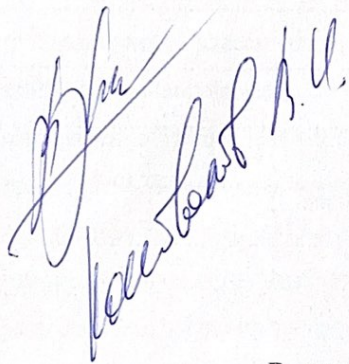


Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета

Заведующий кафедрой:

ДМН, Профессор Цхай Виталий Борисович



#### РЕФЕРАТ

**Врожденная дисфункция коры надпочечников**

Выполнила:

Клинический ординатор кафедры перинатологии,  
акушерства и гинекологии лечебного факультета

Захарова Юлия Николаевна

Проверил:

Ассистент кафедры

Коновалов Вячеслав Николаевич

Красноярск, 2023 г.

## Оглавление

|                                               |    |
|-----------------------------------------------|----|
| Определение .....                             | 3  |
| Эпидемиология.....                            | 3  |
| Классификация .....                           | 3  |
| Клиническая картина .....                     | 4  |
| Этиология и патогенез .....                   | 6  |
| Диагностика адреногенитального синдрома ..... | 8  |
| Лечение .....                                 | 11 |
| Прогноз и профилактика .....                  | 15 |
| Литература .....                              | 15 |



## Определение

Врожденная дисфункция коры надпочечников (синонимы: врожденная гиперплазия коры надпочечников или врожденный адреногенитальный синдром) – это группа наследственных болезней с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленных генетическим дефектом ферментативных систем, которые участвуют в синтезе кортикостероидов, в следствие чего возникают заболевания сопровождающиеся гиперандрогенией и аномалиями полового развития.

## Эпидемиология

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 распространенность может достигать до 1:50 до 1:100.

На втором месте находится гипертоническая форма ВДКН (ГФ ВДКН) — дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы, которая встречается по данным литературы примерно у 1 на 100000 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.

## Классификация

В настоящее время описано 7 форм ВДКН:

1. липоидная гиперплазия коры надпочечников (дефицит StAR-протерина);
2. дефицит 20,22-десмолазы;
3. дефицит 17 $\alpha$ -гидроксилазы/17,20-лиазы;
4. дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы;
5. дефицит 21-гидроксилазы;
6. дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы;
7. 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 сольтерная) формы.



## Клиническая картина

Клиническая картина дефицита **21-гидроксилазы** складывается из двух основных составляющих:

- надпочечниковой недостаточности, возникающей вследствие дефицита синтеза кортизола и альдостерона,
- гиперандрогении, возникающей из-за избыточной продукции незаблокированных половых стероидов.

В зависимости от степени сохранности активности фермента 21-гидроксилазы выделяют две классические формы ВДКН:

- сольтеряющая,
- вирильная.

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.

В клинической практике в зависимости от степени дефицита С21-гидроксилазы и соответственно степени гиперандрогении выделяют классическую форму врожденного адреногенитального синдрома и легкие формы, называемые также неклассическими (пубертатная и постпубертатная формы).

### **Классическая форма врожденного адреногенитального синдрома:**

Гиперпродукция андрогенов начинается внутриутробно с началом гормональной функции надпочечников - 9-10-я неделя внутриутробной жизни. Под влиянием избытка андрогенов нарушается половая дифференцировка плода женского хромосомного пола. В этот период внутриутробной жизни гонады уже имеют четкую половую принадлежность, внутренние половые органы также имеют присущее женскому полу строение, а наружные половые органы находятся в стадии формирования. Женский фенотип формируется из так называемого нейтрального типа. Под влиянием избытка тестостерона происходит вирилизация наружных половых органов плода женского пола: половой бугорок увеличивается, превращаясь в



пенисообразный клитор, сливаются лабиосакральные складки, приобретая вид мошонки, урогенитальный синус не разделяется на уретру и влагалище, а персистирует и открывается под пенисообразным клитором. Такая вирилизация приводит к неправильному определению пола при рождении ребенка. Поскольку гонады имеют женское строение (яичники), эта патология получила еще одно название - ложный женский гермафродитизм. Гиперпродукция андрогенов во внутриутробном периоде вызывает гиперплазию надпочечников; эту форму аденогенитального синдрома называют классической формой врожденной гиперплазии надпочечников.

#### **Пубертатная форма аденогенитального синдрома:**

При этой форме аденогенитального синдрома врожденный дефицит С21-гидроксилазы проявляется в пубертатный период, в период физиологического усиления гормональной функции коры надпочечников, в так называемый период адренархе, по времени на 2-3 года опережающий менархе. Физиологическое увеличение секреции андрогенов в этом возрасте обеспечивает пубертатный «скачок роста» и появление полового оволосения.

Клиническая картина характеризуется поздним менархе; 1-я менструация приходит в 15-16 лет, тогда как в популяции - в 12-13 лет. Менструальный цикл имеет неустойчивый или нерегулярный характер с тенденцией к олигоменорее. Интервал между месячными - 34-45 дней. Гирсутизм носит выраженный характер: рост стержневых волос отмечается по белой линии живота, на верхней губе, околососковых полях, внутренней поверхности бедер. Отмечаются множественные акне в виде нагноившихся волосяных фолликулов и сальных желез; кожа лица жирная, пористая.

Девушки характеризуются высоким ростом, телосложением с нерезко выраженными мужскими или интерсексуальными чертами: широкие плечи, узкий таз. Молочные железы гипопластичны. Основными жалобами, приводящими пациенток к врачу, являются гирсутизм, акне и неустойчивый менструальный цикл.

#### **Постпубертатная форма аденогенитального синдрома**

Клинические проявления манифестируют в конце второго десятилетия жизни, часто - после самопроизвольного выкидыша на раннем сроке беременности, неразвивающейся беременности или медицинского аборта.

Женщины отмечают нарушение менструального цикла по типу удлинения межменструального промежутка, тенденцию к задержкам и оскудению менструаций.

Поскольку гиперандрогения развивается поздно и имеет «мягкий» характер, гирсутизм выражен незначительно: скудное оволосение белой линии живота, околососковых полей, над верхней губой, на голених. Молочные железы развиты соответственно возрасту, телосложение - чисто женского типа. У пациенток с аденогенитальным синдромом не выявляется метаболических нарушений, характерных для синдрома поликистозных яичников.



## Этиология и патогенез

Главное звено патогенеза всех форм ВДКН - нарушение синтеза кортизола. Постоянный дефицит кортизола по принципу обратной связи стимулирует секрецию адrenокортикотропного гормона, что и служит причиной гиперплазии коры надпочечников. При данной патологии значительно усиливается секреция надпочечниковых андрогенов, что приводит к вирилизации и андрогенизации больных.

При ВДКН в результате действия рецессивного гена поражается один из ферментов. Ввиду наследственного характера заболевания нарушение процесса биосинтеза кортикостероидов начинается в период внутриутробного развития, и клиническая картина формируется в зависимости от генетического дефекта ферментной системы.

При дефекте *20,22-десмолазы* нарушается синтез стероидных гормонов из холестерина в активные стероиды (альдостерон, кортизол и андрогены не образуются), что приводит к синдрому потери соли, глюкокортикоидной недостаточности и недостаточному половому маскулинизирующему развитию плодов мужского пола. Если больные женского пола имеют нормальное строение внутренних и наружных гениталий, то у мальчиков при рождении имеются феминные наружные гениталии, отмечаются явления псевдогермафродитизма. Развивается так называемая врожденная липоидная гиперплазия коры надпочечников. Больные погибают в раннем детстве.

Дефицит *3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы* способствует нарушению синтеза кортизола и альдостерона на ранних стадиях их образования. У больных развивается клиническая картина синдрома потери соли. За счет частичного образования ДГЭА вирилизация организма у девочек выражена слабо. У мальчиков из-за нарушения синтеза активных андрогенов наблюдается неполная маскулинизация наружных гениталий (черты наружного гермафродитизма). Чаще всего у новорожденных мальчиков наблюдаются гипоспадия и крипторхизм, что свидетельствует о нарушении ферментов не только в надпочечниках, но и в тестикулах. Уровень в моче 17-КС бывает повышенным в основном за счет ДГЭА. Заболевание протекает тяжело, отмечается высокая смертность больных в раннем детстве.

Дефицит *17- $\alpha$ -гидроксилазы* вызывает нарушение синтеза половых гормонов (андрогенов и эстрогенов) и кортизола, что приводит к половому недоразвитию, гипертензии, гипокалиемическому алкалозу. При этой патологии секретируется большое количество кортикостерона и 11-дезоксикортикостерона, что обуславливает гипертонию и гипокалиемический алкалоз.

### *Умеренный дефицит фермента 21-гидроксилазы*

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. Клинически эта форма проявляется вирильным синдромом (так называемая вирильная, или неосложненная, форма заболевания). Поскольку гиперплазированная кора надпочечников способна синтезировать адекватное количество альдостерона и кортизола, потеря соли этим предупреждается, и надпочечниковые кризы не развиваются. Повышенная продукция андрогенов из ретикулярной гиперплазированной зоны коры надпочечников приводит к развитию маскулинизации у женщин и макрогенитосомии у мужчин независимо от наличия или отсутствия сольтеряющей формы заболевания. Вирилизация у больных женщин бывает очень выраженной.

При **полном блоке фермента 21-гидроксилазы** наряду с вирилизацией организма развивается синдром потери соли: резкая потеря натрия и хлоридов с мочой. Содержание калия в сыворотке крови обычно повышается. Сольтеряющий синдром чаще всего проявляется уже в первые месяцы жизни ребенка и приобретает ведущее значение в клинической картине заболевания. В тяжелых случаях развивается острая надпочечниковая недостаточность. Рвота и диарея приводят к дегидратации. Без лечения такие дети, как правило, погибают в раннем детстве.

**Дефект 11- $\beta$ -гидроксилазы.** При данной форме патогенез аналогичен дефициту 21-гидроксилазы. Главным отличием является нарушение конверсии дезоксикортикостерона (ДОК), обладающего высокой минералокортикоидной активностью, в кортикостерон. Именно избыток ДОК считается основной причиной повышения артериального давления, наряду с вирилизацией при ВДКН. Также обсуждается возможная роль 18- гидроксид- и 19-оксидметаболитов ДОК, которые тоже обладают минералокортикоидными свойствами. При этой форме заболевания значительно увеличивается выделение с мочой 11-дезоксикортизола. Задержка соли при этом такая же, как при нарушении 17- $\alpha$ -гидроксилирования.

При дефекте фермента **18-оксидазы**, который необходим только для синтеза альдостерона, развивается сольтеряющий синдром. Поскольку синтез кортизола не нарушен, нет стимула и для увеличения продукции прогестерона. При этом не наблюдается гиперплазии ретикулярной зоны коры надпочечников и повышения продукции адреналовых андрогенов. Таким образом, отсутствие 18-оксидазы может привести только к дефициту альдостерона. Клинически это проявляется тяжелым сольтеряющим синдромом, при котором больные умирают в раннем детстве.

Описаны еще несколько форм врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), которые встречаются редко: форма с приступами гипогликемии и с периодическими этиохоланолоновыми лихорадками.



## Диагностика адреногенитального синдрома

### *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. 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-ОНпрогестерона (17ОНП) 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.

### *Гормональные исследования*

Помимо анамнестических и фенотипических данных (телосложение, оволосение, состояние кожи, развитие молочных желез), при постановке диагноза решающее значение имеют гормональные исследования.



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 исследованием уровня 17ОНР в крови. 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.

Исследование рекомендовано производить в ранние утренние часы. При **классических** формах его уровень обычно значительно превышен – более 30 нмоль/л или более 10 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 массспектрометрия, метод ИФА дает большее число ложноположительных результатов.

Диагностику **неклассической формы** 21-гидроксилазы рекомендуется проводить у женщин с признаками гирсутизма, алопеции, акне, нарушениями менструального цикла, бесплодием и/или привычным невынашиванием беременности. 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. Для диагностики нВДКН рекомендуется исследовать уровень 17ОНР в крови у женщин в раннюю фолликулярную фазу в утренние часы. Для диагностики неклассической формы забор крови на 17ОНР 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 17ОНР более 30 нмоль/л или 10 нг/мл, диагноз ВДКН считается подтвержденным, и дополнительной диагностики не требуется. При пограничных значениях 17ОНР (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, что является золотым стандартом диагностики ВДКН. При



сомнительных результатах определения 17ОНР, а также в целях генетического консультирования далее рекомендуется проводить генетическое исследование гена CYP21A2.

### **Диагностика дефицита 11 $\beta$ -гидроксилазы**

У пациентов с нетипичным течением ВДКН или развитием АГ рекомендуется проводить диагностику ГФ ВДКН путем комплексного определения концентрации стероидных гормонов методом тандемной масс-спектрометрии с исследованием уровня 11-дезоксикортизола в крови — 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. Описаны редкие случаи неклассической формы дефицита 11 $\beta$ -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 11 $\beta$ -гидроксилазы можно на основании повышения 11-дезоксикортизола при проведении тандемной масс-спектрометрии.

Диагностическое значение имеет также измерение базальной температуры, для которой характерны растянутая 1-я фаза цикла и укороченная 2-я (недостаточность желтого тела).

### **Рентгеноденситометрия**

Проводится всем пациентам вне зависимости от степени компенсации. При первичном обращении пациента проводится инструментальная оценка состояния минеральной плотности костной ткани (минимум 2 отделов — поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости).

**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. Поскольку при адреногенитальном синдроме имеет место ановуляция, эхоскопически отмечают наличие фолликулов разной степени зрелости, не достигающих преовуляторных размеров (так называемые мультифолликулярные яичники, размеры яичников могут быть несколько больше нормы). Однако в отличие от яичников при синдроме поликистозных яичников в них не увеличен объем стромы и нет типичного для этой патологии расположения мелких фолликулов в виде «ожерелья» под капсулой яичника.



### **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.

### **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.

### **Лечение**

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. При классических формах ВДКН рекомендуется лечение *гидрокортизоном или длительно действующими ГК, минералокортикоидами (при сольтеряющей форме).*

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  $\approx$  5 мг преднизолона  $\approx$  4 мг метилпреднизолона  $\approx$  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.

При сольтеряющей форме дефицита 21-гидроксилазы рекомендуется дополнительно к ГК применять **минералокортикоиды** (флудрокортизон).

Средние дозировки и схемы применения препаратов для лечения классических форм ВДКН:

Гидрокортизон: 15-25 мг/сут (максимально до 40 мг/сут) разделить на 2-3 приема

Преднизолон: 5-7,5 мг/сут (максимально до 10 мг/сут) на 2 приема

Дексаметазон: 0,25-0,5 мг/сут (максимально до 1 мг/сут) на ночь

Метилпреднизолон: 4-6 мг/сут на ночь или в 2 приема

Флудрокортизон: 50-200 мкг/сут.

Об эффективности терапии свидетельствуют нормализация менструального цикла, появление овуляторных циклов, что подтверждается измерением базальной температуры, данными УЗИ эндометрия и яичников в середине цикла, наступлением беременности. В последнем случае терапия глюкокортикоидами продолжается до 13-й недели во избежание прерывания беременности. 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. 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.

В лечении невынашивания при аденогенитальном синдроме в I-II триместрах беременности эффективен аналог природного прогестерона - дюфастон - по 20-40-60 мг в день. Он не дает андрогенного эффекта в отличие от прогестагенов норстероидного ряда, что проявляется признаками вирилизации у матери и маскулинизации у плода женского пола. Кроме того, применение дюфастона эффективно в лечении функциональной истмико-цервикальной недостаточности, часто сопутствующей аденогенитальному синдрому.

В случае отсутствия беременности (овуляции или недостаточности желтого тела, регистрируемых по данным базальной температуры) рекомендуется на фоне терапии глюкокортикоидами проводить стимуляцию овуляции кломифеном по общепринятой схеме: с 5-го по 9-й или с 3-го по 7-й день цикла по 50-100 мг.

Если женщина в беременности не заинтересована, а основными жалобами являются избыточное оволосение, гнойничковые высыпания на коже или нерегулярные менструации, рекомендуется терапия препаратами, содержащими эстрогены и антиандрогены. Может быть использован препарат Диане-35. При гирсутизме на фоне Диане-35 целесообразно назначать в первые 10-12 дней его приема ципротерона ацетат в дозе 25-50 мг (препарат андрокур). Прием этих препаратов в течение 3-6 мес дает выраженный эффект. К сожалению, по окончании их приема симптомы гиперандрогении появляются вновь, поскольку причину патологии эта терапия не устраняет.

В случае использования гормональных контрацептивов предпочтение отдают низкодозированным монофазным (таким, как мерсилон) и трехфазным с гестагенным компонентом (дезогестрел, гестоден, норгестимат), которые не дают андрогенного эффекта. Длительное применение однофазных гормональных контрацептивов, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола (марвелон, фемоден) (>1 года без перерыва), может вызвать чрезмерное торможение функции яичников и аменорею, обусловленную гипогонадотропными нарушениями, а не гиперандрогенией.

#### **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. Необходимости в назначении МК у таких пациентов нет, так как недостаточность альдостерона с избытков возмещается ДОК.

Если на фоне монотерапии ГК не удастся скорректировать АД, можно дополнительно использовать антигипертензивные препараты, из которых предпочтительными являются



калийсберегающие диуретики и дигидропиридиновые производные селективных блокаторов кальциевых каналов (нифедипин).

### **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.

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.

Вирилизация гениталий наблюдается у пациенток с рождения. При высокой степени вирилизации феминизирующая пластика проводится в два этапа:

1. первый этап, включающий клиторопластику и рассечение урогенитального синуса, проводится в первые годы жизни ребенка,
2. 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.

### **Иное лечение**

#### ***Двусторонняя адреналэктомия.***

В редких случаях у пациентов с неконтролируемой гиперандрогенией при условии достаточной приверженности к лечению может быть рекомендовано проведение двусторонней адреналэктомии. Небольшой процент пациентов с тяжелой сольтеряющей 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. 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 смертельным. 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.

### **Прогноз и профилактика**

Прогноз при своевременном обнаружении аденогенитального синдрома и адекватно подобранной терапии благоприятный. Даже у пациенток со значительной вирилизацией гениталий после пластической операции возможна нормальная половая жизнь и естественные роды.

Заместительная гормонотерапия при любой форме АГС способствует быстрой феминизации. — развитию грудных желез, появлению менструации, нормализации овариального цикла, восстановлению генеративной функции.

Профилактика заболевания осуществляется на этапе планирования беременности.

Если в роду наблюдались случаи подобной патологии, показана консультация генетика.

### **Литература**

Клинические рекомендации «Врожденная дисфункция коры надпочечников (аденогенитальный синдром)» 2021г.

<https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennyy-adrenogenitalnyy-sindrom>

<https://cyberleninka.ru/article/n/adrenogenitalnyy-sindrom-obschaya-problema-endokrinologov-i-pediatrov>