



МИНЗДРАВ РОССИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Дальневосточный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава РФ)

Far Eastern State Medical University

АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ – ПРЕДМЕТ КЛИНИЧЕСКОГО ИНТЕРЕСА ПЕДИАТРА, ЭНДОКРИНОЛОГА, ИНФЕКЦИОНИСТА

Congenital adrenal hyperplasia – the pediatrician, endocrinologist and
infectiologist subject of clinical interest

К.м.н, доцент кафедры поликлинической педиатрии с
курсом детских инфекционных болезней

Чернышева Наталия Витальевна

Chernysheva Natalia Vitalievna

Хабаровск, 2025

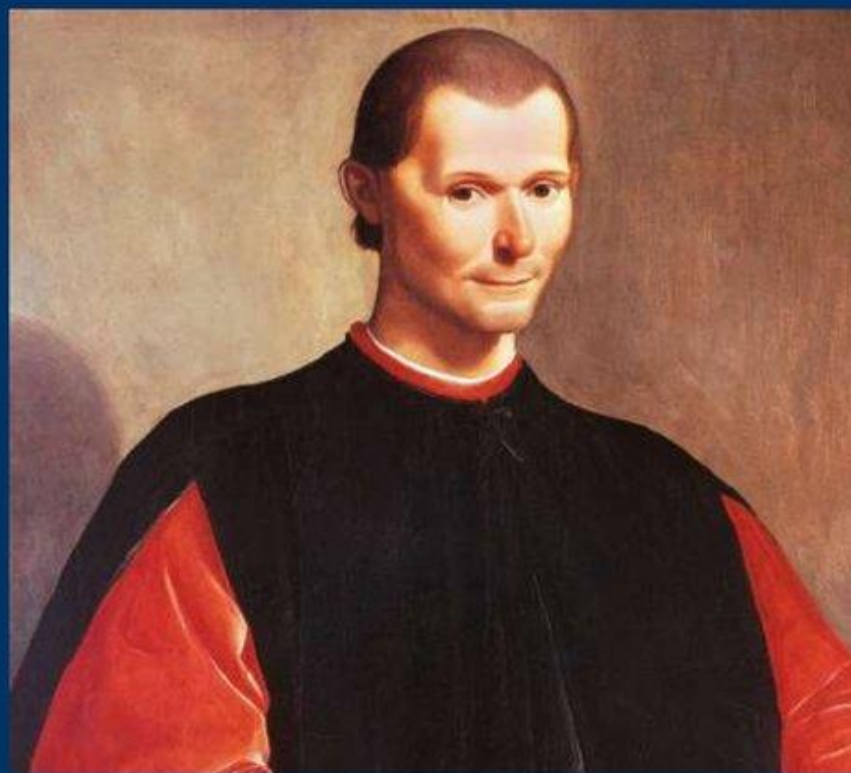
Kharovsk, 2025



«Тяжёлую болезнь
вначале легко
вылечить, но трудно
распознать, когда же
она усилилась, её
легко распознать, но
уже трудно
вылечить».

15 век

"A serious illness is
easy to cure at first,
but difficult to
recognize, but when it
worsens, it is easy to
recognize, but difficult
to cure." 15th century



Тяжёлую болезнь вначале легко вылечить, но трудно распознать,
когда же она усилилась, её легко распознать, но уже трудно
вылечить

Никколо Макиавелли



Орфанные болезни, несмотря на свою «редкость», все чаще встречаются в повседневной практике.

На сегодня насчитывается около 7000 редких (орфанных) заболеваний, и для части из них разработаны патогенетические методы лечения, которые позволяют значительно улучшить качество жизни и прогноз для этих пациентов.

Orphan diseases, despite their "rarity", are increasingly common in everyday practice. Today, there are about 7,000 rare (orphan) diseases, and pathogenetic treatment methods have been developed for some of them, which can significantly improve the quality of life and prognosis for these patients.

Orphan с английского переводится как «сирота».

Орфанными заболеваниями называют единичные, редко встречающиеся патологии. Это, как правило, хронические тяжёлые жизнеугрожающие болезни, которые требуют сложного специфического лечения.

В нашей стране орфанными считаются заболевания, которые встречаются в одном случае на 10 000.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) (адреногенитальный синдром (АГС), врожденная надпочечниковая гиперплазия) – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников.

Поздняя диагностика, некорректная и несвоевременная терапия влекут за собой тяжелые последствия, вплоть до гибели ребенка. Неонатальная смертность от сольтеряющего криза без диагноза составляла от 4 до 10%, неправильное определение пола у девочек – до 10% случаев.

В настоящее время избежать диагностических ошибок помогает неонатальный скрининг. Неонатальный скрининг классической формы ВДКН впервые в мире был внедрен в США в 1977 г., а в России – с середины 2006 г.

Распространенность дефицита 21-гидроксилазы в мире, рассчитанная по данным неонатального скрининга, составляет 1 случай на 14 000 живых новорожденных, в России – 1:9 500, в ДФО 1:12 000. По данным 2021 г заболеваемость ВДКН в Хабаровском крае составила 11,5 на 100000 дет.нас.

- Congenital dysfunction of the adrenal cortex (ADCN) (adrenogenital syndrome (AGS), congenital adrenal hyperplasia) is a group of diseases with an autosomal recessive type of inheritance, which are based on a defect in one of the enzymes or transport proteins involved in the biosynthesis of cortisol in the adrenal cortex. Late diagnosis, incorrect and untimely therapy have serious consequences, including the death of a child. Neonatal mortality from a wasting crisis without diagnosis ranged from 4 to 10%, incorrect sex determination in girls – up to 10% of cases. Currently, neonatal screening helps to avoid diagnostic errors. Neonatal screening of the classic form of VDCN was introduced for the first time in the world in the USA in 1977, and in Russia since mid-2006. The prevalence of 21-hydroxylase deficiency in the world, calculated according to neonatal screening data, is 1 case per 14,000 live newborns. In Russia – 1:9,500, in the Far East District - 1:12,000.



Врожденная дисфункция коры надпочечников

- Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН)
- Адено-генитальный синдром
- Congenital adrenal hyperplasia

Группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежат дефекты транспортных белков (ферментов) адреналового стероидогенеза

Врожденная дисфункция коры надпочечников

Congenital adrenal hyperplasia

- Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН)
- Адено-генитальный синдром

Врожденная дисфункция коры надпочечников

Группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежат дефекты транспортных белков (ферментов) адреналового стероидогенеза

Каждая из форм связана с дефицитом определенного фермента: липоидная гиперплазия коры надпочечников - редкий и самый тяжелый вариант вследствие мутации гена, кодирующего белок StAR); редкий – дефицит 20,22-десмолазы (11 α -гидроксилазы); более распространенные – дефицит 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы, дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы; самые частые – дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11 β -гидроксилазы, дефицит оксидоредуктазы. Степень выраженности клинических симптомов врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) варьирует в зависимости от уровня нехватки ферментативной активности, который определяется конкретной генетической мутацией. Это объясняет разнообразие клинических проявлений у пациентов с ВДКН, которые могут проявляться от легких форм до тяжелых надпочечниковых кризов [1-2]. В более чем 90 % случаев у пациентов наблюдается дефицит 21-гидроксилазы.

Клинические варианты ВГКН

- Дефицит P450c21 (21-гидроксилаза)
- Дефицит P450c11 (11 β -гидроксилаза)
- Дефицит P450OR (оксиредуктаза)
- Дефицит 3 β -HSD
(3 β -гидроксиستيرоиддегидрогеназы)
- Дефицит P450c17 (17 α -гидроксилаза/17,20-лиаза) – синдром Беглиери
- Дефект белка StAR или дефицит P450scc) – липоидная гиперплазия надпочечников

Сравнительная частота ферментативных дефектов стероидогенеза

- 21-гидроксилаза – 90-95%
- 11-гидроксилаза – около 5-8%
- Остальные – менее 1 %

Популяционная частота дефицита P450c21 (21-гидроксилазы)

- **Частота классических форм**

в мире 1:14500

в Европе 1:12500

в России ? (ожидаемая 1:10000-1:15000)

- **Частота неклассической формы до 0,3%**

- **Частота гетерозиготного носительства**

в мире 1:60

в Европе 1:35

в России ?

Этиология ВГКН вследствие недостаточности 21-гидроксилазы

- Ген CYP 21A2 локализован на коротком плече 6й хромосомы (6p) внутри главного комплекса гистосовместимости (HLA)
- **Связь между видом мутации и клинической формой заболевания:**
 - Делеция гена, большие конверсии (замена на псевдоген) и мутация во 2м интроне (**12splice**) - выраженный дефицит 21-гидроксилазы – сольтеряющая форма заболевания
 - Точечная мутация **I172N** – потеря 90-95% активности фермента – простая (вирильная) форма
 - Точечные мутации **V281L, P30L** и гетерозиготное носительство – потеря 50% активности фермента – неклассическая (стертая) форма
- **Отрицательный ответ генетического анализа не исключает наличия заболевания**

Патогенез ВГКН вследствие недостаточности 21-гидроксилазы

Дефицит 21-гидроксилазы приводит к нарушению синтеза:

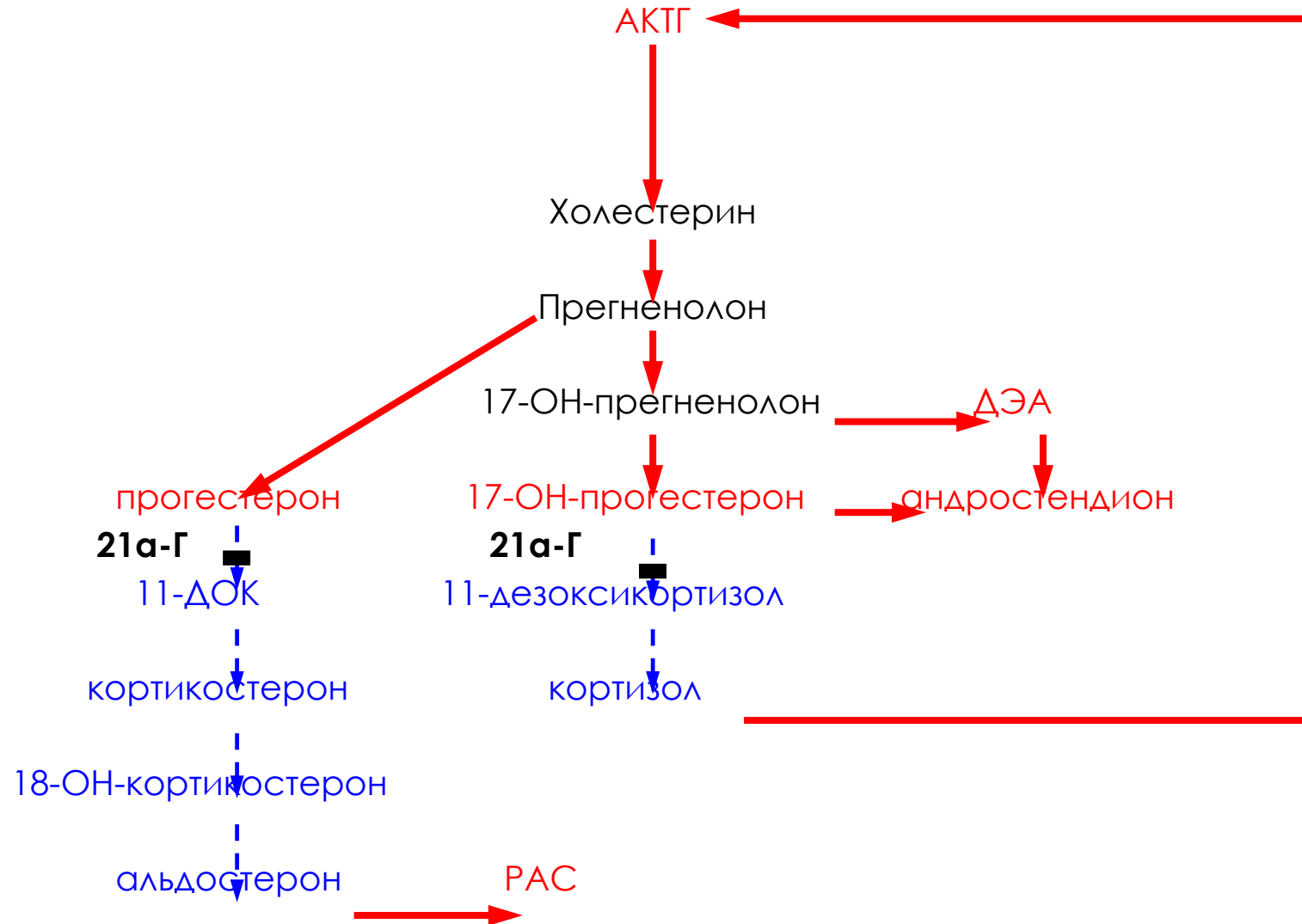
глюкокортикоидов (кортизол) - переход 17 ОН ПГ в 11-дезоксикортизол

минералокортикоидов (альдостерон) - переход прогестерона в 11-дезоксикортикостерон

активация синтеза андрогенов (**андростендион и тестостерон**)

накопление промежуточных продуктов стероидогенеза (**17-гидроксиprogестерона и прогестерона**) – лабораторные маркеры заболевания

Изменения стероидогенеза при дефиците P450c21 (21-гидроксилазы)



Клинические формы ВГКН

- ◆ **Сольтерьяющая** (75% случаев) декомпенсированный дефицит глюко- и минералокортикоидов, выраженный избыток андрогенов
- ◆ **Простая (вирильная)** – компенсированный дефицит глюкокортикоидов, выраженный избыток андрогенов
- ◆ **Стертая** (поздно проявляющаяся, неклассическая) – умеренный избыток андрогенов

Неонатальный скрининг

(в России с марта 2006 г)

Уровень 17-гидроксипрогестерона в пятне капиллярной крови на 3-5 сутки жизни

- < 30 нмоль/л – отрицательный
- $30-90$ нмоль/л – сомнительный, проводят ретест на 7-8 сутки жизни -
- >90 нмоль/л – положительный, ретест на 7-8 сутки жизни -
- Недоношенные менее 32 недель: 17-ОНПГ на 7 сутки жизни >150 нмоль/л → ретест на 10-11 сутки

Показания к обследованию в отсутствие неонатального скрининга

- **Девочки** – признаки гермафродитизма при рождении
- **Мальчики** – клиника острой надпочечниковой недостаточности
 - внезапное ухудшение состояния
 - потеря массы тела
 - срыгивания и рвоты
 - гипотония, признаки сосудистого коллапса



Клинические проявления сольтеряющей формы ВГКН у девочек

- Роды чаще после 40 недель с нормальной или крупной массой тела
- При рождении грубая вирилизация, умеренная гиперпигментация
- С конца 2-4 недели жизни – нарастающая клиника острой надпочечниковой недостаточности

Вирилизация наружных гениталий (интесексуальное строение наружных гениталий)

- **I-II степень** (гипертрофия клитора) может развиваться в любом возрасте
- **III-IV степени** (гипертрофия клитора, больших половых губ, уrogenитальный синус открывается у основания клитора)
- **V степень** (фенотипическое копирование наружных гениталий мужского пола)

III-V степень вирилизации формируются только при антенатально начавшейся гиперандрогении



Вирилизация наружных гениталий у девочек

Клинические проявления сольтеряющей формы ВГКН у мальчиков

- Роды чаще после 40 недель, младенцы с нормальной или большой массой тела
- При рождении умеренная гиперпигментация, макрогенитосомия у мальчиков
- С конца 2-4 недели жизни – нарастающая клиника острой надпочечниковой недостаточности

Диагностика основывается на совокупности

- клинических данных,
- результатов лабораторных исследований
- инструментальных исследований
- молекулярно-генетического анализа.

Подтверждение диагноза не может основываться исключительно на анализе мутаций

Лабораторная диагностика сольтеряющей формы ВГКН

Рутинные лабораторные тесты:

клинический и б/х анализы крови, КОС

Результаты:

гиперкалиемия (\uparrow K) и гипонатриемия (\downarrow Na)

гипогликемия (\downarrow глюкоза)

гемоконцентрация (\uparrow Ht)

метаболический ацидоз

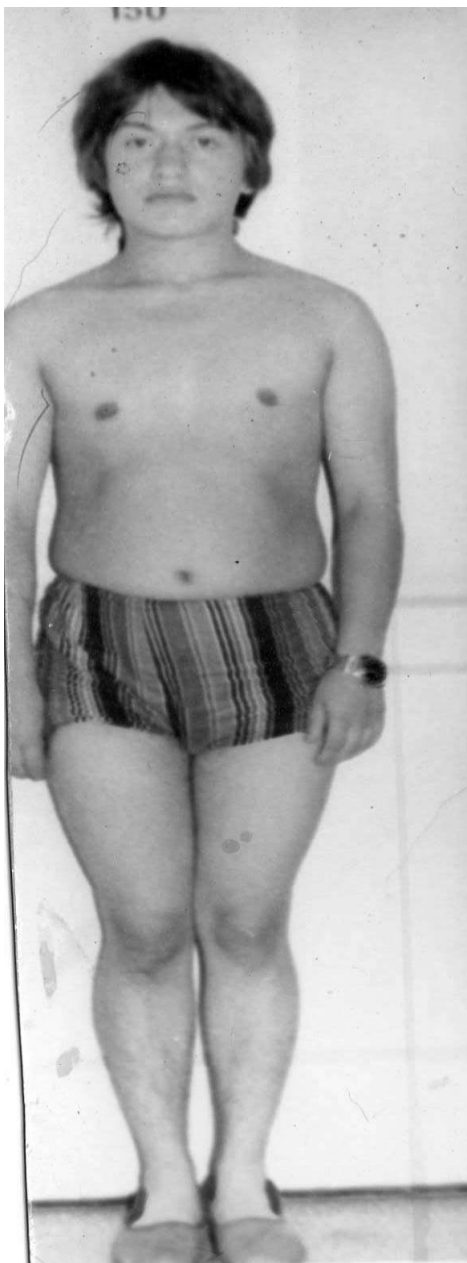
II этап диагностики ВГКН

- **17-гидроксипрогестерон (↑ 17-ОН ПГ)**
- **активность ренина плазмы (↑ АРП)**
- **ДНК-диагностика, кариотипирование**

Интерпретация результатов определения уровня 17-ОНПГ в сыворотке крови у детей 1-го года жизни

Концентрация 17-ОНПГ в сыворотке больного	Заключение
>20 нг/мл (>67 нмоль/л)	Диагноз ВГКН несомненен
10-20 нг/мл (33-67 нмоль/л) при наличии типичной клиники	
10-20 нг/мл (33-67 нмоль/л) при отсутствии типичной клиники	Диагноз ВГКН сомнителен, требуется обследование в динамике
5-10 нг/мл (15-33 нмоль/л) при наличии типичной клиники	
<5 нг/мл	Диагноз ВГКН исключен

Клинические проявления простой формы ВГКН



- Роды после 40 недели с нормальной или крупной массой тела
- При рождении умеренная гиперпигментация, **грубая вирилизация у девочек**, макрогенитосомия у мальчиков
- 1й год жизни заболевание протекает малосимптомно
- **С 2-5 лет**
 - признаки преждевременного полового созревания по изосексуальному типу у мальчиков, по гетеросексуальному – у девочек
 - признаки компенсированной надпочечниковой недостаточности (гиперпигментация, редко – артериальная гипотония)
 - при тяжелом стрессе может развиваться острая надпочечниковая недостаточность



Диагностика простой формы ВГКН

- ◆ **Определение уровня 17-ОНПГ** в сыворотке крови; диагностический уровень у детей старше года >4 нг/мл
- ◆ Рентгенограмма лучезапястных суставов (ускорение темпов окостенения)
- ◆ ДНК-диагностика

Стертая форма ВГКН

- **При рождении** строение наружных гениталий нормальное, клинические признаки гиперандрогении отсутствуют
- **С препубертатного** (редко с пубертатного или постпубертатного) возраста появляются признаки синдрома гиперандрогении

Клинические проявления синдрома гиперандрогении

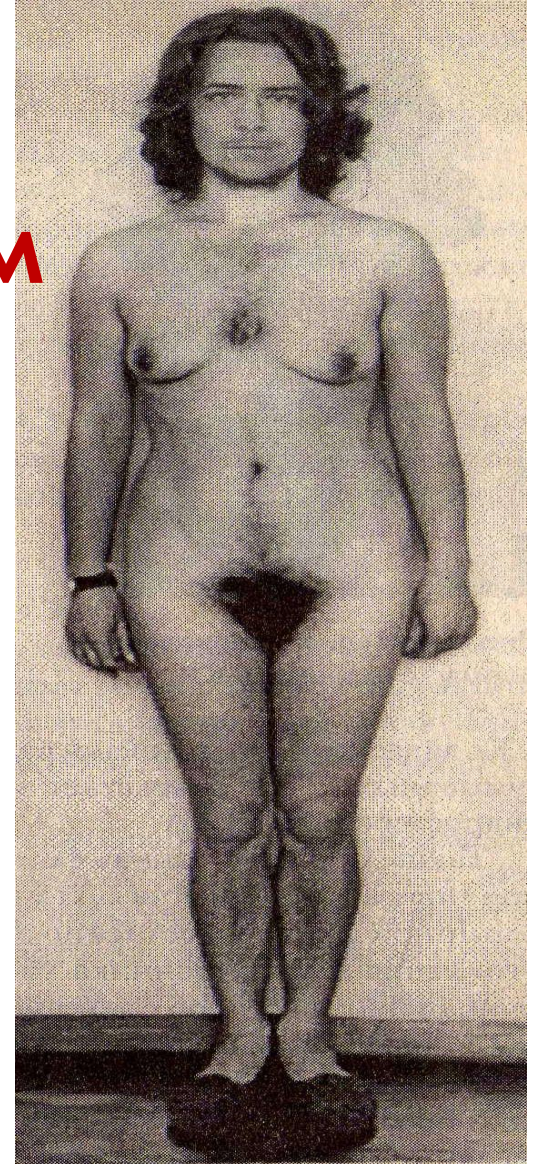
- Гиперандрогенная дермопатия (гирсутизм, жирная себорея, угри, алопеция)
- Маскулинизация телосложения
- Вирилизация наружных гениталий
- Ларингомегалия и барифония
- Ускорение роста и темпов окостенения
- Преждевременное адренархе
- Позднее телархе, недостаточное развитие или инволюция молочных желез
- Нарушения менструального цикла по типу олигоопсоменореи
- Бесплодие (50%)

Андрогензависимые зоны кожи

1. Верхняя губа
2. Подбородок
3. Грудь
4. Спина
5. Поясница
6. Верхняя половина живота
7. Нижняя половина живота
8. Плечи
9. Бедра

Гирсутизм

Избыточный рост терминальных (стержневых) волос в андроген-зависимых зонах, не соответствующий полу и/или возрасту



Признаки андроидного морфотипа

- Обхват талии/обхват бедер $> 0,8$
- Ширина плеч/ширина таза $> 1,08$

Стертая форма ВГКН вследствие недостаточности 21-гидроксилазы

- **Базальный уровень 17-гидроксиprogестерона** в раннюю фолликулиновую фазу:
 - >5 нг/мл – диагноз подтвержден
 - <2 нг/мл – диагноз исключен
 - 2-5 нг/мл – показано проведение АКТГ-теста
- **АКТГ-тест (синактен):**
 - стимулированный уровень 17-гидроксиprogестерона >10 нг/мл – диагноз подтвержден
 - стимулированный уровень 17-гидроксиprogестерона < 10 нг/мл – диагноз исключен
- **ДНК-диагностика**

Препараты гормонов коры надпочечников

Международное название	Коммерческое название	Период биологического полураспада	ГКА	МКА	Супрессия АКТГ
Гидрокортизон	Гидрокортизон Кортеф Солу-кортеф Сополькорт	8-12 ч	1	1	+
Кортизон	Кортизона ацетат	8-12 ч	0,8	0,4	+
Преднизолон	Преднизолон	18-36 ч	4	0,5	+ / ++
Дескаметазон	Дексаметазон	36-54 ч	30	0,05	+++
9фторкортизон	Кортинефф	18-36 ч	8	150	++

Лечение острой надпочечниковой недостаточности

1. Интенсивная гормональная терапия
2. Инфузионная терапия

Лечение острой надпочечниковой недостаточности (гормонотерапия)

1й вариант

Гидрокортизона
сукцинат (Solu-
cortef) 10-15 мг/кг
в/в капельно

2й вариант

Преднизолон 2-5
мг/кг в/в капельно

+

9-фторкортизон
(кортинефф) 50-
300 мкг/м²

Лечение острой надпочечниковой недостаточности

1-2е сутки – перевод на в/м введение каждые 3-4 часа

3-4е сутки – уменьшение дозы на 30-50% (в/м введение каждые 6 часов)

На этом этапе к Solu-cortef добавляют кортинефф

5-7е сутки и далее – перевод на энтеральные препараты в эквивалентных дозах

Лечение острой надпочечниковой недостаточности (инфузионная терапия)

Суточный объем: физиологическая потребность

Инфузионные среды: изотонический раствор NaCl и 5-10% раствор глюкозы в соотношении 1:1;

при выраженных расстройствах микроциркуляции –
плазма 7-10 мл/кг;

при декомпенсированном ацидозе ($\text{pH} < 7,1$) – **NaHCO₃**

Контроль лечения острой надпочечниковой недостаточности (возможные осложнения терапии)

- Артериальная гипертензия
- Отеки
- Кетоз
- Метаболический алкалоз, при использовании раствора NaHCO_3

Контроль лечения острой надпочечниковой недостаточности

Масса тела – ежедневно

А/Д – 1-2 сутки мониторинг, далее 1 раз в день

К, Na сыворотки – 1-2 сутки каждые 6 часов; 1 неделя 1 раз в 3 дня; затем 1 раз в 7-10 дней; **при Na ↑140 ммоль/л прекратить введение NaCl**

КОС – при введении раствора NaHCO_3 1 раз в час; **при Pn ↑7,1 прекратить вводить щелочные растворы**

Кетоны в моче – контролируют первые 2-3 дня

ЭКГ – первые 3 дня ежедневно (возможен мониторинг ЭКГ)

Поддерживающая терапия сольтеряющей формы ВГКН

Глюкокортикоидная терапия

Гидрокортизон (кортеф) 15-25 мг/м² или

Кортизона ацетат 25-35 мг/м²

1-й год жизни: 6ч – 25-33%, 12 ч – 17-25%, 18ч – 17-25%, 24 ч – 25-33% суточной дозы

Старше года: 6-8 ч – 25-40%, 14-15 ч – 20-25%, 21-23 ч – 40-50% суточной дозы

Преднизолон 4-7 мг/м²

подростки и взрослые: 6-8 ч – 1/3-1/2, 20-21 ч – 1/2-2/3- суточной дозы

Контроль дозы глюкокортикоидов по уровню 17-гидроксипрогестерона в крови

Поддерживающая терапия сольтеряющей формы ВГКН

Минералокортикоидная терапия

9фторкортизон (кортинефф)

1-й год жизни 180-300 мкг/м²

1-3 года 70-100 мкг/м²

3-14 лет 50-60 мкг/м²

6-8 ч – 50-100% суточной дозы

14-15 ч – 0-50% суточной дозы

Контроль дозы минералокортикоидов по активности
ренина плазмы

Лечение стертой формы недостаточности 21-гидроксилазы

- **Глюкокортикоиды:**

дексаметазон 0,25-0,5 мг на ночь

преднизолон 5-7,5 мг на ночь

контроль дозы по уровню 17-гидроксиprogестерона и ДЭА

- **Диане-35**

дополнительно при сохранении кожных проявлений гиперандрогении

Рекомендуемые уровни 17-гидроксипрогестерона на фоне терапии ВГКН

- **Дети до 1 года** – менее 10 нг/мл
- **Мальчики старше года и мужчины** – менее 4 нг/мл
- **Девочки старше года до менархе** – менее 4 нг/мл
- **Девушки после менархе и женщины** – менее 5 нг/мл

Выбор пола при ВГКН

При 21-гидроксилазной недостаточности паспортный пол предпочтительно выбирать соответствующим генетическому

Исключения:

- Позднее установление генетического пола
- Вирилизация V степени

Корректирующие операции при ВГКН

Если паспортный пол выбирается несоответствующим генетическому необходимо провести **гонадэктомию** и **гистерэктомию**

количество этапов и сроки проведения **маскулинизирующей пластики** определяются степенью маскулинизации наружных гениталий

Если паспортный пол выбирается соответствующим генетическому проводится **феминизирующая пластика** в 2 этапа:

I этап – **клиторотомия** в максимально ранние сроки

II этап – **пластика влагалища** в 8-12 лет (14-15 лет)

Клиническое наблюдение больных с ВГКН

Дети до 3 лет - 1 раз в 1-3 мес, **после 3 лет** - 1 раз в 6-12 месяцев

- Общее самочувствие
- Отсутствие клинических признаков недостаточности или передозировки препаратов
- Артериальное давление
- Темпы физического и полового развития
- Работоспособность

Лабораторный контроль больных ВГКН

Данные электролитного обмена (Na, К крови)

Данные углеводного обмена (гликемия натощак, ОГТТ 1 раз в 3-4 года)

Гормональные показатели (17-ОН ПГ; АРП; ДЭА)

Темпы окостенения 1 раз в год

ЭКГ в зависимости от возраста

Ведение больных ВГКН

Лабораторный контроль (б/х крови; гормоны)

1-й год жизни 1 раз в 3-4 месяцев

1 г – 8 лет – 1 раз в 6-12 месяцев

Пубертатный период – 1 раз в 4-6 месяцев

Взрослые – 1 раз в 6-12 месяцев

Женщины во время беременности – 1 раз в 3-4
месяца

Ведение больных ВГКН

Повышение дозы глюкокортикоидов при заболеваниях:

- при нетяжелых интеркуррентных заболеваниях с повышением температуры не более 38°C – в 1,5-2 раза
- при тяжелых заболеваниях – в 2-3 раза
- при заболеваниях со рвотой и диареей – перевод на в/м введение

Глюкокортикоидная терапия при оперативных вмешательствах

- Повышение дозы ГК в 3-5 раз, перевод на в/м введение
- За 30-60 мин до операции – 25-50 мг Solu-cortef или 10-30 мг преднизолона в/м
- Во время операции при снижении АД в/в капельно Solu-cortef 0,4 мг/кг/час или преднизолон 0,1 мг/кг/час
- Через 2-5 дней – переход на энтеральные препараты и последующее постепенное снижение дозы до поддерживающей

Ведение больных ВГКН

Вакцинация:

Только в компенсированном состоянии по ослабленной схеме на фоне поддерживающей дозы глюкокортикоидов

Физические нагрузки: подбираются индивидуально

Прогноз при ВГКН

Для жизни:

- Сольтеряющая форма 21-гидроксилазной недостаточности – на 1-м году жизни летальность около 10%, после года – в целом благоприятный, но **возможна внезапная смерть**
- Простая форма 21-гидроксилазной, 11-гидроксилазная, 17-гидроксилазная, 17,20-лиазная недостаточность - **благоприятный**

Прогноз при ВГКН

Для физического развития

благоприятный при условии адекватной терапии

Для полового развития и фертильности:

при 21-гидроксилазной недостаточности **у больных женского пола**: благоприятен только при условии адекватной терапии;

повышен риск нарушений менструального цикла и вторичного поликистоза яичников.

при 21-гидроксилазной и 11-гидроксилазной недостаточности **у больных мужского пола** благоприятный, но у взрослых при длительной декомпенсации может быть олигоспермия и бесплодие, а также повышен риск развития опухолей яичек

Показания к пренатальной диагностике при недостаточности 21-гидроксилазы

- Брак двух гетерозиготных носителей (риск 25%)
- Брак больного с гетерозиготным носителем (риск 50%)

Пренатальная диагностика при недостаточности 21-гидроксилазы

Хорионбиопсия на 9-10 неделе беременности с проведением ДНК-диагностики и определением пола плода

- при отрицательном ответе ДНК-диагностики беременность сохраняют
- при положительном – беременность может быть прервана

Амниоцентез на 13-16 неделе беременности с определением уровня 17-ОН ПГ в амниотической жидкости

- при нормальном уровне 17-ОН ПГ беременность сохраняют
- при повышенном - беременность может быть прервана

С 4-5 недели беременности – дексаметазон 20-25 мкг/кг (по 0,5 мг 3 раза в день)

На 9-10 неделе беременности показана хорионбиопсия с проведением ДНК-диагностики и определением пола плода

- при отрицательном ответе ДНК-диагностики и при положительном ответе у плода мужского пола терапию дексаметазоном прекращают;
- при положительном ответе у плода женского пола – продолжают до конца беременности

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) (адреногенитальный синдром (АГС), врожденная надпочечниковая гиперплазия) – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников.



Поздняя диагностика, некорректная и несвоевременная терапия влекут за собой тяжелые последствия, вплоть до гибели ребенка. Неонатальная смертность от сольтеряющего криза без диагноза составляла от 4 до 10%, неправильное определение пола у девочек – до 10% случаев.

Распространенность дефицита 21-гидроксилазы в мире, рассчитанная по данным неонатального скрининга, составляет 1 случай на 14 000 живых новорожденных, в России – 1:9 500, в ДФО 1:12 000. По данным 2023 г заболеваемость ВДКН в Хабаровском крае составила 8,6 на 100 тыс.

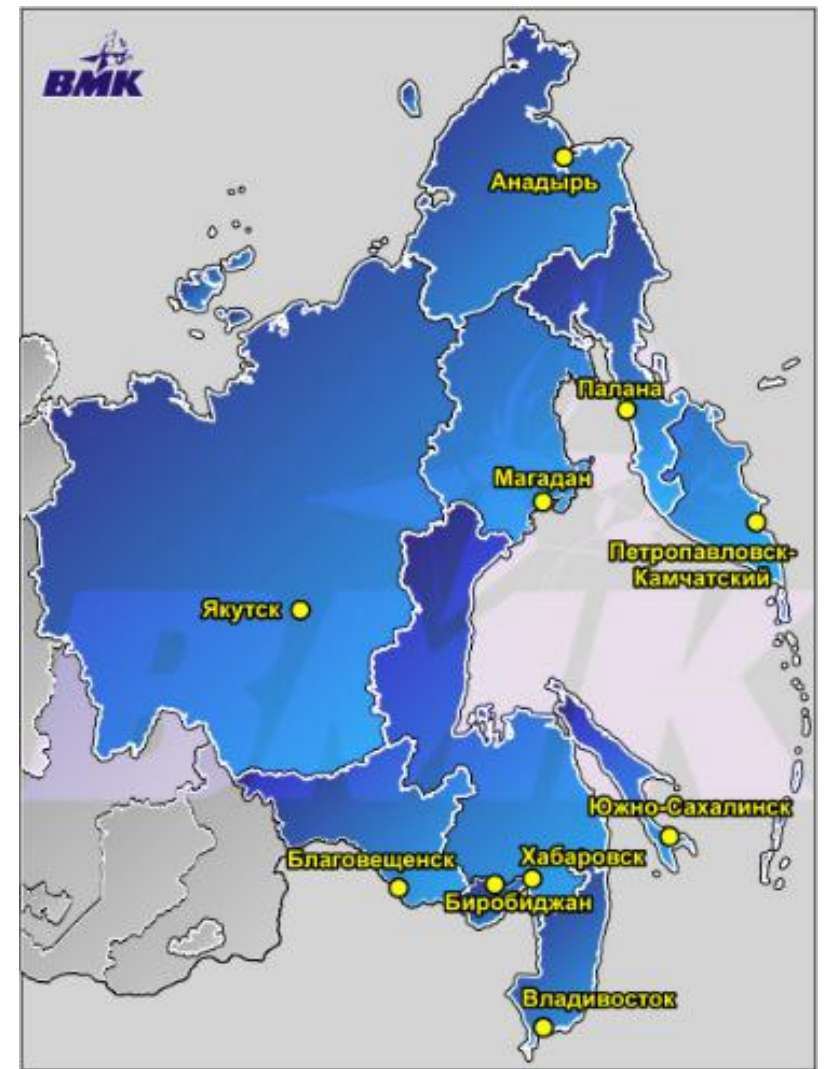


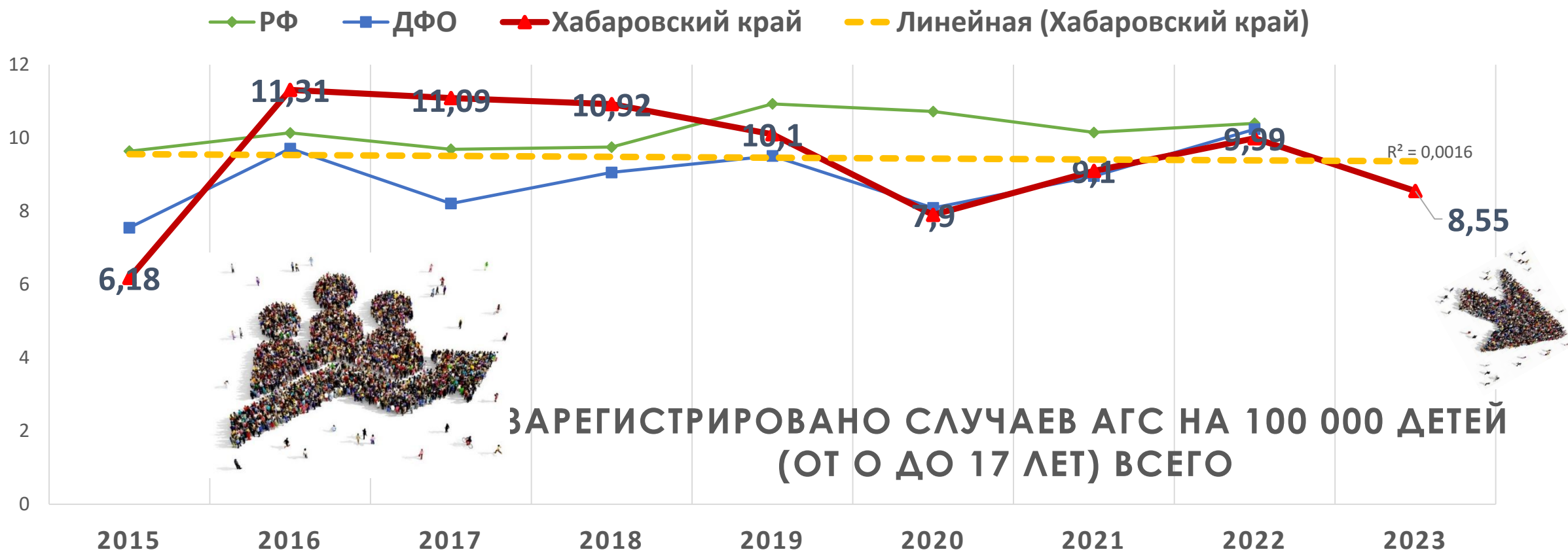
Неонатальный скрининг

В настоящее время избежать диагностических ошибок помогает неонатальный скрининг. Неонатальный скрининг классической формы ВДКН впервые в мире был внедрен в США в 1977 г., а в России – с середины 2006 г.

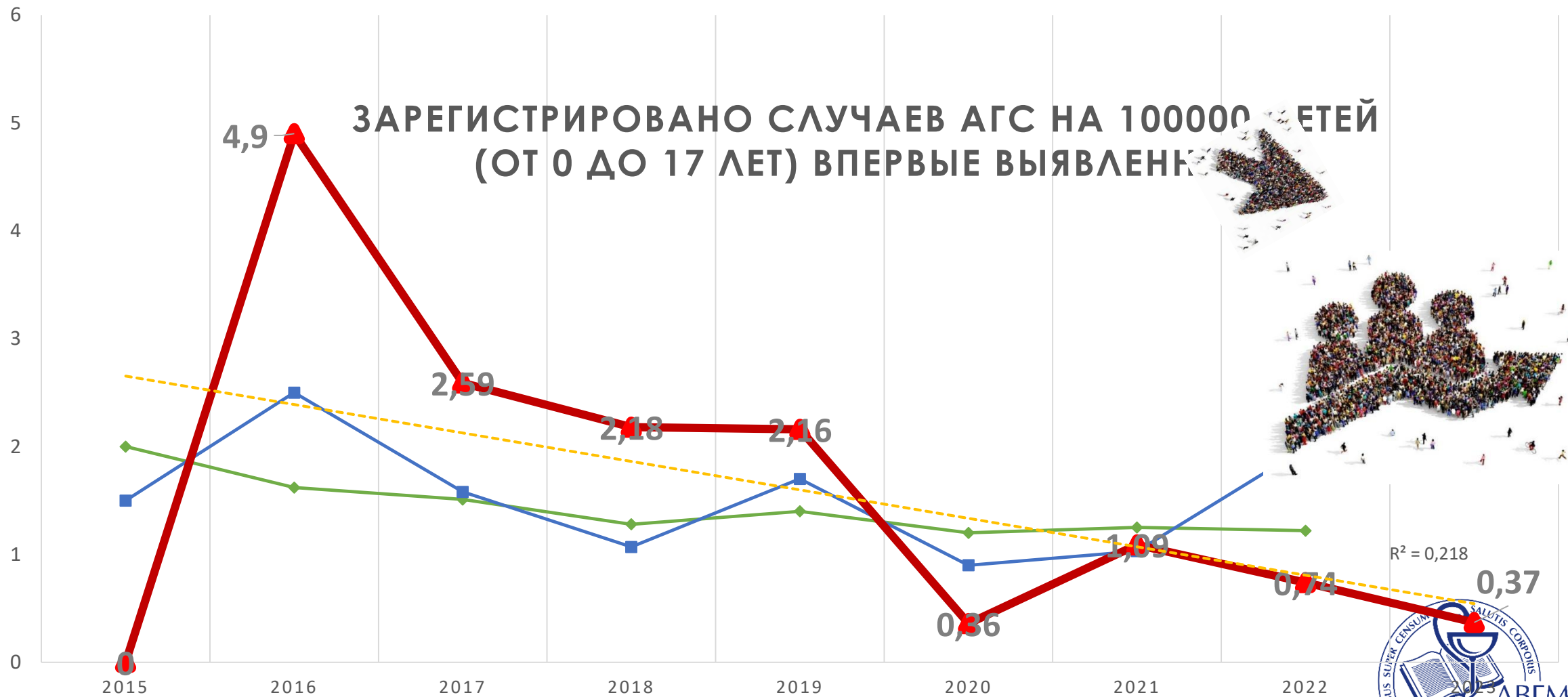
- С 2023 г. все **новорожденные** обследуются на широкий ряд наследственных заболеваний с целью раннего выявления и начала своевременного лечения, а родители получают возможность профилактировать появление больных детей.
- Для детей **старшего возраста** разработана программа **селективного скрининга**, направленного на выявление заболеваний у клинически бессимптомных или имеющих минимальные клинические проявления лиц.

- Статистический анализ ежегодных сборников, выпускавшихся Медицинским информационно-аналитическим центром (МИАЦ) МЗ ХК за период 2015-2023 гг. касающихся заболеваемости детей от 0 до 17 лет
- Анализ данных клинического наблюдения ребенка с ВДКН, наблюдающегося в КГБУЗ "ДГКП №3" Министерства здравоохранения Хабаровского края форма 112/у КГБУЗ "ДГКП №3" г.Хабаровска





—◆— РФ —■— ДФО —●— Хабаровский край —- - - Линейная (Хабаровский край)



Девочка Н., 17 лет состоит на «Д» учете с диагнозом: E25.0

ВДКН, дефицит 21-гидроксилазы, сольтеряющая форма (гомозиготная мутация I172N в гене CYP21A2). Порок развития половых органов (СПО в 2013г.) Вторичная аменорея. Тиреоидит аутоиммунный, эутиреоз. Витилиго. Миопия 1 ст.

Из анамнеза: родилась доношенной от 1 беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 16 неделе, отмечалось тугое обвитие пуповины вокруг шеи, хроническая гипоксия плода. Масса тела при рождении 3470 г, длина тела 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Закричала сразу. Профилактические прививки по возрасту. Неонатальный скрининг взят на 4-е сутки в роддоме.

Обращает на себя внимание, что **родной брат мамы** умер в возрасте 3 недель от неукротимой рвоты.



В 1 мес - появление пушковых волос на лобке, высокие темпы роста.

Эндокринологом назначено обследование: УЗИ надпочечников, тимуса, ДГЭА, кортизол, 17-ОПГ, кортизол, ТТГ.

В 1 месяц был установлен диагноз: Транзиторный гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность.

В 3 месяца был установлен диагноз ПЭП.

В 1 год жалобы на слабость в ногах, сама не ходила

Повторно обследована эндокринологом в связи с прогрессированием лобкового оволосения, ускорением темпов роста.

В сентябре 2009 г. (2,5 года) - в гормональном профиле отмечалось повышение уровня 17-ОПГ до 8,46 нг/мл, уровни электролитов в пределах нормы, костный возраст (КВ) соответствовал 4-4,5 годам, кариотип 46XX. Отмечалась незначительная гипертрофия клитора (Прадер 2), гипоплазия малых половых губ. ЗГТ не получала. Установлен диагноз ВДКН: вирильная форма.



В ноябре 2009 г. (2,6 лет): 17-ОПГ 50 нг/мл, ДГЭА-с 82,2 мг/мл, уровни электролитов в пределах нормы.

Установлен диагноз: Вирильная формы ВДКН на основании вирилизации Прадер 2, преждевременное адренархе, повышенный уровень 17-ОПГ. Криз надпочечниковой недостаточности на фоне ОРВИ.

С января 2010 г. (3-х лет) начата терапия ГК- кортеф в дозе 8,75 мг/сут (15 мг/м²/сут.).

На фоне проводимого лечения жалобы на снижение аппетита, слабость, повышенную утомляемость сохранялись. Учитывая сохраняющееся повышение уровня 17-ОПГ (декабрь 2009 г.) до 116,1 нмоль/л с 11.02.2010 года доза кортефа была увеличена до 11,25 мг/сутки (20 мг/м²).



3 марта 2010 г. доставлена в стационар по СМП с клиникой **острой надпочечниковой недостаточности** (нарастающая вялость, слабость, мраморность кожи, гипотермия) отмечалась гипогликемия до 1,9 ммоль/л, кетонемия 4+).

На фоне инъекции гидрокортизона состояние улучшилось. Выписана на терапии кортефом в дозе 15,4 мг/сутки (29 мг/м²) с рекомендацией к последующему снижению дозы до 11,25 мг/сут., минералокортикоиды не получала.

В ноябре 2010 г. (3 г. 7 мес.) КВ соответствовал 4,5-5 годам, 17-ОПГ 1,91 нг/мл, уровни электролитов в пределах нормы. Назначена терапия кортинеффом в дозе 50 мкг/сутки, которую ребенок получал в течение 3 недель с постепенной отменой

Впервые обследована в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ (ФГБУ ЭНЦ) в марте 2011 г. (4 года):

-рост 104,5 см (SDS роста +0,99)

-КВ соответствовал 5,5 лет

-17-ОПГ 0,8 нмоль/л (на фоне терапии 16 мг/м² кортефа)

-АКТТ 2,2 нг/мл

Диагноз был подтвержден молекулярно-генетически, выявлена гомозиготная мутация I172N в гене CYP21A2.

В 2013 г. находилась на обследовании в ФГБУ ЭНЦ с жалобами на недержание мочи после акта мочеиспускания. Учитывая жалобы, наличие узкого уrogenитального синуса, скопление жидкости в позадиматочном пространстве по УЗИ выполнен 1 этап феминизирующей пластики наружных половых органов (частичное рассечение уrogenитального синуса, иссечение гипертрофированной кожной складки клитора).

В 5 лет обращались к неврологу с жалобами на головную боль в области лба, утомляемость, метеозависимость. Установлен диагноз - астено-вегетативный синдром на фоне основного заболевания.

В мае 2014 г. госпитализирована по экстренным показаниям с **надпочечниковым кризом** на фоне ОРВИ (проявление в виде тошноты и многократной рвоты).

Данные **кризовые состояния** участились (4 эпизода за год), корригировались в домашних условиях:



Невролог в сентябре 2015 - жалобы на пульсирующую приступообразную головную боль в теменной области справа, сопровождающуюся тошнотой. Установлен диагноз: **СВД по смешанному типу с мигренозными пароксизмами, НШОП.**

Невролог в декабре 2016 - РЭП, ЦАС. Госпитализация в ПНО ДККБ, направление на дообследование в РДКБ г.Москва. Диагноз: **Наследственно-обменное заболевание из группы митохондриальных.**

В июне 2021г. КВ соответствовал 14 годам.

В марте 2022 г. для подготовки к успешной интроитопластики рекомендовано провести коррекцию терапии для достижения регулярного менструального цикла (менархе с декабря 2021г.) и удовлетворительной эстрогенизации.

В 2023 г. находилась в ФГБУ ЭНЦ с жалобами на отсутствие менструаций с апреля 2023 г. (до этого менструации нерегулярные по 4 дня, через 28-30 дней). В ходе обследования установлено, что пациентка компенсирована по глюко- и минералокортикоидной недостаточности. Имеет место диагноз вторичной аменореи. В связи с нормальным уровнем эстрадиола и достаточной эстрогенизации слизистых половых органов, было принято решение о проведении хирургического лечения. Так же назначена заместительная гормональная терапия эстрадиол 2 мг + дидрогестерон 10 мг (фемостон) по 1 таблетке в день, контроль УЗИ в конце 4-го цикла.

В апреле 2023 установление диагноза - мигрень с аурой



На фемостоне цикл нормализовался. Рекомендовано проведение 2 этапа феминизирующей пластики, постоянная пожизненная ЗГТ глюко- и минералокортикоидами (гидрокортизон и флудрокортизон).

При интеркуррентных заболеваниях с повышением температуры тела, травмах, вакцинациях, стрессовых ситуациях рекомендовано повышение дозы кортефа в 2-3 раза на период провоцирующего фактора с целью предупреждения криза острой надпочечниковой недостаточности, с последующим снижением доз до исходных, контроль гормонального фона, биохимии, плановые госпитализации в ФГБУ ЭНЦ.

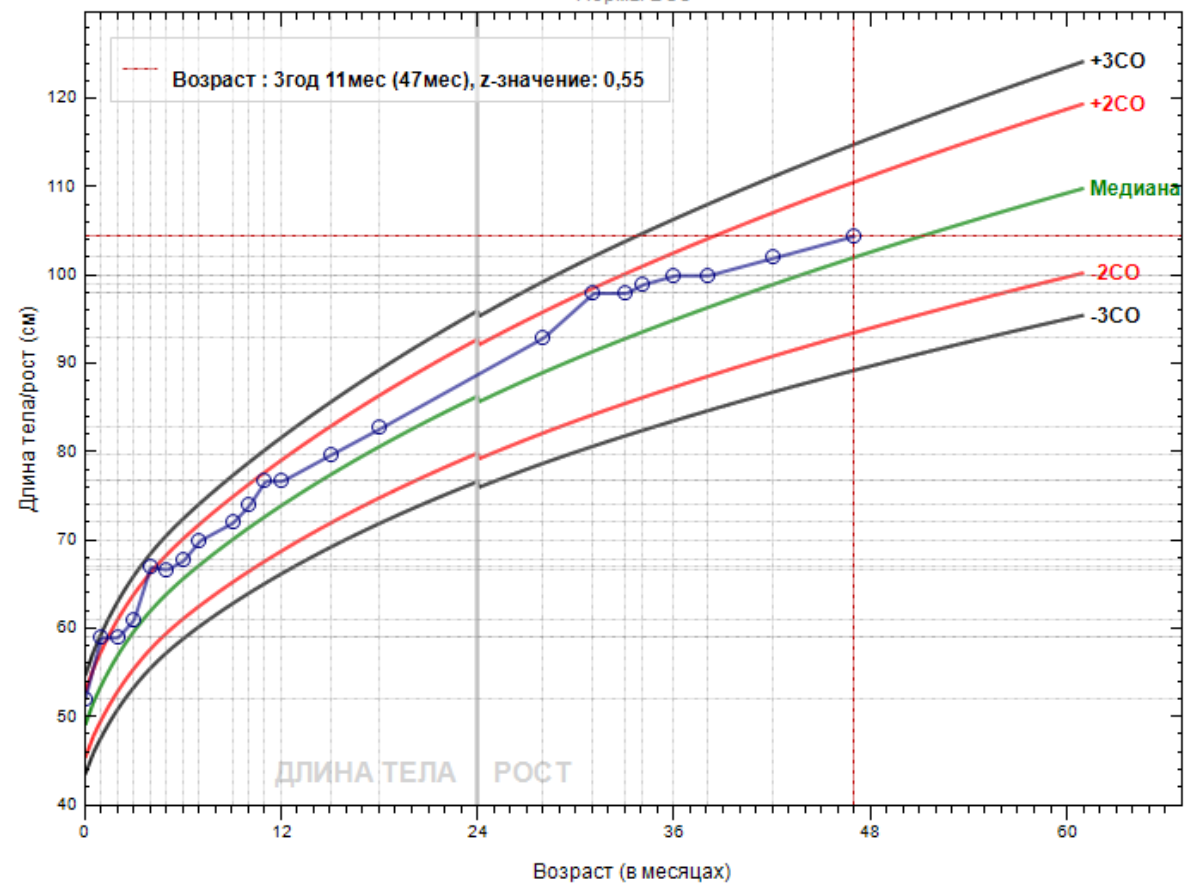
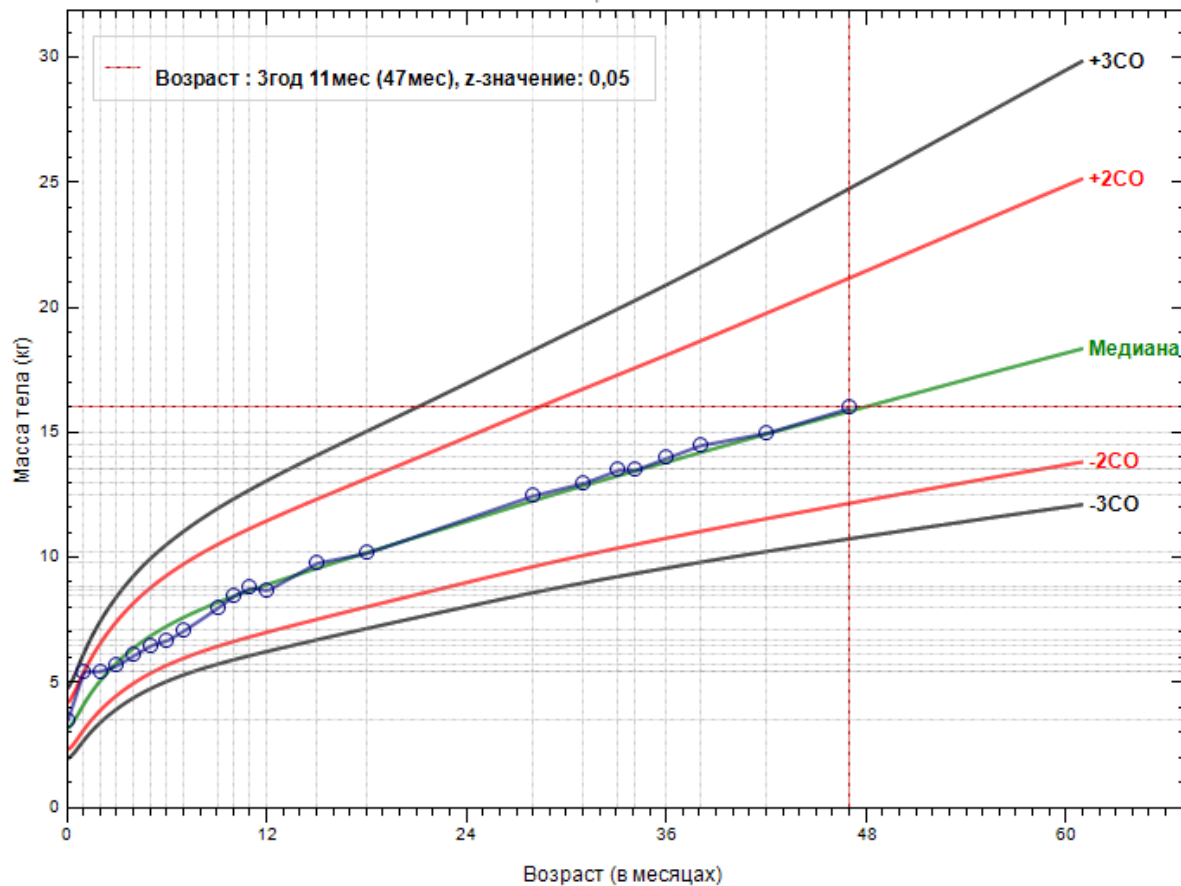


Изменения показателей роста и веса

Масса тела (кг)	Дл/р (см)	Возраст	Возраст (в месяцах)	Z-значение массы тела к росту	Z-знач длины/роста к возрасту	Z-знач массы тела к возрасту	Z-знач ИМТ к возрасту	ОГ (см)	Z-знач ОГ
3,47	52	0год 0мес	0	-0,99	1,53	0,51	-0,42	34	0,1
5,46	59	0год 0мес	0,9	-0,31	2,75	2,01	0,8	39	2,12
5,46	59	0год 2мес	2	-0,31	0,94	0,48	-0,06	39	0,61
5,7	61	0год 2мес	2,9	-0,8	0,58	-0,19	-0,7	40	0,39
6,1	67	0год 4мес	4	-2,41	2,26	-0,42	-2,24	42,5	1,51
6,5	66	0год 5мес	5	-1,56	1,18	-0,5	-1,57	42	0,4
6,7	67	0год 6мес	6	-1,54	0,86	-0,71	-1,63	42,5	0,22
7,1	70	0год 7мес	7	-1,58	1,15	-0,62	-1,74	42,5	-0,26
8	72	0год 9мес	9	-0,77	0,75	-0,24	-0,92	42,5	-1
8,5	74	0год 10мес	10	-0,59	0,99	0,01	-0,77	45	0,56
8,8	76	0год 11мес	11	-0,82	1,56	0,07	-1,12	45,5	0,68
8,7	76	1год 0мес	12	-0,95	1,03	-0,23	-1,16	45	0,07
9,8	79	1год 3мес	15	-0,26	0,79	0,16	-0,42		
10,2	82	1год 6мес	18	-0,51	0,67	-0,03	-0,62		

Масса тела (кг) | Дл/р (см) | Возраст | Возраст (в месяцах) | Z-значение массы тела к росту | Z-знач длины/роста к возрасту | Z-знач массы тела к возрасту | Z-знач ИМТ к возрасту | ОГ (см) | Z-знач ОГ

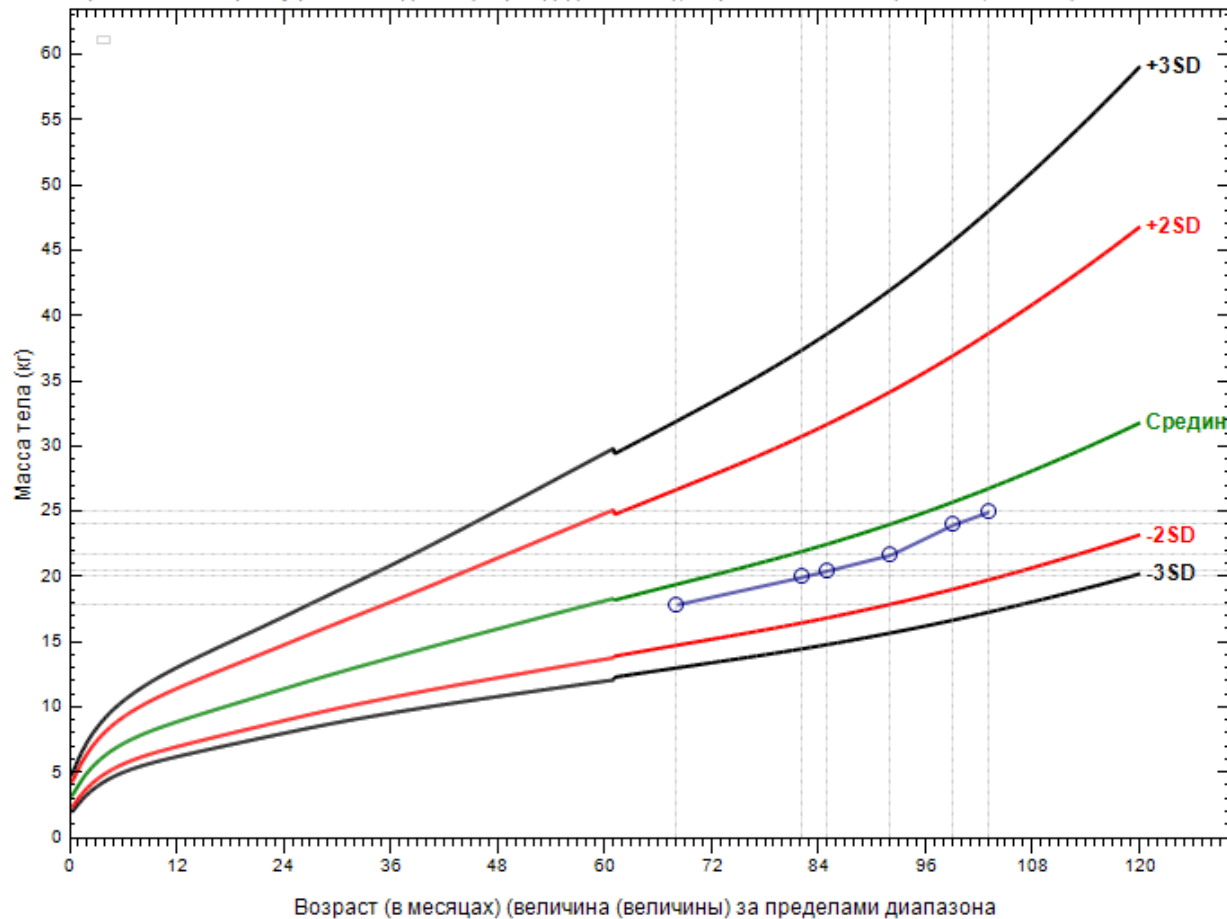
12,5	93	2год 4мес	28	-0,78	1,13	0,12	-0,91
13	98	2год 7мес	31	-1,37	1,82	0,06	-1,67
13,5	98	2год 9мес	33	-0,94	1,37	0,12	-1,15
13,5	99	2год 10мес	34	-1,14	1,43	0,01	-1,39
14	100	3год 0мес	36	-0,94	1,3	0,08	-1,14
14,5	100	3год 2мес	38	-0,54	0,92	0,14	-0,68
15	102	3год 6мес	42	-0,59	0,72	0,01	-0,69
16	104,5	3год 11мес	47	-0,41	0,55	0,05	-0,46



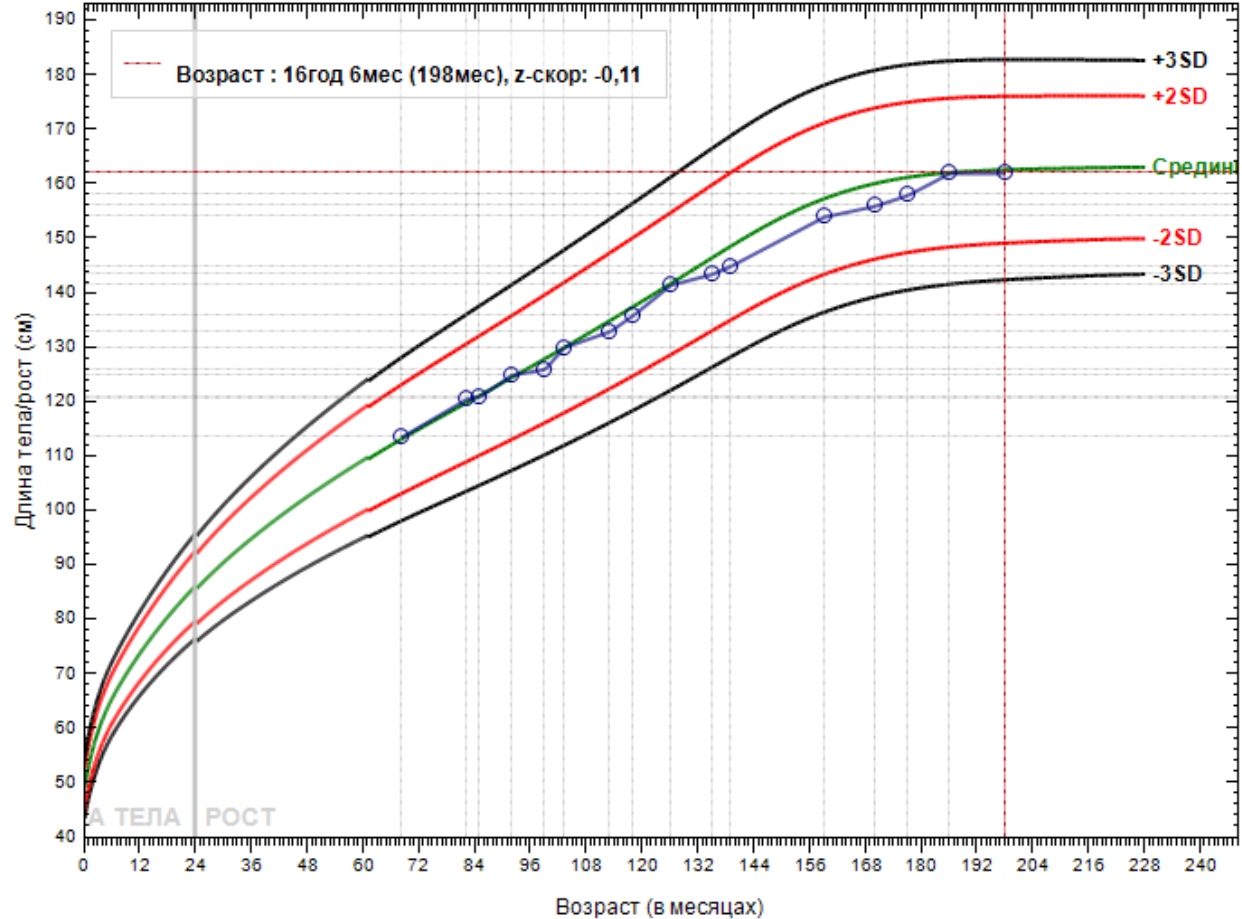
Масса тела (кг)	Дл/р (см)	Возраст	Возраст (в месяцах)	Масса	Длина	ИМТ
17,9	113,5	5год 8мес	68	-0,59	0,06	-0,98
20	120,5	6год 10мес	82,1	-0,63	0,11	-1,1
20,5	121	7год 1мес	85	-0,64	-0,05	-0,95
21,7	125	7год 8мес	92	-0,68	0,06	-1,11
24	126	8год 3мес	99	-0,45	-0,35	-0,38
25	130	8год 7мес	103	-0,44	0	-0,66
29	133	9год 5мес	113	-0,14	-0,33	0,05
31	136	9год 10мес	118,1	-0,05	-0,26	0,11
32,2	141,5	10год 6мес	126		-0,05	-0,42
35	143,5	11год 3мес	135		-0,46	-0,2
35	145	11год 7мес	139		-0,55	-0,48
44,7	154	13год 3мес	159		-0,49	-0,06
48	156	14год 2мес	170		-0,61	0,01
47	158	14год 9мес	177		-0,48	-0,48
49	162	15год 6мес	186		-0,03	-0,69
54	162	16год 6мес	198		-0,11	-0,11



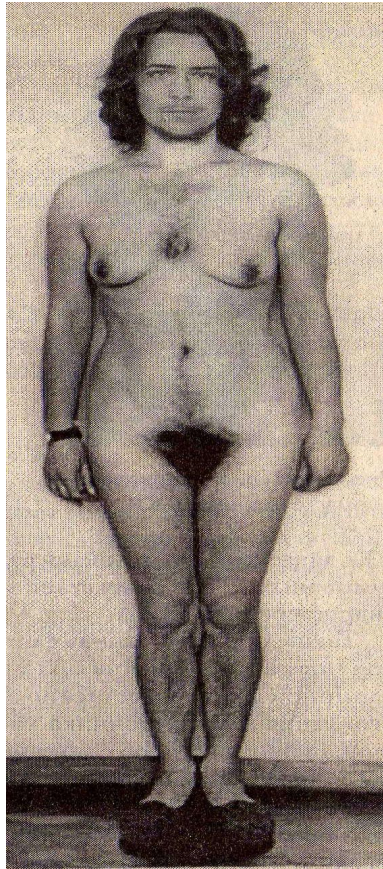
Нормы ВОЗ-а по росту/развитию детей (от рожд. до 60 мес.), Справочные таблицы ВОЗ-а, 2007 г. (61 мес.– 19 лет)



Нормы ВОЗ-а по росту/развитию детей (от рожд. до 60 мес.), Справочные таблицы ВОЗ-а, 2007 г. (61 мес.– 19 лет)



Изменения показателей 17ОН-прогестерона



дата	показатель (нмоль/мл)	референс
19.10.2010	1,9	0,07-1,53
24.05.2011	2,472	0,2-0,8
26.11.2012	13,22	
16.04.2013	0,9	0,5-3,3
04.02.2014	3,4	0,2-5,0
30.10.2014	15,23	0,21-5,15
06.10.2015	27,88	0,21-5,15
24.01.2016	81,6	0,21-5,15
28.02.2016	45,7	0,21-5,15
28.05.2016	40,52	0,21-5,15
09.12.2016	77,78	0,21-5,15
22.11.2017	139,7	менее 4,0
03.07.2018	48,3	
08.10.2018	165,32	
11.04.2022	2,6 нг/мл	
05.01.2023	31,89 нг/мл	0,41-2,35

По данным статистики **общая заболеваемость АГС** в ХК в 2015-2023 г.г. находится в пределах **6-11** на 100 000. населения 0-17 лет, что сопоставимо с данными по РФ и ДФО. По данным статистики в Хабаровском крае в 2023 году в сравнении с 2016 отмечалось **уменьшение показателя в 1,3 раза**

Что касается **первичной заболеваемости**, то показатель имеет тенденцию к снижению, и в 2023 году уменьшился в сравнении с 2016 г. **в 11 раз.**

Первичная заболеваемость В Хабаровском крае на протяжении всего периода исследования **выше чем в ДФО и РФ.** Но с 2020 года изменила **свой тренд.**



According to statistics, the total incidence of AHS in HC in 2015-2023 is in the range of 6-11 per 100,000 population aged 0-17 years, which is comparable with data for the Russian Federation and the Far Eastern Federal District. According to statistics in the Khabarovsk Territory in 2023, compared with 2016, there was a decrease of 1.3 times As for the primary incidence, the indicator tends to decrease, and in 2023 it decreased by 11 times compared to 2016. The primary incidence in the Khabarovsk Territory throughout the study period was higher than in the Far Eastern Federal District and the Russian Federation. But since 2020, it has changed its trend.

- Таким образом, вышеприведенный клинический случай подчеркивает важность внимательного отношения врачей различных специальностей (неонатологов, педиатров, эндокринологов, инфекционистов, неврологов и гинекологов) к возможности позднего проявления заболевания.
- Внедрение неонатального скрининга и развитие молекулярно-генетического тестирования значительно упростили и ускорили диагностику ВДКН, однако не всегда позволяют своевременно выявить наследственную патологию.
- В данном случае наблюдается недооценка семейного анамнеза и медленное развитие классических клинических симптомов ВГКН.
- Форма синдрома с дефицитом 21-гидроксилазы, вызванная гомозиготной мутацией I172N в гене CYP21A2, менее опасна для жизни из-за отсутствия тяжелых электролитных нарушений и синдрома потери соли.

Thus, the above clinical case highlights the importance of attentive attitude of doctors of various specialties (neonatologists, pediatricians, endocrinologists, infectious diseases specialists, neurologists and gynecologists) to the possibility of late manifestation of the disease. The introduction of neonatal screening and the development of molecular genetic testing have greatly simplified and accelerated the diagnosis of VDCN, but they do not always allow timely detection of hereditary pathology. In this case, there is an underestimation of the family history and a slow development of the classic clinical symptoms of HCV. The form of 21-hydroxylase deficiency syndrome caused by the homozygous I172N mutation in the CYP21A2 gene is less life-threatening due to the absence of severe electrolyte disturbances and salt loss syndrome.



- Тем не менее, несвоевременная коррекция гиперандрогении надпочечникового происхождения может привести к нарушениям физического и полового развития: низкорослости из-за раннего закрытия зон роста, а также проблемам с формированием наружных половых органов, гипоплазии или поликистозным изменениям яичников и нарушению роста матки, что может вызвать бесплодие и социальную дезадаптацию.
- Приступы неконтролируемой рвоты и астении во время гипoadреналовых кризов могут быть ошибочно интерпретированы специалистами как острые кишечные инфекции, что приводит к назначению ненужной терапии.

Nevertheless, untimely correction of adrenal hyperandrogenism can lead to impaired physical and sexual development: short stature due to early closure of growth zones, as well as problems with the formation of external genitalia, hypoplasia or polycystic ovarian changes and impaired uterine growth, which can cause infertility and social maladjustment. Seizures of uncontrolled vomiting and asthenia during hypo-adrenal crises can be mistakenly interpreted by specialists as acute intestinal infections, which leads to the appointment of unnecessary therapy.

- Основой лечения ВДКН является заместительная гормональная терапия (ЗГТ).
- Для детей с ВДКН оптимальной терапией является пероральный гидрокортизон в дозировке 20 мг/м². При сольтеряющей форме адреногенитальных расстройств требуется употребления минералокортикоида флудрокортизона в дозе 0,05–0,15 мг/м² для предотвращения острых гипoadреналовых кризов в период интеркуррентных инфекций, физических и психоэмоциональных стрессов, а также во время ускоренного роста и пубертата. Это способствует оптимизации физического развития ребенка.

Hormone replacement therapy (HRT) is the mainstay of treatment for VDKN. Oral hydrocortisone at a dosage of 20 mg/m² is the optimal therapy for children with VDKN. With the wasting form of adrenogenital disorders, the use of the mineralocorticoid fludrocortisone at a dose of 0.05–0.15 mg / m² is required to prevent acute hypo-adrenal crises during intercurrent infections, physical and psycho-emotional stresses, as well as during accelerated growth and puberty. This helps to optimize the physical development of the child.

- Ранняя диагностика и лечение, включая феминизирующую хирургическую пластику гениталий у девочек, могут способствовать нормальному половому созреванию и потенциальной фертильности у пациентов с ВДКН, что в свою очередь улучшает их качество жизни и способствует социальной адаптации.
- Специалистам следует учитывать вероятность полиорганной недостаточности и сопутствующие нарушения функции центральной и вегетативной нервной системы при ВДКН.
- Сложности в ведении пациентов с малосимптомными формами заболевания и необходимость индивидуализированной терапии требуют дальнейшего изучения и обсуждения.

Early diagnosis and treatment, including feminizing genital surgery in girls, can contribute to normal puberty and potential fertility in patients with VDKN, which in turn improves their quality of life and promotes social adaptation. Specialists should take into account the possibility of multiple organ failure and concomitant dysfunction of the central and autonomic nervous system in VDKN. The difficulties in managing patients with low-symptomatic forms of the disease and the need for individualized therapy require further study and discussion.

Признаки возможного генетического заболевания

- При выявлении поражения **нескольких органов и систем** одновременно,
- Когда **нет эффекта от стандартной** проводимой терапии на протяжении длительного времени.

В случае выявления обозначенных признаков наиболее раннее медицинское вмешательство позволит сохранить такому пациенту жизнь и здоровье.

Показаниями для возможного поиска заболеваний

из группы наследственных болезней обмена веществ являются

отягощенный **семейный** анамнез, внезапное ухудшение состояния с развитием клинически значимого симптомокомплекса, мультисистемный характер поражения -

красные флаги для более тщательного и скорейшего обследования.

When multiple organs and systems are affected at the same time, When there is no effect from the standard therapy for a long time. If these signs are detected, the earliest medical intervention will save such a patient's life and health. Indications for a possible search for diseases from the group of hereditary metabolic diseases are a burdened family history, a sudden deterioration in the condition with the development of a clinically significant symptom complex, and the multisystem nature of the lesion are red flags for a more thorough and speedy examination.

Спасибо за внимание

- Никколо Макиавелли, 15 век:
- **«Тяжёлую болезнь
вначале легко вылечить,
но трудно распознать,
когда же она усилилась,
её легко распознать, но
уже трудно вылечить».**

