

Клинические рекомендации

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 616.453-008.1-053.1-053.8-07-085

Молашенко Н.В.¹, Сазонова А.И.², Трошина Е.А.¹

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФИЦИТА 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ ВО ВЗРОСЛОМ ВОЗРАСТЕ

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, 117036, г. Москва; ²ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России, 117997, г. Москва

Для корреспонденции: Молашенко Наталья Валерьевна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; molashenko@mail.ru

В статье представлены основные подходы к диагностике, лечению и динамическому наблюдению пациентов с классическими и неклассической формами дефицита 21-гидроксилазы. Рассмотрены методики проведения диагностических проб и параметры гормональных показателей для оценки адекватности заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников; неклассическая врожденная дисфункция коры надпочечников; 17-ОН-прогестерон; синактен.

Для цитирования: Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Трошина Е.А. Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы у пациентов во взрослом возрасте. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2016; 3 (1): 26—32.
DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-1-26-32

Molashenko N.V.¹, Sazonova A.I.², Troshina E.A.¹

DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTIVE MEASURES IN CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA DUE TO 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY IN PATIENTS IN ADULTHOOD

¹Endocrinology Research Center, Moscow, 117036, Russian Federation; ²Academician V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics and Gynecology and Perinatology, Moscow, 117997, Russian Federation

In the article there are presented main approaches to the diagnosis, treatment and follow-up of patients with classical and nonclassical forms of 21-hydroxylase deficiency. The techniques of diagnostic tests and parameters of hormonal indices for the assessment of the adequacy of replacement therapy with glucocorticoids and mineralocorticoids are considered.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia; nonclassical congenital adrenal hyperplasia; 17-OH-progesterone; sinakten.

For citation: Molashenko N.V., Sazonova A.I., Troshina E.A. Diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in patients in adulthood. *Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova (V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal).* 2016;3(1): 26—32. (In Russ.).
DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-1-26-32

For correspondence: Natalya V. Molashenko, MD, PhD, senior researcher of the department of therapy and the group of obesity of the National Research Center; molashenko@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 07.11.2015
Accepted 11.03.2016

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. В настоящее время описано 7 форм ВДКН; наиболее частая форма ВДКН, встречающаяся более чем в 90% случаев, обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы. Распространенность дефицита 21-гидроксилазы составляет от 1:10 тыс. до 1:20 тыс. новорожденных в мире [1, 2]. По данным неонатального скрининга, в Российской Федерации его распространенность составляет 1:9,5 тыс. [1]. Неклассическая форма ВДКН встречается

чаще — в 0,1—0,2% случаев, а в некоторых изолированных этнических группах, характеризующихся высокой частотой близкородственных браков (например, эскимосы на Аляске, евреи-ашкеназы, народы Северного Кавказа), может достигать до 1—2% [3]. По клиническим проявлениям и степени тяжести дефицит 21-гидроксилазы можно разделить на классические (сольтеряющую и вирильную) и неклассическую формы.

В настоящее время во многих странах мира при ведении пациентов с ВДКН используются практические рекомендации Европейского эндокринологического сообщества от 2010 г. [2], где подробно описано ведение пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы как в детском,

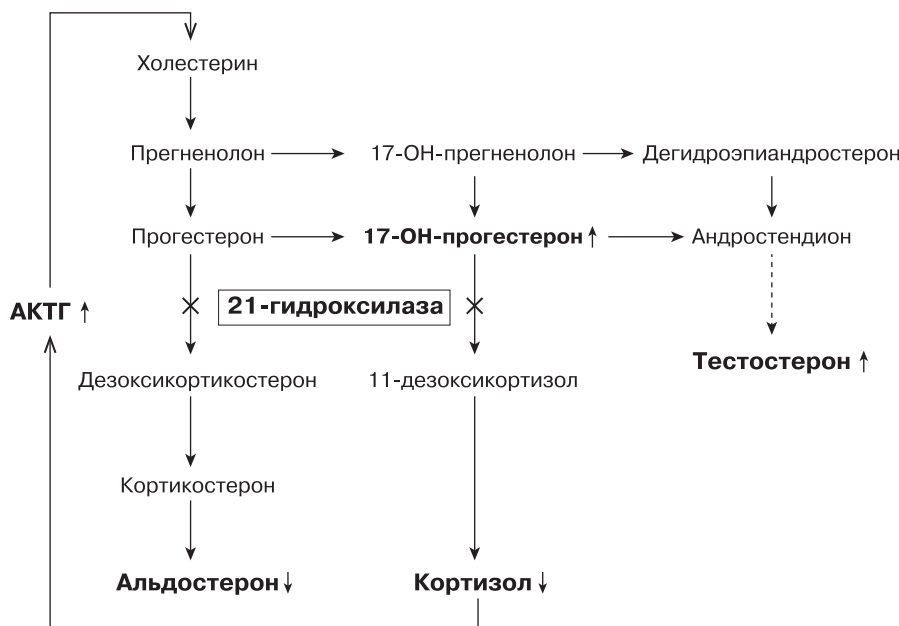


Рис. 1. Патогенез ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы.

так и (с меньшей степенью доказательности) во взрослом возрасте. В 2014 г. в Российской Федерации были опубликованы Федеральные клинические рекомендации — протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте [1]. Однако, к сожалению, до настоящего времени протоколов по ведению взрослых пациентов в России не существует. В данной статье хотелось бы представить на обсуждение ключевые моменты планируемых и разрабатываемых в настоящий момент рекомендаций.

Этиология

Причиной развития дефицита 21-гидроксилазы являются мутации в гене *CYP21* (*CYP21A2*, *CYP21B*), находящемся в HLA-комплексе на коротком плече 6-й хромосомы. 75—80% мутаций приходится на точечные микроконверсии между геном *CYP21* и гомологичным ему псевдогеном *CYP21P* (*CYP21A1P*, *CYP21A*), 20—25% приходится на крупные мутации — делеции и конверсии, приводящие к более тяжелым формам ВДКН. Кроме того, существуют еще и более редкие мутации, что все вместе осложняет генетическую диагностику ВДКН. Тяжесть заболевания определяется вариабельностью аллелей поврежденного гена: точечные мутации, при которых сохраняется до 50% активности фермента, чаще приводят к неклассической форме, крупные делеции и сплайсинг-мутации, при которых активность фермента снижена до 0—2%, приводят к классическим формам. В случае гетерозиготных мутаций клиническая картина определяется более «легкой» мутацией (табл. 1) [1, 2, 4].

Клиническая картина

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 (рис. 1). В зависимости от формы ВДКН на первый план может выходить лишь часть симптомов.

Так, при сольтеряющей форме наиболее опасным проявлением является дефицит минералокортикоидов: снижается реабсорбция натрия в канальцах почек, снижаются объем циркулирующей крови и артериальное давление, что приводит к выраженному обезвоживанию. 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.

Как сольтеряющая, так и вирильная форма у взрослых характеризуется дефицитом кортизола, что при отсутствии лечения проявляется мышечной слабостью, утомляемостью, потемнением кожных покровов. Отмечается низкий конечный рост, что является следствием как недостаточного, так и избыточного лечения глюкокортикостероидами в детстве. Признаки гиперандрогении у женщин обычно ярко выражены и при отсутствии лечения проявляются вирилизацией наружных половых органов, аменореей, выраженной алопецией и гирсутизмом. У мужчин клинических признаков гиперандрогении не отмечается.

Неклассическая форма ВДКН не сопровождается признаками надпочечниковой недостаточности и про-

Таблица 1. Частотное распределение различных генотипов и генетически-фенотипические корреляции у взрослых пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы в Российской Федерации

Мутация	Встречаемость, %	Форма заболевания
I2spl/I2spl	47	Сольтеряющая — 85%
Вирильная — 15%		
I172N/I172N	33	Сольтеряющая — 21%
Вирильная — 78%		
E3del/E3del	5	Сольтеряющая — 100%
R356W/R356	5	Сольтеряющая — 100%
Q318X/Q318/X	2	Сольтеряющая
I2spl/I172N	2	"
I2spl/P30L	2	Вирильная
I2spl/V281L	2	"
I172N/R356W	2	"

является 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, нарушение менструального цикла и проблемы с вынашиванием беременности.

Диагностика

В большинстве случаев диагноз классических форм ВДКН устанавливается еще в детском возрасте. Однако и до настоящего времени встречаются случаи, когда заболевание не было вовремя диагностировано и подтверждение диагноза требуется в возрасте 20 лет и старше.

Диагностика дефицита 21-гидроксилазы основана на определении уровня 17-ОН-прогестерона (17-ОНР, или 17-ОПГ) — 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 этого, отмечается значительное повышение концентрации протестостерона, андростендиона и других предшественников половых стероидов. При таких показателях диагноз не вызывает сомнений, дополнительного подтверждения диагноза не требуется.

Диагностика неклассической формы ВДКН является более частой задачей и рутинно встречается в практике эндокринологов и акушеров-гинекологов, так как по клиническим проявлениям это заболевание неотличимо от синдрома поликистозных яичников. Для диагностики неклассической формы ВДКН забор крови на 17-ОНР проводят рано утром в фолликулярную фазу цикла (не позднее 5—7-го дня), при нарушениях менструального цикла — в любой день, строго вне беременности. Нормальными считаются показатели менее 6 нмоль/л или менее 2 нг/мл, ниже этих уровней ВДКН практически не встречается. Следует помнить, что референсные значения, которые указываются лабораторией, обычно отличаются и могут быть значительно ниже указанных отрезных точек для диагностики неклассической ВДКН.

В случае значений 17-ОНР более 30 нмоль/л или 10 нг/мл, диагноз ВДКН считается подтвержденным и дополнительной диагностики не требуется. При пограничных значениях 17-ОНР (6—30 нмоль/л или 2—10 нг/мл — так называемая серая зона), выявленных минимум при двухкратном определении, необходимо

проводить дополнительный стимулирующий тест с синактеном (косинтропином, тетракозактидом — синтетическим аналогом адренкортикотропного гормона — АКТГ), что является «золотым стандартом» диагностики ВДКН во всем мире [2, 5—7].

Протокол проведения пробы с синактеном короткого действия:

- исходно исследуют базальный уровень 17-ОНР утром в раннюю фолликулярную фазу цикла;
- после забора крови внутривенно или внутримышечно вводят 250 мкг синактена;
- через 30 и 60 мин исследуют уровни 17-ОНР и кортизола.

В норме уровень 17-ОНР не должен превышать 30 нмоль/л, а уровень кортизола на стимуляции должен превысить 500 нмоль/л. При неклассической форме ВДКН показатель 17-ОНР превышает 30 нмоль/л, при этом уровень кортизола может быть как нормальным, так и пониженным.

К сожалению, в настоящее время в Российской Федерации отсутствуют зарегистрированные препараты синактена короткого действия, поэтому проведение пробы в ее общепринятом варианте становится невозможным. Имеется зарегистрированный препарат пролонгированной формы — синактен-депо, ниже представлен адаптированный вариант проведения пробы.

Протокол проведения пробы с синактеном-депо в Российской Федерации:

- исходно исследуют базальный уровень 17-ОНР утром в раннюю фолликулярную фазу цикла;
- после забора крови глубоко внутримышечно вводят 1 мг синактена-депо;
- через 12 и/или 24 ч исследуют уровни 17-ОНР и кортизола.

Поскольку данный вариант пробы не используется в мире, для него не разработаны собственные критерии, по которым можно оценивать результаты, а данные авторов в Российской Федерации значительно разнятся. В связи с этим предлагается экстраполировать критерии диагностики с «короткой» пробы и оценивать их аналогично тесту с синактеном короткого действия.

Алгоритм диагностики неклассической ВДКН представлен в табл. 2.

Лечение взрослых пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

Лечение классических форм ВДКН сводится к пожизненному применению глюкокортикоидов (ГК) и

Таблица 2. *Диагностика ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы (адаптировано по [2])*

Базальный уровень 17-ОПГ		
< 6 нмоль/л (< 2 нг/мл)	6—30 нмоль/л (2—10 нг/мл)	> 30 нмоль/л (> 10 нг/мл)
Дополнительная диагностика не требуется	Показано проведение пробы с синактеном	Дополнительная диагностика не требуется
	< 30 нмоль/л (< 10 нг/мл)	> 30 нмоль/л (> 10 нг/мл)
Патологии не выявлено		Неклассическая ВДКН

минералокортикоидов (в случае сольтеряющей формы). 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 таких 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, кортеф), так и длительного действия (преднизолон, дексаметазон). Не существует единой схемы перевода с одного глюкокортикоидного препарата на другой в эквивалентных дозах. Наиболее часто используется следующая схема: 20 мг гидрокортизона \approx 5 мг преднизолона \approx 4 мг преднизона \approx 0,375—0,5 мг дексаметазона [8, 9]. Время назначения глюкокортикоидных препаратов при ВДКН остается дискутируемым вопросом. В России чаще применяется режим с применением больших доз ГК на ночь, для подавления ночного выброса АКТГ, однако решение по данному вопросу принимает лечащий врач.

Для компенсации минералокортикоидной функции используется флудрокортизон (кортинефф).

Средние дозировки и схемы применения терапии классических форм ВДКН представлены в табл. 3.

Оценка компенсации заболевания

Для оценки эффективности глюкокортикоидной терапии в настоящее время наиболее часто в мире используются три показателя: 17-ОНР, тестостерон и андростендион, которые необходимо исследовать рано утром натощак, до приема препаратов. Измерение АКТГ не является необходимым для определения диагностической или лечебной тактики у пациентов с ВДКН.

У женщин исследование проводится в раннюю фолликулярную фазу, при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) — на 3—4-й день цикла (до начала новой упаковки КОК для исключения перекрестной реакции).

У мужчин динамическое наблюдение осложняется тем, что уровень тестостерона в основном отражает гонадную, а не надпочечниковую продукцию и поэтому не применяется в мониторинге. 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 [1, 2].

Большинство специалистов в настоящее время придерживаются целевых значений, предложенных D.P.

Таблица 3. **Препараты глюко- и минералокортикоидов, используемые в лечении классических форм ВДКН**

Препарат	Доза
Кортеф	20—40 мг/сут разделить на 2—3 приема
Преднизолон	5—10 мг/сут на 2 приема
Дексаметазон	0,75—1,0 мг/сут на ночь
Кортинефф	50—150 мкг/сут на 1—2 приема

Merke и соавт. в 2005 г.: 17-ОНР — 12—36 нмоль/л, уровни андростендиона и тестостерона в пределах нормы для данного пола и возраста [4]. Считается нецелесообразным полное подавление уровня 17-ОНР, так как для этого требуется прием больших доз глюкокортикоидных препаратов и возникают побочные эффекты терапии. По данным ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, оптимальными критериями адекватности глюкокортикоидной терапии у мужчин действительно являются значения 17-ОНР 12—36 нмоль/л, а у женщин — 6—16 нмоль/л в сочетании с нормальными уровнями андрогенов для данного пола и возраста и отсутствием клинических признаков декомпенсации заболевания или гиперкортицизма.

При необходимости применения минералокортикоидов (МК) в случае сольтеряющей формы заболевания необходимо поддерживать уровень активности ренина плазмы (АРП) на верхней границе нормы или слегка повышенным (до 2 раз). Следует помнить, что с возрастом потребность в МК снижается и доза препарата может корректироваться.

Динамическое наблюдение

Ведение пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы требует непрерывного поддержания равновесия между избытком андрогенов и избытком ГК, добиться чего в клинической практике бывает непросто. Поэтому необходим тщательный мониторинг осложнений и последствий как самого заболевания, так и его лечения. На рис. 2 представлен схематичный план обследования и динамического наблюдения за пациентами с классическими формами ВДКН в зависимости от степени компенсации.

Комплекс метаболических нарушений при ВДКН весьма широк. Помимо основных побочных явлений,



Рис. 2. Динамическое наблюдение за взрослыми пациентами с классической ВДКН.

возникающих при длительном приеме ГК, таких как накопление жировой клетчатки, артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность и нарушения углеводного обмена, при ВДКН на организм пациента влияют также и дополнительные факторы: гиперандрогения, гипогонадизм, а также аденомедулярная дисфункция. Поэтому в рамках ежегодного обследования всем пациентам с ВДКН, а особенно в случаях длительной передозировки ГК необходимо исследовать липидный спектр, выявлять нарушения углеводного обмена, контролировать АД и проводить разьяснительную беседу по контролю массы тела [1, 2, 10—12].

Проведенный в 2010 г. анализ публикаций по состоянию минеральной плотности у пациентов с ВДКН [13] продемонстрировал, что вопрос о том, нужно ли мониторировать абсолютно всех пациентов, является весьма спорным. Несколько исследований показали, что по данным денситометрии не выявлено существенной разницы костной плотности между пациентами с ВДКН и группой контроля. Однако в других работах было выявлено значимое снижение МПК у пациентов с ВДКН. По данным ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, развитие остеопенического синдрома не зависит от степени компенсации заболевания и доз принимаемых ГК-препаратов, поэтому мы рекомендуем проводить рентгеноденситометрию всем пациентам с ВДКН вне зависимости от степени компенсации при первичном обращении, а далее решать вопрос о частоте мониторинга костной плотности индивидуально в зависимости от результатов.

У взрослых пациентов с ВДКН на фоне длительной декомпенсации заболевания по данным КТ достаточно часто выявляются двух/односторонние доброкачественные образования надпочечников. При назначении адекватных доз ГК отмечается уменьшение размеров образований. Целенаправленный скрининг на предмет подобных образований обычно требуется только в случае длительной декомпенсации [14].

Образования яичек из остаточной надпочечниковой ткани (TART) встречаются у 21—28% мальчиков и юношей в возрасте 2—18 лет с классической ВДКН [1, 2]. TART являются доброкачественными образованиями, часто развиваются на фоне длительной декомпенсации заболевания и обычно уменьшаются в размерах после оптимизации ГК-терапии. К сожалению, встречаются случаи неправильной постановки диагноза онкопроцесса в яичках у пациентов с ВДКН и TART, проведения необоснованных оперативных вмешательств. TART обычно являются билатеральными и имеют размеры менее 2 см в диаметре, поэтому чаще всего не пальпируются, а выявляются только при проведении УЗИ. Образование яичек больших размеров может быть причиной бесплодия и гипогонадизма у мужчин с ВДКН [1, 2].

Нерегулярные менструации от олигоменореи до аменореи часто встречаются у женщин с ВДКН и при-

сутствуют в 64—68% случаев при сольтерющей и в 55—75% при простой вирильной формах [2]. Нередко при обследовании таких женщин выявляются ультразвуковые признаки поликистозных яичников. При ВДКН в патогенезе формирования поликистозных яичников участвуют инсулинорезистентность, ожирение, гиперандрогения, а также высокая секреция андрогенов при неадекватной терапии ВДКН. При этом дисфункция яичников может встречаться при любой степени компенсации ВДКН. Поэтому всем женщинам с ВДКН необходимо наблюдение гинеколога, а в случаях неэффективности регуляции цикла с помощью КОК [15].

Частота беременностей и родов значительно ниже у женщин с ВДКН, особенно при сольтерющей форме, несмотря на проводимое лечение, направленное на восстановление фертильности. Только 30% женщин с ВДКН когда-либо пытались забеременеть, основную роль при этом имеют психосоциальные факторы. Другими причинами снижения фертильности являются плохая компенсация заболевания, а также последствия неадекватно проведенной пластики наружных половых органов (НПО) [1, 2, 16, 17].

Лечение при острых состояниях

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. При интеркуррентных заболеваниях и возможности продолжения перорального приема необходимо увеличение дозы глюкокортикоидов в 2—3 раза. При неэффективности вводится гидрокортизона гемисукцинат (Солу-Кортеф) 50 мг внутримышечно, далее при необходимости введение повторяется по 50 мг каждые 4—6 ч. В случае отсутствия улучшения самочувствия в течение 24—48 ч рекомендуется госпитализация в стационар, где проводится внутривенная инфузия гидрокортизона на фоне регидратационной терапии. При применении парентерального гидрокортизона в увеличении дозы кортинефа нет необходимости. Как только состояние пациента стабилизируется, следует постепенно вернуться к обычным дозам препаратов. При физических нагрузках и психологическом стрессе необходимости в увеличении дозы ГК нет.

Лечение классических форм ВДКН во время беременности

В настоящее время не существует общепринятых рекомендаций по коррекции доз ГК во время беременности. Основная сложность заключается в том, что во время беременности уровни андрогенов и кортизола постепенно повышаются вследствие увеличения уровня секс-стероидсвязывающего глобулина и кортизолсвязывающего глобулина, поэтому не существует критериев оценки адекватности терапии. Обычно па-

Таблица 4. *Препараты антиандрогенов и КОК, использующиеся в терапии неклассической ВДКН*

Препарат	Схема применения
Ципротерон	10—50 мг/сут с 1-го по 15-й день цикла в виде монотерапии и/или в комбинации с КОК циклически в режиме 21/7
Спиронолактон	100—200 мг/сут
Финастерид	2,5—5 мг/сут
Флутамид	50—150 мг/сут
Этинилэстрадиол/дроспиренон	0,03/3 мг по 1 таблетке циклически в режиме 21/7 или 24/4
Этинилэстрадиол/хлормадинон	0,03/2 мг по 1 таблетке циклически в режиме 21/7

циентки получают те же дозы глюкокортикоидов, что и до беременности, доза минералокортикоидов иногда требует увеличения во II триместре беременности в случаях развития ортостатической гипотензии. Из всех препаратов глюкокортикоидов не должен применяться во время беременности дексаметазон, который не инактивируется ферментом плаценты 3β -гидроксистероид-дегидрогеназой и в неизменном виде проходит в кровь плода. Остальные глюкокортикоиды допустимы к использованию.

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 нед. Во время родов рекомендуется вводить гидрокортизон парентерально (см. лечение при острых состояниях). Если женщине проводилась пластика наружных половых органов, рекомендуется родоразрешение путем кесарева сечения [18—20].

Лечение неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы

Необходимость назначения ГК-терапии абсолютна 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 опасения в плане пожизненного приема препаратов. Поэтому все больше специалистов во всех странах приходят к мнению, что вне планирования беременности применение ГК не является обязательным и может быть заменено симптоматической терапией в виде КОК и/или антиандрогенов (табл. 4).

В случае выраженных симптомов гиперандрогении возможно рассмотреть вопрос и о назначении ГК (табл. 5). После начала терапии уменьшение нерегулярности менструального цикла и акне можно ожидать через 3 мес, а гирсутизма — в течение 30 мес. Помимо этого, терапию можно проводить комбинированно

с КОК и/или антиандрогенами, а также рекомендовать женщинам различные методы эпиляции [4, 7, 21, 22].

Несмотря на то что у 68% женщин самопроизвольные беременности могут наступить и без применения глюкокортикоидов, спонтанные выкидыши на ранних сроках в отсутствие лечения встречаются несколько чаще [21, 23]. Поэтому рассматривать вопрос о ГК-терапии необходимо прежде всего на этапе планирования беременности, особенно в случаях бесплодия или невынашивания. Как и в случае классических форм ВДКН, лечение может проводиться с помощью любого глюкокортикоидного препарата, за исключением дексаметазона. Дозы препарата с наступлением беременности обычно не меняются, лечение проводится до родов с дальнейшим решением вопроса о тактике ведения.

Как правило, при неклассической ВДКН отсутствуют дефицит кортизола и сольтеряющие кризы, поэтому нет необходимости повышать дозы ГК во время стрессорных состояний, оперативных вмешательств или острых вирусных заболеваний. Исключением является выявление недостаточной выработки кортизола во время стимулирующего теста (менее 500 нмоль/л), именно поэтому в рамках проведения пробы с синактеном необходимо исследовать этот показатель и учитывать его, например при родоразрешении.

Заключение

Благодаря созданию синтетических ГК в 50-х годах прошлого века, ранее не излечимое заболевание в настоящее время успешно контролируется и позволяет пациентам вести социально адаптированный образ жизни. К сожалению, в Российской Федерации существует проблема преемственности в ведении пациентов с ВДКН между детскими и взрослыми специалистами, а также недостаточная информированность взрослых эндокринологов и акушеров-гинекологов по вопросам диагностики и ведению пациентов с этой патологией. В данной статье мы коснулись вопросов выявления и динамического наблюдения пациентов, которые можно проводить на амбулаторно-поликлиническом этапе. Однако хотелось бы обратить внимание на то, что в нашей стране существуют федеральные центры эндокринологического и гинекологического профиля, куда пациенты с ВДКН могут быть направлены как в детском,

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

Препарат	Схема применения
Гидрокортизон	20—30 мг на 2 приема в день
Преднизолон	2,5—7,5 мг на ночь
Дексаметазон	0,25—1,0 мг на ночь
Метипред	2—6 мг на ночь

так и во взрослом возрасте для оказания специализированной медицинской помощи, планового динамического обследования, оперативного лечения и коррекции проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 2—16, 18, 19, 21—23 см. в References)

1. Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации — протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте. *Пробл. эндокринологии*. 2014; 60 (2): 42—50.
17. Файзулин А.К., Батыгин М.П., Глыбина Т.М., Шкитыр З.В. Современные методы хирургической коррекции пороков наружных гениталий у девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников. *Андрология и генитальная хирургия*. 2011;(3): 69—73.
20. Дедов И.И., Краснополский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». *Сахарный диабет*. 2012;15 (4): 4—10.

REFERENCES

1. Kareva M.A., Chugunov I.S. Federal clinical practice guidelines on the management of the patients presenting with congenital adrenal hyperplasia. *Probl. Endocrinol.* 2014; 60 (2): 42—50. (in Russian)
2. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (9): 4133—60.
3. Speiser P.W., Dupont B., Rubinstein P., Piazza A., Kastelan A., New M.I. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 1985; 37: 650—67.
4. Merke D.P., Bornstein S.R. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005; 365: 2125—36.
5. Azziz R., Hincapie L.A., Knochenhauer E.S., Dewailly D., Fox L., Boots L.R. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil. and Steril.* 1999; 72: 915—25.
6. Bidet M., Bellanne-Chantelot C., Galand-Portier M.B., Tardy V., Billaud L., Laborde K. 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: 1570—8.
7. Török D., Halasz Z., Garami M., Homoki J., Fekete G., Solyom J. Limited value of serum steroid measurements in identification of mild form of 21-hydroxylase deficiency. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* 2003; 111: 27—32.
8. Riepe F.G., Krone N., Viemann M., Partsch C.J., Sippell W.G. Management of congenital adrenal hyperplasia: results of the ESPE questionnaire. *Horm. Res.* 2002; 58: 196—205.
9. Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K., Eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw Hill; 2005.
10. Stikkelbroeck N.M., Oyen W.J., Van der Wilt G.J., Hermus A.R., Otten, B.J. Normal bone mineral density and lean body mass, but increased fat mass, in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 1036—42.
11. Falhammar H., Filipsson H., Holmdahl G., Janson P., Norden-skjöld A., Hagenfeldt K. 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: 110—6.
12. Zimmermann A., Grigorescu-Sido P., AlKhazouz C., Patberg K., Bucerzan S., Schulze E. et al. Alterations in lipid and carbohydrate metabolism in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm. Res. Paediatr.* 2010; 74 (1): 41—9.
13. Bachelot A., Chakhtoura Z., Samara-Boustani D., Dulon J., Touraine P., Polak M. Bone health should be an important concern in the care of patients affected by 21 hydroxylase deficiency. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2010; DOI: 10.11155/2010/326275.
14. Barzon L., Sonino N., Fallo F., Palu G., Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149: 273—85.
15. Hague W.M., Adams J., Rodda C., Brook C.G., de Bruyn R., Grant D.B. et al. The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1990; 33: 501—10.
16. Hagenfeldt K., Janson P.O., Holmdahl G., Falhammar H., Filipsson H., Frisen L. et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum. Reprod.* 2008; 23: 1607—13.
17. Fayzulin A.K., Batygin M.P., Glybina T.M., Shkityr' Z.V. Modern methods of surgical correction of the defects of the external genitalia in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2011; (3): 69—73. (in Russian)
18. Casteras A., De Silva P., Rumsby G., Conway G.S. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2009; 70: 833—7.
19. Lo J.C., Schwitzgebel V.M., Tyrrell J.B., Fitzgerald P.A., Kaplan S.L., Conte F.A. et al. Normal female infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 930—6.
20. Dedov I.I., Krasnopol'skiy V.I., Sukhikh G.T. Russian national consensus «Statement on gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care». *Sakharnyy diabet*. 2012; 15 (4): 4—10. (in Russian)
21. Bidet M., Bellanné-Chantelot C., Galand-Portier M.B., Gormard J.L., Tardy V., Morel Y. et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 1182—90.
22. Martin K.A., Chang R.J., Ehrmann D.A., Ibanez L., Lobo R.A., Rosenfield R.L. et al. Swiglo evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93 (4): 1105—20.
23. Moran C., Azziz R., Weintrob N., Witchel S.F., Rohmer V., Dewailly D. et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 3451—6.