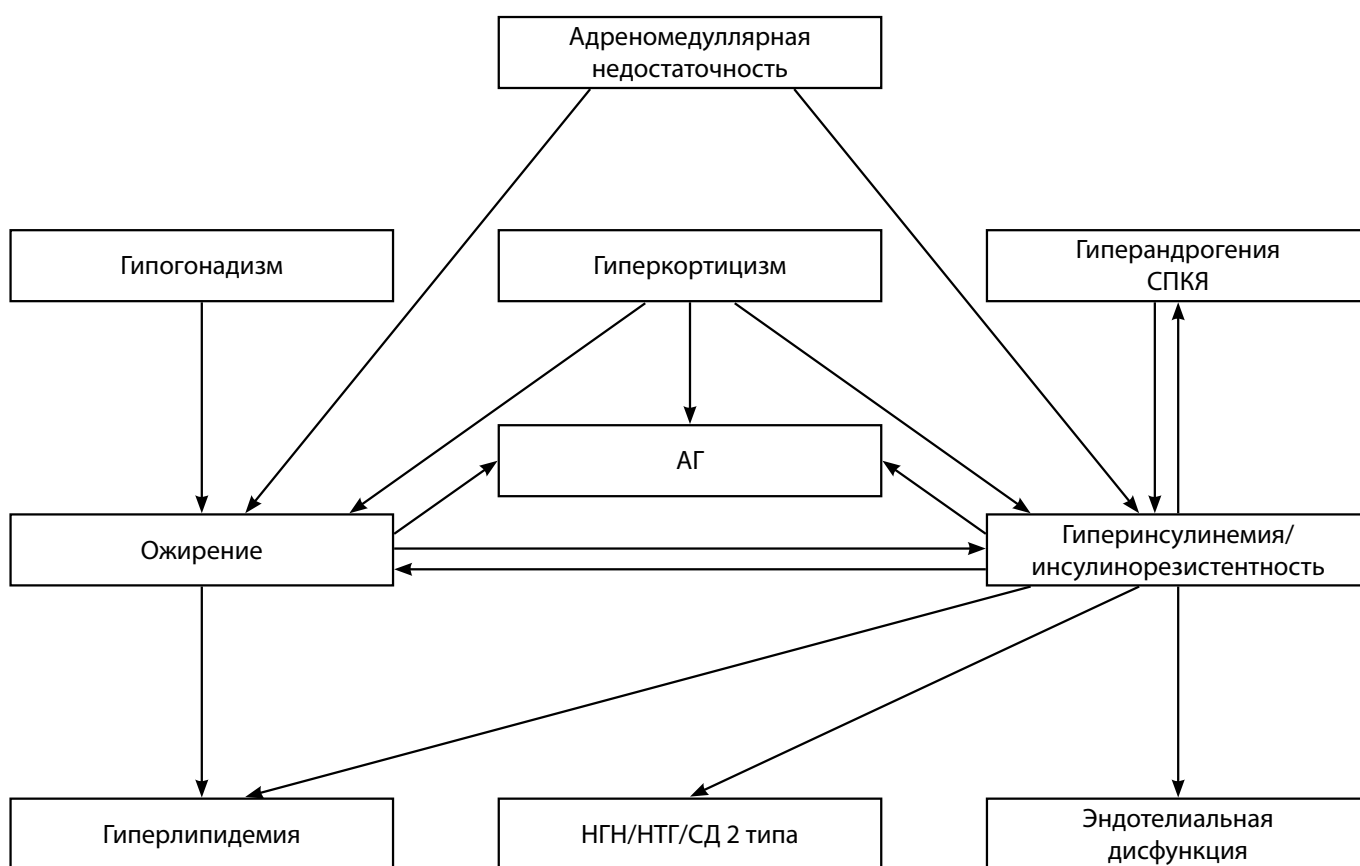


Рисунок 3. Патогенез метаболических нарушений при классических формах дефицита 21-гидроксилазы.

- **Рекомендуется** проводить рентгеноденситометрию всем пациентам с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы вне зависимости от степени компенсации при первичном обращении, обязательно ее проведение – при анамнестических данных о периодах передозировки ГКС или перенесенных атравматических переломах [4,73,74,149-153].

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

*Комментарии:* Проведенные ретроспективные и когортные исследования в мире показали, что у взрослых пациентов с ВДКН по результатам денситометрии выявлялись снижение МПК, в основном, до степени остеопении и, в меньшей частоте случаев, до степени остеопороза. В части работ было показано, что степень потери костной массы зависит от суммарной дозы ГКС в течении жизни. По данным ФГБУ ЭНЦ было показано, что развитие остеопенического

синдрома не зависело от степени компенсации заболевания и доз принимаемых ГК препаратов, поэтому рентгеноденситометрию желательнее проводить всем пациентам с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы вне зависимости от степени компенсации при первичном обращении, если ранее она не проводилась, а далее решать вопрос о частоте мониторинга костной плотности в зависимости от полученных результатов (не реже 1 раза в 5-7 лет при отсутствии снижения МПК и чаще при выявлении остеопенического синдрома) [4,73,74, 149,150,151, 152,153].

- **Рекомендуется** проводить инструментальные визуализирующие обследования (УЗИ, МСКТ или МРТ) надпочечников с целью исключения новообразований пациентам с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы, у которых не удается достичь целевых показателей андрогенов на фоне регулярного приема терапевтических доз ГК, а также у пациентов с длительными эпизодами отмены терапии или неудовлетворительной компенсацией заболевания [4,154-157].

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

*Комментарии:* у взрослых пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы по данным КТ достаточно часто выявляются одно- или двусторонние доброкачественные образования надпочечников. Целенаправленный скрининг подобных образований обычно требуется только при наличии длительной декомпенсации, так как они могут достигать значительных размеров. При назначении адекватных доз ГК отмечается уменьшение размеров опухолей, хирургическое лечение обычно не проводится. При удовлетворительной компенсации в проведении скрининга нет необходимости, так как образования небольших размеров не имеют клинического значения [4,154, 155,156, 157].

- **Рекомендуется** проводить УЗИ органов мошонки у мужчин с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы с целью выявления образования яичек из остаточной надпочечниковой ткани TART [42,46,48-52,141,158,159].

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

*Комментарии:* Доброкачественные образования яичек из остаточной надпочечниковой ткани (TART, testicular adrenal rest tumors) встречаются у 21-28% мужчин с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы, при длительной декомпенсации заболевания они могут достигать больших размеров, сдавливать ткань яичек и приводить к гипогонадизму и бесплодию. В клинической практике возможна ошибочная постановка диагноза рака яичек и проведение необоснованных операций у таких пациентов. В отличие от рака яичек, как правило, TART — это двусторонние образования, имеющие тенденцию к уменьшению на фоне интенсификации ГК терапии. Выявляются TART либо пальпаторно при осмотре, либо на УЗИ. Если на фоне достижения компенсации заболевания, размеры TART не изменяются, рекомендуется проведение криоконсервации спермы. Оценка репродуктивной функции у мужчин необходима в случаях обращения по поводу бесплодия либо при длительной декомпенсации заболевания [42, 46, 48,49,50,51,52,141,158,159].

- **Рекомендуется** женщинам с классическими формами ВДКН проводить УЗИ органов малого таза с целью выявления патологии яичников, при подозрении на OART- MPT органов малого таза. [52,53,160,161,163-165].

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

*Комментарии:* У женщин с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы при любой степени компенсации наблюдаются нарушения менструального цикла - у 64-68% женщин при сольтеряющей и у 55-75% - при вирильной форме. Нередко при обследовании таких женщин выявляются ультразвуковые признаки поликистозных яичников. При ВДКН в патогенезе формирования поликистозных яичников участвуют инсулинорезистентность, ожирение, а также высокая секреция андрогенов. В ряде случаев удается достигнуть нормализации цикла с помощью интенсификации ГК терапии, однако при ее неэффективности или появлении признаков ятрогенного гиперкортицизма к терапии рекомендуется добавить прогестагены и эстрогены (фиксированные комбинации).

В литературе описаны случаи выявления образований в яичниках из остаточной ткани надпочечников (OART, ovarian adrenal rest tumors), аналогичным по строению с TART. Их частота менее 0,1 % среди всех образований яичников. Предполагается, что OART чаще возникает у пациенток с длительной декомпенсацией ВДКН. МРТ малого таза является золотым стандартом для уточнения размеров и локализации объемных образований яичников. В мировой литературе описаны единичные случаи сочетания OART и ВДКН, ранняя их диагностика у части пациенток позволяет проводить органосохраняющие операции, что, безусловно, важно для их качества жизни и сохранения менструальной и детородной функции [52,53,160, 161,163,164,165].

На рисунке 4 представлен схематичный план обследования и динамического наблюдения взрослых пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы в зависимости от степени компенсации. Как видно из указанной схемы, ряд исследований (КТ или МРТ надпочечников, УЗИ яичек) необходимо проводить только при декомпенсации заболевания, в то время как активное выявление метаболических нарушений, оценка минеральной костной плотности, а также репродуктивной функции у женщин необходимы при любой степени компенсации заболевания.

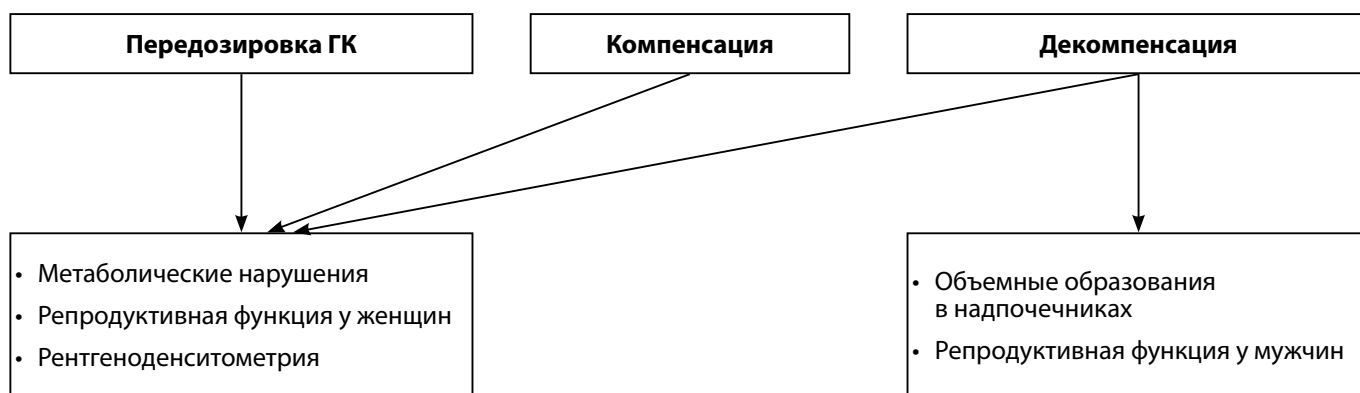


Рисунок 4. Динамическое наблюдение за взрослыми пациентами с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

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

- **Рекомендуется** пациенткам с неклассической формой ВДКН в случае выраженной гиперандрогении при приеме терапии ГК проводить диспансерное наблюдение аналогично пациенткам с классическими формами ВДКН [17,29,81,82,84-86].

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

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

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

У больных с тяжелой гиперандрогенией и выборе в пользу длительной ГК терапии наблюдение должно проводиться аналогично классическим формам ВДКН. Оценка компенсации заболевания проводится клинически (целевые значения лабораторных показателей, таких как 17ОНР, тестостерон и андростендион, до сих пор не разработаны). При появлении клинических признаков ятрогенного гиперкортицизма необходимо проведение дообследования для выявления метаболических нарушений и снижения МПК [17,29,81,82,84,85,86].

### Профилактика и диспансерное наблюдение у взрослых пациентов с дефицитом 11β-гидроксилазы

- Для оценки компенсации заболевания у пациентов с дефицитом 11β-гидроксилазы **рекомендуется** проводить комплексное определение концентрации стероидных гормонов методом tandemной масс-спектрометрии с исследованием уровня 11-дезоксикортикостерона в крови (A09.05.141) [166-169].

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

*Комментарии:* Так же, как и при классических формах дефицита 21-гидроксилазы, наблюдение пациентов с дефицитом 11β-гидроксилазы направлено на подбор адекватной дозы ГК, оценку компенсации и выявление осложнений пожизненной заместительной ГК терапии. Однако в связи с редкой встречаемостью ГФ ВДКН динамическое наблюдение и оценка компенсации представляет сложную задачу. Дело в том, что согласно международным рекомендациям, контроль необходимо проводить по уровню 11-дезоксикортизола, в то время как этот маркер не исследуется в рутинной практике. Поэтому при необходимости коррекции терапии и уточнения степени компенсации рекомендуется направлять таких пациентов в федеральные центры эндокринологического профиля, где возможно проведение комплексного определения концентрации стероидных гормонов методом tandemной масс-спектрометрии.

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

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

Пациентам с ГФ ВДКН, как минимум, ежегодно необходимо проводить обследование у кардиолога, по показаниям проводить ЭКГ, эхокардиографию, суточное мониторирование АД и ЭКГ для своевременной диагностики и коррекции макрососудистых осложнений АГ [166,167,168,169].



## 6. ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

### Показания для плановой госпитализации:

1. проведение хирургического лечения (как правило, пластические операции на наружных половых органах у женщин, реже оперативное лечение TART у мужчин, удаление вторичных новообразований надпочечников);
2. с целью коррекции терапии, комплексного скрининга осложнений, в случае невозможности оказания специализированной эндокринологической медицинской помощи в амбулаторном порядке;

### Показания для экстренной госпитализации:

1. аддисонический криз;

### Показания к выписке пациента из стационара:

1. достижение целевых уровней андрогенов, определение тактики лечения осложнений;
2. стабильное состояние здоровья пациента и его гемодинамических показателей в случае экстренной госпитализации;

## 7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

### БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ ВДКН

#### Наблюдение за беременными с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

- **Рекомендуется** при наступлении беременности продолжить терапию ГК и МК в тех же дозах, что применялись до беременности. Увеличение дозы ГК показано только при развитии признаков надпочечниковой недостаточности. [80,142,170-174].

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

*Комментарии:* Частота беременностей и родов низка у женщин с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы, особенно при сольтеряющей форме, несмотря на проводимое лечение, направленное на восстановление фертильности. Основную роль при этом имеют психосоциальные факторы, плохая компенсация заболевания, а также последствия неадекватно проведенной пластики НПО. В ряде случаев даже при адекватной терапии ВДКН для наступления беременности необходимо использование вспомогательных репродуктивных технологий.

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

Обычно пациентки получают те же дозы глюкокортикоидов, что и до беременности, доза глюко- и минералокортикоидов может быть увеличена на 20-40% во 2 или 3 триместре беременности при развитии ортостатической гипотензии или признаков надпочечниковой недостаточности. Женщины с ВДКН находятся в группе риска по развитию гестационного диабета, поэтому во время беременности необходимо проводить тщательный контроль гликемии и при нормальных показателях (гликемия венозной плазмы менее 5,1 ммоль/л) - тест толерантности к глюкозе на сроке 24-28 недель.

Во время родов рекомендуется вводить гидрокортизон (гидрокортизон сукцинат натрия) парентерально 50 мг внутримышечно или внутривенно, далее при необходимости введение повторяется по 50 мг каждые 4-6 часов, с последующим возвращением на пероральный прием препаратов в течение 1-2 суток. Если женщине проводилась пластика НПО, рекомендуется родоразрешение путем кесарева сечения для уменьшения травматизации в родах [80,142,170,171,172, 173,174].

- При беременности **не рекомендуется** применение ГК препаратов, которые проходят через плаценту, таких как дексаметазон [1,3,80,170, 172].

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

*Комментарии:* Дексаметазон не должен применяться во время беременности так как он не инактивируется ферментом плаценты 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназой и в неизменном виде проходит в кровь плода. Остальные глюкокортикоиды допустимы к использованию при оценке потенциальной пользы и рисков, в соответствии с требованиями официальных инструкций [1,3,80,170, 172].

#### Наблюдение за беременными с неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы

- **Рекомендуется** пациенткам с нВДКН, получающим ГК, при наступлении беременности продолжить терапию в прежних дозах [1,3,29,85,175, 176].

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



**Комментарии:** пациентки с историей невынашивания, или бесплодия, или при неэффективной коррекции гиперандрогенизма переводятся с КОК на ГК и основным критерием компенсации является восстановление спонтанной овуляции и наступление беременности. Так же, как и при классических формах ВДКН, к применению противопоказан дексаметазон. Необходимо помнить о повышенном риске развития у беременных с неклассическими формами гестационного сахарного диабета и проводить обследование согласно принятым в РФ рекомендациям.

У женщин с нВДКН не рекомендуется применение глюкокортикоидов при беременности, если она наступила без их использования

Родоразрешение проводится по общим акушерским показаниям. В день родов женщинам, у которых в результате теста с тетракозактидом выявлялось неадекватное повышение кортизола (менее 500 нмоль/л), необходимо введение гидрокортизона парентерально. После родов в плановом порядке эндокринологом принимается решение о необходимости дальнейшего лечения пациентки с помощью ГК или возможности постепенной его отмены [1,3,29,85,175,176].

### КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

№	Критерий качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнено исследование уровня андростендиона крови всем пациентам с вирильной и сольтерющей формой ВДКН	3	A
2	Выполнено исследование уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) крови всем пациентам с вирильной и сольтерющей формой ВДКН	3	A
2	Выполнено исследование уровня тестостерона крови всем пациентам с вирильной и сольтерющей формой ВДКН	3	A
3	Выполнено исследование активности ренина плазмы крови при сольтерющей форме ВДКН	3	A
4	Выполнена мультиспиральная компьютерная томография или МРТ надпочечников для определения вторичных объемных образований у пациентов с классическими формами ВДКН, у которых не удается достичь целевых показателей андрогенов, а также при эпизодах длительной декомпенсации в анамнезе у пациентов	4	A
5	Выполнено ультразвуковое исследование органов мошонки мужчин	3	A
6	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза, при подозрении на OART – MPT органов малого таза	3	A
7	Выполнено назначение и/или коррекция дозы глюкокортикоидов при классических формах ВДКН, по показаниями - нВДКН	2	A
8	Выполнено назначение и/или коррекция дозы минералокортикоидов при сольтерющей форме ВДКН	2	A
9	Выполнена денситометрия при первичном обращении, либо при анамнестических данных о периодах передозировки ГКС или перенесенных атравматических переломах	4	B

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Ужегова Ж.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте // *Consilium Medicum*. — 2016. — Т. 22. — №4. — С. 8-19. [Melnichenko GA, Troshina EA, Molashenko NV, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency patients in adulthood. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):8-19. (In Russ.)].
2. Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации — протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т. 60. — №2. — С. 42-50. [Kareva MA, Chugunov IS. Federal clinical practice guidelines on the management of the patients presenting with congenital adrenal hyperplasia. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(2):42-50. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460242-50>
3. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4043-4088. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01865>
4. Сазонова А.И. Соматический статус и метаболические нарушения у взрослых пациентов с различными формами ВДКН. Дисс. ... канд. мед. наук. — М.; 2013. [Sazonova AI. Somaticheskii status i metabolicheskie narusheniya u vzroslykh patsientov s razlichnymi formami VDKN [dissertation]. Moscow; 2013. (In Russ.)].
5. Карева М.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: эпидемиология, генетическая основа, персонализированный подход к диагностике и лечению, мониторинг соматического и репродуктивного здоровья. Дисс. ... канд. мед. наук. — М.; 2019. [Kareva MA. Vrozhden'naya disfunktsiya kory nadpochechnikov u detei: epidemiologiya, geneticheskaya osnova, personalizirovannyi podkhod k diagnostike i lecheniyu, monitoring somaticheskogo i reproduktivnogo zdorov'ya [dissertation]. Moscow; 2019. (In Russ.)].
6. Эндокринология. Национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Endokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Ed by Dedov II, Mel'nichenko GA. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)].
7. Кунаева О.В., Зернова Л.Ю., Коваленко Т.В., Осипова Е.В. Итоги и перспективы неонатального скрининга врожденной дисфункции коры надпочечников: региональные аспекты // *Лечение и профилактика*. — 2014. — Т. 9. — №1. — С. 10-15. [Kunayeva OV, Zernova LYu, Kovalenko TV, Osipova YeV. The summing up and perspectives of neonatal screening of inherent dysfunction of suprarenal cortex: the regional aspects. *Lechenie i profilaktika*. 2014;9(1):10-15 (In Russ.)].
8. Свинарев М.Ю., Андреева Л.П., Аракович В.В., и др. Неонатальный скрининг на ВДКН в Саратовской области // Сборник тезисов Всерос. конф. педиатров-эндокринологов «Достижения эндокринологии — здоровью детей». — М.; 2011. — С. 19-20. [Svinarev MYu, Andreeva LP, Arakovich VV, et al. Neonatal'nyi skringing na VDKN v Saratovskoi oblasti // Sbornik tezisov Vseros. konf. pediatrov-endokrinologov «Dostizheniya endokrinologii — zdorov'yu detei». Moscow; 2011:19-20(In Russ.)].
9. Храмова Е.Б. Эпидемиология, скрининг, диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников в Западно-Сибирском регионе. Дисс. ... д-ра мед. наук. — Тюмень; 2007. [Khramova EB. Epidemiologiya, skringing, diagnostika vrozhdennoi disfunktsii kory nadpochechnikov v Zapadno-Sibirskom regione [dissertation]. Tyumen'; 2013. (In Russ.)].
10. Gidlöf S, Wedell A, Guthenberg C, et al. Nationwide Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Sweden. *JAMA Pediatr*. 2014;168(6):567-574. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.5321>
11. van der Kamp H, Wit J. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(3):U71-U75. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.151u071>
12. Pang S, Shook MK. Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Pediatr*. 1997;9(4):419-423. doi: <https://doi.org/10.1097/00008480-199708000-00018>
13. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(1):15-30. doi: [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(08\)70017-3](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(08)70017-3)
14. Brosnan PG, Brosnan CA, Kemp SF, et al. Effect of Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153(12):1272-1278. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.153.12.1272>
15. Gidlöf S, Falhammar H, Thilén A, et al. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(1):35-42. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70007-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70007-X)
16. Armengaud J-B, Charkaluk M-L, Trivin C, et al. Precocious Pubarche: Distinguishing Late-Onset Congenital Adrenal Hyperplasia from Premature Adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2835-2840. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0314>
17. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier M-B, et al. Clinical and Molecular Characterization of a Cohort of 161 Unrelated Women with Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency and 330 Family Members. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1570-1578. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1582>
18. Török D, Halász Z, Garami M, et al. Limited Value of Serum Steroid Measurements in Identification of Mild Form of 21-Hydroxylase Deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111(01):27-32. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2003-37497>
19. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, et al. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril*. 1999;72(5):915-925. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00383-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00383-0)
20. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(4):411-417. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00559.x>
21. Wedell A, Thilén A, Ritzén EM, et al. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(5):1145-1152. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.78.5.8175971>
22. Lacey JM, Minutti CZ, Magera MJ, et al. Improved Specificity of Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia by Second-Tier Steroid Profiling Using Tandem Mass Spectrometry. *Clin Chem*. 2004;50(3):621-625. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.027193>
23. Rauh M, Gröschl M, Mascher W, Dörr HG. Automated, fast and sensitive quantification of 17 $\alpha$ -hydroxy-progesterone, androstenedione and testosterone by tandem mass spectrometry with on-line extraction. *Steroids*. 2006;71(6):450-458. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2006.01.015>
24. Janzen N, Peter M, Sander S, et al. Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: Additional Steroid Profile using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2581-2589. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2890>
25. Minutti CZ, Lacey JM, Magera MJ, et al. Steroid Profiling by Tandem Mass Spectrometry Improves the Positive Predictive Value of Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3687-3693. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032235>
26. Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, et al. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: The Mayo Clinic experience (2004–2007). *J Inher Metab Dis*. 2007;30(4):585-592. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0691-y>

27. Schwarz E, Liu A, Randall H, et al. Use of Steroid Profiling by UPLC-MS/MS as a Second Tier Test in Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: The Utah Experience. *Pediatr Res*. 2009;66(2):230-235. doi: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181aa3777>
28. Seo JY, Park H-D, Kim JW, et al. Steroid profiling for congenital adrenal hyperplasia by tandem mass spectrometry as a second-tier test reduces follow-up burdens in a tertiary care hospital: A retrospective and prospective evaluation. *J Perinat Med*. 2014;42(1):121-127. doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2013-0154>
29. New MI. Nonclassical 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4205-4214. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1645>
30. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005;365(9477):2125-2136. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66736-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66736-0)
31. Abdu TAM, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. Comparison of the Low Dose Short Synacthen Test (1 µg), the Conventional Dose Short Synacthen Test (250 µg), and the Insulin Tolerance Test for Assessment of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Patients with Pituitary Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):838-843. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.3.5535>
32. Silveira E, Elnecave R, dos Santos E, et al. Molecular analysis of CYP21A2 can optimize the follow-up of positive results in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Clin Genet*. 2009;76(6):503-510. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01274.x>
33. Blanché H, Vexiau P, Clauin S, et al. Exhaustive screening of the 21-hydroxylase gene in a population of hyperandrogenic women. *Hum Genet*. 1997;101(1):56-60. doi: <https://doi.org/10.1007/s004390050586>
34. Deneuve C, Tardy V, Dib A, et al. Phenotype-Genotype Correlation in 56 Women with Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):207-213. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7131>
35. Yang Y. Reverse dot-blot hybridization as an improved tool for the molecular diagnosis of point mutations in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *Mol Diagn*. 2001;6(3):193-199. doi: <https://doi.org/10.1054/modi.2001.26587>
36. Fitness J. Genotyping of CYP21, Linked Chromosome 6p Markers, and a Sex-Specific Gene in Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):960-966. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.84.3.960>
37. Németh S, Riedl S, Kriegshäuser G, et al. Reverse-hybridization assay for rapid detection of common CYP21A2 mutations in dried blood spots from newborns with elevated 17-OH progesterone. *Clin Chim Acta*. 2012;414:211-214. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.09.013>
38. Costa-Barbosa FA, Carvalho VM, Nakamura OH, et al. Zona fasciculata 21-hydroxysteroids and precursor-to-product ratios in 21-hydroxylase deficiency: Further characterization of classic and non-classic patients and heterozygote carriers. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(8):587-592. doi: <https://doi.org/10.3275/7273>
39. Balsamo A, Cacciari E, Baldazzi L, et al. CYP21 analysis and phenotype/genotype relationship in the screened population of the Italian Emilia-Romagna region. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53(1):117-125. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.01048.x>
40. Wedell A, Ritzen EM, Haglund-Stengler B, Luthman H. Steroid 21-hydroxylase deficiency: three additional mutated alleles and establishment of phenotype-genotype relationships of common mutations. *Proc Natl Acad Sci*. 1992;89(15):7232-7236. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.89.15.7232>
41. Claahsen-van der Grinten HL, Dehzad F, Kamphuis-van Ulzen K, de Korte CL. Increased prevalence of testicular adrenal rest tumours during adolescence in congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(4):238-244. doi: <https://doi.org/10.1159/000365570>
42. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Takahashi S, et al. Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary-gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in eight patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):612-615. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1311>
43. Auchus RJ, Arlt W. Approach to the Patient: The Adult With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):2645-2655. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1440>
44. Reisch N, Rottenkolber M, Greifenstein A, et al. Testicular Adrenal Rest Tumors Develop Independently of Long-Term Disease Control: A Longitudinal Analysis of 50 Adult Men With Congenital Adrenal Hyperplasia due to Classic 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):E1820-E1826. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3181>
45. Falhammar H, Nyström HF, Ekström U, et al. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(3):441-449. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0828>
46. Reisch N, Flade L, Scherr M, et al. High Prevalence of Reduced Fecundity in Men with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1665-1670. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1414>
47. Stikkelbroeck NMML, Otten BJ, Pasic A, et al. High Prevalence of Testicular Adrenal Rest Tumors, Impaired Spermatogenesis, and Leydig Cell Failure in Adolescent and Adult Males with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5721-5728. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.12.8090>
48. Martinez-Aguayo A, Rocha A, Rojas N, et al. Testicular Adrenal Rest Tumors and Leydig and Sertoli Cell Function in Boys with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4583-4589. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0383>
49. Stikkelbroeck NMML, Hermus ARMM, Suliman HM, et al. Asymptomatic Testicular Adrenal Rest Tumours in Adolescent and Adult Males with Congenital Adrenal Hyperplasia: Basal and Follow-up Investigation After 2.6 Years. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(4):645-653. doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2004.17.4.645>
50. Bouvattier C, Esterle L, Renoult-Pierre P, et al. Clinical Outcome, Hormonal Status, Gonadotrope Axis, and Testicular Function in 219 Adult Men Born With Classic 21-Hydroxylase Deficiency: A French National Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2303-2313. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4124>
51. Cabrera MS. Long Term Outcome in Adult Males with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):3070-3078. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.86.7.3070>
52. Jääskeläinen J, Voutilainen R. Long-term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life. *Acta Paediatr*. 2000;89(2):183-187. doi: <https://doi.org/10.1080/080352500750028807>
53. Chen H, Huang L, Zhong Z, et al. Ovarian Adrenal Rest Tumors Undetected by Imaging Studies and Identified at Surgery in Three Females with Congenital Adrenal Hyperplasia Unresponsive to Increased Hormone Therapy Dosage. *Endocr Pathol*. 2017;28(2):146-151. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-016-9461-4>
54. Zaarour M, Atallah D, Trak-Smayra V, Halaby G. Bilateral Ovary Adrenal Rest Tumor in a Congenital Adrenal Hyperplasia Following Adrenalectomy. *Endocr Pract*. 2014;20(4):e69-e74. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13092.CR>
55. Tiosano D, Vlodaysky E, Filmar S, et al. Ovarian Adrenal Rest Tumor in a Congenital Adrenal Hyperplasia Patient with Adrenocorticotropic Hypersecretion following Adrenalectomy. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(3):223-228. doi: <https://doi.org/10.1159/000295722>
56. Pina C, Khattab A, Katzman P, et al. Ovarian carcinoma in a 14-year-old with classical salt-wasting congenital adrenal hyperplasia and bilateral adrenalectomy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(5-6):663-667. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0299>
57. Mellis AM, Palmer BW, Wisniewski AB, Slobodov G. Ovarian adrenal rest tumour in a patient with chronically untreated congenital adrenal hyperplasia (CAH). *BJUI*. July 2011. doi: <https://doi.org/10.1002/BJUlw-2011-041-web>
58. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(4):273-285. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490273>
59. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally Discovered Adrenal Masses\*. *Endocr Rev*. 1995;16(4):460-484. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-16-4-460>
60. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74(3):685-689. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.74.3.1311000>
61. Barzon L, Maffei P, Sonino N, et al. The role of 21-hydroxylase in the pathogenesis of adrenal masses: Review of the literature and focus on our own experience. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(7):615-623. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346358>
62. Varan A, Unal S, Ruacan S, Videlinlan S. Adrenocortical carcinoma associated with adrenogenital syndrome in a child. *Med Pediatr Oncol*. 2000;35(1):88-90. doi: [https://doi.org/10.1002/1096-911X\(200007\)35:1<88::AID-MPO18>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1096-911X(200007)35:1<88::AID-MPO18>3.0.CO;2-I)
63. Nermoen I, Rørvik J, Holmedal SH, et al. High frequency of adrenal myelolipomas and testicular adrenal rest tumours in adult Norwegian patients with classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(6):753-759. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04151.x>

64. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, et al. Adult Height in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4161-4172. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2616>
65. Frisch H, Battelino T, Schober E, et al. Salt Wasting in Simple Virilizing Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14(9):1649-1655. doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2001.14.9.1649>
66. Punthakee Z, Legault L, Polychronakos C. Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency. *J Pediatr.* 2003;143(3):402-405. doi: [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00294-4](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00294-4)
67. Rivkees SA, Crawford JD. Dexamethasone Treatment of Virilizing Congenital Adrenal Hyperplasia: The Ability to Achieve Normal Growth. *Pediatrics.* 2000;106(4):767-773. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.106.4.767>
68. Sarafoglou K, Gonzalez-Bolanos MT, Zimmerman CL, et al. Comparison of cortisol exposures and pharmacodynamic adrenal steroid responses to hydrocortisone suspension vs. commercial tablets. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(4):452-457. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.424>
69. German A, Suraiya S, Tenenbaum-Rakover Y, et al. Control of Childhood Congenital Adrenal Hyperplasia and Sleep Activity and Quality with Morning or Evening Glucocorticoid Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4707-4710. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0519>
70. Bonfig W, Dalla Pozza SB, Schmidt H, et al. Hydrocortisone Dosing during Puberty in Patients with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia: An Evidence-Based Recommendation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3882-3888. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0942>
71. Grigorescu-Sido A, Bettendorf M, Schulze E, et al. Growth Analysis in Patients with 21-Hydroxylase Deficiency Influence of Glucocorticoid Dosage, Age at Diagnosis, Phenotype and Genotype on Growth and Height Outcome. *Horm Res Paediatr.* 2003;60(2):84-90. doi: <https://doi.org/10.1159/000071876>
72. Van der Kamp HJ. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Arch Dis Child.* 2002;87(2):139-144. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.87.2.139>
73. Arlt W, Willis DS, Wild SH, et al. Health Status of Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Cohort Study of 203 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):5110-5121. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0917>
74. Finkielstain GP, Kim MS, Sinaï N, et al. Clinical Characteristics of a Cohort of 244 Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4429-4438. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2102>
75. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1105-1120. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2437>
76. El-Maouche D, Hargreaves CJ, Sinaï N, et al. Longitudinal Assessment of Illnesses, Stress Dosing, and Illness Sequelae in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2336-2345. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00208>
77. Taylor LK, Auchus RJ, Baskin LS, Miller WL. Cortisol response to operative stress with anesthesia in healthy children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3687-3693. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2148>
78. Reisch N, Willige M, Kohn D, et al. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(1):35-42. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0161>
79. Weise M, Drinkard B, Mehlinger SL, et al. Stress Dose of Hydrocortisone Is Not Beneficial in Patients with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Undergoing Short-Term, High-Intensity Exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3679-3684. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032051>
80. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364-389. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>
81. Falhammar H, Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine.* 2015;50(1):32-50. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0656-0>
82. Trapp CM, Oberfield SE. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCAH): An update. *Steroids.* 2012;77(4):342-346. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.12.009>
83. Spritzer P, Billaud L, Thalabard J-C, et al. Cyproterone Acetate Versus Hydrocortisone Treatment in Late-Onset Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(3):642-646. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-70-3-642>
84. Matthews D, Cheetham T. What is the best approach to the teenage patient presenting with nonclassical Congenital adrenal hyperplasia: should we always treat with glucocorticoids? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(3):338-341. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12065>
85. Moran C, Azziz R, Weintrob N, et al. Reproductive Outcome of Women with 21-Hydroxylase-Deficient Nonclassic Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3451-3456. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0062>
86. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier M-B, et al. Fertility in Women with Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1182-1190. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1383>
87. Nandagopal R, Sinaï N, Avila NA, et al. Phenotypic profiling of parents with cryptic nonclassic congenital adrenal hyperplasia: findings in 145 unrelated families. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(6):977-984. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0019>
88. Stoupa A, Gonzalez-Briceno L, Pinto G, et al. Inadequate cortisol response to the tetracosactide (Synacthen®) test in non-classic congenital adrenal hyperplasia: an exception to the rule? *Horm Res Paediatr.* 2015;83(4):262-267. doi: <https://doi.org/10.1159/000369901>
89. Соболева ЕЛ., Осиновская Н.С., Ткаченко Н.Н., и др. Восстановление фертильности у больных с неклассической формой врожденной гиперплазии коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы // Проблемы эндокринологии. — 2018. — Т. 64. — №2. — С. 79-84. [Soboleva EL, Osinovskaya NS, Tkachenko NN, et al. Fertility recovery in patients with non-classical congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(2):79-84. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl8723>
90. Nimkarn S, New MI. Steroid 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(3):96-99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.01.002>
91. Bulsari K, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency. *Endocrine.* 2017;55(1):19-36. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1189-x>
92. Migeon CJ. Over 50 Years of Progress in the Treatment of the Hypertensive Form of Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 11-Beta-Hydroxylase Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2007;68(6):298-299. doi: <https://doi.org/10.1159/000107652>
93. Lesma A, Boccardi A, Corti S, et al. Sexual Function in Adult Life Following Passerini-Glazel Feminizing Genitoplasty in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Urol.* 2014;191(1):206-211. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.07.097>
94. Houben C, Tsui S, Mou J, et al. Reconstructive surgery for females with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a review from the Prince of Wales Hospital. *Hong Kong Med J.* 2014;20(6):481-485. doi: <https://doi.org/10.12809/hkmj142227>
95. Yankovic F, Cherian A, Steven L, et al. Current practice in feminizing surgery for congenital adrenal hyperplasia; A specialist survey. *J Pediatr Urol.* 2013;9(6):1103-1107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.03.013>
96. van der Zwan YG, Janssen EHCC, Callens N, et al. Severity of Virilization Is Associated with Cosmetic Appearance and Sexual Function in Women with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Cross-Sectional Study. *J Sex Med.* 2013;10(3):866-875. doi: <https://doi.org/10.1111/jsm.12028>
97. Binet A, Lardy H, Geslin D, et al. Should we question early feminizing genitoplasty for patients with congenital adrenal hyperplasia and XX karyotype? *J Pediatr Surg.* 2016;51(3):465-468. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.10.004>
98. Pippi Salle JL, Lorenzo AJ, Jesus LE, et al. Surgical Treatment of High Urogenital Sinuses Using the Anterior Sagittal Transrectal Approach: A Useful Strategy to Optimize Exposure and Outcomes. *J Urol.* 2012;187(3):1024-1031. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.10.162>
99. Van Wyk JJ, Ritzen EM. The Role of Bilateral Adrenalectomy in the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):2993-2998. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-022026>
100. Ogilvie CM, Rumsby G, Kurzwinski T, Conway GS. Outcome of bilateral adrenalectomy in congenital adrenal hyperplasia: one unit's experience. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(3):405-408. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02096>
101. Tiosano D, Vlodavsky E, Filmar S, et al. Ovarian Adrenal Rest Tumor in a Congenital Adrenal Hyperplasia Patient with Adrenocorticotropin Hypersecretion following Adrenalectomy. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(3):223-228. doi: <https://doi.org/10.1159/000295722>



102. Crocker MK, Barak S, Millo CM, et al. Use of PET/CT with Cosyntropin Stimulation to Identify and Localize Adrenal Rest Tissue following Adrenalectomy in a Woman with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):E2084-E2089. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2298>
103. Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa J-M, et al. New Management Strategy of Pregnancies at Risk of Congenital Adrenal Hyperplasia Using Fetal Sex Determination in Maternal Serum: French Cohort of 258 Cases (2002–2011). *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1180-1188. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2895>
104. Ammini A, Eunice M. Prenatal treatment of mothers with fetuses at risk for congenital adrenal hyperplasia: How relevant is it to Indian context? *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(3):373. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.111596>
105. New MI, Tong YK, Yuen T, et al. Noninvasive Prenatal Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia Using Cell-Free Fetal DNA in Maternal Plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):E1022-E1030. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1118>
106. Fernández-Balsells MM, Muthusamy K, Smushkin G, et al. Prenatal Dexamethasone Use For The Prevention Of Virilization In Pregnancies At Risk For Classical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21 hydroxylase (CYP21A2) deficiency: A Systematic Review And Meta-Analyses. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(4):436-444. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03826.x>
107. Miller WL, Witchel SF. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: risks outweigh benefits. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(5):354-359. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.885>
108. Rijk Y, Van Alfen-Van Der Velden J, Claahsen-Van Der Grinten HL. Prenatal treatment with dexamethasone in suspected congenital adrenal hyperplasia and orofacial cleft: A case report and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017;372(9656):2143-2151. doi: <https://doi.org/10.17458/per.vol15.2017.rvc.prenataltreatment>
109. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9656):2143-2151. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61929-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61929-7)
110. Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T, et al. Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems? *Eur J Endocrinol.* 2008;159(3):309-316. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0280>
111. Hirvikoski T, Nordenström A, Wedell A, et al. Prenatal Dexamethasone Treatment of Children at Risk for Congenital Adrenal Hyperplasia: The Swedish Experience and Standpoint. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1881-1883. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1222>
112. Dörr H, Binder G, Reisch N, et al. Experts' Opinion on the Prenatal Therapy of Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) Due to 21-Hydroxylase Deficiency – Guideline of DGKED in cooperation with DGGG (S1-Level, AWMF Registry No. 174/013, July 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(12):1232-1238. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0041-109717>
113. Simpson JL, Rechitsky S. Preimplantation diagnosis and other modern methods for prenatal diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165:124-130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.03.022>
114. Meyer-Bahlburg HFL. *Psychoendocrinology of congenital adrenal hyperplasia.* In: *New MI.* Ed by Lekarev O, Parsa A, Yuen et al. Genetic Steroid Disorders. San Diego, CA: Academic Press; 2014. P. 285-300.
115. Al-Maghribi H. Congenital adrenal hyperplasia: problems with developmental anomalies of the external genitalia and sex assignment. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2007;18(3):405-413.
116. Chowdhury TK, Laila K, Hutson JM, Banu T. Male gender identity in children with 46,XX DSD with congenital adrenal hyperplasia after delayed presentation in mid-childhood. *J Pediatr Surg.* 2015;50(12):2060-2062. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.08.023>
117. Meyer-Bahlburg HFL. Gender Monitoring and Gender Reassignment of Children and Adolescents with a Somatic Disorder of Sex Development. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2011;20(4):639-649. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chc.2011.07.002>
118. Lee PA, Houk CP, Husmann DA. Should Male Gender Assignment be Considered in the Markedly Virilized Patient With 46,XX and Congenital Adrenal Hyperplasia? *J Urol.* 2010;184(4S):1786-1792. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.03.116>
119. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, et al. Gender Development in Women with Congenital Adrenal Hyperplasia as a Function of Disorder Severity. *Arch Sex Behav.* 2006;35(6):667-684. doi: <https://doi.org/10.1007/s10508-006-9068-9>
120. Hines M, Constantinescu M, Spencer D. Early androgen exposure and human gender development. *Biol Sex Differ.* 2015;6(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/s13293-015-0022-1>
121. Meyer-Bahlburg HFL, Baratz Dalke K, Berenbaum SA, et al. Gender Assignment, Reassignment and Outcome in Disorders of Sex Development: Update of the 2005 Consensus Conference. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(2):112-118. doi: <https://doi.org/10.1159/000442386>
122. Hines M, Pasterski V, Spencer D, et al. Prenatal androgen exposure alters girls' responses to information indicating gender-appropriate behaviour. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2016. doi: <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0125>
123. Endendijk JJ, Beltz AM, McHale SM, et al. Linking Prenatal Androgens to Gender-Related Attitudes, Identity, and Activities: Evidence From Girls With Congenital Adrenal Hyperplasia. *Arch Sex Behav.* 2016;45(7):1807-1815. doi: <https://doi.org/10.1007/s10508-016-0693-7>
124. Pasterski V, Zucker KJ, Hindmarsh PC, et al. Increased Cross-Gender Identification Independent of Gender Role Behavior in Girls with Congenital Adrenal Hyperplasia: Results from a Standardized Assessment of 4- to 11-Year-Old Children. *Arch Sex Behav.* 2015;44(5):1363-1375. doi: <https://doi.org/10.1007/s10508-014-0385-0>
125. Dessens AB, Slijper FME, Drop SLS. Gender Dysphoria and Gender Change in Chromosomal Females with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Arch Sex Behav.* 2005;34(4):389-397. doi: <https://doi.org/10.1007/s10508-005-4338-5>
126. Meyer-Bahlburg HFL. Gender Assignment and Reassignment in Intersexuality: Controversies, Data, and Guidelines for Research. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2002;511:199-223. doi: [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0621-8\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0621-8_12)
127. Liao L-M, Wood D, Creighton SM. Parental choice on normalising cosmetic genital surgery. *BMJ.* September 2015;351:5124. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h5124>
128. Tamar-Mattis A. Patient advocate responds to DSD surgery debate. *J Pediatr Urol.* 2014;10(4):788-789. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.03.019>
129. Sytsma SE. *Ethics and Intersex.* Dordrecht, Netherlands: Springer Netherlands; 2006.
130. Feder EK, Dreger A. Still ignoring human rights in intersex care. *J Pediatr Urol.* 2016;12(6):436-437. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.05.017>
131. Dreger AD. *Intersex and human rights: the long view.* In: Sytsma SE, editor. *Ethics and Intersex.* Dordrecht, Netherlands: Springer; 2006. P. 73-86.
132. Diamond M, Beh HG. *The right to be wrong: sex and gender decisions.* In: Sytsma SE, editor. *Ethics and Intersex.* Dordrecht, Netherlands: Springer; 2006. P. 103-114.
133. Creighton SM. *Adult outcomes of feminizing surgery.* In: Sytsma SE, editor. *Ethics and Intersex.* Dordrecht, Netherlands: Springer; 2006. P. 207-214.
134. Diamond M, Sigmundson HK. Management of Intersexuality: Guidelines for Dealing With Persons With Ambiguous Genitalia. *J Urol.* 1998;159(4):1407-1407. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)63644-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)63644-9)
135. Wisniewski AB, Migeon CJ, Malouf MA, Gearhart JP. Psychosexual outcome in women affected by congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Urol.* 2004;171(6P1):2497-2501. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000125269.91938.f7>
136. Fagerholm R, Santtila P, Miettinen PJ, et al. Sexual Function and Attitudes Toward Surgery After Feminizing Genitoplasty. *J Urol.* 2011;185(5):1900-1904. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.099>
137. Zhang H, Pan J, Ji H, et al. Long-Term Evaluation of Patients Undergoing Genitoplasty due to Disorders of Sex Development: Results from a 14-Year Follow-Up. *Sci World J.* 2013;2013:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/298015>
138. Dayner JE, Lee PA, Houk CP. Medical treatment of intersex: parental perspectives. *J Urol.* 2004;172(4P2):1762-1765. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000138519.12573.3a>
139. Lundberg T, Lindström A, Roen K, Hegarty P. From knowing nothing to knowing what, how and now: parents' experiences of caring for their children with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Psychol.* 2017;42(5):520-529. doi: <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsw001>
140. Reisch N, Hahner S, Bleicken B, et al. Quality of life is less impaired in adults with congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency than in patients with primary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(2):166-173. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03920.x>
141. King TFJ, Lee MC, Williamson EEJ, Conway GS. Experience in optimizing fertility outcomes in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(6):830-836. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13001>

142. Casteràs A, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(6):833-837. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03563.x>.
143. Debono M, Mallappa A, Gounden V, et al. Hormonal circadian rhythms in patients with congenital adrenal hyperplasia: identifying optimal monitoring times and novel disease biomarkers. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(6):727-737. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0064>
144. Tamhane S, Rodriguez-Gutierrez R, Iqbal AM, et al. Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4097-4103. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-01862>
145. Völkl TMK, Simm D, Körner A, et al. Does an altered leptin axis play a role in obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency? *Eur J Endocrinol*. 2009;160(2):239-247. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0770>
146. Volkl TMK. Obesity Among Children and Adolescents With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Pediatrics*. 2006;117(1):e98-e105. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1005>
147. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CGD. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. *Arch Dis Child*. 1998;78(3):261-263. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.78.3.261>
148. Сазонова А.И., Трошина Е.А., Молашенко Н.В. Метаболические нарушения у взрослых пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников Проблемы эндокринологии. 2012. Т58. №5. С. 3-9.
149. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, et al. Fractures and Bone Mineral Density in Adult Women with 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4643-4649. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0744>
150. Ceccato F, Barbot M, Albiger N, et al. Long-term glucocorticoid effect on bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):101-106. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0104>
151. Chakhtoura Z, Bachelot A, Samara-Boustani D, et al. Impact of total cumulative glucocorticoid dose on bone mineral density in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(6):879-887. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0887>
152. Bachelot A, Chakhtoura Z, Samara-Boustani D, et al. Bone Health Should Be an Important Concern in the Care of Patients Affected by 21 Hydroxylase Deficiency. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2010/326275>
153. Сазонова А.И., Молашенко Н.В., Трошина Е.А. Влияние глюкокортикоидной терапии врожденной дисфункции коры надпочечников у взрослых пациентов на снижение минеральной костной плотности. Остеопороз и остеопатии. 2014. Т.16. №4. С 63-67.
154. Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. October 2003;149:273-285. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490273>
155. Varan A, Unal S, Ruacan S, Vidinlanis S. Adrenocortical carcinoma associated with adrenogenital syndrome in a child. *Med Pediatr Oncol*. 2000;35(1):88-90. doi: [https://doi.org/10.1002/1096-911X\(200007\)35:1<88::AID-MPO18>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1096-911X(200007)35:1<88::AID-MPO18>3.0.CO;2-I)
156. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74(3):685-689. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.74.3.1311000>
157. Barzon L, Maffei P, Sonino N, et al. The role of 21-hydroxylase in the pathogenesis of adrenal masses: Review of the literature and focus on our own experience. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(7):615-623. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346358>
158. Falhammar H, Frisén L, Norrby C, et al. Reduced Frequency of Biological and Increased Frequency of Adopted Children in Males With 21-Hydroxylase Deficiency: A Swedish Population-Based National Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):4191-4199. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01139>
159. Kavoussi PK, Summers-Colquhoun RB, Odenwald KC, et al. Sperm retrieval and concomitant tumor resection in azoospermic men with congenital adrenal hyperplasia and bilateral testicular adrenal rest tumors: a case report. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(4):545-548. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0665-9>
160. Сазонова А.И., Молашенко Н.В., Трошина Е.А. Состояние репродуктивной функции и критерии компенсации у взрослых пациентов с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников // *Consilium Medicum*. — 2014. — Т. 16. — №4. — С. 63-67. [Sazonova AI, Molashenko NV, Troshina EA. Sostoyanie reproduktivnoy funktsii i kriterii kompensatsii u vzroslykh patientsov s klassicheskimi formami vrozhdennoy disfunktsii kory nadpochechnikov. *Consilium Medicum*. 2014;16(4):63-67. (In Russ.)].
161. Mellis AM, Palmer BW, Wisniewski AB, Slobodov G. Ovarian adrenal rest tumour in a patient with chronically untreated congenital adrenal hyperplasia (CAH). *BJUI*. July 2011. doi: <https://doi.org/10.1002/BJULw-2011-041-web>
162. Chew KT, Abu MA, Arifuddin Y, et al. Ectopic adrenal tissue associated with borderline mucinous cystadenoma of ovary: a case report with review of the literature. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2017;32(3). doi: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0021>
163. Tiosano D, Vlodavsky E, Filmar S, et al. Ovarian Adrenal Rest Tumor in a Congenital Adrenal Hyperplasia Patient with Adrenocorticotropin Hypersecretion following Adrenalectomy. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(3):223-228. doi: <https://doi.org/10.1159/000295722>
164. Stikkelbroeck NML, Hermus AMM, Schouten D, et al. Prevalence of ovarian adrenal rest tumours and polycystic ovaries in females with congenital adrenal hyperplasia: results of ultrasonography and MR imaging. *Eur Radiol*. 2004;14(10). doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-004-2329-x>
165. Zaarour M, Atallah D, Trak-Smayra V, Halaby G. Bilateral Ovary Adrenal Rest Tumor in a Congenital Adrenal Hyperplasia Following Adrenalectomy. *Endocr Pract*. 2014;20(4):e69-e74. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13092.CR>
166. Bulsari K, Falhammar H. 11 $\beta$ -Hydroxylase Deficiency. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Vol 55. Elsevier; 2019:421-430. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810238-3.65823-3>
167. Bulsari K, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency. *Endocrine*. 2017;55(1):19-36. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1189-x>
168. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2009;27(9):1719-1742. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832f4f6b>
169. Zacharieva S, Robeva R, Andonova S, et al. Long-term follow-up of a female patient with non-classical 11  $\beta$  -hydroxylase deficiency and two novel mutations in CYP11B1. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(1):23-27. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1482870>
170. Lo JC, Schwitzgebel VM, Tyrrell JB, et al. Normal Female Infants Born of Mothers with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):930-936. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.3.5565>
171. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod*. 2008;23(7):1607-1613. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/den118>
172. Дедов И.И., Краснополяский В.И., Сухих Г.Т. от имени рабочей группы. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // *Сахарный диабет*. — 2012. — №4. — С. 4-10. [Dedov II, Krasnopol'skiy VI, Sukhikh GT — on behalf of the research group. Russian National Consensus Statement on gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care. *Diabetes mellitus*. 2012;(4):4-10 (In Russ.)].
173. Moyer VA. Screening for Gestational Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):414-420. doi: <https://doi.org/10.7326/M13-2905>
174. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, et al. Metabolic Profile and Body Composition in Adult Women with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):110-116. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1350>
175. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier M-B, et al. Fertility in Women with Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1182-1190. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1383>
176. Eyal O, Ayalon-Dangur I, Segev-Becker A, et al. Pregnancy in women with nonclassic congenital adrenal hyperplasia: Time to conceive and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(5):552-556. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13429>
177. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update*. 2017;23(5):580-599. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx014>
178. Flint JL, Jacobson JD. Adrenal Hypoaplasia Congenita Presenting as Congenital Adrenal Hyperplasia. *Case Rep Endocrinol*. 2013;2013:1-4. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/393584>



## ПРИЛОЖЕНИЕ А1.

## СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

\***Молашенко Наталья Валерьевна**, к.м.н. [**Natalya V. Molashenko**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д.11 [address: 11 Dmitriya Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-1210>; eLibrary SPIN: 5679-2808; e-mail: molashenko@mail.ru

**Мокрышева Наталья Георгиевна**, д.м.н. [**Natalia G. Mokrysheva**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>;  
eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, д.м.н., профессор [**Galina A. Melnichenko**, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

**Адамян Лейла Владимировна**, д.м.н., профессор [**Leila V. Adamyan**, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3253-4512>; eLibrary SPIN: 9836-2713; e-mail: adamyanleila@gmail.com

**Трошина Екатерина Анатольевна**, д.м.н., профессор [**Ekaterina A. Troshina**, MD, PhD, professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

**Сазонова Анна Игоревна**, к.м.н. [**Anna I. Sazonova**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9388-978X>;  
eLibrary SPIN: 4977-6460; e-mail: anyta\_sazonova@mail.ru

**Уварова Елена Витальевна**, д.м.н., профессор [**Elena V. Uvarova**, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>; eLibrary SPIN: 9534-6570; e-mail: elena-uvarova@yandex.ru

**Есаян Роза Михайловна**, к.м.н. [Roza M. Esayan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-113X>;  
SPIN-код: 5888-8360; e-mail: rozaes@mail.ru.

**Андреева Елена Николаевна**, д.м.н., профессор [**Elena N. Andreeva**, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>, eLibrary SPIN: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

**Ужегова Жанна Александровна** [**Zhanna A. Uzhegova**, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-3132>; eLibrary  
SPIN: 6390-9586; e-mail: joanna4@yandex.ru

**Карева Мария Андреевна**, д.м.н. [**Maria A. Kareva**, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1320-6561>;  
eLibrary SPIN: 5089-0310; e-mail: i\_marusya@mail.ru

**Калинченко Наталья Юрьевна**, к.м.н. [**Nataliya Yu. Kalinchenko**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>;  
eLibrary SPIN: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

**Шифман Борис Михайлович**, аспирант [**Boris M. Shifman**, MD, postgraduate student];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1848-8978>; eLibrary SPIN: 5898-2088; e-mail: boris-11@mail.ru

**Фадеев Валентин Викторович**, д.м.н., профессор [**Valentin V. Fadeev**, MD, PhD, professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

**Бирюкова Елена Валерьевна**, д.м.н., профессор [**Elena V. Biryukova**, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>; eLibrary SPIN: 3700-9150; e-mail: lena@obsudim.ru

**Анциферов Михаил Борисович**, д.м.н., профессор [**Mikhail B. Antsiferov**, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN-код: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru

**Суплотова Людмила Александровна**, д.м.н., профессор [**Liudmila A. Suplotova**, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: suplotovala@mail.ru

**Киселева Татьяна Петровна**, д. м. н., профессор [**Tatiana P. Kiseleva**, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0425-6567>; eLibrary SPIN: 3072-5384; e-mail: kistapet@mail.ru

**Мария Игоревна Ярмолинская**, д.м.н., профессор [**Maria I. Yarmolinskaya**, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>; eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

**Сутурина Лариса Викторовна**, профессор, д.м.н. [**Larisa V. Suturina**, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803X>; eLibrary SPIN: 9419-0244; e-mail: lsuturina@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А2.

### МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

#### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

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

В основу клинических рекомендаций положены систематические обзоры, мета-анализы и оригинальные статьи, а также научные работы по данной проблематике в Российской Федерации и других странах.

#### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

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

Таблица П1 Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств (УДД)

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо 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 П2. Шкала определения уровней убедительности рекомендаций (УУР)

УУР	Расшифровка
A	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

**Таблица ПЗ.** Комбинации УДД и УУР для лечебных, профилактических вмешательств и реабилитационных мероприятий (без учёта важности исходов)

УДД	Критерии определения УУР	Итоговый уур
1=Наиболее достоверные доказательства: систематические обзоры РКИ с применением мета-анализа	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	A
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	B
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными	C
2=отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	A
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	B
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	C
3=Нерандомизированные сравнительные исследования в т.ч. когортные исследования	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	A
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	B
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	C
4=Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев		C
5=Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия (доклинические исследования) или мнение экспертов		C

\*Если оценивается одно КИ, то данное условие не учитывается.

#### Связанные документы:

1. Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «эндокринология» (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. N 899н).
  2. Стандарт специализированной медицинской помощи при врожденных аденогенитальных нарушениях, связанных с дефицитом ферментов (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 658н)
- Порядок обновления клинических рекомендаций** – пересмотр 1 раз в 3 года.

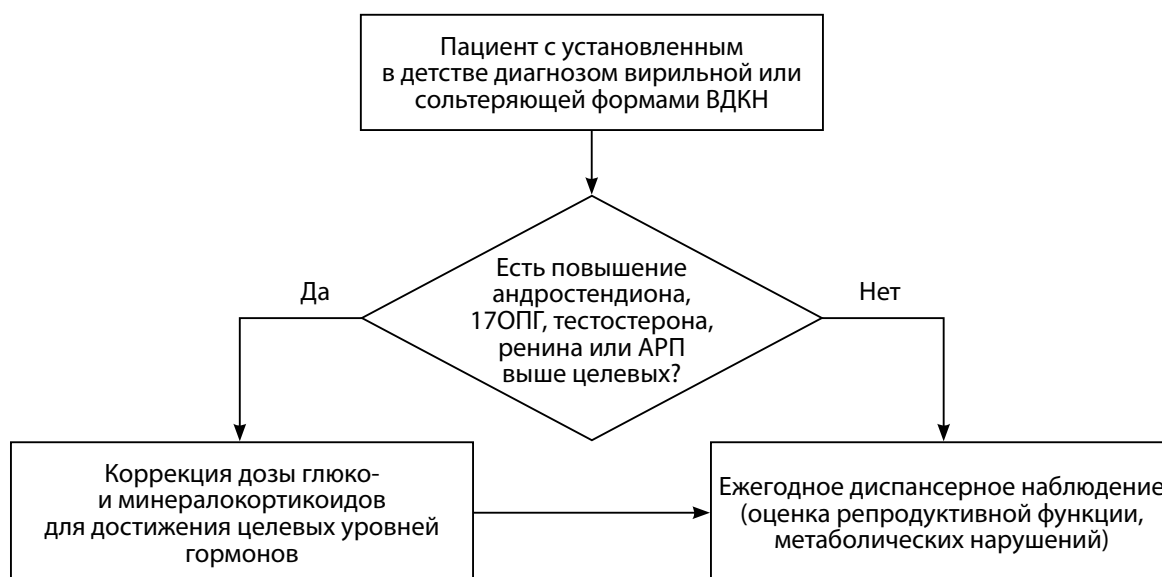
## ПРИЛОЖЕНИЕ Б.

### Алгоритмы ведения пациента

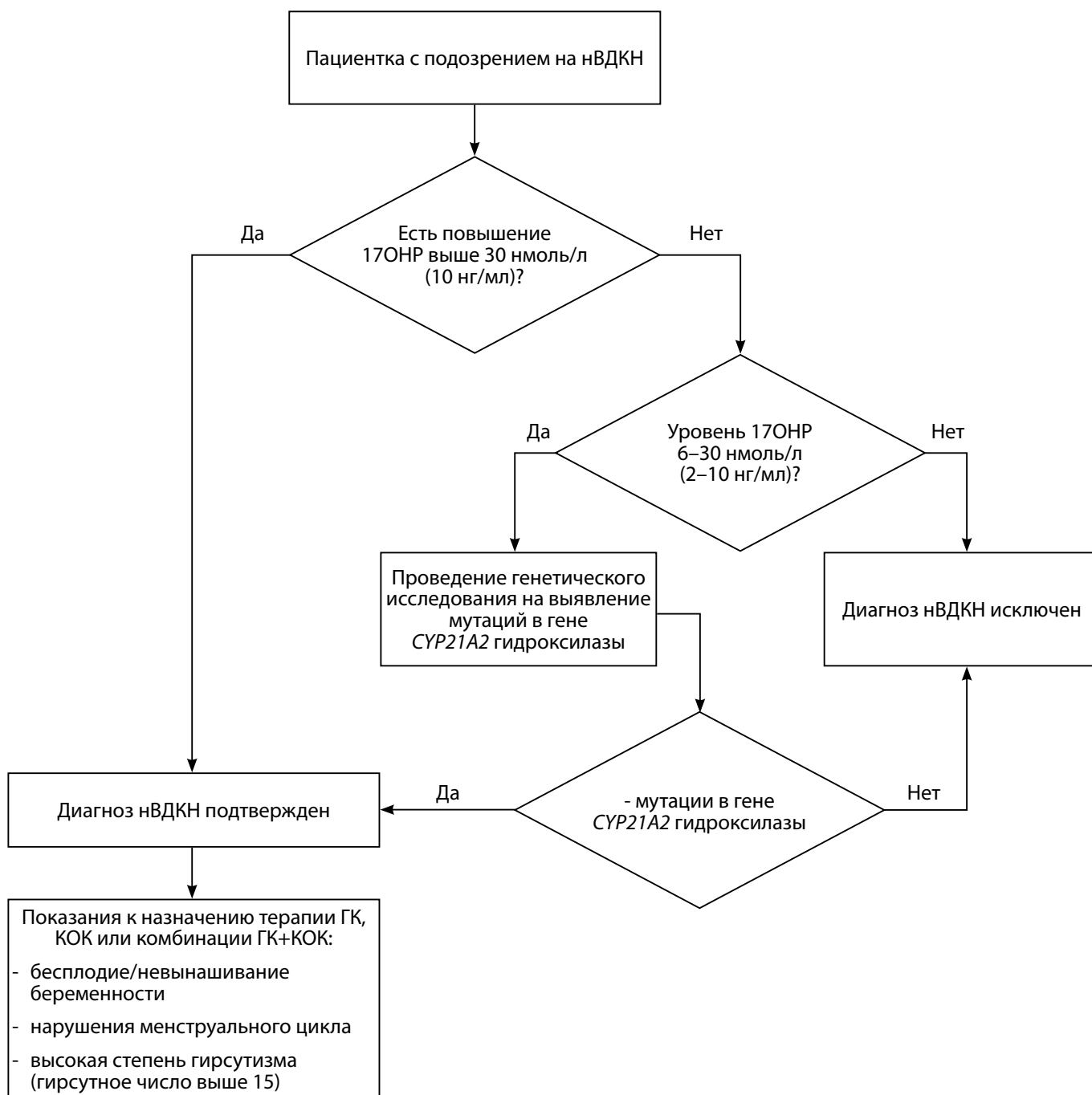
#### I. ОБЩАЯ СХЕМА



#### II. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С КЛАССИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ДЕФИЦИТА 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ



### III. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАССИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ДЕФИЦИТА 21- ГИДРОКСИЛАЗЫ (НВДКН)



## ПРИЛОЖЕНИЕ В.

### ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

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

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

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

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

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

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

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

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

Классическая форма ВДКН диагностируется с рождения, в РФ с 2006 г введен скрининг новорожденных на это заболевание. У новорожденных с сольтеряющей формой заболевания без лечения возникает снижение аппетита, потеря веса, рвота (сольтеряющие кризы). У новорожденных девочек из-за неправильной работы НП и образования большого количества андрогенов изменяются наружные половые органы по мужскому типу, что требует в ряде случаев проведение пластических операций. При вирильной форме не бывает сольтеряющих кризов, у девочек есть признаки нарушений наружных половых органов, у мальчиков в возрасте 2-4 лет возникают признаки быстрого роста и полового созревания. Дети без лечения сначала опережают сверстников в росте, но андрогены способствуют быстрому закрытию зон роста в костях и в конечном итоге, рост пациентов низкий.

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

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

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

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



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

У взрослых пациентов с ВДКН естественно возникают вопросы, связанные с возможностью наследования заболевания их детьми. При слиянии сперматозоида и материнской яйцеклетки формируется геном плода. Каждая клетка плода содержит 23 пары хромосомы, при этом одна хромосома из пары от матери, другая от отца. Болезнь развивается если 2 хромосомы содержат поврежденный ген (2 мутации), если выявлена только 1 мутация (поврежден ген одной хромосомы), то такое состояние называется «здоровый носитель». Теперь рассмотрим ситуацию, когда в супружеской паре один из партнеров болен ВДКН. В случае, если другой партнер здоров, то ребенку передается только 1 ген с мутацией и ребенок будет здоров. Если партнер тоже болен ВДКН или является здоровым носителем, то возможна ситуация рождения ребенка с ВДКН. Т.о. таким супружеским парам необходима консультация генетика и обследование партнера на предмет мутации в гене фермента 21 гидроксилазы.

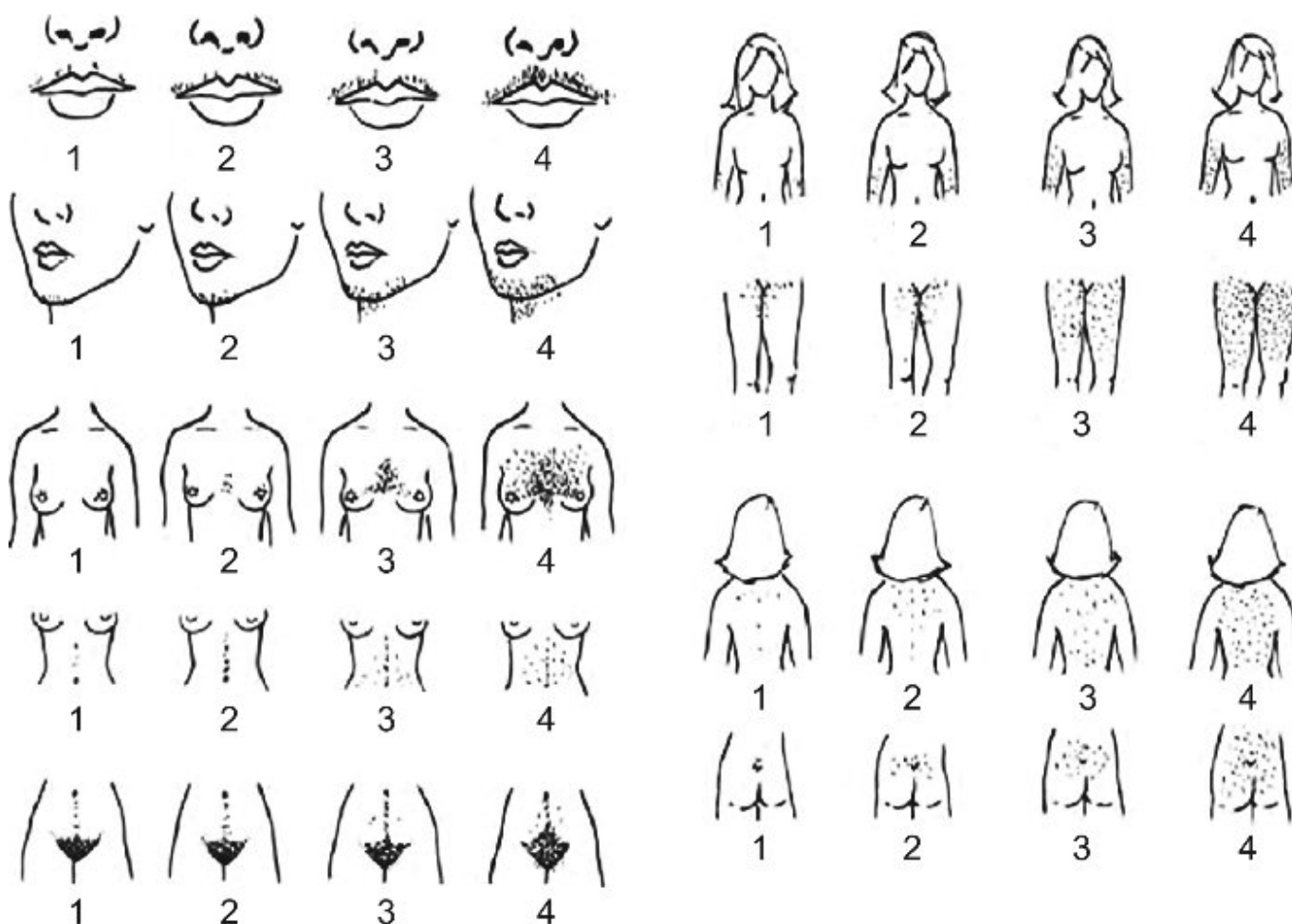
Частая ситуация при ВДКН – это психологические проблемы. Это заболевание, безусловно, является стрессом для членов семьи и взрослых пациентов. Специализированная психологическая помощь во многих странах является неотъемлемой частью работы с пациентами с ВДКН.

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

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г.

### ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

**Г.1. Подсчет гирсутного числа по модифицированной шкале Ферримана-Голлвея**



Шкала подсчета гирсутного числа Ферримана-Голлвея. В каждой из изображенных андроген-зависимых зон степень оволосения оценивается от 0 до 4. Затем цифры суммируются и получается гирсутное число (ГЧ) пациентки. Гирсутизм верифицируется при ГЧ  $\geq 6$

## Г2. Характеристика глюко- и минералокортикоидных препаратов для лечения ВДКН

### ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

**Механизм действия и фармакологические эффекты.** Механизм действия глюкокортикоидов основан на их связывании с внутриклеточными стероидными рецепторами, при этом гормоны регулируют экспрессию широкого спектра генов на транскрипционном и пост транскрипционном уровнях. Глюкокортикоиды играют важную роль в адаптации организма к стрессорным воздействиям внешней среды, оказывая многостороннее влияние на обмен веществ. Они способствуют развитию гипергликемии через несколько механизмов: стимулируют печеночный глюконеогенез; усиливают катаболизм белков, стимулируя высвобождение аминокислот — субстратов глюконеогенеза; снижают потребление и использование глюкозы жировой тканью; увеличивают эффективность действия гормонов, стимулирующих ключевые метаболические процессы, в том числе глюконеогенез. Глюкокортикоиды усиливают липолитическое действие катехоламинов и СТГ и повышают содержание свободных жирных кислот в плазме; оказывают анаболическое действие на обмен белков в печени и катаболическое — в мышцах, жировой и лимфоидной тканях, коже, костях. Они подавляют рост и деление фибробластов и синтез коллагена, за счет чего нарушают репаративную фазу воспаления; при их избытке усиливается костная резорбция, подавляется костеобразование, в результате чего снижается МПКТ. Глюкокортикоиды обладают сильным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. В системе гипоталамус–гипофиз–надпочечники действует классический принцип «отрицательной обратной связи»: глюкокортикоиды подавляют образование кортикотропин-рилизинг-гормона и АКТГ. В эндокринологии основное показание для назначения глюкокортикоидов — заместительная терапия при недостаточности функции коры надпочечников.

**По продолжительности действия препараты глюкокортикоидов разделяют на 3 группы:** короткого действия (гидрокортизон), средней продолжительности действия (преднизолон, метилпреднизолон) и длительного действия (дексаметазон). Кроме того, различна и биологическая активность препаратов (табл. Г2.1).

**Таблица Г2.1.** Сравнительная характеристика препаратов глюкокортикоидов и минералокортикоидов

Препараты	Стандартная таблетированная форма, эквивалентная по глюкокортикоидной активности, мг	Активность		
		Глюкокортикоидная	Минералокортикоидная	АКТГ-подавляющая
Гидрокортизон	20	1	1	+
Преднизолон	5	4	0,5	++
Метилпреднизолон	4	5	0,1	++
Дексаметазон	0,5	30	0,05	+++
Флудрокортизон	0,1	15	150	–

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь глюкокортикоиды хорошо всасываются в ЖКТ, причем прием пищи мало влияет на их абсорбцию. Другие пути введения препаратов при лечении эндокринных заболеваний практически не используют, за исключением случаев острой надпочечниковой недостаточности (ОНН), когда гидрокортизон вводят парентерально. Несмотря на короткие  $T_{1/2}$  в тканях глюкокортикоиды сохраняются гораздо дольше, в соответствии с чем их терапевтические эффекты достаточно длительные (табл. Г2.2).

**Таблица Г2.2.** Фармакокинетика препаратов глюкокортикоидов

Препарат	$T_{1/2}$ из плазмы крови, ч	$T_{1/2}$ из тканей, ч
Гидрокортизон	0,5–2	8–12
Преднизолон	2–4	12–36
Метилпреднизолон	2–4	12–36
Дексаметазон	5	36–54

**Побочные эффекты.** Частота развития и выраженность НПР глюкокортикоидов зависят от дозы и длительности их применения. Характерные побочные явления при парентеральном применении глюкокортикоидов обычно обратимы и могут быть устранены или уменьшены при снижении дозы.

**Эндокринная система:** угнетение функции надпочечников, вторичная ареактивность надпочечников и гипофиза различного генеза, развитие синдрома Иценко–Кушинга, нарушения менструального цикла, снижение толерантности к глюкозе, проявление латентного сахарного диабета (СД), повышение потребности в инсулине или пероральных гипогликемических средствах у больных СД (табл. Г2.3).

**ЖКТ:** пептическая язва с возможным прободением и кровотечением, панкреатит (тошнота, рвота), вздутие живота, эрозивный/язвенный эзофагит; повышение активности АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови (обычно эти изменения незначительны, не связаны с какими-либо клиническими синдромами и обратимы после прекращения лечения).

**Сердечно-сосудистая система:** ХСН у больных с соответствующей предрасположенностью, повышение артериального давления (АД), у больных с острым и подострым инфарктом миокарда — распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани, что может привести к разрыву сердечной мышцы.

**Нервная система:** повышение внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва, судороги, головокружение, головная боль, делирий, дезориентация, эйфория, галлюцинации, маниакально-депрессивный психоз, депрессия, паранойя.

**Органы чувств:** задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления (ВГД), глаукома с возможным повреждением зрительного нерва, экзофтальм, склонность к развитию вторичных бактериальных, грибковых или вирусных инфекций глаз.

**Обмен веществ:** отрицательный азотистый баланс, обусловленный катаболизмом белков.

**Опорно-двигательная система:** «стероидная» миопатия, снижение мышечной массы, остеопороз, разрывы сухожилий, в особенности ахиллова сухожилия, компрессионные переломы позвонков, асептический некроз эпифизов бедренной и плечевой кости, патологические переломы длинных костей.

**Кожные покровы:** медленное заживление ран, истончение и снижение прочности кожи, петехии, экхимозы, эритема лица, возможное подавление реакции при кожных тестах, гирсутизм, повышенное потоотделение.

**Аллергические реакции:** генерализованные (кожная сыпь/крапивница).

**Другие:** повышение аппетита, икота, аритмии, гиперкоагуляция, тромбозы, трофические изменения роговицы, повышенное выведение кальция, гипокальциемия, развитие или обострение инфекционных заболеваний.

**Синдром «отмены»:** если у пациента, длительно принимающего глюкокортикоиды, быстро уменьшать дозу препарата, могут развиваться признаки надпочечниковой недостаточности, артериальная гипотензия и смерть. Кроме того, возможно развитие синдрома «отмены», не связанного с надпочечниковой недостаточностью (анорексия, тошнота, рвота, летаргия, головная боль, лихорадка, артралгия, десквамация эпителия, миалгия, снижение массы тела, снижение АД).

Таблица Г2.3. Лекарственные взаимодействия глюкокортикоидов

Препараты	Эффекты
Блокаторы кальциевых каналов, хинидин, эритромицин, индинавир	Снижение эффективности перечисленных препаратов
НПВП	Возрастание риска формирования язв в ЖКТ
Индукторы фермента СYP3A4 (например, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, примидон, рифабутин, рифампицин) или препаратов, повышающих метаболический клиренс глюкокортикоидов (эфедрин и аминоглутетимид)	Ослабление действия глюкокортикоидов
Ингибиторы фермента СYP3A4 (кетоконазол, макролидные антибиотики и др.)	Увеличение концентрации глюкокортикоидов в крови
Гипогликемические, антигипертензивные препараты, празиквантель и калийвыводящие диуретики	Глюкокортикоиды уменьшают терапевтическое действие перечисленных препаратов
Гепарин, албендазол, калийсберегающие диуретики	Повышение активности перечисленных препаратов
Непрямые антикоагулянты	Изменения свертываемости крови
Антагонисты $\beta_2$ -адренорецепторов, тиазидные диуретики, фуросемид, этакриновая кислота, ингибиторы карбоангидразы, амфотерицин	Применение высоких доз глюкокортикоидов увеличивает риск развития гипокалиемии
Антациды	Уменьшают всасывание глюкокортикоидов при приеме внутрь
Салицилаты	Увеличение почечного клиренса салицилатов
Оральные контрацептивы, антиреолоидные препараты	Увеличение $T_{1/2}$ глюкокортикоидов
Талидомид	Возможно развитие токсического эпидермального некролиза
Сердечные гликозиды	Глюкокортикоиды могут повышать риск возникновения аритмии или дигиталисной интоксикации
Соматропин	Замедление абсорбции соматропина
Этанол, этанолсодержащие препараты	Увеличение частоты появления или интенсивности эрозивно-язвенных поражений ЖКТ

## МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ.

Основная функция минералокортикоидов — задержка в организме натрия и поддержание физиологической осмолярности внутренней среды. Главный орган-мишень этих гормонов — почка, где они усиливают активную реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках, стимулируя экспрессию гена  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ . Кроме того, минералокортикоиды способствуют выделению почками ионов калия, водорода и аммония. Для заместительной терапии минералокортикоидной недостаточности в настоящее время применяется только флудрокортизон.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь флудрокортизон быстро и полностью всасывается из ЖКТ.  $C_{\max}$  флудрокортизона в плазме достигается приблизительно через 2 ч. Связывание с белками плазмы — 42%. Метаболизируется в печени. Выводится почками в виде неактивных метаболитов.  $T_{1/2}$  из плазмы — 3,5 ч. Легко проходит гистогематические барьеры.  $T_{1/2}$  — 18–36 ч. Незначительная часть экскретируется при лактации.

**Особенности применения.** Препарат эффективен при приеме внутрь и обладает мощным минералокортикоидным действием, сопоставимым с альдостероном. При беременности может потребоваться увеличение дозы флудрокортизона, поскольку значительно повышается уровень прогестерона — антагониста минералокортикоидных рецепторов. Иногда дозу флудрокортизона приходится увеличивать в летнее время (особенно в условиях жаркого климата) из-за больших потерь с потом натрия и воды.

### Побочное действие.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:** АГ, периферические отеки, гипертрофия левого желудочка сердца, недостаточность кровообращения, гипернатриемия, гипокальциемия, аритмии, брадикардия, изменения на ЭКГ, характерные для гипокалиемии, гиперкоагуляция, тромбозы, облитерирующий эндартериит.

**Со стороны опорно-двигательного аппарата:** мышечная слабость, стероидная потеря мышечной массы, остеопороз, компрессионный перелом позвоночника, асептический некроз головок бедренной и плечевой костей, патологические переломы длинных трубчатых костей.

**Со стороны ЖКТ.** Стероидная язва с возможным прободением и кровотечением, панкреатит; метеоризм, язвенный эзофагит, нарушения пищеварения, тошнота, повышение или снижение аппетита, рвота, икота, повышение активности АЛТ, АСТ и ЩФ.

**Со стороны кожи:** угри, замедленное заживление ран; истончение кожи; петехии и гематомы, эритема, повышенная потливость, аллергический дерматит, крапивница, ангионевротический отек, экхимозы, гипер- или гипопигментация, склонность к развитию пиодермии и кандидоза.

**Со стороны ЦНС:** повышение ВЧД, судороги, головокружение, головная боль, нарушения сна.

**Со стороны органов эндокринной системы:** вторичная надпочечниковая и гипоталамо-гипофизарная недостаточность, синдром Кушинга, нарушения менструального цикла; НТГ; манифестация латентного СД и повышение потребности в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах у больных с СД; гирсутизм.

**Со стороны органа зрения:** задняя субкапсулярная катаракта, увеличение внутриглазного давления, глаукома, экзофтальм, склонность к развитию вторичных бактериальных, грибковых или вирусных инфекций глаз, трофические изменения роговицы.

**Со стороны психической сферы:** мании или делириозный синдром.

**Метаболические нарушения:** отрицательный азотистый баланс; гипергликемия; глюкозурия, повышенное выведение  $\text{Ca}^{2+}$ , гипокалиемический синдром.

**Прочие:** анафилактические реакции; увеличение массы тела; маскировка симптомов инфекционных заболеваний; обмороки; развитие или обострение инфекций (появлению этой нежелательной побочной реакции (НПР) способствуют совместно применяемые иммунодепрессанты и вакцинация); лейкоцитурия; синдром «отмены».

Таблица Г2.4. Взаимодействие флудрокортизона с другими лекарственными средствами

Препарат	Эффекты
Системные глюко- и минералокортикоиды	Повышает эффективность (и токсичность)
Анаболические стероиды, андрогены	Снижает эффективность, увеличивает гепатотоксичность, повышает риск развития периферических отеков, угрей (применять осторожно болезнях печени и сердца)
Сердечные гликозиды и препараты, вызывающие гипокалиемию (диуретики, амфотерицин В)	Усиливает вероятность НПР
Натрийсодержащие препараты	Возрастает риск развития периферических отеков и гипертензии
Ацетилсалициловая кислота и другие НПВП	Повышается риск изъязвления слизистой оболочки желудка
Барбитураты, противоэпилептические средства (фенитоин, карбамазепин), рифампицин	Ускоряют метаболизм кортикостероидов (путем индукции микросомальных ферментов) и ослабляют их действие

Окончание таблицы Г2.4

Препарат	Эффекты
КОК, содержащие эстрогены	Замедляют метаболизм, увеличивают $T_{1/2}$ и усиливают действие флудрокортизона
Антигистаминные препараты	Ослабляют действие флудрокортизона
Антикоагулянты (производные кумарина, индандион, гепарин), стрептокиназа, урокиназа	Взывают снижение, а у некоторых больных — повышение эффективности флудрокортизона
Трициклические антидепрессанты	Могут усиливать психические нарушения, связанные с приемом флудрокортизона (не следует назначать их для лечения данных нарушений)
Эфедрин	Может ускорять метаболизм кортикостероидов (возможна коррекция дозы флудрокортизона)
Пероральные гипогликемические средства и инсулин (возможна коррекция дозы гипогликемических средств)	Ослабляет гипогликемическое действие
Калийсберегающие диуретики, слабительные средства	Ослабляет действие
Иммунодепрессанты	Повышается риск развития инфекции, лимфом и других лимфопролиферативных заболеваний
Совместное применение с деполяризующими миорелаксантами	Флудрокортизон может способствовать усилению блокады синапсов и приводить к увеличению продолжительности нервно-мышечной блокады за счет гипокальцемии
Применение вакцин, содержащих живые вирусы	Возможна репликация вирусов (развитие вирусных заболеваний) и снижение выработки антител (одновременное применение не рекомендуется)
Другие вакцины в сочетании с флудрокортизоном	Повышают риск неврологических осложнений и снижают выработку антител

Таблица Г2.5. Схема коррекции заместительной терапии при ВДКН

Условие	Действие
Лихорадка	Увеличение дозы гидрокортизона в 2 раза при $t < 38^{\circ}\text{C}$ , в 3 раза при $t > 39^{\circ}\text{C}$ до нормализации (обычно 2-3 дня); повышенное употребление электролит-содержащих жидкостей
Гастроэнтерит или травма (прием оральных форм невозможен)	Гидрокортизон в/м 100 мг в сутки (например, утром 50 мг, днем 25 мг и вечером 25 мг)
Хирургическое лечение (несложное; малоинвазивные процедуры, например эзофагогастродуоденоскопия, экстракция зуба)	Гидрокортизон в/м 50-75 мг в сутки обычно 1 - 2 дня (например, 25-50 мг за 15-30 минут до вмешательства и 25 мг после вмешательства)
Большое хирургическое вмешательство под общим наркозом, травма, роды или болезнь, которая требует интенсивной терапии	Гидрокортизон* 100 мг в/в болюсно, далее непрерывное введение 200 мг в сутки (или по 50 мг каждые 6 ч в/в или в/м); непрерывное введение жидкостей (5% декстроза и 0,9 или 0,45% NaCl) После родов без осложнений – обычно переводят на прием пероральных ГКС в обычных для пациента дозах. При гладком течении послеоперационного периода в первые три дня внутримышечно вводят 100–150 мг гидрокортизона в сутки, затем 3–5 дней — 75–100 мг в сутки, после чего пациента переводят на таблетированные препараты по обычной схеме.
Аддисонический криз	См. текст далее

\*гидрокортизона сукцинат натрия



### Г3. Алгоритм лечения острой надпочечниковой недостаточности при ВДКН

#### Экстренные меры.

- Установление внутривенного доступа.
- В/в введение 2–3 л 0,9% раствора натрия хлорида (со скоростью 1 л в час). Обязательно мониторировать признаки перегрузки жидкостью (артериальное давление, центральное венозное давление, диурез, электролиты крови, хрипы в легких).
- В/в введение гидрокортизона (100–150 мг немедленно и далее каждые 6 час).

#### Меры после стабилизации состояния пациента.

- Продолжение в/в введение 0,9% р-ра натрия хлорида с уменьшением объема и скорости инфузии (в течение 24–48 час), после восстановления ОЦК – дополнительное введение 5% р-ра декстрозы (0,5–1 л).
- Постепенное уменьшение дозы глюкокортикоидов (в течение 1–3 дней).
- Начало заместительной минералокортикоидной терапии (флудрокортизон 0,1 мг/сут.) при парентеральной дозе гидрокортизона менее 100 мг/сут, прекращении введения 0,9% р-ра натрия хлорида или переходе на пероральный прием гидрокортизона.
- Поиск и лечение этиологического фактора (вероятных инфекций), приведших к острой надпочечниковой недостаточности.

#### Дальнейшее ведение

После стабилизации состояния пациента и снижения суточной дозы гидрокортизона менее 100 мг в сутки пациента переводят на постоянную заместительную гормональную терапию таблетированными препаратами гидрокортизона.

Таблица Г3. Заместительная терапия при острой надпочечниковой недостаточности при ВДКН

Препарат	Применение
<b>Догоспитальный этап</b>	
Гидрокортизон (препарат выбора)	Внутривенно ( <i>гидрокортизона сукцинат натрия</i> ) или внутримышечно, 100–150 мг
Дексаметазон или преднизолон	Внутривенно, 4–8 мг струйно на догоспитальном этапе Внутривенно, 40 мг струйно на догоспитальном этапе
<b>1 сутки</b>	
Гидрокортизон (препарат выбора)	Внутривенно или внутримышечно, 100–150 мг каждые 6 ч, максимальная суточная доза — 800–1000 мг
<b>2–5 сутки</b>	
Гидрокортизон	При АД 100 мм рт ст и выше перевод на внутримышечное введение, 50–75 мг каждые 6–8 ч, с последующим снижением дозы каждые сутки (25–50 мг 2–4 раза в сутки). При дозе менее 100 мг – добавление флудрокортизона 0,05–0,2 мг/сут
<b>Последующие дни</b>	
Гидрокортизон + флудрокортизон	Перевод на пероральный прием <ul style="list-style-type: none"> <li>• Внутрь, 40 мг утром и 20 мг в 18:00, постепенное снижение дозы до стандартной заместительной (до 40 мг гидрокортизона (10 мг преднизолона) в сутки)</li> <li>• Внутрь, 0,05–0,2 мг в сутки (обычно 0,1 мг /сут)</li> </ul>

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамян Л.В., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Уварова Е.В., Есян Р.М., Андреева Е.Н., Ужегова Ж.А., Карева М.А., Калинин Н.Ю., Шифман Б.М., Фадеев В.В., Бирюкова Е.В., Анциферов М.Б., Суплотова Л.А., Киселева Т.П., Ярмолинская М.И., Сутурина Л.В. Клинические рекомендации «врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)» // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 345–382. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12787>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Adamyan LV, Troshina EA, Molashenko NV, Sazonova AI, Uvarova EV, Esayan RM, Andreeva EN, Uzhegova ZA, Kareva MA, Kalinchenko NY, Shifman BM, Fadeev VV, Biryukova EV, Antsiferov MB, Suplotova LA, Kiseleva TP, Yarmolinskaya MI, Suturina LV. Russian clinical practice guidelines «congenital adrenal hyperplasia». *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):345–382. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12787>