

Вроджена гіперплазія надниркових залоз внаслідок дефіциту 21-гідроксилази Клінічні практичні настанови Ендокринологічного Товариства* Частина 2#

Phyllis W. Speiser, Wiebke Arlt, Richard J. Auchus, Laurence S. Baskin, Gerard S. Conway, Deborah P. Merke, Heino F. L. Meyer-Bahlburg, Walter L. Miller, M. Hassan Murad, Sharon E. Oberfield, and Perrin C. White.

2. 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 визначити 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).

2.4. Ми радимо клініцистам продовжувати вважати пренатальну терапію експериментальною. Таким чином, ми не рекомендуємо спеціальних

протоколів лікування (Некласифіковане положення належної практики).

Докази

Настанови Ендокринного Товариства 2010 р. щодо ВГНЗ підсумували фізіологію пренатального лікування ВГНЗ та результати досліджень, опублікованих до кінця 2009 р. [1]. Пренатальна терапія з дексаметазоном спрямована на зниження вірилізації жіночих зовнішніх статевих органів та пов'язаного з нею ризику соціальної стигматизації [95], необхідності реконструктивної хірургії та емоційного стресу, пов'язаного з народженням дитини з атипичним статевим розвитком. Пренатальне лікування недоречно для плодів чоловічої статі, тому що ця форма ВГНЗ не порушує розвитку чоловічих геніталій. Пренатальна терапія не змінює потреби в терміновому застосуванні гормональної замісної терапії, необхідності ретельного медичного спостереження або ризику загрозливого життю солетратного кризу, якщо терапія переривається. Деякі дослідники припускають, що пренатальне лікування дексаметазоном може знизити потенційну андрогенізацію мозку плода жіночої статі, але такі ефекти складно виміряти й вони не були досліджені систематично. У наступних пунктах описуються

#Продовження. Початок у № 3–4, 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.

відповідні міркування стосовно пренатального лікування дексаметазоном.

Пренатальне лікування було запропоновано жінкам, які раніше народили дитину з ВГНЗ і знову завагітніли з тим самим партнером. Плід матиме шанс мати ВГНЗ 1 : 4, і шанс бути жіночої статі 1 : 2; таким чином, існує шанс 1 : 8, що плід буде жіночої статі і матиме ВГНЗ. Оскільки період, протягом якого геніталії плода можуть зазнати вірилізації, починається ~ 6 тижнів після зачаття, лікування слід розпочати через 6–7 тижнів. Оскільки генетична діагностика шляхом біопсії ворсинок хоріона не може проводитися до 10–12 тижнів, усі вагітні, що мають ризик ВГНЗ, повинні отримувати лікування, хоча воно спрямоване тільки на одного з восьми плодів.

Спеціалізовані лабораторії можуть виконувати визначення статі з фетальної ДНК Y-хромосоми в крові матері з точністю 99 % [96], що може поліпшити ймовірність лікування ураженого плода жіночої статі від 1 : 8 до 1 : 4. У дослідженні, присвяченому пренатальному лікуванню 258 плодів з ризиком ВГНЗ з 2002 по 2011 р., тестування на ДНК Y-хромосоми запобігло терапії дексаметазоном лише 68 % плодів чоловічої статі, хоча цей відсоток зростає упродовж дослідження [97]. Ми рекомендуємо, щоб визначення пренатальної статі було включено до всіх протоколів дослідження пренатальної терапії; однак пренатальне визначення статі в деяких країнах є незаконним, щоб запобігти умертвленню плода жінок [98]. Ми вважаємо, що в таких країнах не слід проводити дослідження з пренатальної діагностики та лікування. Використовуючи кров від обох батьків та ураженого пробанда і застосовуючи масивне паралельне секвенування ДНК у поєднанні з екстенсивним аналізом одонуклеотидних поліморфізмів поблизу гена CYP21A2, було можливо визначити генотип CYP21A2 у 14 із 14 плодів групи ризику протягом 3 тижнів після отримання фетальної ДНК у зразках крові матері [99]. Цей підхід вимагає на сьогодні вартісного обладнання та висококваліфікованого персоналу, який можна знайти тільки в провідних дослідницьких центрах, але є перспективним для майбутнього.

На відміну від кортизолу та преднізолону, дексаметазон не інактивується плацентарним 11 β HSD2 і легко дістається до плоду. Тому практично в усіх звітах про пренатальне лікування використовують дексаметазон, як правило, у дозах 20 мкг/кг маси тіла вагітної матері, максимально до 1,5 мг/д. За нормальних нелікованих вагітностей фетальний рівень кортизолу низький у дуже ранньому гестаційному періоді та підвищується протягом 8–12 тижнів, тоді як відбувається диференціювання зовнішніх геніталій [100]; фетальний кортизол становить лише ~ 10 % від материнського рівня в середині вагітності [101], а потім збільшується протягом третього триместру. Якщо дек-

саметазон вільно проникає в плаценту, то доза 20 мкг/кг маси тіла матері може досягти ефективних рівнів глюкокортикоїду (ГК), що перевищує типові фетальні рівні для середини вагітності приблизно в 60 разів [102]. Жодне дослідження не проводило систематичного тестування на зменшення дози в пізніх термінах вагітності.

Ефективність. Доступні докази щодо фетальних результатів та наслідків у матері від пренатального лікування дексаметазоном, що мають низьку або дуже низьку якість з причини методологічних обмежень та малих розмірів вибірки. Систематичний огляд та метааналізи звітів про пренатальну терапію, опубліковані до серпня 2009 р., містять лише чотири дослідження, які включали контрольну групу та надавали достатньо даних для аналізу [103]. Серед 325 вагітних, яких лікували дексаметазоном, уражені плоди жіночої статі мали середньозважену різницю за шкалою Прадера –2.33 (95 % ДІ, від –3.38 до –1.27). Дані, що стосуються мертвородження, спонтанних абортів, вад розвитку плода та нейропсихологічних наслідків, були нечисленими, а дані про тривалі спостереження не повідомлялись. Окрім окремих клінічних випадків, із серпня 2009 р. з'явилися лише дві серії випадків пренатальної терапії ВГНЗ. Відомості щодо існуючої практики в Нью-Йорку повідомляють про 63 пролікованих плодів жіночої статі з класичною ВГНЗ, з яких 15 мали нормальні жіночі геніталії, 26 – легку вірилізацію (1–2 стадії за Прадером), а 17 – тяжку (3–5 стадії за Прадером) (середня оцінка – 1,7) [104]. У 10-річному французькому дослідженні серед 112 пролікованих ембріонів жіночої статі 14 мали ВГНЗ із дефіцитом 21-гідроксилази, а 3 – з дефіцитом 11-гідроксилази; серед цих 17 дівчат у 12 при народженні були нормальні жіночі геніталії, 3 мали помірну вірилізацію, тоді як у 2, яких було проліковано пізно, спостерігався значний ступінь вірилізації [97]. Таким чином, пренатальне лікування дексаметазоном є ефективним у зниженні вірилізації геніталій уражених плодів жіночої статі. Погані результати, як правило, пов'язані з відтермінованим лікуванням чи некомплаєнтністю [105].

Материнська безпека. Окремі дослідження повідомляють про збільшення зумовленої вагітністю маси тіла, стрії, набряк, дистрес шлунка та перепади настрою, але мінімальну частоту гіпертензії та гестаційного діабету [94, 103]. Деякі жінки помічали кушингоїдні ознаки та підвищений апетит, і багато з них зазначали, що вони відмовляються від пренатального лікування наступної вагітності. Таким чином, пренатальне лікування пов'язане з незначними, але керованими материнськими ускладненнями, які, як видається, не становлять істотного ризику для матері.

Безпека плода. За даними Американської FDA, яка класифікує дексаметазон як лікарську речови-

ну категорії С і безпеку якого під час вагітності не встановлено, «дослідження тваринної репродукції продемонстрували побічні ефекти на плід, крім того, відсутні адекватні і добре контрольовані дослідження у людей, але потенційні переваги можуть вимагати застосування препарату у вагітних жінок, незважаючи на потенційні ризики» [106]. Настанови Ендокринного Товариства щодо ВГНЗ (2010) розглянули попередні дослідження щодо безпеки пренатальної терапії дексаметазоном та іншими трансплацентарними глюкокортикоїдами (ГК) [1]; тут повторюються лише найважливіші. Нещодавні дослідження висвітлюють чотири проблемні сфери: потенційну тератогенність, вагу при народженні, мозок/поведінку та потенційні віддалені наслідки.

Тератогенність. Відповідно до даних досліджень з тваринами щодо здатності дексаметазону спричиняти розщипину піднебіння, Національне дослідження із запобігання вродженим вадам розвитку (National Birth Defects Prevention Study) за участю 1769 новонароджених з розщепленою губою з/без розщипини піднебіння, що народилися у жінок, які отримували ГК протягом першого триместру, виявило статистично підвищений ризик орофациальних розщипин порівняно з 4143 контрольних дітей [107]. Нещодавня доповідь про випадки захворювання називає перший відомий приклад орофациальної розщипини у дівчинки з ВГНЗ після її пренатального лікування дексаметазоном [108]. Гостра енцефалопатія була зареєстрована у двох немовлят, які отримували пренатально дексаметазон, але неясно, чи цей стан пов'язаний з впливом пренатальних стероїдів [109]. Тератогенні ефекти дексаметазону, що спостерігаються в моделях тварин, включають дисгенезію нирок, зменшення кількості β -клітин підшлункової залози, порушення толерантності до глюкози та підвищений систолічний та діастолічний артеріальний тиск, що обговорювалось раніше [1]. Триває збір доказів впливу дексаметазону у численних дефектах розвитку: введення дексаметазону плодам щурів змінює печінкове програмування та збільшує накопичення ліпідів [110]. Порушення розвитку щитоподібної залози при зменшенні кількості фолікулярних клітин і С-клітин спостерігалось в іншому дослідженні [111]. Інкубація яєчників плода людини від 8 до 11 тижнів після запліднення дексаметазоном у дозі, що відповідає пренатальній терапії ВГНЗ, знизила щільність гермінативних клітин за рахунок збільшення апоптозу в оогонії [112]. До сьогодні повідомлялося лише про ~ 800 плодів, яких лікували дексаметазоном у першому триместрі вагітності, і потенційну тератогенність не було оцінено в усіх плодів.

Маса тіла при народженні та ускладнення. Багаторазове використання бетаметазону антенатально може поліпшити стан легень у недоношених немовлят, але це асоціюється зі зменшенням

ваги новонароджених, довжини тіла та обводу голови [113–116]. Так само новонароджені з потенційною ВГНЗ, які зазнають антенатального впливу дексаметазону, при народженні мають номінально нормальну вагу, тим не менш важать приблизно на 400 г менше, ніж у нормі [117]. Знижена вага при народженні збільшує ризик виникнення в дорослому віці хронічних розладів, зокрема гіпертензії, діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань [118]; одне дослідження показало зв'язок недостатнього харчування плода з впливом ГК [119]. Молоді дорослі, які зазнали антенатального впливу ГК, мали збільшену жорсткість аорти [120]. ГК-рецептори рясно експресовані на артеріях пластинки хоріона плаценти; хронічний вплив ГК *in vitro* збільшує вазореактивність, підвищує судинну резистентність і потенційно сприяє гіпертензії [121]. Ці спостереження щодо причин розвитку хвороб у дорослих викликали занепокоєння з приводу потенційного пренатального «програмування» внаслідок фетального впливу дексаметазону [119, 122–124].

Мозок і поведінка. Про несприятливий вплив ГК на розвиток мозку повідомлялося в дослідженнях за участю людей і тварин [125–127]. У гризунів дексаметазон пригнічує дозрівання нейронів гіпокампа *in vitro* [128] та *in vivo* [129–131], також дексаметазон обмежує проліферацію нервових клітин-попередників у культивованих ембріональних нейросферах миші [132].

Невелике шведське дослідження з добрим дизайном не виявило відмінностей в інтелекті, здібностях до навчання чи довгостроковій пам'яті у дітей, які зазнавали впливу дексаметазону та позбавлених такого впливу, але діти першої групи мали слабшу вербальну робочу пам'ять, знижену здатність схоластичного самосприйняття та підвищену тривожність соціальної самооцінки [113]; навпаки, їх батьки описували їх більш товаришескими, ніж дітей групи контролю [134]. У хлопчиків, яких лікували пренатально, була ослаблена чоловіча і посилена нейтральна поведінка, що становило загрозу передбачуваних наслідків гендерної ролі поведінки [135]. Подальше дослідження шведської групи показало, що негативні наслідки дексаметазону мали статеву специфічність. Здорові дівчата, які отримували дексаметазон, порівняно з дівчатами контрольної групи показали гірші результати тесту інтелекту Векслера III для дітей (Wechsler Intelligence Test for Children III), а також візуально-просторової робочої пам'яті. Навпаки, хлопці не виявили когнітивних порушень [136]. Причини передбачуваного специфічного для статі ефекту дексаметазону невідомі.

Систематичний огляд та метааналіз кількох досліджень не виявили суттєвих відмінностей у поведінці чи темпераменті залежно від впливу пренатального лікування дексаметазоном [103, 137, 138]. Інше дослідження не виявило впливу

на оперативну пам'ять дітей, які короткочасно отримували лікування, — як тих, хто мав ВГНЗ, так і без цієї хвороби. Водночас у дівчат з ВГНЗ, яким проводили лікування протягом усієї вагітності, були, за деякими оцінками, більш сповільненими ментальні процеси, ніж у контролі [139]. У малочисельному дослідженні (Польща) повідомлялося про поліпшення нейрокогнітивних функцій у дівчат з ВГНЗ, які отримували пренатально дексаметазон, хоча дівчата без патології, які отримували дексаметазон, мали гірші візуальне сприйняття та зорову пам'ять [140]. Відмінності між дослідженнями можуть відображати неадекватну вибірку, невідповідний контроль або результат постнатального зв'язку між немовлятами та матерями, що може частково пом'якшити наслідки впливу на плід ГК [141]. Попри те, що дані не є остаточними, будь-які несприятливі наслідки дексаметазону для розвитку мозку були б неприйнятними.

Довгострокові наслідки дії ГК на плід вивчалися у немовлят, чії матері отримували дексаметазон або бетаметазон, що сприяло дозріванню легень плода [142]. У цьому контексті пренатальний вплив ГК змінює гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь, посилює відповідь кортизолу на стрес [143] з несприятливими наслідками для психічного здоров'я у дитинстві та підлітковому віці [144]. Довготривалі ефекти постнатальних ГК на головний мозок людини включають зниження пам'яті та об'єму гіпокампа [145], зменшення об'єму кори мозочка [146], зниження когнітивної функції [147–149], збільшення психопатології та зниження якості життя (QOL) [148, 150].

У майбутніх дослідженнях побічних ефектів слід враховувати два суперечливих фактори. По-перше, особи з ВГНЗ, яких не було піддано впливу дексаметазону, можуть мати зменшену робочу пам'ять або короткочасну пам'ять [137, 138]. По-друге, жінки з ВГНЗ мали нижчі результати тестів для робочої пам'яті, швидкості обробки інформації, діапазону цифр та матричних міркувань порівняно з контролем [151]. МРТ головного мозку показав вплив на білу речовину, гіпокамп, таламус, мозочок і мозковий стовбур; магнітно-резонансна спектроскопія також показала зниження вмісту холіну в скроневій частці. Пацієнти, які отримували вищі дози ГК, мали більші відхилення [151].

Потенційні довгострокові наслідки

Довгострокові наслідки впливу на плід ГК описані добре [116]. Ретроспективне епідеміологічне дослідження показало, що антенатальний дексаметазон, який використовується для індукування дозрівання легень на пізніх термінах вагітності, є незалежним фактором ризику розвитку астми у віці від 3 до 6 років [152]. Серед 24 передчасно народжених дітей, які пренатально отримували

дексаметазон для дозрівання легень, частота астми та алергійних розладів була вищою у віці від 2 до 5 років, ніж у 16 дітей групи контролю відповідно [153]. Дослідження на щурах, які отримували дексаметазон під час вагітності, показали зниження чутливості до ГК та експресії рецепторів [154], а також пригнічення вроджених цитокінів з індуцією адаптивних цитокінів [155].

Особи, які отримували антенатально бетаметазон 30 років тому, мали підвищену резистентність до інсуліну, а 7 % — підвищений базальний кортизол [156]. Антенатальні синтетичні ГК змінюють метилювання фетальної ДНК гризунів, постійно впливаючи на експресію генів, що беруть участь у вуглеводному гомеостазі та програмуванні гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі [157]. Короткий вплив материнського дексаметазону знижує експресію ферментів надниркового стероїдогенезу у мишей під час їх дорослішання [158]. Зміна метилювання ДНК, очевидно, лежить в основі довгострокового впливу на плід як ГК, так і материнського стресу [129–131]. Вплив на наступні покоління може відображати ефекти попередників гермінативних клітин на гонади, що розвиваються [112]. Незалежно від того, якою мірою на зміни, що спостерігаються в моделі гризунів, впливає пренатальний дексаметазон, зміни в організмі людини не можуть бути легко визначені.

Баланс переваг і шкоди

Антенатальне лікування ВГНЗ залишається спірним і становить собою невирішені етичні питання. Як наслідок, практичні настанови Ендокринного Товариства (2010) зазначають, що «пренатальна терапія й надалі вважається експериментальною» [1]. З тих пір у Швеції група, що вивчала пренатальне лікування, припинила таке лікування через «можливі несприятливі побічні ефекти» [159]. Німецьке товариство дитячої ендокринології та діабетології спільно з п'ятьма іншими німецькими медичними товариствами дійшло висновку, що «Пренатальна терапія ВГНЗ все ще є експериментальною терапією» [160]. В «Американському журналі акушерства та гінекології» в рубриці «Клінічна думка» було зроблено висновок, що «ризик переважають переваги» [102]. Аналіз «ризик-переваги» має враховувати необхідність лікувати багато плодів без ВГНЗ, хоча й нетривало, проте без очевидної користі для лікування одного плода жіночої статі з ВГНЗ; проблематичним роблять цей підхід накопичені дані, що свідчать про потенційний тривалий ризик від фетальної терапії дексаметазоном. Тому на підтвердження попереднього експертного висновку комітет з написання настанов надає більш вагомого значення уникненню непотрібного внутрішньоутробного впливу дексаметазону на плід і матір та запобіганню потенційної шкоди, пов'язаної з цим

впливом, ніж мінімізації емоційних втрат батьків та пацієнтів від нетипового розвитку зовнішніх статевих органів.

Преімплантаційна¹ генетична діагностика та інші прогресивні допоміжні репродуктивні технології є додатковими опціями [161, 162], але несуть власний ризик та етичні суперечки [163], однак це не входить в контекст цих настанов.

3. ДІАГНОСТИКА ВГНЗ

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 косинтропіном (1⊕⊕⊕○).

3.2. В осіб із симптомами, що виникли в пізньому неонатальному періоді, ми рекомендуємо провести рано-вранці (до 8.00) аналіз базового рівня 17-гідроксипрогестерону у сироватці 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 косинтропіном, 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 косинтропіном неоднозначні, або стимуляція косинтропіном 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.

Докази

У новонароджених з позитивним скринінгом рішення про те, чи повідомляти тільки первинного лікаря або дитячого ендокринолога, залежить від наявності субспеціалістів [47]. Як правило, лікар первинної медичної допомоги стежить за помірно підвищеним 17ОНР з повторенням у зразку плями крові з фільтрувального паперу й оцінює підвищені значення з рівнями в сироватці електролітів і 17ОНР. Якщо ці вимірювання є ненормальними, клініцист направляє немовля до дитячого ендокринолога.

Другий етап скринінгу з LC-MS/MS дає змогу ефективно вимірювати панель стероїдів і діагнос-

тувати інші форми ВГНЗ, як це було показано на прикладі дефіциту 11β-гідроксилази [164, 165]. Якщо базальні результати в сироватці або з фільтрувального паперу недостатньо інформативні, необхідно провести діагностику пацієнта за допомогою тесту стимуляції косинтропіном [166]. Існуючі норми призначені для тестів з використанням фармакологічної дози косинтропіну (АКТГ [1–24]) 0,25 мг, введеної внутрішньовенно (у дітей з дуже низькою масою тіла доза може бути зменшена до 0,125 мг), що максимально стимулює кору надниркових залоз. Цей діагностичний тест відрізняється від тесту зі стимуляцією низькою дозою АКТГ, який використовується для оцінки інтактності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі [167]. Зразки повинні бути отримані перед та через 60 хвилин після введення косинтропіну. Як мінімум, слід виміряти кортизол та 17ОНР, але 17ОНР може бути підвищений за наявності інших ферментативних дефектів, зокрема дефіциту 11β-гідроксилази, рідше — дефіциту 3β-гідроксистероїд-дегідрогенази або дефіциту оксидоредуктази P450. Щоб провести повне диференціювання різних ферментних дефектів, які можуть бути потенційною причиною ВГНЗ, клініцисти повинні в ідеалі надсилати зразки до ендокринної референс-лабораторії для вимірювання за допомогою LC-MS/MS 17ОНР, кортизолу, 11-деоксикортикостерону, 11-деоксикортизолу, 17-ОН-прегенолону, дегідроепіандростерону та андростендіону. Якщо у маленьких дітей проблема з об'ємом крові або венозним доступом забір проби можливо здійснити лише через 60 хвилин після внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення косинтропіну. Співвідношення показників особливо корисні для розрізнення ферментативних дефектів [164, 165]. Як альтернатива вибірці крові можуть бути проаналізовані зразки сечі в кількох спеціальних центрах з використанням газової хроматографії — мас-спектрометрії або LC-MS/MS; цей підхід забезпечить аналогічний за точністю біохімічний діагноз [168].

Тести на стимуляцію косинтропіном слід відкласти до завершення перших 24–48 годин життя. Існує висока частота як хибнопозитивних, так і хибнонегативних результатів, коли клініцисти отримують зразки одразу після народження. У разі дефіциту 21-гідроксилази, як правило, підвищений рівень також інших стероїдів, зокрема 21-деоксикортизолу, андростендіону і тестостерону.

В осіб із симптомами ВГНЗ у ранньому дитинстві для скринінгу на ВГНЗ за допомогою LC-MS/MS повинні використовуватися зразки сироватки, отримані до 8-ї години ранку. У жінок, які менструюють, рекомендується проводити відбір проб у ранню фолікулярну фазу. На рис. 2 наведено

¹ Преімплантація — те, що відбувається між заплідненням яйцеклітини і її імплантацією в стінку матки (прим. перекладача).

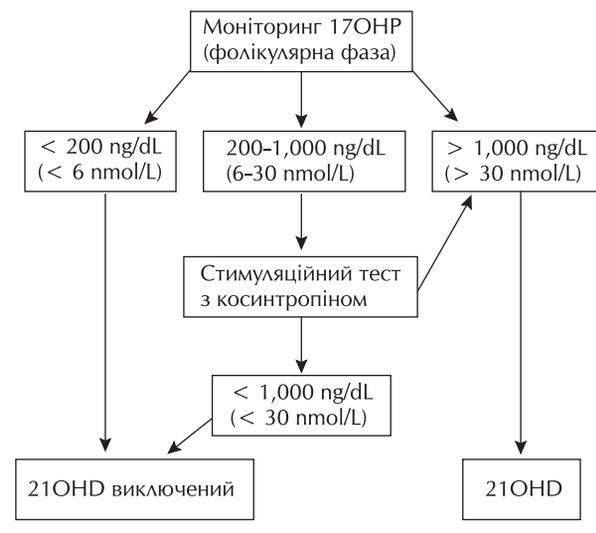


Рис. 2. **Діагностика дефіциту 21-гідроксилази (21 ОНД).** Референтні стандарти для гормональної діагностики були отримані з посилань [170, 171, 173, 174]. Ці діагностичні порогові виявляються подібними для аналізів LC-MS/MS з обмежених даних [175]. Зверніть увагу, що випадково виміряні рівні 17ОНР можуть бути нормальними за НК ВГНЗ; отже, рівні 17ОНР слід визначати рано-вранці (до 8.00). Для жінок, які менструують, вимірювання стероїдів слід проводити у фолікулярну фазу, й вони можуть відрізнятися залежно від використовуваного аналізу. Особи, які мають класичну ВГНЗ, як солевтратну, так і просту вірільну форми дефіциту 21-гідроксилази, зазвичай мають нестимульовані значення 17ОНР у кілька тисяч. Зауважимо, що іноді складно клінічно відрізнити класичні і некласичні форми ВГНЗ без синдрому втрати солі.

зразок діагностичної стратегії [169–172]. Стимуляція косинтропіном необхідна для пацієнтів з невизначеними базовими рівнями 17ОНР. Для пацієнтів з недіагностичними стимульованими значеннями 17ОНР, особливо тих, хто отримує терапію ГК, діагноз може підтвердити генотипування [171, 176, 177].

Гормональні фенотипи добре корелюють з генотипами CYP21A2; проте генотипування не може виявити втрату солі. Наприклад, генотипування може виявити IVS2 солевтратної та простої вірільної форм [35, 178, 179]. Гетерозиготи мають трохи підвищений 17ОНР після стимуляції АКТГ, проте існує частковий збіг з неураженими особами [173]. Як маркери гетерозиготності використовувалися й інші аналіти [180, 181], але генотипування є найкращим методом виявлення гетерозигот. Гетерозиготи не потребують медичного лікування, але їм слід провести генетичне консультування (див. розд. 6.3).

4. ЛІКУВАННЯ КЛАСИЧНОЇ ВГНЗ

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 тривале застосування глюкокортикоїдів тривалої дії (1|⊕⊕⊕⊕).

4.3. У новонароджених і в ранньому дитинстві ми рекомендуємо до схеми лікування включати 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 стежити за ознаками передозування глюкокортикоїдів, а також за ознаками недостатньої нормалізації андрогенів, щоб завдяки лікуванню оптимізувати профіль надниркових стероїдів (1|⊕⊕⊕⊕).

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

Докази

Правильне лікування ГК запобігає наднирковій кризі і вірилізації, сприяючи майже нормальному росту та розвитку в дитинстві. Управління класичною ВГНЗ є складним балансуванням між гіперандрогенією та гіперкортицизмом. У пацієнтів-немовлят клініцисти можуть перевищувати рекомендовані дози ГК, щоб зменшити помітно підвищений рівень надниркових гормонів, але важливо швидко знизити дозу при досягненні їх цільових рівнів. Необхідна періодична переоцінка. Спроби повністю нормалізувати рівень 17ОНР зазвичай призводять до передозування з ознаками синдрому Кушинга. Немовлята з класичним дефіцитом 21-гідроксилази потребують ГК на додачу до лікування МС та додавання натрію хлориду. Потреба в натрії у нормально зростаючих новонароджених становить ~ 1 ммоль/кг на добу — кількість, що міститься в жіночому молоці. Проте для пацієнтів із солевтратною формою ВГНЗ ця кількість є недостатньою, тож рекомендовано додавання натрію хлориду [182]. В ідеалі слід використовувати стандартний розчин солі, приготований аптекою, або стандартні таблетки натрію хлориду. Це може бути необов'язковим, якщо застосовувати високу дозу флудрокортизону [183]; однак особливо важливо спостерігати за артеріальним тиском у немовлят, які потребують лікування високими дозами МК, через мінливу здатність незрілих ниркових каналців реабсорбувати натрій. Клініцистам слід періодично повторно переглядати дози МК та натрію, виходячи з артеріального тиску, активності натрію, калію та активності реніну плазми крові (АРП).

Таблиця 2

Підтримуюча терапія у період росту в пацієнтів з ВГНЗ

Препарати	Загальна денна доза	Розподіл протягом доби
ГК: гідрокортизон, таблетки	10–15 мг/м ² на добу	3 рази на добу
МК: флудрокортизон, таблетки	0,05–0,2 мг/добу	1–2 рази на добу
Додавання натрію хлориду	1–2 г/д (17–34 мЕкв/д) немовлятам	Розподілене на кілька годувань

Примітка. Вказані дози і схеми є приблизними і не повинні розглядатися як обмежувальні у виборі для кожного конкретного пацієнта.

Хоча дефект біосинтезу альдостерону клінічно очевидний лише при солевтратній формі, субклінічний дефіцит альдостерону присутній у всіх формах дефіциту 21-гідроксилази [184, 185], і найкраще його оцінюють за співвідношенням альдостерону до АРП [184]. Отже, всі особи з класичною ВГНЗ потребують терапії флудрокортизоном та адекватного додавання до харчування натрію, починаючи з дитинства. Підтримування балансу натрію має важливе значення для еуволемії та зниження вазопресину й АКТГ, що дає змогу зменшувати дози ГК і тим самим сприяти кращому росту [186].

У дитячому віці кращим ГК є гідрокортизон, оскільки його короткий період напіввиведення мінімізує несприятливі побічні ефекти, характерні для тривало діючих, більш потужних ГК, особливо пригнічення росту (табл. 2) [187]. За даними одного дослідження, очікуваний ефект преднізолону щодо пригнічення росту був приблизно в 15 разів потужнішим, ніж у гідрокортизону [188]; дексаметазон може бути в 70–80 разів сильнішим, ніж гідрокортизон [189]. Хоча неспиртові суспензії гідрокортизону досягають рівнів кортизолу, порівнянних з такими, що досягаються за допомогою таблеток гідрокортизону [190], пероральні суспензії гідрокортизону ципіонату були недостатніми для досягнення контролю ВГНЗ у дітей [191] через нерівномірність розподілу в рідкій формі. Надійний контроль може бути досягнутий шляхом перорального введення подрібнених, зважених таблеток гідрокортизону, змішаних з невеликим об'ємом рідини, за необхідності безпосередньо перед введенням. Потреба в приготуванні дуже малих доз або спеціальних лікарських препаратів диктує необхідність обирати рецептурні аптеки, оскільки були повідомлення про точність змінної дози в складних препаратах [192–194].

Немає достатньої кількості даних, щоб рекомендувати подрібнений розподіл доз протягом дня або емпіричне дозування у ранні ранкові години [195]. Коли дози перевищують 20 мг/м² на добу у дітей грудного віку або 15–17 мг/м² на добу у підлітків, спостерігається зниження стандартної шкали відхилення (SDS), що призводить до зниження стандартного відхилення зросту (SDS) [196–199].

У табл. 2 наведено пропонувані рекомендації щодо дозування. Існують відмінності в абсорбції

гідрокортизону та періоді його напіврозпаду, що може впливати на потребу в його дозуванні [200]. Хоча лікування преднізолоном і дексаметазоном ефективне для пригнічення надниркових андрогенів у дітей з ВГНЗ, ці більш потужні лікарські засоби частіше, ніж гідрокортизон, перешкоджають зростанню тіла, і їх не можна стандартно рекомендувати. Під час статевого дозрівання, навіть якщо замісна терапія та комплаєнтність адекватні, контроль може бути недостатньо оптимальним через збільшення кліренсу кортизолу [201]. Дорослий зріст хворих з ВГНЗ негативно корелює з дозою ГК, призначеною в ранньому пубертаті; пацієнти, які отримували на початку пубертату гідрокортизон у добовій дозі < 20 мг/м², значно вищі, ніж ті, хто отримував більш високі дози гідрокортизону [187]. Тому, як і в молодших пацієнтів, важливо в період статевого дозрівання обмежитись найменшою ефективною дозою для досягнення цілей лікування.

Після завершення періоду росту або при наближенні його завершення можуть призначатись ГК тривалої дії (табл. 3), хоча перевага в лікуванні стандартно надається гідрокортизону. Оскільки відсутні рандомізовані контрольовані дослідження, що передбачають тривале спостереження за дорослими, які отримують різні режими лікування класичної ВГНЗ, дані коливаються [202, 203].

Оптимальна доза заміщення флудрокортизону у дорослих (як у немовлят і дітей) вивчена недостатньо. Потреба в МК зменшується з віком, оскільки сироватковий альдостерон високий, а мРНК ниркового рецептора МК низька при народженні [204], також у більшості раціонів високий вміст солі. Більшість негіпертензивних дорослих з класичною ВГНЗ отримують позитивний ефект від тривалого лікування флудрокортизоном. Вимогу щодо заміни МК має бути переглянуто під час переходу від педіатричної до дорослої медичної допомоги.

Усунення симптомів гіперандрогенії у молодих жінок може потребувати лікування, крім ГК і МК, також антагоністами андрогенних рецепторів. Оральні контрацептиви, що містять дроспіренон, ефективно знижують синтез як надниркових, так і яєчникових андрогенів, хоча це не впливає на рівень кортизолу [205], артеріального тиску, АРП або рівень калію в сироватці [206]. Пероральні

Таблиця 3
Підтримуюча терапія для пацієнтів після завершення періоду росту

Глюкокортикоїд тривалої дії	Запропонована доза (мг/добу)	Добова доза
Гідрокортизон	15–25	2–3
Преднізон	5–7,5	2
Преднізолон ^a	4–6	2
Метилпреднізолон	4–6	2
Дексаметазон ^a	0,25–0,5	1
Флудрокортизон	0,05–0,2	1–2

Примітка. ^a – суспензія або еліксир можуть дозволити поліпшити титрування дози для цих препаратів.

контрацептиви, однак, не можуть замінити лікування ГК і МК за класичної ВГНЗ, хоча деякі жінки з НК ВГНЗ із клінічними проявами можуть надавати перевагу такому лікуванню. Спіронолактон є відносно протипоказаним як антагоніст андрогенів при солевтратній формі ВГНЗ, оскільки є антагоністом також МК, і може викликати зменшення об'єму крові. Лікування гірсутизму виходить за рамки цих настанов і обговорюється окремо в іншій настанові Ендокринного Товариства [207].

Баланс переваг і шкоди

Запропонований вибір ГК надає більшого значення зменшенню негативного впливу на підростаючих дітей, ніж зручності.

Стресове дозування

4.7. Усім пацієнтам з вродженою гіперплазією надниркових залоз, які потребують терапії глюкокортикоїдами, в 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 із 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 із вродженою гіперплазією надниркових залоз, які потребують лікування, ми рекомендуємо завжди мати із собою або носити медичну ідентифікацію, яка вказує на наявність надниркової недостатності (1|⊕⊕⊕○).

4.10. Ми рекомендуємо проводити навчання пацієнтів із вродженою гіперплазією надниркових залоз та їх опікунів, а також тісно контактувати задля профілактики надниркової недостатності 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 парентеральному самостійному його введенню (молодих та пацієнтів старшого віку) або правилам застосування (батьків або опікунів) глюкокортикоїдів для невідкладної допомоги (1|⊕⊕⊕○).

Докази

У пацієнтів з тяжкими формами дефіциту 21-гідроксилази відсутня можливість виробляти достатню кількість кортизолу у відповідь на стрес, наприклад, хворобу з гарячкою, гастроентерит з дегідратацією, хірургічну операцію або травму, а тому хворі потребують збільшення дози ГК під час таких епізодів (табл. 4). На відміну від підтримуючого лікування з прийомом препаратів тричі на день ми пропонуємо стресове дозування кожні 6 годин [208]. У дослідженнях із залученням дітей з неуразженими наднирковими залозами, які перенесли анестезію і незначну хірургічну операцію, кортизол у сироватці крові не перевищував 10 мкг/дл (276 нмоль/л) [209]. Отже, потреба в стресовому дозуванні під час незначних процедур повинна оцінюватися індивідуально.

У дослідженні, що базувалось на опитуванні 122 дорослих з класичною ВГНЗ, найпоширенішими причинами розвитку надниркової кризи були респіраторні та шлунково-кишкові інфекції [210]. У популяційному проспективному дослідженні 102 баварських дітей з класичною ВГНЗ 27,5 % досліджуваних страждали від надниркової

Таблиця 4
Пропоновані стресові дози ГК у лікуванні адреналової кризи

Вік пацієнта	Початкова парентеральна доза гідрокортизону
Новонароджені і діти дошкільного віку	25 мг
Діти шкільного віку	50 мг
Дорослі	100 мг

Примітка. Надалі внутрішньовенний гідрокортизон може надаватися у дозі, яка складає ¼ початкової парентеральної дози гідрокортизону (вище), введеної кожні 6 годин.

кризи або гіпоглікемії, головним чином протягом перших 4 років життя, насамперед ті, у кого була солевтратна форма ВГНЗ [211]. У Додатку А наведено посилання на навчальне відео для екстреного внутрішньом'язового введення гідрокортизону.

Коли вводяться стресові дози гідрокортизону, МК не потрібні, оскільки гідрокортизон може активувати МК-рецептори [212]. Пацієнти повинні повертатись до підтримуючих доз гідрокортизону після стабілізації, а також уникати голодування під час гострих захворювань. У зв'язку з ризиком гіпоглікемії та дисбалансу електролітів батьків слід навчати давати маленьким дітям пероральну глюкозу та додавати електроліти. Неможливість перорального введення розчинів або медикаментів вимагає негайної медичної допомоги і парентерального введення ГК та ізотонічних розчинів для запобігання наднирковій кризі. Парентеральне введення ГК не завжди проводиться персоналом екстреної служби; ми рекомендуємо, щоб пацієнти були забезпечені флаконами гідрокортизону для ін'єкцій і вміли вводити препарат внутрішньом'язово. Рутинні фізичні вправи і психологічний стрес (наприклад, тривога й академічні іспити) не вимагають збільшення дозування ГК [213]. Немає жодних доказів, що підтверджують використання додаткових ГК для тривалих тренувань.

Дорослі з класичним ВГНЗ повинні продовжувати проводити ідентифікацію медичного попередження та ін'єкції ГК при екстрених випадках, оскільки 20 % надниркових криз у хворих з ВГНЗ виникають у дорослому віці, найчастіше при шлунково-кишкових захворюваннях [210]. Реєстр 588 осіб з ВГНЗ показав коефіцієнт ризику для смерті 2,3 (СІ, 1,2–3,3), що дорівнює 6,5-річному середньому скороченню тривалості життя [214], пов'язаному з наднирковими кризами. Окремі детальні рекомендації доступні в попередніх настановах Ендокринного Товариства щодо первинної надниркової недостатності [215].

Моніторинг терапії

4.12. Пацієнтам віком до 18 місяців із 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 із 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 фізичних обстежень (1|⊕⊕○○).

4.14. Педіатричним пацієнтам із 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 із 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 із 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 із вродженою гіперплазією надниркових залоз для запобігання несприятливому впливу на лікування (1|⊕⊕⊕○).

Докази

Визначати дозування препаратів для ВГНЗ складно. У немовлят завдання полягає в тому, щоб знайти відповідну дозу флудрокортизону, не викликаючи гіпертензії, оскільки чутливість до МК природно збільшується протягом першого року життя. У проспективному дослідженні 33 осіб з класичною ВГНЗ, яку діагностовано завдяки неонатальному скринінгу, більше половини пацієнтів зазнали гіпертензії в перших 18 місяців життя [216]. У популяційному дослідженні дітей (n = 716; віковий діапазон від 3 до 18 років) доза флудрокортизону була пов'язана з артеріальним тиском, а діти з регулярно вимірюваним АРП мали нижчий кров'яний тиск, ніж ті, що не визначали АРП.

Характерні особливості анамнезу хвороби включають ранній вік появи лобкового волосся, несподіване збільшення розмірів фалоса чи довжини тіла, появу дорослого запаху поту і симптоми потягу до солі або надниркову кризу. При обстеженні слід виявити можливі прискорену швидкість росту, ознаки вірилізації й прогресування кісткового дозрівання, що відбуваються внаслідок тривалого недостатнього лікування. Навпаки, зниження швидкості росту, прискорене збільшення маси тіла і високий кров'яний тиск характерні для тривалого надмірного лікування. Лабораторні дані повинні вказувати на необхідність коригування дози до того, як відбудуться зміни в рості, кістковому віці та фізичних ознаках. Кістковий вік є запізним показником попереднього неадекватного пригнічення надниркових залоз, і тому його слід застосовувати раціонально. Рентгенівське дослідження кісткового віку не є корисним до 2-річного віку; слід уникати надмірного опромінення. Якщо кістковий вік наближається до пубертатного рівня в невідповідно ранньому віці, є

Таблиця 5
Значущість різних показників для моніторингу ВГНЗ

Пацієнти	Показник	Фізіологія	Цілі та коментарі
Усі вікові групи	Ренін плазми	Статус об'єму	Від низького до нормального, якщо без гіпертензії
	Калій	Замісні МК	Мета — норма
	Натрій	Замісні ГК і МК	Мета — норма
	Тестостерон	Загальні андрогени	Мета — норма або близько до норми
	Андростендіон	Переважаю надниркового походження	Мета — норма або близько до норми
	Глобулін, що зв'язує статеві гормони	Тестостерон-зв'язувальний білок	Для розрахунку вільного і біологічно активного тестостерону
	17ОНР	Варіативність	Нормальний показник свідчить про надмірне лікування
Чоловіки	Тестостерон	Надниркового або гонадного походження	Інтерпретувати аномальні значення в контексті рівнів гонадотропінів і андростендіону
	Гонадотропіни	Стан гонадної осі	Низькі показники свідчать про поганий контроль
	Андростендіон	Переважаю надниркового походження	Мета — < 0,5 × тестостерон
	Аналіз сперми	Фертильність	Мета — норма
Жінки	Прогестерон у фолікулярній фазі	Коли підвищений, то переважно надниркового походження	Мета — < 0,6 нг/мл (< 2 нмоль/л) для жінок, які намагаються завагітніти

обґрунтованим тестування на вторинний центральний/ГнРГ-залежний передчасний статевий розвиток.

Сироваткові 17ОНР і андростендіон є традиційними показниками адекватності ГК при ВГНЗ. Зовсім недавно встановлено, що метаболіти, такі як 21-дезоксикортизол і 11-оксистероїди, можуть забезпечити більш пряме свідчення утворення прекурсорів андрогенів надниркових залоз при ВГНЗ [218, 219]. Стероїди можуть бути виміряні в крові, слині [220], сечі [86] або у пробах крові, висушених на фільтрувальному папері [221, 222]. LC-MS/MS є золотим стандартом для вимірювання крові та слини, тоді як газова хроматографія — мас-спектрометрія є рекомендованим методом для вимірювання гормонів у сечі. Циркадний ритм і час прийому ГК впливають на показники стероїдів [223]. Таким чином, рекомендується проводити моніторинг лікування шляхом послідовного за часом вимірювання гормонів. Повна супресія рівня 17ОНР у сироватці не є метою лікування, а вказує на надмірне лікування. Рівні андростендіону слід оцінювати за нормами, відповідними для статі і віку. Вимірювання АКТГ недоцільне у пацієнтів з ВГНЗ. Пацієнти з прийнятним лікуванням, як правило, мають рівні 17ОНР і андростендіону на верхній межі норми до помірно підвищених при постійному вимірюванні. Клініцисти повинні коригувати дози в контексті загальної клінічної картини, а не тільки на основі однієї лабораторної оцінки. Ми не надаємо специфічних цільових рівнів надниркових стероїдів, оскільки лабораторні референтні діапазони варіативні, різний час забо-

ру зразків крові, тож необхідно враховувати всю клінічну картину.

Поширеність пухлин яєчок з адреналової тканини (testicular adrenal rest tumors (TART) коливається, збільшуючись після 10 років [203, 224]. Скринінг за допомогою ультразвукових досліджень яєчок повинен починатися в підлітковому віці. Немає даних, які б свідчили про те, як часто його слід проводити, але, на думку експертів, кожних 1–2 роки — у безсимптомних чоловіків або частіше — в пацієнтів із симптомами хвороби. Оптимізація лікування ГК може обмежити виникнення TART на ранній стадії і запобігти прогресуючому їх росту, що призводить до безпліддя (див. також розділ про фертильність).

Принципи моніторингу лікування ГК у дорослих хворих з ВГНЗ дещо відрізняються від тих, що рекомендовані у дітей, з акцентуванням уваги більше на репродуктивній функції і хронічних ускладненнях, ніж на дозріванні скелета. Не встановлено ні оптимальних біомаркерів, ані цільових показників, і клініцисти повинні коригувати дози ГК насамперед з використанням клінічних показників. Для жінок андростендіон і тестостерон є значущими параметрами контролю захворювання [202], та слід розглядати додаткові тести в контексті порушень менструального циклу й ознак надлишку андрогенів. Для жінок із затримкою зачаття лікування ГК повинно бути спрямоване на досягнення рівня прогестерону у фолікулярній фазі < 0,6 нг/мл (2 нмоль/л), з більш жорстким контролем, ніж для жінок, які не намагаються завагітніти, часто вимагаючи дози преднізолону

перед сном [225]. Дозу флудрокортизону та/або додавання солі слід титрувати за артеріальним тиском, АРП відповідно до віку та показників калію в сироватці. Для чоловіків пригнічені гонадотропіни є вірогідною ознакою неплідності, а підвищений рівень ФСГ свідчить про пошкодження яєчок у чоловіків з TART [226]. Чоловіки з великими TART можуть також мати низький ранковий рівень тестостерону, що вказує на порушення функції клітин Лейдіга [227]. Відношення андростендіону до тестостерону у чоловіків з еугонадізмом становить < 0,5; показник > 2 свідчить про поганий контроль ВГНЗ зі значною фракцією тестостерону надниркового походження [228]. Наявність TART не корелює жорстко зі ступенем контролю [229]. Табл. 5 ілюструє використання різних показників при лікуванні дорослих з класичною ВГНЗ. Питання TART обговорюється нижче (див. розділ 6 про тривале лікування).

5. ЛІКУВАННЯ НЕКЛАСИЧНОЇ ВРОДЖЕНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

5.1. Дітям та підліткам з некласичною вродженою гіперплазією надниркових залоз із невідповідно раннім початком та швидким прогресуванням пубархе або кісткового віку, а також 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 некласичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми не рекомендуємо терапію глюкокортикоїдами. (1|⊕⊕⊕○).

5.3. Хворим з некласичною 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 некласичною вродженою гіперплазією надниркових залоз, які мають неприйнятну для них гіперандрогенію або безпліддя, ми пропонуємо лікування глюкокортикоїдами. (2|⊕⊕○○).

5.5. Для більшості дорослих чоловіків з некласичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми пропонуємо лікарям головним чином не призначити щоденну глюкокортикоїдну терапію. (2|⊕○○○).

Технічне зауваження: винятки становлять безпліддя, *testicular adrenal rest tumors*¹ 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 ми пропонуємо застосовувати стресове дозування гідрокортизону лише в тому випадку, якщо пацієнт має субоптимальну (< 14–18 мкг/дл, < 400–500 нмоль/л) відповідь кортизолу на косинтропін або ятрогенне пригнічення надниркових залоз (2|⊕○○○).

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

Експертна думка припускає, що для осіб із безсимптомною НКВГНЗ терапія не виправдана [230, 231]. Комітет з написання настанови пропонує лікувати дітей з неналежно раннім виникненням оволосіння тіла і статевим запахом, тільки коли кісткове дозрівання достатньо прискорене, щоб негативно вплинути на майбутній зріст. За наявності передчасного пубертату без випередження кісткового віку клініцисти можуть відмовитися від лікування під ретельним контролем. У підлітків з нерегулярними менструаціями та акне симптоми зазвичай поліпшуються протягом 3 місяців лікування ГК, тоді як ремісія гірсутизму більш складна на монотерапії ГК. Як і за інших андрогенних розладів, оральні контрацептиви з антиандрогенами або без них є, ймовірно, найкращим підходом до лікування гірсутизму в жінок із НКВГНЗ [171, 207, 232, 233]. Для пацієнтів, які отримували лікування в дитинстві або підлітковому віці, може бути доцільним розглянути можливість зменшення і припинення лікування ГК після досягнення зросту близько до дорослого.

Якщо жінка із НКВГНЗ, яка не отримувала лікування ГК, стала вагітною, то її не потрібно лікувати під час вагітності. Два ретроспективних дослідження вагітностей серед жінок із НКВГНЗ виявили, що більшість вагітностей наставали до діагностики НКВГНЗ у матері [234, 235]. Лікування ГК проводилося для індукування фертильності у 23 % [234] і 42 % [235] випадків. Обидва дослідження повідомили про підвищену частоту викиднів у приблизно 25 % тих, хто не отримував ГК, і у 6 % тих, хто отримував ГК. Третє дослідження не виявило різниці в частоті викиднів між жінками, які отримували ГК і які не лікувались, але у першій групі був коротший час до зачаття [236]. Таким чином, жінки, що страждають на неплідність, можуть отримати користь від лікування ГК для зачаття та підтримки вагітності.

Наявні дані вказують на те, що TART у чоловіків з НКВГНЗ надзвичайно рідкісні [237]; отже, у цих чоловіків профілактичний прийом ГК є не виправданим. Відсутні докази клінічно значущого

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.

дефіциту кортизолу або надниркової кризи при НКВГНЗ, і ми не пропонуємо замісну терапію у нелікованих раніше осіб з НКВГНЗ під час важкого стресу, якщо в них не було зафіксовано субнормальну відповідь кортизолу під час діагностичної стимуляції косинтропіном. Деякі особи з НКВГНЗ (60 % в одному невеликому дослідженні) показали неадекватну реакцію на стимуляцію косинтропіном, але жоден не мав явних епізодів надниркової недостатності [171, 238, 239]. Діапазон cut-off кортизолу зазначається як 14–18 мкг/дл, частково внаслідок варіативності глобуліну, що зв'язує кортикостероїди, а також тому, що нові аналізи з більшою специфічністю дають нижчі показники [240].

Особі з генотипами P30L/null і деякими мутаціями *de novo* складають проблематичну популяцію, оскільки їх біохімічні та клінічні фенотипи перевищують класичну/некласичну межу. Деякі з цих пацієнтів отримують користь від хронічної терапії низькими дозами гідрокортизону.

6. ТРИВАЛЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВРОДЖЕНОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Перехід до дорослої медичної допомоги

6.1. Пацієнтам-підліткам з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми пропонуємо 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. Дівчатам-підліткам із вродженою гіперплазією надниркових залоз ми пропонуємо визначати гінекологічний анамнез та проводити обстеження, щоб забезпечити функціональну жіночу анатомію без вагінального стенозу або порушень менструальної функції (2|⊕⊕○○).

Докази

Кілька оглядів, але неконтрольованих досліджень, описують, як перевести пацієнтів з ВГНЗ із педіатричного до дорослого догляду. Наші пропозиції базуються на клінічному досвіді [241–244]. Дорослі жінки з ВГНЗ часто згадують візити в дитинстві до свого лікаря як високонав'язливі. Таким чином, після проведення першої операції клініцисти повинні уникати гінекологічних обстежень, якщо або доки пацієнтка не зазнає затримки або болісних менструацій, запланованої сексуальної активності або вагітності.

Дівчата-підлітки з вірилізуючою ВГНЗ повинні звертатися до лікаря-гінеколога та/або дитячого хірурга/уролога для проведення обстеження сечостатевої системи, коли це необхідно, із седацією

або анестезією. Пацієнтка і, якщо необхідно, її родина повинні обговорити, чи потрібна операція. У відповідний час медична/хірургічна команда, до якої, в ідеалі, входить репродуктивний ендокринолог, повинна обговорити питання сексуальної активності, контрацепції та фертильності. Акушери повинні знати, що, незважаючи на приблизно 90 % випадків нормальної вагітності, жінки з класичною ВГНЗ мають низьку фертильність (0,25 народжених живими на 1 жінку проти 1,8 у загальній популяції) [225]. При НКВГНЗ 72 % вагітностей завершуються народженням живої дитини [236].

Поступовий перехід підлітків до допомоги для дорослих дозволить ідеально консолідувати стосунки пацієнта з дорослим лікарем до того, як пацієнт припинить свої стосунки з дитячим ендокринологом, як правило, після 18 років. На цьому етапі пацієнтам слід нагадати про важливість продовження лікування ГК. Погана медична прихильність дорослих із ВГНЗ сприяє депресії та підвищенню смертності [245]. Необхідно розглянути проведення вимірювання базової мінеральної щільності кісткової тканини (МЩК), а у чоловіків – ультразвукового дослідження яєчок. Молоді чоловіки повинні бути поінформовані щодо ризику виникнення TART (див. розд. 6.5).

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|⊕⊕○○).

Докази

Генотип ВГНЗ і фенотип добре корелюють; сиблінги з ВГНЗ зазвичай, але не завжди, мають подібні симптоми і ступені жіночої вірилізації. Для цього автосомно-рецесивного розладу існує 25 % вірогідність того, що кожен наступний сиблінг вперше захворілого буде мати ВГНЗ і 50 % імовірність того, що кожен буде асимптомним носієм. На основі класичної частоти ВГНЗ, що складає від 1 : 10000 до 1 : 20000 [23, 43, 44, 52], 1 : 50–1 : 71 осіб у загальній популяції є гетерозиготами. Використовуючи середнє значення 1 : 60 (~ 2 %), у пацієнта з класичною ВГНЗ була б імовірність 1 : 120 мати дитину з класичною ВГНЗ. Для НКВГНЗ майже 70 % діагностованих хворих є складними гетерозиготами, що несуть один алей, що викликає класичний ВГНЗ, і один, який викликає НКВГНЗ [171, 246]. Більш м'яка мутація зумовлює фенотип, що означає наявність у

пацієнта НКВГНЗ, але потомство пацієнта має 50 % шанс успадкувати аallel класичної ВГНЗ. Теоретично, і без генотипування, у батька чи матері з НКВГНЗ існує ризик $\sim 1 : 250$ мати дитину з класичною ВГНЗ $[(0,7 \cdot 0,5) \cdot (0,02 \cdot 0,5) = 0,4 \%$]. Однак у двох ретроспективних аналізах дітей, народжених жінками з НКВГНЗ, ризик був вищим: від 1,5 % до 2,5 % [234, 235]. Подібні ризики були виявлені у змішаній групі чоловіків із ВГНЗ і НКВГНЗ [247]. Щоб уточнити ризик, до планування вагітності рекомендується проводити генотипування СУР21А2.

Консультація щодо фертильності

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

Докази

У чоловіків із ВГНЗ часто страждає фертильність [226, 237, 248–250]. До загальних факторів, що спричиняють безпліддя у чоловіків, належать наявність ТАРТ, пригнічення гонадотропінів і тестикулярна недостатність. За даними одного дослідження, чоловіки з ВГНЗ, народжені після введення неонатального скринінгу, мали нормальну фертильність [247].

Поширеність ТАРТ у хлопчиків з класичною ВГНЗ віком від 2 до 18 років коливається від 21 % до 28 % [227, 251]; існують мало досліджень, що описують ТАРТ у чоловіків із НКВГНЗ. Поширеність ТАРТ збільшується з віком, але значно варіює у чоловіків з класичною ВГНЗ. Ці пухлини часто зазнають регресу за інтенсивної ГК-терапії, якщо вони виявлені рано (див. розд. 6.13) [252]. Наявність ТАРТ є предиктором безпліддя [226, 248, 253]. Поширеність цих пухлин коливається в межах від 0 % до 94 %, залежно від досліджуваної популяції [254, 255]. ТАРТ зазвичай невеликі і двосторонні, не пальпуються, але легко виявляються при УЗД [227, 251]. ТАРТ не мають злоякісних ознак, але можуть призвести до обструктивної азооспермії та безпліддя [248]. Коли пухлини не реагують на інтенсивну ГК-терапію, можна виконати екстракцію тестикулярної сперми [256]. Супресія секреції гонадотропінів високими рівнями надниркових андрогенів також погіршує фертильність; це очевидно, коли співвідношення андростендіон-тестостерон > 2 . Для збереження фертильності варіантом може бути банк сперми. В одному дослідженні було показано, що чоловіки з ВГНЗ мали менше стабільних гетеросексуальних зв'язків, ніж контрольна група відповідного віку [255], тоді як більш нові дані не показали таких відмінностей у відносинах, але засвідчили зниження сексуальної активності серед чоловіків із ВГНЗ [247].

Кілька досліджень показали, що з різних причин лише меншість жінок із класичною ВГНЗ намагаються завагітніти [225, 257]. Ті, хто бажає зачати, можуть досягти майже нормальної частоти вагітності за рахунок оптимізації лікування ГК та МК з адекватною супресією прогестерону у фолікулярній фазі ($< 0,6$ нг/мл = 2 нмоль/л, табл. 5) [225]. Фактори поза ВГНЗ, такі як непрохідність труб і ендометріоз, можуть спричинити безпліддя й повинні бути усунуті. Пухлини яєчників з адреналової тканини виявляються зрідка, порівняно з ТАРТ [258]. Фертильність у контексті НКВГНЗ обговорюється в розділі 5. Індукція овуляції та екстракорпоральне запліднення, а також інші допоміжні репродуктивні технології можуть бути розглянуті стосовно жінок, у яких ці заходи виявляються недостатніми.

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 є неплідними або мають анамнез попереднього викидня, лікування глюкокортикоїдом, який не проникає крізь плаценту (1|⊕⊕○○).

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

6.7. Жінкам із вродженою гіперплазією надниркових залоз, які вагітніють, ми рекомендуємо продовжувати лікування для вагітних гідрокортизоном/преднізолоном та флудрокортизоном з корекцією дозування, якщо з'являються симптоми та 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 із 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 із вродженою гіперплазією надниркових залоз включав спеціаліста акушера (Некласифіковане положення належної практики).

Докази

Рівні андрогенів і кортизолу поступово збільшуються під час вагітності внаслідок збільшення рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони, а також глобуліну, що зв'язує кортикостероїди. Плацентарна ароматизація зазвичай захищає плід

від потенційних вірилізуючих ефектів материнських андрогенів [259]. Материнський 17ОНР підвищується за нормальної вагітності, а отже, не може бути використаний для моніторингу лікування ГК. Високі рівні прогестерону під час вагітності можуть конкурувати за рецептор МК, що теоретично вимагає збільшення доз флудрокортизону, проте можливість цього не вивчено. Клініцисти не повинні використовувати для лікування вагітних із ВГНЗ дексаметазон або інші стероїди, які не інактивуються плацентарною 11 β -HSD2. Відсутні дані і загальноприйняті рекомендації щодо коригування доз ГК під час вагітності. Неспецифічні симптоми надниркової недостатності, зокрема постуральна гіпотензія і втома, можуть розвинути під час вагітності, але не є унікальними для жінок із класичною ВГНЗ. Дози ГК та/або флудрокортизону можуть бути збільшені при виникненні зазначених ознак і симптомів. У таких випадках часто корисним є збільшення дозування ГК на 20–40 %, починаючи з 24-го тижня [215]. Під час пологів слід вводити стресові дози ГК, проте відсутні контрольовані дослідження щодо їх оптимального дозування. Жінки з ВГНЗ можуть мати вищий ризик гестаційного діабету [257, 260]. Таким чином, клініцисти повинні контролювати толерантність до глюкози як показник клінічної оцінки протягом усієї вагітності. Для вагітних із ВГНЗ лікування повинно бути індивідуалізовано. Кесарів розтин є найпоширенішим методом пологів унаслідок значної поширеності попередньої вагінальної хірургії і диспропорції розмірів таза і голівки плода, хоча вагінальні пологи були зареєстровані у 16–42 % жінок, майже кожна з яких мала фенотип без втрати солі [225, 257]. Складно зробити остаточні висновки щодо необхідності терапії ГК у жінок із НКВГНЗ, ґрунтуючись на обмежених даних [234–236]; однак лікування може принести користь жінкам з НКВГНЗ із безпліддям або анамнезом викидня. Подібні принципи ведення вагітності застосовуються до жінок із НКВГНЗ, які потребують лікування ГК під час вагітності.

Спостереження за віддаленими ускладненнями вродженої гіперплазії надниркових залоз та їх лікування

6.10. Пацієнтам із вродженою гіперплазією надниркових залоз ми пропонуємо радити обирати здоровий спосіб життя у ранньому віці для підтримки індексу маси тіла в межах нормального діапазону, щоб уникнути метаболічного синдрому та супутніх наслідків (2| \oplus ○○○).

6.11. Ми пропонуємо проводити скринінг мінеральної щільності кісток дорослим пацієнтам із вродженою гіперплазією надниркових залоз, які

отримували тривалий період глюкокортикоїди в дозах, вищих за середні, або зазнали нетравматичного перелому (2| \oplus ○○○).

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

Технічне зауваження: слід 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 із класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо проводити періодичне ультразвукове дослідження яєчок для оцінки розвитку TART (1| \oplus ○○○).

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

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

Докази

У дітей та підлітків на стандартній терапії ГК для ВГНЗ відсутні докази щодо зниження МЩКТ, що оцінювали за допомогою подвійної енергетичної рентгенівської абсорбціометрії, нормалізованої за зростом, незалежно від тривалості лікування, типу використовуваного ГК та рівня 17ОГП або андрогенів [261–263]. Стандарт догляду за належним станом кісток включає прийом відповідно до віку вітаміну D і кальцію разом з фізичними вправами.

На відміну від цього ретроспективне дослідження 62 дорослих жінок із ВГНЗ повідомило, що хронічний вплив фармакологічних доз ГК може призвести до втрати кісткової тканини, що супроводжується підвищеною частотою переломів порівняно зі здоровими контролями [264]. Два дослідження великих когорт дорослих із ВГНЗ повідомляли про значну поширеність остеопенії (T-scores МЩК, від –1,0 до –2,5 SD) і помірне збільшення поширеності остеопорозу [202, 203]. Збільшення частоти переломів не спостерігалось [265]. Виникнення і тяжкість втрати кісткової тканини не корелювали з генотипом або фенотипом ВГНЗ, але виявилися пов'язаними з тривалістю лікування ГК. Chakhtoura та співавт. [266] показали негативну кореляцію між сукупною дозою ГК і МЩК. Ці дані підкреслюють необхідність уникнення надмірного впливу ГК.

Надниркові маси² уражають від 1 % до 4 % нормальних чоловіків і жінок [267], а їх пошире-

² Надниркові маси, пухлини надниркових залоз, adrenal masses – аномальне розростання тканини, що розвивається в надниркових залозах.

ність збільшується з віком [268]. Одне дослідження з використанням комп'ютерної томографії у дорослих із ВГНЗ повідомляло про значну поширеність доброякісних пухлин надниркових залоз, особливо серед тих, хто отримував неадекватну терапію ГК [269]. Карциноми надниркових залоз зрідка зустрічаються в осіб із ВГНЗ [270], повідомляється лише про один випадок у дитини [271]. Масивні мієлоліпоми надниркових залоз розвинулися у кількох дорослих з ВГНЗ із необхідністю хірургічного видалення через мас-ефекти [272]. Недостатньо даних, щоб рекомендувати рутинний скринінг для виявлення надниркових мас.

Діти з ВГНЗ мають більш високий ІМТ, ніж контрольні, за рахунок збільшення жирової маси [273]. Приблизно половина педіатричних хворих мають надмірну масу тіла, а 16–25 % страждають на ожиріння [273–275]. Запропонований систематичний огляд охоплював метааналіз 14 обсерваційних досліджень з широким віковим діапазоном (від 14 місяців до 63 років, ~70 % < 18 років). У цих 14 дослідженнях 437 пацієнтів із ВГНЗ мали помірне збільшення систолічного і діастолічного артеріального тиску (середні відмінності відповідно +4,4 та +2,4 мм рт. ст.), оцінку гомеостатичної моделі інсулінорезистентності (+0,5) і товщину інтими сонної артерії (+0,08 мм) порівняно з контрольними особами без ВГНЗ [41]. Не було відзначено статистично значущої різниці в гліке-

мії натще, рівні інсуліну, показниках глюкози або інсуліну через 2 год після навантаження глюкозою або ліпідах сироватки. Дані про серцеві події були поодинокими, і більшість літератури зосереджувалася на сурогатних результатах. Запропонований систематичний огляд також узагальнив докази інших обсерваційних досліджень, які представили дані, що не піддаються метааналізу, включаючи когорти зі Швеції, Великобританії, Німеччини та Бразилії. Ці дослідження показали, що люди з ВГНЗ можуть мати більш високу частоту гіпертензії, гіперліпідемії, фібриляції передсердь, венозної тромбоемболії, ожиріння та діабету. У дослідженнях, включених до систематичного огляду [41], відзначався ризик упередження від помірного до високого. Зважаючи на збільшення маси жиру в організмі та потенціал серцевих і метаболічних наслідків, ми пропонуємо якомога раніше починати консультування щодо способу життя з метою запобігання цим тенденціям.

Жінки з ВГНЗ часто мають надмірну масу тіла [202, 203, 260], але пацієнти з ВГНЗ віком більше 30 років мали жирову масу подібно до контрольних осіб такого ж віку. Мало хто мав гіпертензію, серцево-судинні захворювання або діабет. Найбільш значущою метаболічною аномалією була поширеність гестаційного діабету у 20 % хворих, яка дещо вища, ніж у загальній популяції, передбачається у 7–10 %, але коливається в межах від 1 % до 25 % [276].

ЛІТЕРАТУРА

95. Meyer-Bahlburg H.F.L., Reyes-Portillo J.A., Khuri J., Ehrhardt A.A., New M.I. Syndrome-related stigma in the general social environment as reported by women with classical congenital adrenal hyperplasia // *Arch. Sex Behav.* — 2017. — 46 (2). — P. 341–351.
96. Hill M., Finning K., Martin P., Hogg J., Meaney C., Norbury G., Daniels G., Chitty L.S. Non-invasive prenatal determination of fetal sex: translating research into clinical practice // *Clin. Genet.* — 2011. — 80 (1). — P. 68–75.
97. Tardy-Guidollet V., Menassa R., Costa J.-M., David M., Bouvattier Morel C., Baumann C., Houang M., Lorenzini F., Philip N., Odent S., Guichet A., Yau M., Kim S. M., Chiu R. W., Sun L., Zaidi M., Lo Y. M. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002–2011) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — 299 (4). — P. 1180–1188.
98. Eunice M., Ammini A. C. Prenatal treatment of mothers with fetuses at risk for congenital adrenal hyperplasia: how relevant is it to Indian context? *Indian. J. Endocrinol. Metab.* — 2013. — 17 (3). — P. 373–375.
99. New M. I., Tong Y. K., Yuen T., Jiang P., Pina C., Chan K. C., Khattab A., Liao G. J., Yau M., Kim S. M., Chiu R. W., Sun L., Zaidi M., Lo Y. M. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — 99 (6). — P. 1022–1030.
100. Goto M., Piper Hanley K., Marcos J., Wood P. J., Wright S., Postle A. D., Cameron I. T., Mason J. I., Wilson D. I., Hanley N. A. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development // *J. Clin. Invest.* — 2006. — 116 (4). — P. 953–960.
101. Kari M. A., Raivio K. O., Stenman U. H., Voutilainen R. Serum cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and steroid-binding globulins in preterm neonates: effect of gestational age and dexamethasone therapy // *Pediatr. Res.* 1996. — 40 (2). — P. 319–324.
102. Miller W. L., Witchel S. F. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: risks out weigh benefits // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2013. — 208 (5). — P. 354–359.
103. Mercé Fernández-Balsells M., Muthusamy K., Smushkin G., Lampropoulos J. F., Elamin M. B., Abu Elnour N. O., Elamin K. B., Agrwal N., Gallegos-Orozco J. F., Lane M. A., Erwin P. J., Montori V. M., Murad M. H. Prenataldexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* — 2010. — 73 (4). — P. 436–444.
104. New M. I., Abraham M., Yuen T., Lekarev O. An update on prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia // *Semin. Reprod. Med.* — 2012. — 30 (5). — P. 396–399.
105. Gorduz D., Tardy-Guidollet V., Robert E., Gay C.-L., Chatelain P., David M., Bretones P., Lienhardt-Roussie A., Brac de la Perriere A., Morel Y., Mouriquand P. Late prenatal dexamethasone and phenotype variations in 46,XX CAH: concerns about current protocols and benefits for surgical procedures // *J. Pediatr. Urol.* — 2014. — 10 (5). — P. 941–947.
106. Food and Drug Administration, Health and Human Services. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products. — requirements for pregnancy and lactation labeling // *Fed. Regist.* — 2014. — 79 (233). — P. 72063–72103.
107. Carmichael S. L., Shaw G. M., Ma C., Werler M. M., Rasmussen S. A., Lammer E. J., National Birth Defects Prevention Study. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2007. — 197. — 585 (6). — P. 1–7.
108. Rijk Y., van Alfen-vander Velden J., Claahsen-vander Grinten H. L. Prenatal Treatment with dexamethasone in suspected congenital adrenal hyperplasia and orofacial cleft: a case report and review of the literature // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* — 2017. — 15 (1). — P. 21–25.
109. Grunt S., Steinlin M., Weisstanner C., Schöning M., Mullis P. E., Flück C. E. Acute encephalopathy with unilateral cortical-subcortical lesions in two unrelated kindreds treated with glucocorticoids prenatally for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: established facts and novel insight // *Horm. Res. Paediatr.* — 2013. — 80 (1). — P. 57–63.

110. Drake A. J., Raubenheimer P. J., Kerrigan D., McInnes K. J., Seckl J. R., Walker B. R. Prenatal dexamethasone programs expression of genes in liver and adipose tissue and increased hepatic lipid accumulation but not obesity on a high-fat diet // *Endocrinology*. — 2010. — 151 (4). — P. 1581–1587.
111. Manojlović-Stojanoski M. N., Filipović B. R., Nestorović N. M., Šošić-Jurjević B. T., Ristić N. M., Trifunović S. L., Milošević V. L. Morphofunctional characteristics of rat fetal thyroid gland are affected by prenatal dexamethasone exposure // *Steroids*. — 2014. — 84. — P. 22–29.
112. Poulain M., Frydman N., Duquenne C., N'Tumba-Byn T., Benachi A., Habert R., Rouiller-Fabre V., Livera G. Dexamethasone induces germ cell apoptosis in the human fetal ovary // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97 (10). — P. 1890–1897.
113. Wapner R. J., Sorokin A., Mele L., Johnson F., Dudley D. J., Spong C. Y., Peaceman A. M., Leveno K. J., Malone F., Caritis S. N., Mercer B., Harper M., Rouse D. J., Thorp J. M., Ramin S., Carpenter M. W., Gabbe S. G., National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 357 (12). — P. 1190–1198.
114. Murphy K. E., Hannah M. E., Willan A. R., Hewson S. A., Ohlsson A., Kelly E. N., Matthews S. G., Saiga I. S., Asztalos E., Ross S., Delisle M.-F., Amankwah K., Gusselle P., Gafni A., Lee S. K., Armon B. A., MACS Collaborative Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS), a randomised controlled trial // *Lancet*. — 2008. — 372 (9656). — P. 2143–2151.
115. Davis E. P., Waffarn F., Uy C., Hobel C. J., Glynn L. M., Sandman C. A. Effect of prenatal glucocorticoid treatment on size at birth among infants born at term gestation // *J. Perinatol.* — 2009. — 29 (11). — P. 731–737.
116. Braun T., Challis J. R., Newnham J. P., Sloboda D. M. Early-life glucocorticoid exposure: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, placental function, and long-term disease risk // *Endocr. Rev.* — 2013. — 34 (6). — P. 885–916.
117. New M. I., Carlson A., Obeid J., Marshal I. I., Cabrera M. S., Goseco A., Lin-Su K., Putnam A. S., Wei J. Q., Wilson R. C. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 86 (12). — P. 5651–5657.
118. Barker D. J. P. In utero programming of chronic disease // *Clin. Science (Lond)*. — 1998. — 95 (2). — P. 115–128.
119. Harris A., Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease // *Horm. Behav.* — 2011. — 59 (3). — P. 279–289.
120. Kelly B. A., Lewandowski A. J., Worton S. A., Davis E. F., Lazdam M., Francis J., Neubauer S., Lucas A., Singhal A., Leeson P. Antenatal glucocorticoid exposure and long-term alterations in aortic function and glucose metabolism // *Pediatrics*. — 2012. — 129 (5). — P. 1282–1290.
121. Nugent J. L., Wareing M., Palin V., Sibley C. P., Baker P. N., Ray D. W., Farrow S. N., Jones R. L. Chronic glucocorticoid exposure potentiates placental chorionic plate artery constriction: implications for aberrant fetoplacental vascular resistance in fetal growth restriction // *Endocrinology*. — 2013. — 154 (2). — P. 876–887.
122. Seckl J. R., Miller W. L. How safe is long-term prenatal glucocorticoid treatment // *JAMA*. — 1997. — 277 (13). — P. 1077–1079.
123. Moisiadis V. G., Matthews S. G. Glucocorticoids and fetal programming part 1: outcomes // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2014. — 10 (7). — P. 391–402.
124. Seckl J. R. Prenatal glucocorticoids and long-term programming // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — 151 (Suppl. 3). — P. 49–62.
125. Damsted S. K., Born A. P., Paulson O. B., Uldall P. Exogenous glucocorticoids and adverse cerebral effects in children // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* — 2011. — 15 (6). — P. 465–477.
126. Andela C. D., van Haalen F. M., Ragnarsson O., Papakokkinou E., Johannsson G., Santos A., Webb S. M., Biermasz N. R., van der Wee N. J., Pereira A. M. mechanisms in endocrinology: Cushing's syndrome causes irreversible effects on the human brain: a systematic review of structural and functional magnetic resonance imaging studies // *Eur. J. Endocrinol.* — 2015. — 173 (1). — P. R1–R14.
127. Peffer M. E., Zhang J. Y., Umfrey L., Rudine A. C., Monaghan A. P., De Franco D. B. Mini-review: the impact of antenatal therapeutic synthetic glucocorticoids on the developing fetal brain // *Mol. Endocrinol.* — 2015. — 29 (5). — P. 658–666.
128. Heberden C., Mefray E., Goustard-Langelier B., Maximin E., Lavielle M. Dexamethasone inhibits the maturation of newly formed neurons and glia supplemented with polyunsaturated fatty acids // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 2013. — 138. — P. 395–402.
129. Crudo A., Petropoulos S., Suderman M., Moisiadis V. G., Kostaki A., Hallett M., Szyf M., Matthews S. G. Effects of antenatal synthetic glucocorticoid on glucocorticoid receptor binding, DNA methylation, and genome-wide mRNA levels in the fetal male hippocampus // *Endocrinology*. — 2013. — 154 (11). — P. 4170–4181.
130. Crudo A., Suderman M., Moisiadis V. G., Petropoulos S., Kostaki A., Hallett M., Szyf M., Matthews S. G. Glucocorticoid programming of the fetal male hippocampal epigenome // *Endocrinology*. — 2013. — 154 (3). — P. 1168–1180.
131. Crudo A., Petropoulos S., Moisiadis V. G., Iqbal M., Kostaki A., Machnes Z., Szyf M., Matthews S. G. Prenatal synthetic glucocorticoid treatment changes DNA methylation states in male organ systems: multigenerational effects // *Endocrinology*. — 2012. — 153 (7). — P. 3269–3283.
132. Samarasinghe R. A., Di Maio R., Volonte D., Galbiati F., Lewis M., Romero G., DeFranco D. B. Nongenomic glucocorticoid receptor action regulates gap junction intercellular communication and neural progenitor cell proliferation // *Proc. Natl. Acad. Science USA*. — 2011. — 108 (40). — P. 16657–16662.
133. Hirvikoski T., Nordenström A., Lindholm T., Lindblad F., Ritzén E. M., Wedell A., Lajic S. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92 (2). — P. 542–548.
134. Hirvikoski T., Nordenström A., Lindholm T., Lindblad F., Ritzén E. M., Lajic S. Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — 159 (3). — P. 309–316.
135. Hirvikoski T., Lindholm T., Lajic S., Nordenström A. Gender role behaviour in prenatally dexamethasone-treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia—a pilot study // *Acta Paediatr.* — 2011. — 100 (9). — P. 112–119.
136. Wallensteen L., Zimmermann M., Thomsen Sandberg M., Gezelius A., Nordenström A., Hirvikoski T., Lajic S. Sex-dimorphic effects of prenatal treatment with dexamethasone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016. — 101 (10). — P. 3838–3846.
137. Browne W. V., Hindmarsh P. C., Pasterski V., Hughes A., Acerini C. L., Spencer D., Neufeld S., Hines M. Working memory performance is reduced in children with congenital adrenal hyperplasia // *Horm. Behav.* — 2015. — 67. — P. 83–88.
138. Collaer M. L., Hindmarsh P. C., Pasterski V., Fane B. A., Hines M. Reduced short term memory in congenital adrenal hyperplasia (CAH) and its relationship to spatial and quantitative performance // *Psychoneuroendocrinology*. — 2016. — 64. — P. 164–173.
139. Meyer-Bahlburg H. F. L., Dolezal C., Haggerty R., Silverman M., New M. I. Cognitive outcome of offspring from dexamethasone-treated pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Eur. J. Endocrinol.* — 2012. — 167 (1). — P. 103–110.
140. Maryniak A., Ginalska-Malinowska M., Bielawska A., Ondruch A. Cognitive and social function in girls with congenital adrenal hyperplasia—influence of prenatally administered dexamethasone // *Child. Neuropsychol.* — 2014. — 20 (1). — P. 60–70.
141. Bergman K., Sarkar P., Glover V., O'Connor T. G. Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: moderation by infant–mother attachment // *Biol. Psychiatry*. — 2010. — 67 (11). — P. 1026–1032.
142. Reynolds R. M., Seckl J. R. Antenatal glucocorticoid treatment: are we doing harm to term babies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97 (10). — P. 3457–3459.
143. Alexander N., Rosenlöcher F., Stalder T., Linke J., Distler W., Morgner J., Kirschbaum C. Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity in term-born children // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97 (10). — P. 3538–3544.
144. Khalife N., Glover V., Taanila A., Ebeling H., Järvelin M. R., Rodriguez A. Prenatal glucocorticoid treatment and later mental health in children and adolescents // *PLoS One*. — 2013. — 8 (11). — P. 81394.
145. Resmini E., Santos A., Gómez-Anson B., Vives Y., Pires P., Crespo I., Portella M. J., de Juan-Delago M., Barahona M. J., Webb S. M. Verbal and visual memory performance and hippocampal volumes, measured by 3-Tesla magnetic resonance imaging, in patients with Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97 (2). — P. 663–671.
146. Santos A., Resmini E., Crespo I., Pires P., Vives-Gilbert Y., Granel E., Valassi E., Gómez-Anson B., Martínez-Momblán M. A., Mataró M., Webb S. M. Small cerebellar cortex volume in patients with active Cushing's syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* — 2014. — 171 (4). — P. 461–469.
147. Ragnarsson O., Berglund P., Eder D. N., Johannsson G. Long-term cognitive impairments and attentional deficits in patients with Cushing's disease and cortisol-producing adrenal adenoma in remission // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97 (9). — P. 1640–1648.
148. Wagenmakers MAEM, Netaea-Maier R. T., Prins J. B., Dekkers T., den Heijer M., Hermus ARMM. Impaired quality of life in patients in long-term remission of Cushing's syndrome of both adrenal and pituitary origin: a remaining effect of long-standing hypercortisolism? // *Eur. J. Endocrinol.* — 2012. — 167 (5). — P. 687–695.
149. Tiemensma J., Kokshoorn N. E., Biermasz N. R., Keijser B. J., Wassenaar M. J., Middelkoop H. A. M., Pereira A. M., Romijn J. A. Subtle cognitive impairments in patients with long-term cure of Cushing's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95 (6). — P. 2699–2714.
150. Tiemensma J., Biermasz N. R., Middelkoop H. A. M., van der

- Mastr R. C., Romijn J. A., Pereira A. M. Increased prevalence of psychopathology and maladaptive personality traits after long-term cure of Cushing's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95 (10). — P. 129–141.
151. Webb E. A., Elliott L., Carlin D., Wilson M., Hall K., Netherton J., Reed J., Barrett T. G., Salwani V., Clayden J. D., Arlt W., Krone N., Peet A. C., Wood A. G. Quantitative brain MRI in congenital adrenal hyperplasia: in vivo assessment of the cognitive and structural impact of steroid hormones // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2018. — 103 (4). — P. 1330–1341.
152. Pole J. D., Mustard C. A., To T., Beyene J., Allen A. C. Antenatal steroid therapy for fetal lung maturation: is there an association with childhood asthma? // *J. Asthma.* — 2009. — 46 (1). — P. 47–52.
153. Tseng W. N., Chen C. C., Yu H. R., Huang L. T., Kuo H. C. Antenatal dexamethasone exposure in preterm infants is associated with allergic diseases and thymental development index in children // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* — 2016. — 13 (12). — P. 1206.
154. Sun Y., Wan X., Ouyang J., Xie R., Wang X., Chen P. Prenatal dexamethasone exposure increases the susceptibility to autoimmunity in offspring rats by epigenetic programming of glucocorticoid receptor // *BioMed. Res. Int.* — 2016. — 2016. — P. 9409452.
155. Chou M. Y., Huang L. T., Tain Y. L., Kuo H. C., Tiao M. M., Sheen J. M., Chen C. C., Hung P. L., Hsieh K. S., Yu H. R. Age-dependent effects of prenatal dexamethasone exposure on immune responses in male rats // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2017. — 241 (3). — P. 225–237.
156. Dalziel S. R., Walker N. K., Parag V., Mantel I. C., Rea H. H., Rodgers A., Harding J. E. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2005. — 365 (9474). — P. 1856–1862.
157. Iqbal M., Moisiadi V. G., Kostaki A., Matthews S. G. Trans-generational effects of prenatal synthetic glucocorticoids on hypothalamic-pituitary-adrenal function // *Endocrinology.* — 2012. — 153 (7). — P. 3295–3307.
158. Quinn T. A., Ratnayake U., Castillo-Melendez M., Moritz K. M., Dickinson H., Walker D. W. Adrenal steroidogenesis following prenatal dexamethasone exposure in the spiny mouse // *J. Endocrinol.* — 2014. — 221 (2). — P. 347–362.
159. Hirvikoski T., Nordenström A., Wedell A., Ritzén M., Lajic S. Prenatal dexamethasone treatment of children at risk for congenital adrenal hyperplasia: the Swedish experience and standpoint // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97 (6). — P. 1881–1883.
160. Dörr H. G., Binder G., Reisch N., Gembruch U., Oppelt P. G., Wieacker P., Kratzsch J. Experts' opinion on the prenatal therapy of congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency—guideline of DGKED in cooperation with DGGG (S1 level, AWMF registry N 174/013, July 2015) // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* — 2015. — 75 (12). — P. 1232–1238.
161. Sparrow R. Gender eugenics? The ethics of PGD for intersex conditions // *Am. J. Bioeth.* — 2013. — 13 (10). — P. 29–38.
162. Simpson J. L., Rechitsky S. Preimplantation diagnosis and other modern methods for prenatal diagnosis // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 2017. — 165 (Pt A). — P. 124–130.
163. Soto-Lafontaine M., Dondorp W., Provoost V., de Wert G. Dealing with treatment and transfer requests: how PGD-professionals discuss ethical challenges arising in everyday practice // *Med. Health Care Philos.* — 2018. — 21 (3). — P. 375–386.
164. Ray J. A., Kushnir M. A., Yost R. A., Rockwood A. L., Meikle A. W. Performance enhancement in the measurement of 5 endogenous steroids by LC-MS/MS combined with differential ion mobility spectrometry // *Clin. Chim. Acta.* — 2015. — 438. — P. 330–336.
165. Janzen N., Riepe F. G., Peter M., Sander S., Steuerwald U., Korsch E., Krull F., Müller H. L., Heger S., Brack C., Sander J. Neonatal screening: identification of children with 11 β -hydroxylase deficiency by second-tier testing // *Horm. Res. Paediatr.* — 2012. — 77 (3). — P. 195–199.
166. New M. I., Lorenzen F., Lerner A. J., Kohn B., Oberfield S. E., Pollack M. S., Dupont B., Stoner E., Levy D. J., Pang S., Levine L. S. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1983. — 57 (2). — P. 320–326.
167. Abdu T. A., Elhadd T. A., Neary R., Clayton R. N. Comparison of the low dose short synacthen test (1 mg), the conventional dose short synacthen test (250 mg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — 84 (3). — P. 838–843.
168. Caulfield M. P., Lynn T., Gottschalk M. E., Jones K. L., Taylor N. F., Malunowicz E. M., Shackleton C. H. L., Reitz R. E., Fisher D. A. The diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in the newborn by gas chromatography/mass spectrometry analysis of random urine specimens // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — 87 (8). — P. 3682–3690.
169. Azziz R., Hincapie L. A., Knochenhauer E. S., Dewailly D., Fox L., Boots L. R. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study // *Fertil. Steril.* — 1999. — 72 (5). — P. 915–925.
170. Armengaud J.-B., Charkaluk M.-L., Trivin C., Tardy V., Bréart G., Brauner R., Chalumeau M. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94 (8). — P. 2835–2840.
171. Bidet M., Bellanné-Chantelot C., Galand-Portier M.-B., Tardy V., Billaud L., Laborde K., Coussieu C., More I. Y., Vaury C., Gormard J. L., Claustre A., Mornet E., Chakhtoura Z., Mowszowicz I., Bachelot A., Touraine P., Kuttent F. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with non-classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94 (5). — P. 1570–1578.
172. Török D., Halász Z., Garami M., Homoki J., Fekete G., Sólyom J. Limited value of serum steroid measurements in identification of mild form of 21-hydroxylase deficiency // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2003. — 111 (1). — P. 27–32.
173. Speiser P. W., White P. C. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 1998. — 49 (4). — P. 411–417.
174. Wedell A., Thilén A., Ritzén E. M., Stengler B., Luthman H. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — 78 (5). — P. 1145–1152.
175. Wilson R. C., Mercado A. B., Cheng K. C., New M. I. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — 80 (8). — P. 2322–2329.
176. Bachega T. A. S. S., Billerbeck A. E. C., Marcondes J. A. M., Madureira G., Arnhold I. J. P., Mendonça B. B. Influence of different genotypes on 17-hydroxyprogesterone levels in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2000. — 52 (5). — P. 601–607.
177. Costa-Barbosa F. A., Carvalho V. M., Nakamura O. H., Bachega T. A. S. S., Vieira J. G. H., Kater C. E. Zona fasciculata 21-hydroxysteroids and precursor-to-product ratios in 21-hydroxylase deficiency: further characterization of classic and non-classic patients and heterozygote carriers // *J. Endocrinol. Invest.* — 2011. — 34 (8). — P. 587–592.
178. Balsamo A., Cacciari E., Baldazzi L., Tartaglia L., Cassio A., Mantovani V., Piazzini S., Cicognani A., Pirazzoli P., Mainetti B., Zappulla F. CYP21 analysis and phenotype/genotype relationship in the screened population of the Italian Emilia-Romagna region // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2000. — 53 (1). — P. 117–125.
179. Wedell A., Ritzén E. M., Haglund-Stengler B., Luthman H. Steroid 21-hydroxylase deficiency: three additional mutated alleles and establishment of phenotype-genotype relationships of common mutations // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1992. — 89 (15). — P. 7232–7236.
180. Fiet J., Gueux B., Gourmelin M., Kuttent F., Vexiau P., Couillin P., Pham-Huu-Trung M.-T., Villette J.-M., Raux-Demay M. C., Galons H., Julien R. Comparison of basal and adrenocorticotropic stimulated plasma 21-deoxycortisol and 17-hydroxyprogesterone evaluates as biological markers of late-onset adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1988. — 66 (4). — P. 659–667.
181. Peter M., Sippell W. G., Lorenzen F., Willig R. P., Westpha I. E., Grosse Wilde H. Improved test to identify heterozygotes for congenital adrenal hyperplasia without index case examination // *Lancet.* — 1990. — 335 (8701). — P. 1296–1299.
182. Mullis P. E., Hindmarsh P. C., Brook C. G. D. Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with saltlosing 21-hydroxylase deficiency // *Eur. J. Pediatr.* — 1990. — 150 (1). — P. 22–25.
183. Bonfig W., Roehl F., Riedl S., Bramswig J., Richter-Unruh A., Fricke Otto S., Hubner A., Bettendorf M., Schonau E., Dorr H., Holl R. W., Mohnike K. Sodium chloride supplementation is not routinely performed in the majority of German and Austrian infants with classic salt-wasting congenital adrenal hyperplasia and has no effect on linear growth and hydrocortisone or fludrocortisone dose // *Horm. Res. Paediatr.* — 2018. — 89 (1). — P. 7–12.
184. Nimkarn S., Lin-Su K., Berglund N., Wilson R. C., New M. I. Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92 (1). — P. 137–142.
185. Frisch H., Battelino T., Schober E., Baumgartner-Parzer S., Nowotny P., Vierhapper H. Salt wasting in simple virilizing congenital adrenal hyperplasia // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 14 (9). — P. 1649–1655.
186. Muthusamy K., Elamin M. B., Smushkin G., Murad M. H., Lampropoulos J. F., Elamin K. B., Abu Elnour N. O., Gallegos-Orozco J. F., Fatourehchi M. M., Agrwal N., Lane M. A., Albuquerque F. N., Erwin P. J., Montori V. M. Clinical review: adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95 (9). — P. 4161–4172.
187. Bonfig W., Bechtold S., Schmidt H., Knorr D., Schwarz H. P. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92 (5). — P. 1635–1639.

188. Punthakee Z., Legault L., Polychronakos C. Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency // *J. Pediatr.* — 2003. — 143 (3). — P. 402–405.
189. Rivkees S. A., Crawford J. D. Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth // *Pediatrics.* — 2000. — 106 (4). — P. 767–773.
190. Sarafoglou K., Gonzalez-Bolanos M. T., Zimmerman C. L., Boonstra T., Yaw Addo O., Brundage R. Comparison of cortisol exposures and pharmacodynamic adrenal steroid responses to hydrocortisone suspension vs. commercial tablets // *J. Clin. Pharmacol.* — 2015. — 55 (4). — P. 452–457.
191. Merke D. P., Cho D., Calis K. A., Keil M. F., Chrousos G. P. Hydrocortisone suspension and hydrocortisone tablets are not bioequivalent in the treatment of children with congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 86 (1). — P. 441–445.
192. Neumann U., Burau D., Spielmann S., Whitaker M. J., Ross R. J., Kloft C., Blankenstein O. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children // *Eur. J. Endocrinol.* — 2017. — 177 (2). — P. 239–242.
193. Gudeman J., Jozwiakowski M., Chollet J., Randell M. Potential risks of pharmacy compounding // *Drugs R. D.* — 2013. — 13 (1). — P. 1–8.
194. Barillas J. E., Eichner D., Van Wagoner R., Speiser P. W. Iatrogenic Cushing syndrome in a child with congenital adrenal hyperplasia: erroneous compounding of hydrocortisone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2018. — 103 (1). — P. 7–11.
195. German A., Suraiya S., Tenenbaum-Rakover Y., Koren I., Pillar G., Hochberg Z. Control of childhood congenital adrenal hyperplasia and sleep activity and quality with morning or evening glucocorticoid therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93 (12). — P. 4707–4710.
196. Balsamo A., Cicognani A., Baldazzi L., Barbaro M., Baronio F., Gennari M., Bal M., Cassio A., Kontaxaki K., Cacciari E. CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — 88 (12). — P. 5680–5688.
197. Bonfig W., Pozza S. B., Schmidt H., Pagel P., Knorr D., Schwarz H. P. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94 (10). — P. 3882–3888.
198. Grigorescu-Sido A., Bettendorf M., Schulze E., Duncea I., Heinrich U. Growth analysis in patients with 21-hydroxylase deficiency: influence of glucocorticoid dosage, age at diagnosis, phenotype and genotype on growth and height outcome // *Horm. Res.* — 2003. — 60 (2). — P. 84–90.
199. Van der Kamp H. J., Otten B. J., Buitengeweg N., De Muinck Keizer Schrama S. M. P. F., Oostdijk W., Jansen M., Delemarre-de Waal H. A., Vulsma T., Wit J. M. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients // *Arch. Dis. Child.* — 2002. — 87 (2). — P. 139–144.
200. Hindmarsh P. C., Charmandari E. Variation in absorption and half life of hydrocortisone influence plasma cortisol concentrations // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* — 2015. — 82 (4). — P. 557–561.
201. Charmandari E., Hindmarsh P. C., Johnston A., Brook C. G. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 86 (6). — P. 2701–2708.
202. Arlt W., Willis D. S., Wild S. H., Krone N., Doherty E. J., Hahner S., Han T. S., Carroll P. V., Conway G. S., Rees D. A., Stimson R. H., Walker B. R., Connell J. M., Ross R. J., United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95 (11). — P. 5110–5121.
203. Finkelstein G. P., Kim M. S., Sinaii N., Nishitani M., Van Ryzin C., Hill S. C., Reynolds J. C., Hanna R. M., Merke D. P. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97 (12). — P. 4429–4438.
204. Martinerie L., Viengchareun S., Delezoide A. L., Jaubert F., Sinico M., Prevot S., Boileau P., Meduri G., Lombès M. Low renal mineralocorticoid receptor expression at birth contributes to partial aldosterone resistance in neonates // *Endocrinology.* — 2009. — 150 (9). — P. 4414–4424.
205. DeLeo V., Morgante G., Piomboni P., Musacchio M. C., Petraglia F., Cianci A. Evaluation of effects of an oral contraceptive containing ethinylestradiol combined with drospirenone on adrenal steroidogenesis in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* — 2007. — 88 (1). — P. 113–117.
206. de Nadai M. N., Nobre F., Ferriani R. A., Vieira C. S. Effects of two contraceptives containing drospirenone on blood pressure in normotensive women: a randomized-controlled trial // *Blood Press Monit.* — 2015. — 20 (6). — P. 310–315.
207. Martin K. A., Anderson R. R., Chang R. J., Ehrmann D. A., Lobo R. A., Murad M. H., Pugeat M. M., Rosenfield R. L. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2018. — 103 (4). — P. 1233–1257.
208. El-Maouche D., Hargreaves C. J., Sinaii N., Mallappa A., Veeraraghavan P., Merke D. P. Longitudinal assessment of illnesses, stress dosing and illness sequelae in patients with congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2018. — 103 (6). — P. 2336–2345.
209. Taylor L. K., Auchus R. J., Baskin L. S., Miller W. L. Cortisol response to operative stress with anesthesia in healthy children // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — 98 (9). — P. 3687–3693.
210. Reisch N., Willige M., Kohn D., Schwarz H. P., Allolio B., Reincke M., Quinkler M., Hahner S., Beuschlein F. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency // *Eur. J. Endocrinol.* — 2012. — 167 (1). — P. 35–42.
211. Odenwald B., Nennstiel-Ratzel U., Dörr H. G., Schmidt H., Wildner M., Bonfig W. Children with classic congenital adrenal hyperplasia experience salt loss and hypoglycemia: evaluation of adrenal crises during the first 6 years of life // *Eur. J. Endocrinol.* — 2016. — 174 (2). — P. 177–186.
212. Arriza J. L., Weinberger C., Cerelli G., Glaser T. M., Handelin B. L., Housman D. E., Evans R. M. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor // *Science.* — 1987. — 237 (4812). — P. 268–275.
213. Weise M., Drinkard B., Mehlinger S. L., Holzer S. M., Eisenhofer G., Charmandari E., Chrousos G. P., Merke D. P. Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89 (8). — P. 3679–3684.
214. Falhammar H., Frisen L., Norrby C., Hirschberg A. L., Almqvist C., Nordenskjöld A., Nordenström A. Increased mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — 99 (12). — P. 2715–2721.
215. Bornstein S. R., Allolio B., Arlt W., Barthel A., Don-Wauchope A., Hammer G. D., Husebye E. S., Merke D. P., Murad M. H., Stratakis C. A., Torpy D. J. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016. — 101 (2). — P. 364–389.
216. Bonfig W., Schwarz H. P. Blood pressure, fludrocortisone dose and plasma renin activity in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency followed from birth to 4 years of age // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* — 2014. — 81 (6). — P. 871–875.
217. Bonfig W., Roehl F. W., Ried I. S., Dörr H. G., Bettendorf M., Brämwig J., Schönau E., Riepe F., Hauffa B., Holl R. W., adolescents with classic adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency // *Am. J. Hypertens.* — 2016. — 29 (2). — P. 266–272.
218. Turcu A. F., Nanba A. T., Chomic R., Upadhyay S. K., Giordano T. J., Shields J. J., Merke D. P., Rainey W. E., Auchus R. J. Adrenal-derived 11-oxygenated 19-carbon steroids are the dominant androgen in classic 21-hydroxylase deficiency // *Eur. J. Endocrinol.* — 2016. — 174 (5). — P. 601–609.
219. Turcu A. F., Mallappa A., Elman M. S., Avila N. A., Marko J., Rao H., Tsodikov A., Auchus R. J., Merke D. P. 11-Oxygenated androgens are biomarkers of adrenal volume and testicular adrenal rest tumors in 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2017. — 102 (8). — P. 2701–2710.
220. de Groot M. J., Pijnenburg-Kleizen K. J., Thomas C. M., Sweep F. C., Stikkelbroeck N. M., Otten B. J., Claahsen-van der Grinten H. L. Salivary morning androstenedione and 17 α -OH progesterone levels in childhood and puberty in patients with classic congenital adrenal hyperplasia // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2015. — 53 (3). — P. 461–468.
221. Bode H. H., Rivkees S. A., Cowley D. M., Pardy K., Johnson S. Home monitoring of 17 hydroxyprogesterone levels in congenital adrenal hyperplasia with filter paper blood samples // *J. Pediatr.* — 1999. — 134 (2). — P. 185–189.
222. Wieacker I., Peter M., Borucki K., Empting S., Roehl F. W., Mohnike K. Therapy monitoring in congenital adrenal hyperplasia by dried blood samples // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2015. — 28 (7–8). — P. 867–871.
223. Debono M., Mallappa A., Gounden V., Nella A. A., Harrison R. F., Crutchfield C. A., Backlund P. S., Soldin S. J., Ross R. J., Merke D. P. Hormonal circadian rhythms in patients with congenital adrenal hyperplasia: identifying optimal monitoring times and novel disease biomarkers // *Eur. J. Endocrinol.* — 2015. — 173 (6). — P. 727–737.
224. Claahsen-van der Grinten H. L., Dehzad F., Kamphuis-van Ulzen K., de Korte C. L. Increased prevalence of testicular adrenal rest tumours during adolescence in congenital adrenal hyperplasia // *Horm. Res. Paediatr.* — 2014. — 82 (4). — P. 238–244.
225. Casterás A., De Silva P., Rumsby G., Conway G. S. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH) normal pregnancy rate but reduced fertility rate // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* — 2009. — 70 (6). — P. 833–837.
226. King T. F., Lee M. C., Williamson E. E., Conway G. S. Experience in optimizing fertility outcomes in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* — 2016. — 84 (6). — P. 830–836.
227. Claahsen-van der Grinten H. L., Otten B. J., Takahashi S.,

- Meuleman E. J., Hulsbergen-van de Kaa C., Sweep F. C., Hermus A. R. M. M. Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary-gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in eight patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92 (2). — P. 612–615.
228. Auchus R. J., Arlt W. Approach to the patient: the adult with congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — 98 (7). — P. 2645–2655.
229. Reisch N., Rottenkolber M., Greifenstein A., Krone N., Schmidt H., Reincke M., Schwarz H. P., Beuschlein F. Testicular adrenal rest tumors develop independently of long-term disease control: a longitudinal analysis of 50 adult men with congenital adrenal hyperplasia due to classic 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — 98 (11). — P. 820–826.
230. Falhammar H., Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. — *Endocrine.* — 2015. — 50 (1). — P. 32–50.
231. Trapp C. M., Oberfield S. E. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): an update. *Steroids.* — 2012. — 77 (4). — P. 342–346.
232. Spritzer P., Billaud L., Thalabard J.-C., Birman P., Mowszowicz I., Raux-Demay M.-C., Clair F., Kuttent F., Mauvais-Jarvis P. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — 70 (3). — P. 642–646.
233. Matthews D., Cheetham T. What is the best approach to the teenage patient presenting with nonclassical congenital adrenal hyperplasia: should we always treat with glucocorticoids? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* — 2013. — 78 (3). — P. 338–341.
234. Moran C., Azziz R., Weintrob N., Witchel S. F., Rohmer V., Dewailly D., Marcondes J. A. M., Pugeat M., Speiser P. W., Pignatelli D., Mendonca B. B., Bachecha T. A. S., Escobar-Morreale H. F., Carmina E., Fruszzetti F., Kelestimir F. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91 (9). — P. 3451–3456.
235. Bidet M., Bellanné-Chantelot C., Galand-Portier M.-B., Golmard J.-L., Tardy V., Morel Y., Clauin S., Coussieu C., Boudou P., Mowzowicz I., Bachelot A., Touraine P., Kuttent F. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95 (3). — P. 1182–1190.
236. Eyal O., Ayalon-Dangur I., Segev-Becker A., Schachter-Davidov A., Israel S., Weintrob N. Pregnancy in women with nonclassic congenital adrenal hyperplasia: time to conceive and outcome // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* — 2017. — 87 (5). — P. 552–556.
237. Falhammar H., Nyström H. F., Ekström U., Granberg S., Wedell A., Thorén M. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia // *Eur. J. Endocrinol.* — 2012. — 166 (3). — P. 441–449.
238. Nandagopal R., Sinaii N., Avila N. A., Van Ryzin C., Chen W., Finkielstein G. P., Mehta S. P., McDonnell N. B., Merke D. P. Phenotypic profiling of parents with cryptic nonclassic congenital adrenal hyperplasia: findings in 145 unrelated families // *Eur. J. Endocrinol.* — 2011. — 164 (6). — P. 977–984.
239. Stoupa A., González-Briceño L., Pinto G., Samara-Boustani D., Thalassinos C., Flechner I., Beltrand J., Bidet M., Simon A., Piketty M., Laborde K., Morel Y., Bellanné-Chantelot C., Touraine P., Polak M. Inadequate cortisol response to the tetracosactide (Synacthen®) test in non-classic congenital adrenal hyperplasia: an exception to the rule? // *Horm. Res. Paediatr.* — 2015. — 83 (4). — P. 262–267.
240. Raverot V., Richet C., Morel Y., Raverot G., Borson-Chazot F. Establishment of revised diagnostic cut-offs for adrenal laboratory investigation using the new Roche Diagnostics Elecsys® cortisol II assay // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. — 2016. — 77 (5). — P. 620–622.
241. Conway G. S. Congenital adrenal hyperplasia: adolescence and transition. *Horm. Res.* — 2007. — 68 (Suppl. 5). — P. 155–157.
242. Hughes I. A. Congenital adrenal hyperplasia: transitional care. *Growth. Horm. IGF Res.* — 2004. — 14 (Suppl. A). — P. S60–S66.
243. Kruse B., Riepe F. G., Krone N., Bosinski H. A., Kloehn S., Partsch C. J., Sippell W. G., Mönig H. Congenital adrenal hyperplasia—how to improve the transition from adolescence to adult life // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2004. — 112 (7). — P. 343–355.
244. Speiser P. W., White P. C. Congenital adrenal hyperplasia // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — 349 (8). — P. 776–788.
245. Jenkins-Jones S., Parviainen L., Porter J., Withe M., Whitaker M. J., Holden S. E., Morgan C. L., Currie C. J., Ross R. J. M. Poor compliance and increased mortality, depression and healthcare costs in patients with congenital adrenal hyperplasia // *Eur. J. Endocrinol.* — 2018. — 178 (4). — P. 309–320.
246. Finkielstein G. P., Chen W., Mehta S. P., Fujimura F. K., Hanna R. M., VanRyzin C., McDonnell N. B., Merke D. P. Comprehensive genetic analysis of 182 unrelated families with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — 96 (1). — P. E161–E172.
247. Falhammar H., Frisén L., Norrby C., Almqvist C., Hirschberg A. L., Nordenskjöld A., Nordenström A. Reduced frequency of biological and increased frequency of adopted children in males with 21-hydroxylase deficiency: a Swedish population-based national cohort study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2017. — 102 (11). — P. 4191–4199.
248. Reisch N., Flade L., Scherr M., Rottenkolber M., Pedrosa Gil F., Bidlingmaier M., Wolff H., Schwarz H. P., Quinkler M., Beuschlein F., Reincke M. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94 (5). — P. 1665–1670.
249. Jääskeläinen J., Kiekara O., Hippeläinen M., Voutilainen R. Pituitary gonadal axis and child rate in males with classical 21-hydroxylase deficiency // *J. Endocrinol. Invest.* — 2000. — 23 (1). — P. 23–27.
250. Stikkelbroeck N. M. M. L., Otten B. J., Pasic A., Jager G. J., Sweep C. G., Noordam K., Hermus A. R. M. M. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 86 (12). — P. 5721–5728.
251. Martínez-Aguayo A., Rocha A., Rojas N., García C., Parra R., Lagos M., Valdivia L., Poggi H., Cattani A.; Chilean Collaborative Testicular Adrenal Rest Tumor Study Group. Testicular adrenal rest tumors and Leydig and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92 (12). — P. 4583–4589.
252. Stikkelbroeck N. M. M. L., Hermus A. R. M. M., Suliman H. M., Jager G. J., Otten B. J. Asymptomatic testicular adrenal rest tumours in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia: basal and follow-up investigation after 2.6 years // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 17 (4). — P. 645–653.
253. Bouvattier C., Esterle L., Renoult-Pierre P., de la Perrière A. B., Illouz F., Kerlan V., Pascal-Vigneron V., Druil D., Christin-Maitre S., Galland F., Brue T., Reznik Y., Schillo F., Pinsard D., Piguel X., Chabrier G., Decoudier B., Emy P., Tauveron I., Raffin-Sanson M. L., Berthart J., Kuhn J. M., Caron P., Cartigny M., Chabre O., Dewailly D., Morel Y., Touraine P., Tardy-Guidollet V., Young J. Clinical outcome, hormonal status, gonadotrope axis, and testicular function in 219 adult men born with classic 21-hydroxylase deficiency. A French national survey // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015. — 100 (6). — P. 2303–2313.
254. Cabrera M. S., Vogiatzi M. G., New M. I. Longterm outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 86 (7). — P. 3070–3078.
255. Jääskeläinen J., Voutilainen R. Long-term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life // *Acta Paediatr.* — 2000. — 89 (2). — P. 183–187.
256. Kavoussi P. K., Summers-Colquitt R. B., Odenwald K. C., Kressin M., Kavoussi K. M., Pool T. B., Kavoussi S. K. Sperm retrieval and concomitant tumor resection in azoospermic men with congenital adrenal hyperplasia and bilateral testicular adrenal rest tumors: a case report // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2016. — 33 (4). — P. 545–548.
257. Hagenfeldt K., Janson P. O., Holmdahl G., Falhammar H., Filipsson H., Frisén L., Thorén M., Nordenskjöld A. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Hum. Reprod.* — 2008. — 23 (7). — P. 1607–1613.
258. Chen H. D., Huang L. E., Zhong Z. H., Su Z., Jiang H., Zeng J., Liu J. C. Ovarian adrenal rest tumors undetected by imaging studies and identified at surgery in three females with congenital adrenal hyperplasia unresponsive to increased hormone therapy dosage // *Endocr. Pathol.* — 2017. — 28 (2). — P. 146–151.
259. Lo J. C., Schwitzgebel V. M., Tyrrell J. B., Fitzgerald P. A., Kaplan S. L., Conte F. A., Grumbach M. M. Normal female infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — 84 (3). — P. 930–936.
260. Falhammar H., Filipsson H., Holmdahl G., Janson P. O., Nordenskjöld A., Hagenfeldt K., Thorén M. Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92 (1). — P. 110–116.
261. Girgis R., Winter J. S. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — 82 (12). — P. 3926–3929.
262. Gussinyé M., Carrascosa A., Potau N., Enrubia M., Vicens-Calvet E., Ibañez L. L., Yeste D. Bone mineral density in prepubertal and in adolescent and young adult patients with the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia // *Pediatrics.* — 1997. — 100 (4). — P. 671–674.
263. Mora S., Saggion F., Russo G., Weber G., Bellini A., Prinster C., Chiumello G. Bone density in young patients with congenital adrenal hyperplasia // *Bone.* — 1996. — 18 (4). — P. 337–340.

264. Falhammar H., Filipsson H., Holmdahl G., Janson P.-O., Nordenskjöld A., Hagenfeldt K., Thorén M. Fractures and bone mineral density in adult women with 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92 (12). — P. 4643–4649.
265. Ceccato F., Barbot M., Albiger N., Zilio M., De Toni P., Luisetto G., Zaninotto M., Greggio N. A., Boscaro M., Scaroni C., Camozzi V. Long-term glucocorticoid effect on bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Eur. J. Endocrinol.* — 2016. — 175 (2). — P. 101–106.
266. Chakhtoura Z., Bachelot A., Samara-Boustani D., Ruiz J. C., Donadille B., Dulon J., Christin-Maitre S., Bouvattier C., Raux-Demay M. C., Bouchard P., Carel J. C., Leger J., Kuttann F., Polak M., Touraine P; Centre des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance and Association Surr'enaies. Impact of total cumulative glucocorticoid dose on bone mineral density in patients with 21-hydroxylase deficiency // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — 158 (6). — P. 879–887.
267. Barzon L., Sonino N., Fallo F., Palu G., Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas // *Eur. J. Endocrinol.* — 2003. — 149 (4). — P. 273–285.
268. Kloos R. T., Gross M. D., Francis I. R., Korobkin M., Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses // *Endocr. Rev.* — 1995. — 16 (4). — P. 460–484.
269. Jaresch S., Kornely E., Kley H. K., Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — 74 (3). — P. 685–689.
270. Barzon L., Maffei P., Sonino N., Pilon C., Baldazzi L., Balsamo A., Del Maschio O., Masi G., Trevisan M., Pacenti M., Fallo F. The role of 21-hydroxylase in the pathogenesis of adrenal masses: review of the literature and focus on our own experience // *J. Endocrinol. Invest.* — 2007. — 30 (7). — P. 615–623.
271. Varan A., Unal S., Ruacan S., Vidinlisan S. Adrenocortical carcinoma associated with adrenogenital syndrome in a child // *Med. Pediatr. Oncol.* — 2000. — 35 (1). — P. 88–90.
272. Nerøen I., Rørvik J., Holmedal S. H., Hykkerud D. L., Fougner K. J., Svartberg J., Husebye E. S., Løvås K. High frequency of adrenal myelolipomas and testicular adrenal rest tumours in adult Norwegian patients with classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2011. — 75 (6). — P. 753–759.
273. Völkl T. M. K., Simm D., Körner A., Rascher W., Kiess W., Kratzsch J., Dörr H. G. Does an altered leptin axis play a role in obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency? // *Eur. J. Endocrinol.* — 2009. — 160 (2). — P. 239–247.
274. Völkl T. M., Simm D., Beier C., Dörr H. G. Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Pediatrics*. — 2006. — 117 (1). — P. e98–e105.
275. Cornean R. E., Hindmarsh P. C., Brook C. G. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients // *Arch. Dis. Child.* — 1998. — 78 (3). — P. 261–263.
276. Moyer V. A.; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // *Ann. Intern. Med.* — 2014. — 160 (6). — P. 414–420.

Підготувала Н. Б. Зелінська