

Вроджена гіперплазія надниркових залоз внаслідок дефіциту 21-гидроксилази Клінічні практичні настанови Ендокринологічного Товариства Частина 1*

Phyllis W. Speiser^{1, 2}, Wiebke Arlt³, Richard J. Auchus⁴, Laurence S. Baskin⁵, Gerard S. Conway⁶, Deborah P. Merke^{7, 8}, Heino F. L. Meyer-Bahlburg⁹, Walter L. Miller⁵, M. Hassan Murad¹⁰, Sharon E. Oberfield¹¹, and Perrin C. White¹²

¹ Cohen Children's Medical Center of New York, New York, New York 11040; ² Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, New York 11549; ³ University of Birmingham, Birmingham B15 2TT, United Kingdom; ⁴ University of Michigan, Ann Arbor, Michigan 48109; ⁵ University of California San Francisco, San Francisco, California 94143; ⁶ University College London Hospitals, London NW1 2BU, United Kingdom; ⁷ National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland, 20892; ⁸ Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, Maryland 20892; ⁹ New York State Psychiatric Institute, Vagelos College of Physicians & Surgeons of Columbia University, New York, New York 10032; ¹⁰ Mayo Clinic's Evidence-Based Practice Center, Rochester, Minnesota 55905; ¹¹ NewYork-Presbyterian, Columbia University Medical Center, New York, New York 10032; and ¹² University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas 75390.

ORCID: 0000-0002-0565-8325 (P. W. Speiser).

Мета: оновити клінічні практичні настанови щодо вродженої гіперплазії надниркових залоз унаслідок дефіциту 21-гидроксилази, що були опубліковані Ендокринним Товариством у 2010 році.

Висновки: представлені оновлені рекомендації з найкращої практики щодо клінічного управління вродженою гіперплазією надниркових залоз на основі опублікованих даних та експертної думки з додатковими міркуваннями щодо безпеки пацієнтів, якості життя, витрат та використання (*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **103**: 1–46, 2018).

*Асоціації, які були залучені до створення настанови: CARES Foundation, European Society of Endocrinology, European Society for Paediatric Endocrinology, Societies for Pediatric Urology, and Pediatric Endocrine Society.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДАЦІЙ

Неонатальний скринінг

Економічна ефективність

1.1. Ми рекомендуємо, щоб усі програми скринінгу новонароджених включали скринінг на вроджену гіперплазію надниркових залоз унаслідок дефіциту 21-гідроксилази (1|⊕⊕⊕○).

1.2. Ми рекомендуємо використовувати на першому рівні скринінгу аналіз 17-гідроксипрогестерону, стандартизований за загальною технологією з нормами, стратифікованими за гестаційним віком (1|⊕⊕⊕○).

Технічне зауваження: клініцисти повинні пам'ятати, що імунологічні аналізи все ще використовуються і залишаються джерелом хибнопозитивних результатів. Специфічність може бути поліпшена шляхом органічної екстракції для видалення перекрестно реагуючих речовин.

1.3. Ми рекомендуємо, щоб другий рівень скринінгу проводився в скринінгових лабораторіях з використанням рідинної хроматографії — тандемної мас-спектрометрії, а не всіх інших методів (наприклад, генотипування) для поліпшення позитивної прогностичної цінності скринінгу на вроджену гіперплазію надниркових залоз (1|⊕⊕○○).

Технічне зауваження: лабораторії, що використовують рідинну хроматографію — тандемну мас-спектрометрію, повинні брати участь у відповідній програмі забезпечення якості. Крім того, клініцисти повинні усвідомлювати, що імунологічні аналізи призводять до більшої кількості хибнопозитивних результатів. Таким чином, якщо лабораторні ресурси не включають рідинну хроматографію — тандемну мас-спектрометрію, для підтвердження діагнозу перед початком лікування кортикостероїдами повинен проводитися тест на стимуляцію козинтропіном.

Пренатальне лікування вродженої гіперплазії надниркових залоз

2.1. Ми радимо клініцистам продовжувати вважати пренатальну терапію експериментальною. Таким чином, ми не рекомендуємо спеціальних протоколів лікування (Некласифіковане положення належної практики).

2.2. Вагітним жінкам з ризиком носіння плоду з вродженою гіперплазією надниркових залоз і які розглядають можливість пренатального лікування, ми рекомендуємо проводити пренатальну терапію лише за протоколами, схваленими Незалежним етичним комітетом, у центрах, здатних накопичувати результати з достатньо великої кількості пацієнтів і тому точніше визначати ризики та переваги (1|⊕⊕⊕○).

2.3. Ми рекомендуємо, щоб дослідницькі протоколи для пренатальної терапії включали генетичний скринінг на ДНК Y-хромосоми у материнській крові, щоб вилучати плоди чоловічої статі з

потенційних груп лікування (Некласифіковане положення належної практики).

Діагностика вродженої гіперплазії надниркових залоз

3.1. Ми рекомендуємо скеровувати немовлят з позитивними результатами скринінгу новонароджених на вроджену гіперплазію надниркових залоз до дитячих ендокринологів (якщо вони доступні в регіонах) та за необхідності оцінити результати тесту стимуляції козинтропіном (1|⊕⊕⊕○).

3.2. В осіб із симптомами, що виникли в пізньому неонатальному періоді, ми рекомендуємо провести рано-вранці (до 8.00) аналіз у сироватці базового рівня 17-гідроксипрогестерону за допомогою рідинної хроматографії — тандемної мас-спектрометрії (1|⊕⊕⊕○).

3.3. В осіб з граничними рівнями 17-гідроксипрогестерону ми рекомендуємо визначити повний профіль надниркових гормонів після тесту стимуляції козинтропіном, щоб диференціювати дефіцит 21-гідроксилази від інших ферментних дефектів (1|⊕⊕⊕○).

3.4. В осіб із вродженою гіперплазією надниркових залоз ми пропонуємо проводити генетичне обстеження лише тоді, коли результати профілю надниркових гормонів після тесту стимуляції козинтропіном неоднозначні, або стимуляція козинтропіном не може бути коректно виконана (тобто пацієнт отримує глюкокортикоїд), або з метою генетичного консультування (2|⊕⊕⊕○).

Технічне зауваження: генотипування щонайменше одного з батьків допомагає в інтерпретації результатів генетичних тестів через складність локусу CYP21A2.

Лікування класичної вродженої гіперплазії надниркових залоз

4.1. У період росту в осіб із класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо підтримуючу терапію гідрокортизоном (1|⊕⊕⊕○).

4.2. У період росту в осіб із вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо використовувати пероральну суспензію гідрокортизону та не рекомендуємо хронічного застосування глюкокортикоїдів тривалої дії (1|⊕⊕⊕○).

4.3. У новонароджених і в ранньому дитинстві ми рекомендуємо у схемі лікування застосовувати флудрокортизон та додавати натрію хлорид (1|⊕⊕⊕○).

4.4. У дорослих з класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо використовувати щоденно гідрокортизон та/або глюкокортикоїди тривалої дії разом з мінералокортикоїдами за клінічними показаннями (1|⊕⊕⊕○).

4.5. У всіх осіб з класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо сте-

жити за ознаками передозування глюкокортикоїдів, а також за ознаками недостатньої нормалізації андрогенів, щоб за допомогою лікування оптимізувати профіль надниркових стероїдів (1|⊕⊕⊕○).

4.6. В усіх осіб з класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо стежити за ознаками дефіциту або надлишку мінералокортикоїдів (1|⊕⊕⊕○).

Стресове дозування

4.7. Усім пацієнтам з вродженою гіперплазією надниркових залоз, які потребують терапії глюкокортикоїдами, у таких ситуаціях, як хвороби з гарячкою (> 38,5 °C), гастроентерит з дегідратацією, тяжка хірургія, що супроводжується загальною анестезією та серйозною травмою, ми рекомендуємо збільшувати дозу глюкокортикоїдів (1|⊕⊕⊕○).

4.8. Пацієнтам з вродженою гіперплазією надниркових залоз під час щоденних розумових та емоційних стресів та нетяжких захворювань та/або перед звичайними фізичними вправами ми не рекомендуємо збільшувати дози глюкокортикоїдів (1|⊕⊕○○).

4.9. Пацієнтам з вродженою гіперплазією надниркових залоз, які потребують лікування, ми рекомендуємо завжди мати із собою або носити медичну ідентифікацію, яка вказує на наявність недостатності надниркових залоз (1|⊕⊕⊕○).

4.10. Ми рекомендуємо проводити навчання пацієнтів з вродженою гіперплазією надниркових залоз та їх опікунів і тісно контактувати задля профілактики недостатності надниркових залоз і збільшення дози глюкокортикоїдів (але не мінералокортикоїдів) при інтеркурентних захворюваннях (1|⊕⊕⊕○).

4.11. Ми рекомендуємо оснастити кожного пацієнта з вродженою гіперплазією надниркових залоз комплектом із препаратом ін'єкційного глюкокортикоїду для невідкладного застосування та навчити самостійному парентеральному його введенню (молодих та пацієнтів старшого віку) або правилам застосування (батьків або опікунів) глюкокортикоїдів для невідкладної допомоги (1|⊕⊕⊕○).

Моніторинг терапії

4.12. Пацієнтам віком до 18 місяців з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо проводити суворий моніторинг протягом перших 3 місяців життя і надалі кожних 3 місяці. Після 18 місяців ми рекомендуємо проводити контроль кожних 4 місяці (1|⊕⊕○○).

4.13. Педіатричним пацієнтам з вродженою гіперплазією надниркових залоз для визначення адекватності лікування глюкокортикоїдами та мінералокортикоїдами ми рекомендуємо, крім біохімічних вимірювань, проводити регулярне оцінювання швидкості росту, маси тіла, артеріального тиску, а також фізикальні обстеження (1|⊕⊕○○).

4.14. Педіатричним пацієнтам з вродженою гіперплазією надниркових залоз у віці до 2 років ми рекомендуємо щорічно проводити оцінку кісткового віку до досягнення зросту близько до дорослого (Некласифіковане положення належної практики).

4.15. Дорослим з вродженою гіперплазією надниркових залоз для оцінки адекватності замісної терапії глюкокортикоїдами і мінералокортикоїдами ми рекомендуємо, крім проведення біохімічних вимірювань, проводити щорічні фізикальні огляди, які включають оцінки артеріального тиску, індексу маси тіла та визначення наявності кушингоїдних ознак (1|⊕⊕○○).

4.16. Дорослим з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо проводити моніторинг лікування шляхом послідовних синхронізованих вимірювань гормонів у порівнянні зі схемою прийому ліків та часу доби (1|⊕⊕○○).

4.17. Ми рекомендуємо, щоб клініцисти не повною мірою пригнічували ендогенну секрецію надниркових стероїдів дорослим з вродженою гіперплазією надниркових залоз для запобігання несприятливому впливу на лікування (1|⊕⊕⊕○).

Лікування неklasичної вродженої гіперплазії надниркових залоз

5.1. Дітям та підліткам з неklasичною вродженою гіперплазією надниркових залоз із невідповідно раннім початком та швидким прогресуванням пубархе або кісткового віку та підліткам, які мають явні ознаки вірилізації, ми пропонуємо призначити терапію глюкокортикоїдами (2|⊕⊕○○).

Технічне зауваження: ризики та переваги терапії глюкокортикоїдами слід розглянути та обговорити із сім'єю пацієнта.

5.2. Безсимптомним невагітним особам з неklasичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми не рекомендуємо терапію глюкокортикоїдами (1|⊕⊕⊕○).

5.3. Хворим з неklasичною вродженою гіперплазією надниркових залоз, які в минулому отримували лікування, ми пропонуємо спробувати припинити терапію, коли вони досягнуть зросту дорослої людини або буде усунуто інші симптоми (2|⊕⊕⊕○).

5.4. Дорослим жінкам з неklasичною вродженою гіперплазією надниркових залоз, які мають неприйнятну для них гіперандрогенію або безпліддя, ми пропонуємо лікування глюкокортикоїдами (2|⊕⊕○○).

5.5. Для більшості дорослих чоловіків з неklasичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми не рекомендуємо лікарям загалом призначити щоденну глюкокортикоїдну терапію (2|⊕○○○).

¹ Testicular adrenal rest tumours (TARTs) — це доброякісні АКТГ-залежні пухлини, які виникають у чоловіків з вродженою гіперплазією надниркових залоз, і якщо їх не лікувати, вони можуть знищити тканину яєчок. Пригнічувальне лікування кортикостероїдами може призвести до регресії цих пухлин яєчка.

Технічне зауваження: винятки становлять безпліддя, testicular adrenal rest tumors¹ або пухлини надниркових залоз, а також фенотипи, проміжні між класичним та некласичним фенотипами.

5.6. Пацієнтам з некласичною вродженою гіперплазією надниркових залоз під час великих операцій, травм чи пологів рекомендується застосовувати стресове дозування гідрокортизону лише в тому випадку, якщо пацієнт має субоптимальну (< 14–18 мкг/дл, < 400–500 нмоль/л) відповідь кортизолу на козинтропін або ятрогенне пригнічення надниркових залоз (2|⊕○○○).

Технічне зауваження: діапазон наведено для граничних меж кортизолу, враховуючи більшу специфіку нових аналізів кортизолу (див. нижче).

Тривале лікування пацієнтів з вродженою гіперплазією надниркових залоз

Перехід до дорослої медичної допомоги

6.1. Пацієнтам-підліткам з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо почати перехід до дорослої медичної допомоги за кілька років до виходу з дитячої ендокринології (2|⊕○○○).

Технічне зауваження: під час цього переходу ми рекомендуємо використовувати спільні клініки, до яких входять дитячі, репродуктивні та дорослі ендокринологи та урологи.

6.2. Дівчаткам-підліткам з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо визначити гінекологічний анамнез та проводити обстеження, щоб забезпечити функціональну жіночу анатомію без вагінального стенозу або порушень менструальної функції (2|⊕○○○).

Генетичне консультування

6.3. Ми рекомендуємо медичним працівникам, які поінформовані щодо вродженої гіперплазії надниркових залоз, забезпечити генетичне консультування дітям з вродженою гіперплазією надниркових залоз, підліткам, що переходять до дорослої медичної допомоги, дорослим з некласичною вродженою гіперплазією надниркових залоз під час діагностування, а також партнерам пацієнтів з вродженою гіперплазією надниркових залоз, які планують вагітність (1|⊕○○○).

Консультація щодо фертильності

6.4. Особам з вродженою гіперплазією надниркових залоз та порушенням фертильності ми рекомендуємо звернутися до ендокринолога-репродуктолога та/або спеціаліста з фертильністю (2|⊕○○○).

Ведення вродженої гіперплазії надниркових залоз та некласичної вродженої гіперплазії надниркових залоз під час вагітності

6.5. Ми рекомендуємо жінкам з некласичною вродженою гіперплазією надниркових залоз, які неплідні або мають анамнез попереднього викид-

ня, лікування глюкокортикоїдом, який не проникає крізь плаценту (1|⊕○○○).

6.6. Вагітним жінкам з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо перебувати під наглядом ендокринолога, обізнаного щодо вродженої гіперплазії надниркових залоз (Некласифіковане положення належної практики).

6.7. Жінкам з вродженою гіперплазією надниркових залоз, які завагітніли, ми рекомендуємо продовжувати лікування для вагітних гідрокортизоном/преднізолоном та флудрокортизоном з корекцією дозування, якщо з'являються симптоми й ознаки глюкокортикоїдної недостатності (1|⊕○○○).

Технічне зауваження: клініцисти повинні оцінювати необхідність збільшення дози глюкокортикоїду протягом другого або третього триместру та вводити стресову дозу глюкокортикоїдів під час пологів.

6.8. Жінкам з вродженою гіперплазією надниркових залоз, які вагітні або намагаються завагітніти, ми не рекомендуємо застосовувати глюкокортикоїди, які проникають крізь плаценту, наприклад дексаметазон (1|⊕○○○).

6.9. Ми радимо, щоб план пологів вагітних жінок з вродженою гіперплазією надниркових залоз включав спеціаліста акушера (Некласифіковане положення належної практики).

Нагляд за віддаленими ускладненнями вродженої гіперплазії надниркових залоз та їх лікування

6.10. Пацієнтам з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми пропонуємо обрання здорового способу життя у ранньому віці для підтримання індексу маси тіла в межах нормального діапазону, щоб уникнути метаболічного синдрому та супутніх наслідків (2|⊕○○○).

6.11. Ми рекомендуємо проводити скринінг мінеральної щільності кісток дорослим пацієнтам з вродженою гіперплазією надниркових залоз, які отримували тривалий період глюкокортикоїди в дозуваннях вище середніх, або зазнали нетравматичного перелому (2|⊕○○○).

6.12. Ми не рекомендуємо дорослим з класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз проведення планових візуалізаційних обстежень надниркових залоз (1|⊕○○○).

Технічне зауваження: проводити візуалізаційні обстеження надниркових залоз у людей з класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз, які мають клінічні ознаки пухлини надниркової залози, поганий контроль захворювання, припинення лікування протягом кількох років або відсутність відповіді на інтенсифіковану терапію.

6.13. Чоловікам з класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо проводити періодичне ультразвукове дослідження яєчок для оцінки розвитку TARTs (1|⊕○○○).

6.14. Пацієнтам з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми не рекомендуємо проводити планове обстеження на серцеву і метаболічну патологію, крім рекомендованих для загального населення (1|⊕⊕○○).

Технічне зауваження: клініцисти повинні використовувати власне судження щодо наведених вище процедур.

Відновлення функціональної анатомії шляхом хірургічного втручання в осіб з вродженою гіперплазією надниркових залоз

7.1. Ми радимо інформувати батьків усіх дітей з вродженою гіперплазією надниркових залоз, особливо дівчат з мінімальною вірилізацією, про варіанти хірургічного лікування, зокрема затримку його проведення та/або спостереження, доки дитина не стане старшою (Некласифіковане положення належної практики).

Технічне зауваження: хірургічні операції повинні проводитися тільки в центрах з досвідченими дитячими хірургами/урологами, дитячими ендокринологами, дитячими анестезіологами, фахівцями з поведінки/психічного здоров'я і працівниками соціальної сфери. До операції повинні проводитись широкі дискусії щодо ризиків та переваг, спільного прийняття рішень, огляду можливих ускладнень та повної обізнаності. Варто враховувати можливість відмовитися від операції.

7.2. У пацієнок жіночої статі зі значною вірилізацією ми радимо обговорити раннє хірургічне лікування для корекції уrogenітального синуса (Некласифіковане положення належної практики).

7.3. При лікуванні неповнолітніх з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми радимо, щоб усі рішення щодо хірургічного лікування залишалися прерогативою сімей (тобто батьків і за згодою дітей старшого віку) при спільному прийнятті рішень з досвідченими хірургічними консультантами (Некласифіковане положення належної практики).

7.4. У пацієнок жіночої статі з вродженою гіперплазією надниркових залоз, для яких обрано хірургію, ми пропонуємо виконувати вагінопластику, використовуючи уrogenітальну мобілізацію, і, якщо обрано, нейроваскулярно-щадну кліторопластику при значній кліторомегалії (2|⊕○○○).

Експериментальна терапія та майбутні напрями

Загальні міркування та незрозумілі клінічні потреби

8.1. У пацієнтів з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми не рекомендуємо використовувати експериментальні методи лікування за межами офіційно схвалених клінічних випробувань (Некласифіковане положення належної практики).

Адреналектомія

8.2. У хворих з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми не рекомендуємо проводити двосторонню адреналектомію (2|⊕○○○).

Психічне здоров'я

9.1. Для осіб з вродженою гіперплазією надниркових залоз та їх батьків ми рекомендуємо провести консультації та оцінку поведінки та психічного здоров'я для вирішення будь-яких проблем, пов'язаних з вродженою гіперплазією надниркових залоз (1|⊕⊕○○).

Технічне зауваження: клініцистам слід пам'ятати, що особи з вродженою гіперплазією надниркових залоз можуть опинитися під загрозою розвитку проблем психічного здоров'я та мати низький поріг для звернення за психологічним чи психіатричним лікуванням. Практикуючі фахівці з психічного здоров'я повинні мати спеціальні знання щодо оцінки та управління психосоціальними проблемами, пов'язаними з вродженою гіперплазією надниркових залоз.

ВИЗНАЧЕННЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ТА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА ВГНЗ

ВГНЗ — це група автосомно-рецесивних розладів, що характеризуються порушенням синтезу кортизолу. За даними неонатального скринінгу та національних реєстрів у більшості досліджень захворюваність коливається від ~ 1:14 000 до 1:18 000 народжених, але патологія більш поширена в малих, генетично ізольованих групах з меншим генофондом, особливо в віддалених географічних регіонах (наприклад, Аляскинські Юпіки, інші; таблиця 1 [2–23]). ВГНЗ спричиняється в ~ 95 % випадках мутаціями CYP21A2, гена, що кодує надниркову стероїд-21-гідроксилазу (P450c21) [24, 25]. Цей фермент перетворює 17ОНР на 11-деоксикортизол і прогестерон — на деоксикортикостерон, причому ці продукти є попередниками кортизолу та альдостерону. Блокада синтезу кортизолу призводить до стимуляції кортикотропіном кори надниркових залоз, з накопиченням попередників кортизолу, які відводяться до біосинтезу статевих гормонів (рис. 1). Кардинальною особливістю класичної або тяжкої вірилізуючої ВГНЗ у новонароджених жіночої статі є аномальний розвиток зовнішніх статевих органів з різною мірою вірилізації. Можливість ВГНЗ слід розглядати для немовлят, що мають двосторонні непальповані гонади. У 75 % випадків з тяжким ферментним дефіцитом неадекватна продукція альдостерону спричиняє втрату солі, затримку розвитку і потенційно смертельну гіповолемію та шок. Відмінності різних фенотипів ВГНЗ докладно описано P. C. White and P. W. Speiser [27]. Неонатальний

Таблиця 1

Порівняльна частота класичних форм ВГНЗ у населення різних країн

Країна	Повні національні дані?	Обсяг вибірки	1/Частота	ППЦ, % (доношених або в цілому)	Посилання
Аргентина (Буенос-Айрес)	Ні	80,436	8937	50	[2]
Австралія (Західна Австралія) ^a	Ні	550,153	14,869	N/A	[3]
Австралія (Новий Південний Уельс)	Ні	185,854	15,488	1.8	[4]
Австралія ^a	Так		18,034	N/A	[4]
Бразилія	Ні	748,350	14,967		[5]
Бразилія (штат Goias)	Ні	82,603	10,325	28.6	[6]
Бразилія (штат Minas Gerais)	Ні	159,415	19,927	2.1	[7]
Бразилія (штат Rio Grande do Sul)	Ні	108,409	13,551	1.6	[8]
Китай	Ні	30,000	6084		[9]
Хорватія	Так	532,942	14,403		[10]
Куба	Так	621,303	15,931	0.3	[11]
Чеська Республіка	Так	545,026	11,848	1.6	[12]
Франція	Так	6,012,798	15,699	2.3	[13]
Німеччина (Баварія)	Ні	1,420,102	12,457	5	[14]
Індія	Ні	55,627	6334		[15]
Японія (Саппоро)	Ні	498,147	20,756	8	[16]
Японія (Токіо)	Ні	2,105,108	21,264	25.8	[17]
Нова Зеландія	Так	1,175,988	26,727		[18]
Швеція	Так	2,737,932	14,260	25.1	[19]
Велика Британія ^a	Так		18,248	N/A	[20]
Об'єднані Арабські Емірати	Так	750,365	9030		[21]
Уругвай	Так	190,053	15,800		[22]

Дані неонатального скринінгу, за винятком тих, що визначаються як такі, що надходять з національних реєстрів. Дані досліджень, опублікованих у 2008 р. і пізніше. Більш ранні дослідження підсумовані Н. J. Van Der Kamp and J. M. Wit 2004 [23] і S. Gidlöf et al. 2014 [19].

Абревіатура: N/A — не доступно; ППЦ — позитивна прогностична цінність (для скринінгу новонароджених; див. розділ 1).

^a Дані з національних реєстрів.

скринінг, відтепер загальний у Сполучених Штатах [28] та багатьох інших розвинених країнах [19], може пом'якшити ці ускладнення. Пропущений діагноз солевтратної ВГНЗ пов'язаний з підвищеним ризиком ранньої неонатальної захворюваності й смертності. Якщо проста вірільна ВГНЗ не розпізнається і не лікується, то як дівчатка, так і хлопчики можуть зазнавати швидкого постнатального зростання і вірилізації.

Окрім «класичної солевтратної» та «простої вірільної» форм ВГНЗ, діагностованих у дитинстві, існує також м'яка, або неklasична, форма, яка має різні ступені постнатального надлишку андрогену, але іноді буває безсимптомною (29). Легкі субклінічні порушення синтезу кортизолу при неklasичній ВГНЗ (НКВГНЗ) зазвичай не призводять до аддисонічного кризу. На основі

досліджень асоціації гаплотипів поширеність неklasичних форм ВГНЗ у загальній популяції білошкірих людей було оцінено як 1 : 500—1 : 1000, але серед популяцій з високим рівнем однокровних шлюбів — від 1 : 50 до 1 : 100 [30]. Більш пізні аналізи генотипу CYP21A2 вказують на те, що частота НКВГНЗ значно вища ~ 1 : 200 (95 % довірчий інтервал, від 1 : 100 до 1 : 280) у популяції США [31].

Тяжкість захворювання корелює з алельними варіаціями CYP21A2. Генотипування осіб із ВГНЗ може стати помилковим через складність дуплікації генів, делеції та перестановки в хромосомі 6p21.3 [32]. Відомо майже 300 мутацій CYP21A2 [33], але великі делеції та сплайсингова мутація (інтрон 2, IVS-13 A/C → G, -13 нуклеотиди із сайту сплайсингового акцептора), що виснажу-

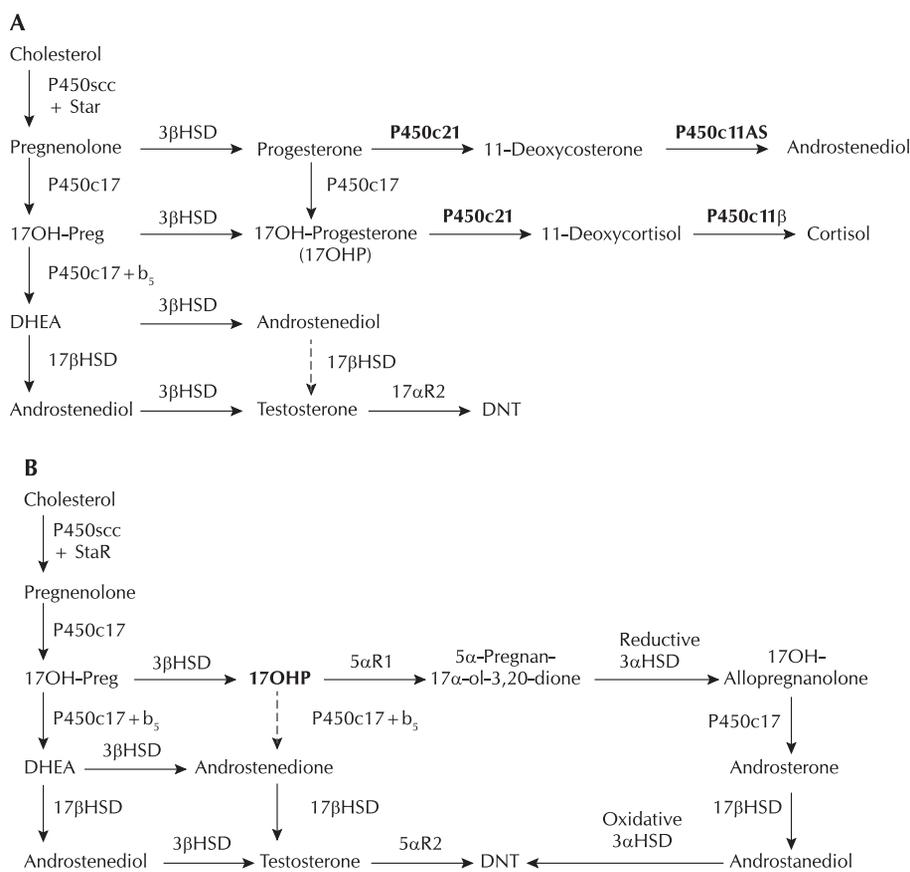


Рис. 1. (А) Нормальний стероїдогенез у надниркових залозах плода. Оскільки надниркові залози плода мають низький рівень 3β-гідроксистероїддегідрогенази, основний стероїдогенез спрямований на дегідроепіандростерон (ДГЕА), а потім на ДГЕА сульфат, але невелика кількість стероїдів входять шляхами в напрямку альдостерону та кортизолу. Надниркова 21-гідроксилаза P450c21 має важливе значення для обох шляхів. Надниркові залози можуть синтезувати невелику кількість тестостерону через 17βHSD5 (AKR1C3). У нижньому правому куті розміщено 11-оксиандрогеновий шлях, в якому андростендіон у надниркових залозах перетворюється до 11β-гідроксиандростендіону (11ОНА4), а потім у надниркових залозах та/або периферичних тканинах до 11-кетандростендіону і, зрештою, 11-кетотестостерону (11КТ). Синтез 11ОНА4 і 11КТ є важливим шляхом у постнатальному житті, а також може відбуватись у надниркових залозах плода.

(Б) За відсутності 21-гідроксилазної активності P450c21 три шляхи ведуть до андрогенів. По-перше, шлях від холестеролу до ДГЕА залишається незмінним. Незважаючи на те, що багато ДГЕА інактивується до ДГЕА сульфату, збільшення синтезу ДГЕА призведе до перетворення певної кількості ДГЕА на тестостерон і дигідротестостерон (ДГТ). По-друге, хоча в нормальних надниркових залозах мінімальні кількості 17ОНР перетворюються на андростендіон, величезна кількість 17ОНР, що синтезується при ВГНЗ, дає змогу перетворити лише певну кількість 17ОНР на андростендіон, а решту — на тестостерон. По-третє, альтернативний шлях залежить від 5α і 3α редукції 17ОНР до 17ОН-алопрегнанолону. Цей стероїд легко перетворюється на андростендіол, який потім може бути окиснений до ДГТ окисним ферментом 3α-гідроксистероїддегідрогеназою (3αHSD). Роль альтернативного шляху при ВГНЗ підтверджується збільшенням рівня метаболітів його унікальних стероїдних проміжних сполук у сечі новонароджених, дітей та дорослих із ВГНЗ [26].

ють активність ферменту, складають ~ 50 % алелів класичної ВГНЗ [34—36]. Приблизно 5—10 % пацієнтів із «солетратною» ВГНЗ мають гіпермобільну форму синдрому Елерса—Данлоса внаслідок недостатності тенасцину-Х, кодованого геном TNXB, який перебиває CYP21A2 [37].

Неконсервативне заміщення амінів у екзоні 4 (р. P172Asn), що зберігає ~ 1—2 % ферментної функції, асоціюється з простою вірилізуючою класичною ВГНЗ [38]. Точкова мутація в екзоні 7 (р. Val281Leu), яка зберігає від 20 до 50 % функції ферменту [38], охоплює більшість алелів НКВГНЗ [31, 39, 40]. Оскільки багато компаунд-

гетерозиготних пацієнтів є носіями більш ніж однієї мутації на одному або обох алелях CYP21A2, існує широкий спектр фенотипів [35].

ПРОВЕДЕННЯ СИСТЕМАТИЧНИХ ОГЛЯДІВ

Комітет з підготовки настанови замовив два систематичних огляди: один стосовно серцевих та метаболічних захворювань, пов'язаних із ВГНЗ [41], а другий мав установити, чи повинні клініцисти проводити операції на статевих органах [42].

Перший огляд [41] підбив підсумки 20 спостережних досліджень та продемонстрував невелике, але значне підвищення систолічного та діастолічного артеріального тиску, резистентності до інсуліну та товщини інтими сонних артерій у осіб з ВГНЗ порівняно з контрольною групою без ВГНЗ. Якість доказів (тобто впевненість у цих оцінках) була низькою через обсерваційний їх характер, ризик упередженості та неоднорідність. Крім того, в популяційних дослідженнях виявлено більш значну поширеність гіпертензії, гіперліпідемії та цукрового діабету 2 типу у дорослих з ВГНЗ, ніж у групі контролю осіб без ВГНЗ.

У другому огляді [42] підбито підсумки 29 обсерваційних досліджень, що оцінювали пацієнтів, які зазнали операції у середньому віці 3 років. Дослідження оцінювали різноманітні хірургічні методики та повідомляли про добру загальну задоволеність пацієнта та хірурга косметичними та функціональними результатами. Огляд також містив оцінки хірургічних ускладнень та сексуальної функції. Водночас такі докази були низької якості та мали високий ризик упередженості.

1. Неонатальний скринінг

Економічна ефективність

1.1. Ми рекомендуємо, щоб усі програми скринінгу новонароджених включали скринінг на вроджену гіперплазію надниркових залоз унаслідок дефіциту 21-гідроксилази (1|⊕⊕⊕○).

Докази

Раннє розпізнавання та лікування ВГНЗ може запобігти тяжкому захворюванню та смертності. Наразі у всіх 50 штатах США, 35 інших країнах, а також частині з 17 додаткових країн проводиться скринінг на ВГНЗ. Згідно з результатами скринінгу, частота класичних форм ВГНЗ у більшості популяцій становить від ~ 1 : 14 000 до 1 : 18 000. Табл. 1 підсумовує дані за 2008 рік; дані, зібрані з 1997 по 2007 роки, подібні [23, 43, 44].

Скринінг значно скорочує час діагностики немовлят з ВГНЗ [45–48], відповідно зменшуючи захворюваність і смертність. Ретроспективний аналіз, проведений в Чеській Республіці і Австрії, висушених зразків крові новонароджених, які не були скриніновані на ВГНЗ у випадках раптової дитячої смерті, визначили три підтвержені генотипово випадки класичної ВГНЗ серед 242 зразків, що були проскриніновані [49]. На відміну від цього велике популяційне дослідження в районі Манчестера у Великій Британії не виявило випадків захворювання ВГНЗ серед 1198 сухих зразків крові дітей, які померли у віці від 5 до 6 місяців [50]. У хлопчиків із солевтратною формою ВГНЗ частіше, ніж у дівчаток, трапляються затримки або помилки в діагностиці, оскільки в них відсутня невизначеність будови геніталій. Отже, відносна

нечисленність дітей чоловічої статі із солевтратною формою у популяції хворих може бути визнана непрямим свідченням незареєстрованих смертей від солевтратних кризів. Насправді, в деяких [10, 51–53], хоча й не в усіх [50, 54], ретроспективних дослідженнях, в яких клінічно діагностується ВГНЗ, жіноча стаття перевищує чоловічу, і ця перевага зникає при впровадженні неонатального скринінгу [54]. Деякі дослідники повідомили про частоту смертей ~ 10 % серед немовлят із солевтратною формою ВГНЗ за відсутності скринінгу [55], але за останніми оцінками в розвинених країнах вона є нижчою — від 0 до 4 % [56].

Що стосується захворюваності, то діти, діагностовані при скринінгу, мають менш серйозну гіпонатріємію [48] і, як правило, коротшу госпіталізацію [46, 48, 50, 57], ніж діти з пізнім діагностуванням. Неспроможність у навчанні може розвиватись у пацієнтів із солевтратними кризами [58]. Незважаючи на те, що хлопчики із солевтратною формою, очевидно, мають найбільше переваг від програм скринінгу, також зменшується затримка у правильному визначенні статі дівчатам зі значним ступенем вірилізації [43, 48]. Більше того, у хлопчиків з простою вірилізуючою формою хвороба може інакше не діагностуватися, доки пізніше в дитинстві не починає спостерігатись швидкий ріст та прискорення дозрівання скелета, що призведе до скомпрометованого дорослого стану.

Кілька недавніх оглядів намагалися провести аналіз витрат на виявлення неонатального скринінгу на ВГНЗ. Такі оцінки зазвичай передбачають, що єдиним несприятливим результатом пізнього діагнозу ВГНЗ є смерть. Традиційно вважається, що скринінг на певну хворобу є економічно вигідним при < 50 тис. доларів США за рік життя з корекцією на його якість [59]. Нещодавні оцінки перебувають в широкому діапазоні від 20 тис. доларів США [59] до 250–300 тис. доларів США [60] з корекцією на якість року життя.

Методологія початкового скринінгу

1.2. Ми рекомендуємо використовувати на першому етапі скринінгу аналіз 17ОНР, стандартизований за загальною технологією з нормами, стратифікованими за гестаційним віком (1|⊕⊕⊕○).

Технічне зауваження: клініцисти повинні пам'ятати, що імунологічні аналізи все ще використовуються і залишаються джерелом хибно-позитивних результатів. Специфічність може бути поліпшена шляхом органічної екстракції для видалення перекресно реагуючих речовин.

Докази

На першому етапі скринінгу на ВГНЗ використовують імуноаналіз для вимірювання 17ОНР у сухих плямах крові на одній і тій же картці фільтрувального паперу (Guthrie), що використовується

ся для інших неонатальних скринінгів [46, 59, 61]. Автоматизований лантанідний флюороімуноаналіз із розділенням у часі з розширеною дисоціацією [62] майже повністю витіснив традиційний радіоімунологічний аналіз [63] та інші види аналізів.

Кілька технічних факторів обмежують точність цих тестів. По-перше, рівень 17ОНР, як правило, високий при народженні і швидко знижується протягом перших кількох днів після народження у здорових новонароджених. Навпаки, рівень 17ОНР з часом збільшується у дітей з ВГНЗ. Таким чином, точність діагностики є низькою протягом перших 2 днів, за винятком наявності надійних механізмів для отримання подальших зразків. По-друге, немовлята жіночої статі мають нижчий середній рівень 17ОНР, ніж чоловічої, що трохи знижує чутливість скринінгу новонароджених у деяких повідомленнях [64]. Ця знижена чутливість, як правило, не є серйозною проблемою, оскільки практично всі дівчата із солевтратною формою ВГНЗ мають вірилізацію і, таким чином, швидко отримують медичну допомогу. По-третє, недоношені, хворі чи стресовані діти мають вищий рівень 17ОНР, ніж доношені немовлята, що створює багато хибних результатів. Наприклад, за 26 років роботи скринінгової програми в Швеції позитивне прогностичне значення становило 25 % для доношених немовлят та лише 1,4 % для недоношених, і прогностична цінність дуже сильно корелює з гестаційним віком [19]. Нарешті, імунологічні аналізи можуть бути неспецифічними. Не існує загальноприйнятих стандартів для стратифікації новонароджених, але в більшості лабораторій застосовують серії cut-off, що скориговані за вагою [65–67].

Скринінг другого зразка через кілька днів також поліпшує чутливість та позитивну прогностичну цінність [47, 61, 68]. Нещодавнє дослідження показало, що недоношені новонароджені повинні мати додаткові зразки для рескринінгу у віці від 2 до 4 тижнів, що є практично можливим у госпіталізованих хворих [67]. Аналогічним чином бразильські дослідники використовували значення 99,8 процентиля для показників 17ОНР, скоригованих за вагою при народженні, для досягнення позитивної прогностичної цінності 5,6 і 14,1 % в двох точках відбору проб (від 48 до 72 год і ≥ 72 год відповідно) [69]. Більше того, порівняння односкринінгових і дво-скринінгових державних програм виявило більш високу частоту ВГНЗ при використанні другого скринінгу (1 : 17,500 проти 1 : 9500) [70].

Стратифікація за фактичним гестаційним віком, а не вагою при народженні, може також поліпшити специфіку скринінгу новонароджених, оскільки рівень 17ОНР набагато краще співвідноситься з першою змінною величиною, ніж з останньою [71]. У Нідерландах прийняття критеріїв гестаційного віку поліпшило позитивне прогностичне значення скринінгу з 4,5 до 16 % [57].

Що стосується аналізів, підвищений рівень надниркових стероїдів не зумовлений винятково перехресною реакцією при імуноаналізах. Стероїдні профілі недоношених немовлят свідчать про функціональний дефіцит кількох ферментів надниркового стероїдогенезу, що є найнижчим у 29 тижнів вагітності [72]. Проте імунологічні аналізи все ще використовуються, але вони можуть бути джерелом хибнопозитивних результатів через перехресну реакцію з іншими стероїдами, наприклад, 17-ОН-прегненолону сульфатом [73]. Специфічність імуноаналізу може бути поліпшена шляхом органічної екстракції для видалення перехресних речовин, таких як стероїдні сульфати.

Лантанідний флюороімуноаналіз з розширеною дисоціацією було переформульовано наприкінці 2009 року, щоб знизити чутливість до перехресно-реагуючих сполук у недоношених дітей [74]. Ця зміна поліпшила позитивне прогностичне значення від 0,4 до 3,7 % виключно для першого скринінгу [61].

Нарешті, антенатальні кортикостероїди можуть знижувати рівень 17ОНР, що потенційно збільшує ймовірність появи хибнонегативних скринінгів. У дослідженнях повідомлялось про суперечливі ефекти на практиці антенатального введення кортикостероїдів [75, 76]. Як зазначалося раніше, тестування пізніших зразків мінімізує цю проблему.

Скринінг другого рівня

1.3. Ми рекомендуємо, щоб другий рівень скринінгу проводився в скринінгових лабораторіях з використанням рідинної хроматографії — тандемної мас-спектрометрії, а не всіх інших методів (наприклад, генотипування) для поліпшення позитивної прогностичної цінності скринінгу на вроджену гіперплазію надниркових залоз (1|⊕⊕○○)

Технічне зауваження: лабораторії, що використовують рідинну хроматографію — тандемну мас-спектрометрію, повинні брати участь у відповідній програмі забезпечення якості. Крім того, клініцисти мають усвідомлювати, що імунологічні аналізи призводять до більшої кількості хибнопозитивних результатів. Отже, якщо лабораторні ресурси не включають рідинну хроматографію — тандемну мас-спектрометрію, для підтвердження діагнозу перед початком лікування кортикостероїдами необхідно проводити тест на стимуляцію козинтропіном.

Докази

Зниження рівнів cut-off може збільшити чутливість, але за рахунок зменшення позитивної прогностичної вартості. У США з метою виявлення всіх дітей із солевтратною формою хвороби та майже всіх з простою вірилізуючою фор-

мою захворювання рівні cut-off для 17ОНР, як правило, встановлені досить низько, і клініцисти повідомляють про ~ 1 % усіх тестів як позитивних. Оскільки ВГНЗ є рідкісним захворюванням, позитивне прогностичне значення є дуже низьким, хоча специфічність та чутливість дуже високі [77]. На противагу цьому показники cut-off, які все ж таки виявили всіх немовлят із солевтратною ВГНЗ, але лише ~ 80 % випадків простої вірилізуючої ВГНЗ, дали позитивну прогностичну цінність у 25 % немовлят [19]. Зі спеціальним та чутливим скринінгом другого рівня ми могли б уникнути великої частки витрат і батьківської стривоженості, спостерігаючи за позитивними тестами неонатального скринінгу. Можна використовувати як біохімічні, так і молекулярно-генетичні підходи.

Біохімічний скринінг другого рівня. Обмеження імунологічних аналізів 17ОНР включає справжнє підвищення його рівня у недоношених дітей, або хворих чи стресованих, а також відсутність специфічності антитіл. Органічна екстракція розчинника для підвищення специфічності імуноаналізу на сьогодні використовується як скринінг другого рівня у кількох штатах США.

Однак прямий біохімічний аналіз стероїдів з використанням LC-MS/MS більш ефективний, ніж імуноаналіз при вирішенні цих проблем [78, 79]. У таких аналізах час дослідження для окремих зразків становить від 6 до 12 хвилин, що непрактично для скринінгу великої кількості зразків, але прийнятно для меншої кількості, що потребують скринінгу другого рівня з використанням висушених первинних зразків крові [78, 80]. Прикметно, що ~ 40 % зразків, що позитивні на першому етапі скринінгу з імунологічними аналізами, фактично мають нормальні рівні 17ОНР, виміряні шляхом LC-MS/MS, що відповідає субоптимальній специфіці антитіл. Вимірювання співвідношення стероїдів може ще більше поліпшити скринінгову специфічність LC-MS/MS. Один з підходів розглядав співвідношення, визначене як сума рівнів 17ОНР та андростендіону, поділена на рівень кортизолу [81]. Ця стратегія була використана на практиці як скринінг другого рівня в штаті Міннесота протягом 3 років (204 тис. народжених) та поліпшувала позитивну прогностичну цінність скринінгу ВГНЗ [82], однак наступні повідомлення з аналогічного центру показали, що цей підхід був гіршим за тестування другого зразка за допомогою традиційного імунологічного аналізу [67, 68]. Водночас інші повідомили про значно кращі результати за використанням LC-MS/MS [83, 84]. Узгодженість результатів може бути поліпшена за рахунок обов'язкової участі в національних програмах тестування [85].

Вимірювання додаткових аналітів¹ або співвідношення аналітів також може поліпшити результати скринінгу. Наприклад, 21-деоксикортизол (продукується шляхом 11 β -гідроксилювання 17ОНР), як правило, не секретується у великих кількостях (навіть у недоношених дітей), і таким чином, підвищені рівні дуже специфічні для 21ОНД. У модифікованому протоколі LC-MS/MS використано співвідношення, визначене як сума рівнів 17ОНР та 21-деоксикортизолу, поділена на рівень кортизолу, і цей параметр правильно ідентифікував усіх хворих дітей без хибно-позитивних результатів, з позитивним прогностичним значенням 100 % [80]. Відношення в сечі метаболітів прегнанетріолону і 6 α -гідрокситетрагідрокортизолу, виміряні за допомогою газової хроматографії й тандемної мас-спектрометрії, також дало дуже добру специфічність, навіть у недоношених немовлят [86].

Молекулярно-генетичний другий етап скринінгу. Мутації CYP21A2 можуть бути виявлені в ДНК, екстрагованій з тих самих висушених плям крові, що використовуються для гормонального скринінгу. Методи детекції включають в себе протоколи дот-блотингу [87], аналізи визначення лігування² [88, 89], кількісні ПЛР³ у реальному часі [90, 91], повне секвенування [92] та міні-секвенування [93]. Оскільки > 90 % мутантних алелів несуть одну або кілька дискретних чисел мутацій, якщо не виявлено жодних мутацій, можна припустити, що особа не має патології. Якщо виявляється принаймні одна мутація, пацієнт потребує додаткового обстеження. Частка носіїв для класичної ВГНЗ у загальній популяції складає ~ 2 %; якщо ця частота не була більшою серед немовлят з позитивним першим скринінгом [90], а 1 % усіх перших скринінгів був позитивним, то за цією стратегією у 0,02 % (1/5000) усіх немовлят буде позитивним другий етап скринінгу. Оскільки фактична частота ВГНЗ складає ~ 0,006 % (~ 1/16 000), позитивна прогностична цінність цього підходу має скласти ~ 30 %. Існують дві причини, чому ми не можемо використовувати аналіз одного зразка, щоб одразу діагностувати ВГНЗ. По-перше, гетерозиготний носій відомої мутації класичного 21ОНД може мати невизначену нову мутацію в іншому алелі. По-друге, багато алелів ВГНЗ несуть більше однієї шкідливої мутації, що унеможлиблює встановлення фази (тобто щоб визначити, чи є дві мутації на різних алелях або на цьому ж алелі) без генотипування принаймні одного з батьків.

Кілька досліджень щодо генотипування зразків з програм скринінгу показали, що цей підхід є потенційно корисним доповненням до гормональних вимірювань [6, 87, 88, 90, 92, 94], але, наскільки

¹ Аналіт — речовина чи інша складова системи, що підлягає хімічному аналізу (прим. перекладача).

² Лігування — ковалентне з'єднання двох кінців молекул ДНК або РНК (прим. перекладача).

³ ПЛР — полімеразні ланцюгові реакції (прим. перекладача).

ки нам відомо, відсутні масштабні дослідження щодо його ефективності як другого етапу скринінгу в реальному використанні.

Генотипування залишається більш вартісним і трудомістким, ніж LC-MS/MS на основі вибірки. Хоча обладнання для LC-MS/MS коштує дорого, багато програм скринінгу вже доступні для інших тестів.

Баланс переваг і шкоди

Комітет з підготовки настанови надає більшого значення перевагам повного встановлення діагнозу немовлятам з класичною ВГНЗ і мінімізації наслідків неонатальних солевтратних криз, ніж додатковим витратам на спостереження за хибнопозитивними скринінгами.

ЛІТЕРАТУРА

- Speiser P. W., Azziz R., Baskin L. S., Ghizzoni L., Hensle T. W., Merke D. P., Meyer-Bahlburg H. F. L., Miller W. L., Montori V. M., Oberfield S. E., Ritzen M., White P. C. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95 (9). — P. 4133—4160.
- Grunheiro-Papendieck L., Chiesa A., Mendez V., Prieto L. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: experience and results in Argentina // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 21 (1). — P. 73—78.
- Shetty V. B., Bower C., Jones T. W., Lewis B. D., Davis E. A. Ethnic and gender differences in rates of congenital adrenal hyperplasia in Western Australia over a 21 year period // *J. Paediatr. Child. Health.* — 2012. — 48 (11). — P. 1029—1032.
- Gleeson H. K., Wiley V., Wilcken B., Elliott E., Cowell C., Thonsett M., Byrne G., Ambler G. Two-year pilot study of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New South Wales compared with nationwide case surveillance in Australia // *J. Paediatr. Child. Health.* — 2008. — 44 (10). — P. 554—559.
- Nascimento M. L., Cristiano A. N., Campos T., Ohira M., Cechinel E., Simoni G., Lee J., Linhares R. M., Silva P. C. Ten-year evaluation of a neonatal screening program for congenital adrenal hyperplasia // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* — 2014. — 58 (7). — P. 765—771.
- Silveira E. L., Elencave R. H., Dos Santos E. P., Moura V., Pinto E. M., Van der Linden Nader I., Mendonca B. B., Bachega T. A. Molecular analysis of CYP21A2 can optimize the follow-up of positive results in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia // *Clin. Genet.* 2009. — 76 (6). — P. 503—510.
- Pezzuti I. L., Barra C. B., Mantovani R. M., Januario J. N., Silva I. N. A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening // *J. Pediatr. (Rio J.)* — 2014. — 90 (3). — P. 300—307.
- Kopacek C., de Castro S. M., Prado M. J., da Silva C. M., Beltrao L. A., Spritzer P. M. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: a population based study with 108, 409 infants. *BMC Pediatr.* — 2017. — 17 (1). — P. 22.
- Zhong K., Wang W., He F., Wang Z. The status of neonatal screening in China, 2013 // *J. Med. Screen.* — 2016. — 23 (2). — P. 59—61.
- Dumic K., Kmic N., Skrabic V., Stipanovic G., Cvijovic K., Kusec V., Stingl K. Classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Croatia between 1995 and 2006 // *Horm. Res.* 2009. — 72 (5). — P. 310—314.
- González E. C., Carvajal F., Frómata A., Arteaga A. L., Castells E. M., Espinosa T., Coto R., Pérez P. L., Tejeda Y., Del Rio L., Segura M. T., Almenares P., Robaina R., Fernández J. L. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Cuba: six years of experience // *Clin. Chim. Acta.* — 2013. — 421. — P. 73—78.
- Votava F., Novotna D., Kracmar P., Vinohradska H., Stahlova Hrabincova E., Vrzalova Z., Neumann D., Malikova J., Lebl J., Matern D. Lessons learned from 5 years of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Czech Republic: 17-hydroxyprogesterone, genotypes, and screening performance // *Eur. J. Pediatr.* — 2012. — 171 (6). — P. 935—940.
- Coulim B., Coste J., Tardy V., Ecosse E., Roussey M., Morel Y., Carel J. C., DHSCF Study Group. Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children born in mainland France between 1996 and 2003 // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2012. — 166 (2). — P. 113—120.
- Odenwald B., Dörr H. G., Bonfig W., Schmidt H., Fingerhut R., Wildner M., Nennstiel-Ratzel U. Classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase-deficiency: 13 years of neonatal screening and follow-up in Bavaria // *Klin. Padiatr.* — 2015. — 227 (5). — P. 278—283.
- Kaur G., Thakur K., Kataria S., Singh T. R., Chavan B. S., Kaur G., Atwal R. Current and future perspective of newborn screening: an Indian scenario // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2016. — 29 (1). — P. 5—13.
- Morikawa S., Nakamura A., Fujikura K., Fukushi M., Hotsubo T., Miyata J., Ishizu K., Tajima T. Results from 28 years of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Sapporo // *Clin. Pediatr. Endocrinol.* — 2014. — 23 (2). — P. 35—43.
- Tsuji A., Konishi K., Hasegawa S., Anazawa A., Onishi T., Ono M., Morio T., Kitagawa T., Kashimada K. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Tokyo, Japan from 1989 to 2013: a retrospective population-based study // *BMC Pediatr.* — 2015. — 15 (1). — P. 209.
- Heather N. L., Seneviratne S. N., Webster D., Derrack J. G., Jefferies C., Carl J., Jiang Y., Cutfield W. S., Hofman P. L. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New Zealand, 1994—2013 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015. — 100 (3). — P. 1002—1008.
- Gidlöf S., Wedell A., Guthenberg C., von Döbeln U., Nordenström A. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a 26-year longitudinal prospective population based study // *JAMA Pediatr.* — 2014. — 168 (6). — P. 567—574.
- Khalid J. M., Oerton J. M., Dezateux C., Hindmarsh P. C., Kelnar C. J., Knowles R. L. Incidence and clinical features of congenital adrenal hyperplasia in Great Britain // *Arch. Dis. Child.* — 2012. — 97 (2). — P. 101—106.
- Al Hosani H., Salah M., Osman H. M., Farag H. M., El-Assiouty L., Saade D., Hertecant J. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011 // *East Mediterr Health J.* — 2014. — 20 (1). — P. 17—23.
- Larrandaburu M., Matte U., Noble A., Olivera Z., Sanseverino M. T., Nacul L., Schuler-Faccini L. Ethics, genetics and public policies in Uruguay: newborn and infant screening as a paradigm // *J. Community Genet.* — 2015. — 6 (3). — P. 241—249.
- Van der Kamp H. J., Wit J. M. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — 151 (Suppl 3). — P. U71—U75.
- White P. C., New M. I., Dupont B. HLA-linked congenital adrenal hyperplasia results from a defective gene encoding a cytochrome P-450 specific for steroid 21-hydroxylation // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 1984. — 81 (23). — P. 7505—7509.
- Krone N., Dhir V., Ivison H. E., Arlt W. Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* — 2007. — 66 (2). — P. 162—172.
- Kamrath C., Hochberg Z., Hartmann M. F., Remer T., Wudy S. A. Increased activation of the alternative «backdoor» pathway in patients with 21-hydroxylase deficiency: evidence from urinary steroid hormone analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97 (3). — P. E367—E375.
- White P. C., Speiser P. W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Endocr. Rev.* — 2000. — 21 (3). — P. 245—291.
- National Newborn Screening and Global Resource Center. Newborn Screening Reports and Publications. Incidence reports: 2006. Available at: genes-r-us.uthscsa.edu/newborn_reports. Accessed 28 August 2017.
- Kohn B., Levine L. S., Pollack M. S., Pang S., Lorenzen F., Levy D., Lerner A. J., Rondanini G. F., Dupont B., New M. I. Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1982. — 55 (5). — P. 817—827.
- Speiser P. W., Dupont B. O., Rubinstein P., Piazzola A., Kastelan A., New M. I. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 1986. — 41 (4). — P. 244—245.
- Hannah-Shmouni F., Morissette R., Sinani N., Elman M., Prezant T. R., Chen W., Pulver A., Merke D. P. Revisiting the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and Caucasians // *Genet. Med.* — 2017. — 19 (11). — P. 1276—1279.
- Yang Z., Mendoza A. R., Welch T. R., Zipf W. B., Yu C. Y. Molecular variations of the human major histocompatibility complex class III genes for serine/threonine kinase RP, complement component C4, steroid 21-hydroxylase CYP21, and tenascin TNX (the RCCX module). A mechanism for gene deletions and disease associations // *J. Biol. Chem.* — 1999. — 274 (17). — P. 12147—12156.
- The Human Gene Mutation Database. Available at: www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php. Accessed July 27, 2018.
- Krone N., Braun A., Roscher A. A., Knorr D., Schwarz H. P. Predicting

- phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — 85 (3). — P. 1059–1065.
35. Speiser P. W., Dupont J., Zhu D., Serrat J., Buegeleisen M., Tusie-Luna M. T., Lesser M., New M. I., White P. C. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Invest.* — 1992. — 90 (2). — P. 584–595.
 36. Simonetti L., Bruque C. D., Fernández C. S., Benavides-Mori B., Delea M., Kolomenski J. E., Espeche L. D., Buzzalino N. D., Nadra A. D., Dain L. CYP21A2 mutation update: Comprehensive analysis of databases and published genetic variants // *Hum. Mutat.* — 2018. — 39 (1). — P. 5–22.
 37. Miller W. L., Merke D. P. Tenascin-X, congenital adrenal hyperplasia and the CAH-X syndrome // *Horm. Res. Paediatr.* — 2018. — 89 (5). — P. 352–361.
 38. Tusie-Luna M. T., Traktman P., White P. C. Determination of functional effects of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus // *J. Biol. Chem.* — 1990. — 265 (34). — P. 20916–20922.
 39. Blanché H., Vexiau P., Clauin S., Le Gall I., Fiet J., Mornet E., Dausset J., Bellanné-Chantelot C. Exhaustive screening of the 21-hydroxylase gene in a population of hyperandrogenic women // *Hum. Genet.* — 1997. — 101 (1). — P. 56–60.
 40. Deneuve C., Tardy V., Dib A., Mornet E., Billaud L., Charron D., Morel Y., Kuttann F. Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 86 (1). — P. 207–213.
 41. Tamhane S. U., Rodriguez-Gutierrez R., Iqbal A. M., Prokop L., Bancos I., Speiser P. W., Murad M. H. Cardiovascular and metabolic out comes in congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2018. — 103 (11). — P. 4097–4103.
 42. Almasri J., Zaiem F., Rodriguez-Gutierrez R., Tamhane S. U., Iqbal A. M., Prokop L. J., Speiser P. W., Baskin L. S., Bancos I., Murad M. H. Genital reconstructive surgery in females with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2018. — 103 (11). — P. 4089–4096.
 43. Pang S., Shook M. K. Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia // *Curr. Opin. Pediatr.* — 1997. — 9 (4). — P. 419–423.
 44. Therrell B. L. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* — 2001. — 30 (1). — P. 15–30.
 45. Balsamo A., Cacciari E., Piazzi S., Cassio A., Bozza D., Pirazzoli P., Zappulla F. Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia Romagna region of Italy, 1980–1995 // *Pediatrics.* — 1996. — 98 (3Pt1). — P. 362–367.
 46. Brosnan P. G., Brosnan C. A., Kemp S. F., Domek D. B., Jelley D. H., Blackett P. R., Riley W. J. Effect of new born screening for congenital adrenal hyperplasia // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 1999. — 153 (12). — P. 1272–1278.
 47. Therrell B. L. Jr, Berenbaum S. A., Manter-Kapanke V., Simmank J., Korman K., Prentice L., Gonzalez J., Gunn S. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia // *Pediatrics.* — 1998. — 101 (4 Pt 1). — P. 583–590.
 48. Thilén A., Nordenström A., Hagenfeldt L., von Döbeln U., Guthenberg C., Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden // *Pediatrics.* — 1998. — 101 (4). — P. E11.
 49. Strnadová K. A., Votava F., Lebl J., Mühl A., Item C., Bodamer O. A., Torresani T., Bouška I., Waldhauser F., Sperl W. Prevalence of congenital adrenal hyperplasia among sudden infant death in the Czech Republic and Austria // *Eur. J. Pediatr.* — 2007. — 166 (1). — P. 1–4.
 50. Hird B. E., Tetlow L., Tobi S., Patel L., Clayton P. E. No evidence of an increase in early infant mortality from congenital adrenal hyperplasia in the absence of screening // *Arch. Dis. Child.* — 2014. — 99 (2). — P. 158–164.
 51. Lebovitz R. M., Pauli R. M., Laxova R. Delayed diagnosis in congenital adrenal hyperplasia. Need for newborn screening // *Am. J. Dis. Child.* — 1984. — 138 (6). — P. 571–573.
 52. Nordenström A., Ahmed S., Jones J., Coleman M., Price D. A., Clayton P. E., Hall C. M. Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England: implications for neonatal screening // *Horm. Res.* — 2005. — 63 (1). — P. 22–28.
 53. Thompson R., Seargeant L., Winter J. S. Screening for congenital adrenal hyperplasia: distribution of 17 α -hydroxyprogesterone concentrations in neonatal bloods pots specimens // *J. Pediatr.* — 1989. — 114 (3). — P. 400–404.
 54. Gidlöf S., Falhammar H., Thilén A., von Döbeln U., Ritzén M., Wedell A., Nordenström A. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2013. — 1 (1). — P. 35–42.
 55. Watson M. S., Mann M. Y., Lloyd-Puryear M. A., Rinaldo P., Howell R. R. eds. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system [Main report] // *Genet. Med.* — 2006. — 8 (Suppl 1). — P. 12S–252S.
 56. Grosse S. D., Van Vliet G. How many deaths can be prevented by new born screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm. Res.* — 2007. — 67 (6). — P. 284–291.
 57. Vander Kamp H. J., Noordam K., Elvers B., Van Baarle M., Otten B. J., Verkerk P. H. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands // *Pediatrics.* — 2001. — 108 (6). — P. 1320–1324.
 58. Nass R., Baker S. Learning disabilities in children with congenital adrenal hyperplasia // *J. Child. Neurol.* — 1991. — 6 (4). — P. 306–312.
 59. Carroll A. E., Downs S. M. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies // *Pediatrics.* — 2006. — 117 (5 Pt 2). — P. S287–S295.
 60. Yoo B. K., Grosse S. D. The cost effectiveness of screening newborns for congenital adrenal hyperplasia // *Public. Health. Genomics.* — 2009. — 12 (2). — P. 67–72.
 61. Chan C. L., Mc Fann K., Taylor L., Wright D., Zeitler P. S., Barker J. M. Congenital adrenal hyperplasia and the second newborn screen // *J. Pediatr.* — 2013. — 163 (1). — P. 109–113.e1.
 62. Gonzalez R. R., Mōentausta O., Solyom J., Viikho R. Direct solid-phase time-resolved fluoroimmunoassay of 17 α -hydroxyprogesterone in serum and dried bloods pots on filter paper // *Clin. Chem.* — 1990. — 36 (9). — P. 1667–1672.
 63. Pang S., Hotchkiss J., Drash A. L., Levine L. S., New M. I. Microfilter paper method for 17 α -hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1977. — 45 (5). — P. 1003–1008.
 64. Varness T. S., Allen D. B., Hoffman G. L. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia has reduced sensitivity in girls // *J. Pediatr.* — 2005. — 147 (4). — P. 493–498.
 65. Allen D. B., Hoffman G. L., Fitzpatrick P., Laessig R., Maby S., Slyper A. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels // *J. Pediatr.* — 1997. — 130 (1). — P. 128–133.
 66. Olgemöller B., Roscher A. A., Liebl B., Fingerhut R. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cutoff values to both age and birth weight markedly improves the predictive value // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — 88 (12). — P. 5790–5794.
 67. Sarafoglou K., Gaviglio A., Hietala A., Frogner G., Banks K., McCann M., Thomas W. Comparison of newborn screening protocols for congenital adrenal hyperplasia in preterm infants // *J. Pediatr.* — 2014. — 164 (5). — P. 1136–1140.
 68. Sarafoglou K., Banks K., Gaviglio A., Hietala A., McCann M., Thomas W. Comparison of one-tier and two-tier newborn screening metrics for congenital adrenal hyperplasia // *Pediatrics.* — 2012. — 130 (5). — P. e1261–e1268.
 69. Hayashi G. Y., Carvalho D. F., de Miranda M. C., Faure C., Vallejos C., Brito V. N., Rodrigues A. S., Madureira G., Mendonca B. B., Bachega T. A. Neonatal 17-hydroxyprogesterone levels adjusted according to age at sample collection and birthweight improve the efficacy of congenital adrenal hyperplasia newborn screening // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2017. — 86 (4). — P. 480–487.
 70. Held P. K., Shapira S. K., Hinton C. F., Jones E., Hannon W. H., Ojodu J. Congenital adrenal hyperplasia cases identified by newborn screening in one- and two-screen states // *Mol. Genet. Metab.* — 2015. — 116 (3). — P. 133–138.
 71. Van der Kamp H. J., Oudshoorn C. G. M., Elvers B. H., van Baarle M., Otten B. J., Wit J. M., Verkerk P. H. Cutoff levels of 17 α -hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90 (7). — P. 3904–3907.
 72. Nomura S. Immature adrenal steroidogenesis in preterm infants // *Early Hum. Dev.* — 1997. — 49 (3). — P. 225–233.
 73. Wong T., Shackleton C. H. L., Covey T. R., Ellis G. Identification of the steroids in neonatal plasma that interfere with 17 α -hydroxyprogesterone radioimmunoassays // *Clin. Chem.* — 1992. — 38 (9). — P. 1830–1837.
 74. Al Saedi S., Dean H., Dent W., Cronin C. Reference ranges for serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone levels in preterm infants // *J. Pediatr.* — 1995. — 126 (6). — P. 985–987.
 75. Gatalais F., Berthelot J., Beringue F., Descamps P., Bonneau D., Limal J.-M., Coutant R. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia // *Pediatr. Res.* — 2004. — 56 (5). — P. 701–705.
 76. King J. L., Naber J. M., Hopkin R. J., Repaske D. R., Bailey L., Leslie N. D. Antenatal corticosteroids and newborn screening for congenital adrenal hyperplasia // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2001. — 155 (9). — P. 1038–1042.
 77. White P. C. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2009. — 5 (9). — P. 490–498.
 78. Lacey J. M., Minutti C. Z., Magera M. J., Tauscher A. L., Casetta B., McCann M., Lymp J., Hahn S. H., Rinaldo P., Matern D. Improved specificity of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by second-tier steroid profiling using tandem mass spectrometry // *Clin. Chem.* — 2004. — 50 (3). — P. 621–625.
 79. Rauh M., Gröschl M., Rascher W., Dörr H. G. Automated, fast and sensitive quantification of 17 α -hydroxyprogesterone, androstene-

- dione and testosterone by tandem mass spectrometry with online extraction // *Steroids*. — 2006. — 71 (6). — P. 450—458.
80. Janzen N., Peter M., Sander S., Steuerwald U., Terhardt M., Holtkamp U., Sander J. New born screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography tandem mass spectrometry // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92 (7). — P. 2581—2589.
 81. Minutti C. Z., Lacey J. M., Magera M. J., Hahn S. H., Mc Cann M., Schulze A., Cheillan D., Dorche C., Chace D. H., Lymp J. F., Zimmerman D., Rinaldo P., Matern D. Steroid profil ingbyt and em mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89 (8). — P. 3687—3693.
 82. Matern D., Tortorelli S., Oglesbee D., Gavrilo D., Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004—2007) // *J. Inherit. Metab. Dis.* — 2007. — 30 (4). — P. 585—592.
 83. Schwarz E., Liu A., Randall H., Haslip C., Keune F., Murray M., Longo N., Pasquali M. Use of steroid profiling by UPLC-MS/MS as a second tier test in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: the Utah experience // *Pediatr Res.* — 2009. — 66 (2). — P. 230—235.
 84. Seof Y., Park H.-D., Kim J. W., Oh H. J., Yang J. S., Chang Y. S., Park W. S., Lee S.-Y. Steroid profiling for congenital adrenal hyperplasia by tandem mass spectrometry as a second-tier test reduces follow-up burdens in a tertiary care hospital: are retrospective and prospective evaluation // *J. Perinat. Med.* — 2014. — 42 (1). — P. 121—127.
 85. Dejesús V. R., Simms D. A., Schiffer J., Kennedy M., Mei J. V., Hannon W. H. Pilot proficiency testing study for second tier congenital adrenal hyperplasia newborn screening // *Clin. Chim. Acta.* — 2010. — 411 (21—22). — P. 1684—1687.
 86. Kamrath C., Hartmann M. F., Boettcher C., Zimmer K.-P., Wudy S. A. Diagnosis of 21-hydroxylase deficiency by urinary metabolite ratios using gas chromatography-mass spectrometry analysis: reference values for neonates and infants // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 2016. — 156. — P. 10—16.
 87. Yang Y. P., Corley N., Garcia-Heras J. Reverse dot-blot hybridization as an improved tool for the molecular diagnosis of point mutations in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency // *Mol. Diagn.* — 2001. — 6 (3). — P. 193—199.
 88. Fitness J., Dixit N., Webster D., Torresani T., Pergolizzi R., Speiser P. W., Day D. J. Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers, and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — 84 (3). — P. 960—966.
 89. Sorensen K. M., Andersen P. S., Larsen L. A., Schwartz M., Schouten J. P., Nygren A. O. Multiplex ligation-dependent probe amplification technique for copy number analysis on small amounts of DNA material // *Anal. Chem.* — 2008. — 80 (23). — P. 9363—9368.
 90. Kösel S., Burggraf S., Fingerhut R., Dörr H. G., Roscher A. A., Olgemöller B. Rapid second-tier molecular genetic analysis for congenital adrenal hyperplasia attributable to steroid 21-hydroxylase deficiency // *Clin. Chem.* — 2005. — 51 (2). — P. 298—304.
 91. Olney R. C., Mougey E. B., Wang J., Shulman D. I., Sylvester J. E. Using real-time, quantitative PCR for rapid genotyping of the steroid 21-hydroxylase gene in a north Florida population // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — 87 (2). — P. 735—741.
 92. Nordenström A., Thilén A., Hagenfeldt L., Larsson A., Wedell A. Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — 84 (5). — P. 1505—1509.
 93. 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 (4). — P. 196—205.
 94. Németh S., Riedl S., Kriegshöuser G., Baumgartner-Parzer S., Concolino P., Neocleous V., Phylactou L. A., Borucka-Mankiewicz M., Onay H., Tukun A., Oberkanins C. Reverse-hybridization assay for rapid detection of common CYP21A2 mutations in dried blood spots from newborns with elevated 17-OH progesterone // *Clin. Chim. Acta.* — 2012. — 414. — P. 211—214.

Підготувала Н. Б. Зелінська