

# Врожденная дисфункция коры надпочечников у взрослых пациентов: алгоритм диагностики и лечения

Н.В.Молашенко<sup>✉1</sup>, А.И.Сазонова<sup>2</sup>, Е.А.Трошина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

<sup>✉</sup>molashenko@mail.ru

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

**Ключевые слова:** врожденная дисфункция коры надпочечников, неклассическая врожденная дисфункция коры надпочечников, 17-гидроксипрогестерон, Синактен.

**Для цитирования:** Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Трошина Е.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников у взрослых пациентов: алгоритм диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 70–74.

## Clinical guidelines

### Congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in adulthood patients: diagnosis and treatment

N.V.Molashenko<sup>✉1</sup>, A.I.Sazonova<sup>2</sup>, E.A.Troshina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitria Ul'ianova, d. 11;

<sup>2</sup>V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

<sup>✉</sup>molashenko@mail.ru

#### Abstract

In the article presents the main approaches to the diagnosis and treatment of patients with classical and nonclassical forms 21-hydroxylase deficiency. The techniques of diagnostic tests and parameters of hormonal indicators to assess the adequacy of replacement therapy glucocorticoids and mineralocorticoids are considered.

**Key words:** congenital adrenal hyperplasia, nonclassical congenital adrenal hyperplasia, 17-hydroxyprogesterone, Sinakten.

**For citation:** Molashenko N.V., Sazonova A.I., Troshina E.A. Congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in adulthood patients: diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 70–74.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников. В настоящее время описано 7 форм ВДКН (дефект StAR-протеина, дефицит 20,22-десмолазы, 17 $\alpha$ -гидроксилазы/17,20-лиазы, 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, 21-гидроксилазы, дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы, оксидоредуктазы), 6 из которых представлено на рисунке, а последний фермент является донором электронов для других ферментов [1–4].

При всех формах ВДКН отмечается дефицит кортизола, что по механизму отрицательной обратной связи приводит к повышению уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) и гиперплазии надпочечников. В результате стимуляции надпочечников происходит избыточное накопление стероидов, предшествующих ферментативному блоку. Клиническая картина каждой формы ВДКН обусловлена дефицитом гормонов, синтез которых невозможен при данном ферментативном блоке, и избытком накапливаемых предшественников. Как правило, благодаря яркой клинической картине диагноз ВДКН устанавливается в детском возрасте (табл. 1).

#### Дефицит 21-гидроксилазы

Данная статья посвящена наиболее частой форме ВДКН, отвечающей за 90% всех случаев этого заболевания, – дефициту 21-гидроксилазы. Указанная патология возникает

при наличии мутаций в гене *CYP21*, кодирующем работу фермента 21-гидроксилазы [1, 2, 5]. В случае крупных мутаций (делеции, сплайсинговой мутации), при которых активность фермента снижена до 0–2%, развиваются классические формы ВДКН (вирильная и сольтеряющая). При точечных мутациях и сохранении до 50% активности фермента развивается неклассическая форма ВДКН. В случае гетерозиготных мутаций клиническая картина определяется более «легкой» мутацией (табл. 2). Распространен-



Форма	Описание
Липоидная гиперплазия коры надпочечников (дефицит StAR-протерина), дефицит 20,22-десмолазы	Снижение синтеза всех стероидов коры надпочечников, накопление липидов в коре надпочечников <i>Клиническая картина:</i> тяжелая надпочечниковая недостаточность, гипогонадизм, мужской псевдогермафродитизм, липоидная гиперплазия надпочечников
Дефицит 17 $\alpha$ -гидроксилазы/17,20-лиазы	Снижение синтеза кортизола и половых стероидов. Повышение уровня альдостерона и его предшественников <i>Клиническая картина:</i> мужской псевдогермафродитизм, задержка полового развития у девочек, артериальная гипертензия, гипокалиемия <i>Гормональные маркеры:</i> дезоксикортикостерон, кортикостерон
Дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы	Снижение синтеза кортизола и нарушение превращения дегидроэпиандростерона в андростендион <i>Клиническая картина:</i> надпочечниковая недостаточность, мужской и женский псевдогермафродитизм, преждевременное адренархе <i>Гормональные маркеры:</i> $\Delta$ 5-стероиды: прегненолон, 17-гидроксипрегненолон, дегидроэпиандростерон
Дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы	Снижение синтеза кортизола, повышение уровня андрогенов и дезоксикортикостерона – предшественника альдостерона <i>Клиническая картина:</i> надпочечниковая недостаточность, вирилизация у девочек, преждевременное половое развитие, артериальная гипертензия <i>Гормональный маркер:</i> 11-дезоксикортикостерон
Дефицит оксидоредуктазы (мутация гена POR)	Картина менее специфична, чем при других формах. Снижен уровень половых стероидов, минералокортикоиды снижены или в норме, у девочек возможна вирилизация наружных половых органов, повышение нескольких разных предшественников кортизола в крови <i>Гормональные маркеры:</i> 17ОНР, прогестерон, 17-гидроксипрегненолон
Дефицит 21-гидроксилазы	Подробно представлено в статье

ность классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет от 1:10 000 до 1:20 000 новорожденных в мире, в Российской Федерации, по данным неонатального скрининга, – 1:9500, неклассические формы встречаются чаще – 1:1000 [1–4].

Клиническая картина дефицита 21-гидроксилазы складывается из 2 основных компонентов: надпочечниковой недостаточности, возникающей вследствие дефицита синтеза кортизола и альдостерона, и гиперандрогении, возникающей из-за избыточной продукции незаблокированных половых стероидов (см. рисунок). При сольтерющей форме наиболее опасным проявлением является дефицит минералокортикоидов: снижаются реабсорбция натрия в канальцах почек, объем циркулирующей крови, артериальное давление, что приводит к выраженному обезвоживанию. Наиболее тяжело сольтерющие кризы протекают в детском возрасте, затем их частота снижается, однако в стрессовых ситуациях, например при операциях, травмах, интеркуррентных заболеваниях, они могут осложнить течение заболевания и у взрослых.

У взрослых пациентов с различными формами ВДКН отмечается низкий конечный рост, что является следствием как недостаточного, так и избыточного лечения глюкокортикостероидами в детстве. Признаки гиперандрогении у женщин обычно ярко выражены и при отсутствии лечения проявляются вирилизацией наружных половых органов, аменореей, выраженной алопецией и гирсутизмом. У мужчин клинических признаков гиперандрогении не отмечается.

Неклассическая форма дефицита 21-гидроксилазы не сопровождается признаками надпочечниковой недостаточности и проявляется поздно – обычно после пубертатного возраста. У мужчин это заболевание практически никогда не диагностируется и не требует лечения в связи с отсутствием характерных признаков. У женщин отмечаются признаки умеренной гиперандрогении, нарушение менструального цикла и проблемы с вынашиванием беременности [5–7].

#### Диагностика классических форм дефицита 21-гидроксилазы

- В качестве основного метода выявления классических форм дефицита 21-гидроксилазы рекомендуется проводить неонатальный скрининг.

С середины 2006 г. неонатальный скрининг (исследование 17-гидроксипрогестерона – 17ОНР у новорожденных на 4-й,

Таблица 2. Частотное распределение разных генотипов и генетически-фенотипические корреляции у взрослых пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы в РФ [4]

Мутация	Встречаемость, %	Форма заболевания, %
<i>l2spl/l2spl</i>	47	Сольтерная – 85 Вирильная – 15
<i>l172N/l172N</i>	33	Сольтерная – 21 Вирильная – 78
<i>E3del/E3del</i>	5	Сольтерная – 100
<i>R356W/R356</i>	5	Сольтерная – 100
<i>Q318X/Q318/X</i>	2	Сольтерная
<i>l2spl/l172N</i>	2	Сольтерная
<i>l2spl/P30L</i>	2	Вирильная
<i>l2spl/V281L</i>	2	Вирильная
<i>l172N/R356W</i>	2	Вирильная

у недоношенных – на 7–10-й день жизни) был внедрен в России, что позволяет поставить диагноз и начать лечение еще в раннем детском возрасте. Поэтому диагностика классических форм во взрослом возрасте обычно уже не требуется. Однако иногда заболевание вовремя не диагностируется, и установление диагноза требуется в старшем возрасте. Обычно эта ситуация возникает у взрослых при сочетании несоответствия паспортного и генетического пола или при длительно существующей тяжелой вирилизации.

- В случаях необходимости постановки диагноза в более позднем возрасте рекомендуется использовать как главный диагностический маркер уровень 17ОНР в сыворотке крови в ранние утренние часы.

Диагностика дефицита 21-гидроксилазы основана на определении уровня 17ОНР – предшественника кортизола, находящегося непосредственно над ферментативным блоком. При классических формах его уровень обычно значительно превышен – более 300 нмоль/л или более 100 нг/мл [1–3]. Кроме того, отмечается значительное повышение уровней тестостерона, андростендиона и других предшественников половых стероидов. При таких показателях диагноз не вызывает сомнений и дополнительного подтверждения не требуется. Для окончательного уточнения диагноза и с целью генетического консультирования пациентов используется генетическое исследование на наличие мутаций в гене 21-гидроксилазы – *CYP21*.

Таблица 3. Диагностика нВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы		
Базальный уровень 17ОНП		
<6 нмоль/л (<2 нг/мл)	6–30 нмоль/л (2–10 нг/мл)	>30 нмоль/л (>10 нг/мл)
Дополнительная диагностика не требуется	Показано проведение пробы с тетракозактидом	Дополнительная диагностика не требуется
	<30 нмоль/л (<10 нг/мл)	>30 нмоль/л (>10 нг/мл)
Патологии не выявлено		нВДКН

Таблица 4. Протокол проведения пробы с Синакеном депо
<ul style="list-style-type: none"> <li>Исходно исследуется базальный уровень 17ОНП утром в раннюю фолликулярную фазу цикла</li> <li>После забора крови глубоко внутримышечно вводится 1 мг тетракозактида депо</li> <li>Через 12 и/или 24 ч исследуются уровни 17ОНП и кортизола</li> </ul>

#### Диагностика неклассической формы 21-гидроксилазы

- Диагностику неклассической ВДКН (нВДКН) рекомендуется проводить у женщин с признаками гирсутизма, алопеции, акне, нарушениями менструального цикла, бесплодием и/или привычным невынашиванием беременности.
- Рекомендуется проводить диагностику нВДКН по результатам утреннего уровня 17ОНП в сыворотке крови в раннюю фолликулярную фазу, далее при необходимости диагноз можно подтвердить с помощью стимулирующего теста с тетракозактидом. В РФ, с учетом отсутствия зарегистрированных препаратов тетракозактида короткого действия, возможно проведение пробы с тетракозактидом депо [1–4].
- Не рекомендуется исследовать для диагностики нВДКН уровни дигидротестостерона, андростендиола глюкоронида, 17-кетостероидов мочи [1–3].
- При положительных или сомнительных результатах определения 17ОНП или теста с тетракозактидом, а также в целях генетического консультирования далее рекомендуется проводить генотипирование в сертифицированной лаборатории.

Забор крови на 17ОНП проводят рано утром в фолликулярную фазу цикла (не позднее 5–7-го дня), при аменорее – в любой день, строго вне беременности. Нормой считаются показатели менее 6 нмоль/л или менее 2 нг/мл, ниже этих уровней нВДКН практически не встречается (табл. 3). Следует помнить, что референсные значения, которые приводятся разными лабораториями, обычно отличаются и могут быть значительно ниже указанных «отрезных точек» для диагностики нВДКН.

В случае значений базального 17ОНП более 30 нмоль/л или 10 нг/мл диагноз ВДКН считается подтвержденным и дополнительной диагностики не требуется.

При пограничных значениях 17ОНП (6–30 нмоль/л или 2–10 нг/мл, так называемая серая зона), выявленных минимум при двукратном определении, необходимо проводить дополнительный стимулирующий тест с тетракозактидом – синтетическим аналогом АКТГ, что является «золотым стандартом» диагностики ВДКН во всем мире [1, 2, 4, 8]. С учетом отсутствия в РФ зарегистрированных препаратов тетракозактида (Синактен) в настоящее время используется модифицированная проба с препаратом Синактен депо – длительным аналогом короткого Синактена (табл. 4).

При проведении генетического исследования необходимо помнить, что ВДКН является аутосомно-рецессивным заболеванием, поэтому для подтверждения диагноза необходимо, чтобы было выявлено одновременно 2 мутации в определяемых положениях гена (это может быть гомозиготная мутация либо 2 разные мутации в гетерозиготном положении). При выявлении лишь одной гетерозиготной мутации человек считается здоровым гетерозиготным носителем и лечения не требуется [1–4].

Таблица 5. Препараты глюко- и минералокортикоидов, используемые в лечении классических форм ВДКН	
Флудрокортизон *	50–150 мкг/сут на 1–2 приема
Гидрокортизон*	20–40 мг/сут разделить на 2–3 приема
Преднизолон*	5–10 мг/сут на 2 приема
Дексаметазон*	0,75–1,0 мг/сут на ночь
Метилпреднизолон*	4–6 мг на ночь
*Здесь и далее в табл. 7. Препараты входят в список ЖНВЛП.	

#### Лечение взрослых пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

Лечение классических форм ВДКН сводится к пожизненному применению глюкокортикоидов – ГК и минералокортикоидов (в случае сольтеряющей формы). Ведение таких пациентов сводится к балансированию между признаками гиперкортицизма и гиперандрогении.

У взрослых пациентов возможно использование как препаратов короткого (гидрокортизон), так и длительного действия (преднизолон, дексаметазон). Наиболее часто используется следующая схема перевода с одного ГК-препарата на другой, 20 мг гидрокортизона ≈ 5 мг преднизолона ≈ 4 мг преднизона ≈ 0,375–0,5 мг дексаметазона [1, 4, 8, 9]. В России чаще применяется режим с применением больших доз ГК на ночь для подавления ночного выброса АКТГ, однако данное решение может остаться за лечащим врачом. Для компенсации минералокортикоидной функции используется флудрокортизон. Средние дозировки и схемы применения терапии представлены в табл. 5.

- Рекомендуется увеличение дозы ГК или переход на парентеральное введение ГК в острых ситуациях, таких как фебрильная температура (>38,5°C), гастроэнтерит с дегидратацией, операции под общей анестезией и массивные травмы.

Так как заболевание не знакомо многим специалистам первичного звена, предложено указывать у таких пациентов наличие хронической надпочечниковой недостаточности в медицинской документации и индивидуальных браслетах или карточках, что облегчает принятие решения в данных ситуациях.

В случае интеркуррентных заболеваний, при которых сохранена возможность продолжения перорального приема ГК, необходимо увеличение дозы ГК в 2–3 раза. При неэффективности вводится гидрокортизон (гидрокортизон сукцинат натрия) 50–100 мг внутримышечно, далее при необходимости введение повторяется по 50 мг каждые 4–6 ч. В случае отсутствия улучшения самочувствия в течение 24–48 ч рекомендуется госпитализация в стационар, где проводится внутривенная инфузия гидрокортизона на фоне регидратационной терапии (табл. 6).

Очередность	Мероприятия
Этап I (подготовительные и диагностические мероприятия)	Установление постоянного внутривенного доступа
Этап II (экстренная коррекция водно-электролитного баланса)	Инфузия не менее 2–3 л 0,9% раствора натрия хлорида со скоростью 0,5–1 л/ч, 0,5–1 л 5% глюкозы (декстрозы) в 1-е сутки со скоростью инфузии 0,5–1 л/ч (при коллапсе – струйно). Введение калийсодержащих, гипертонических и гипотонических растворов, а также диуретиков противопоказано
Этап III (экстренная коррекция дефицита гормонов надпочечников)	Гидрокортизон внутривенно 100 мг болюсно, затем не менее 200 мг гидрокортизона в 1-е сутки (50–100 мг каждые 6 ч)
Этап IV (стабилизация состояния пациента)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Продолжение внутривенного введения 0,9% раствора натрия хлорида с уменьшением объема и скорости введения в течение 24–48 ч. Коррекция гипогликемии: глюкоза 0,5–1 г/кг [в среднем 0,5 л 5% глюкозы (декстрозы)]</li> <li>• Постепенное уменьшение дозы ГК в течение 1–3 дней в зависимости от клинической ситуации. На 2–3-и сутки, когда состояние больного стабилизируется, дозу гидрокортизона постепенно снижают до 100–150 мг/сут</li> <li>• Начало заместительной минералокортикоидной терапии (флудрокортизон 0,1 мг/сут внутрь) после прекращения инфузии 0,9% раствора натрия хлорида и перехода на пероральные формы гидрокортизона (при парентеральной дозе гидрокортизона менее 100 мг/сут)</li> </ul>
Этап V (поиск этиологического фактора и проведение этиотропной терапии)	Поиск и лечение причин, вызвавших аддисонический криз

Гидрокортизон*	10–30 мг на 2–3 приема в день
Преднизолон*	2,5–7,5 мг на ночь
Дексаметазон* (только вне беременности)	0,25–0,75 мг на ночь
Метилпреднизолон*	2–6 мг на ночь
Ципротерон*	10–50 мг/сут с 1 по 15-й день цикла в виде монотерапии, в комбинации или в составе КОК циклически в режиме 21/7
Спиринолактон*	100–200 мг/сут
Финастерид*	2,5–5 мг/сут
Флутамид	50–150 мг/сут
Этинилэстрадиол/дроспиренон	0,03/3 мг по 1 таблетке циклически в режиме 21/7 или 24/4
Этинилэстрадиол/хлормадинон	0,03/2 мг по 1 таблетке циклически в режиме 21/7

- С целью оценки степени компенсации классических форм ВДКН рекомендуется использовать показатели 17ОНР, тестостерона, андростендиона, а также активности ренина в плазме крови при сольтеряющей форме ВДКН.

Гормональные показатели необходимо исследовать рано утром натощак, до приема препаратов. Допустимо также проведение анализа через 2 ч после их приема. Измерение АКТГ не является необходимым для определения диагностической или лечебной тактики у пациентов с ВДКН.

У женщин с сохраненным менструальным циклом исследование желательно проводить в раннюю фолликулярную фазу, при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) – на 3–4-й день цикла (до начала новой упаковки КОК для исключения перекрестной реакции), на фоне аменореи – в любой день [1–3, 10, 11]. Мужчины с длительной декомпенсацией или объемными образованиями в яичках из остаточной надпочечниковой ткани (TART) могут иметь низкий уровень тестостерона из-за снижения функции клеток Лейдига. Поэтому главными маркерами становятся уровни 17ОНР и андростендиона [12, 13].

Большинство специалистов в мире в настоящее время придерживаются целевых значений, предложенных D.Merke и соавт. в 2005 г.: 17ОНР – 12–36 нмоль/л, уровни андростендиона и тестостерона – в пределах нормы для данного пола и возраста. Считается нецелесообразным полное подавление уровня 17ОНР, так как для этого требуется прием супрафизиологических доз ГК-препаратов, которые вызы-

вают побочные эффекты [9]. По данным ФГБУ ЭНЦ, оптимальными критериями адекватности ГК-терапии у мужчин являются значения 17ОНР 12–36 нмоль/л (4–12 нг/мл) при нормальном уровне андростендиона, у женщин репродуктивного возраста необходимо поддерживать более низкие целевые значения 17ОНР – 6–16 нмоль/л (2–5 нг/мл), в сочетании с нормальными уровнями андрогенов и отсутствием клинических признаков декомпенсации заболевания или гиперкортицизма. В отдельных случаях (например, при планировании беременности или в случае наличия TART у мужчин) выбираются индивидуальные целевые показатели [4]. При необходимости применения минералокортикоидов при сольтеряющей форме заболевания необходимо поддерживать уровень активности ренина в плазме крови на верхней границе нормы или повышенным, но не более чем в 2 раза [1–4, 14].

#### Лечение больных с неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы (табл. 7) [1, 14, 15]

Лечение пациенток с нВДКН с помощью ГК рекомендуется проводить при выявлении значимой гиперандрогении, бесплодия или невынашивания беременности.

- У женщин с умеренной гиперандрогенией и дисфункцией яичников вне планирования беременности рекомендуется применение вместо ГК симптоматической терапии: КОК и/или антиандрогены.
- Лечить бессимптомные формы нВДКН у женщин не рекомендуется.
- Лечить мужчин с нВДКН не рекомендуется.



**Лечение форм ВДКН и нВДКН во время беременности**

В настоящее время не существует общепринятых рекомендаций по коррекции доз ГК во время беременности. Основная сложность заключается в том, что во время беременности уровни андрогенов и кортизола постепенно повышаются вследствие увеличения уровня секс-стероид-связывающего и кортизол-связывающего глобулина, поэтому не существует критериев оценки адекватности терапии. Обычно пациентки получают те же дозы ГК, что и до беременности, доза минералокортикоидов иногда требует увеличения во II триместре беременности в случаях развития ортостатической гипотензии.

При нВДКН, если пациентка получала терапию ГК, после наступления беременности их доза обычно не корректируется. Если пациентка не получала терапию ГК и беременность наступила самостоятельно, решение о назначении ГК может быть принято при развитии угрозы прерывания беременности, если исключены другие ее причины.

Из всех препаратов ГК не должен применяться во время беременности дексаметазон, который не инактивируется ферментом плаценты 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназой и в неизменном виде проходит в кровь плода. Остальные ГК допустимы к использованию.

Женщины с ВДКН находятся в группе риска по развитию гестационного диабета, поэтому во время беременности необходимо проводить тщательный контроль гликемии и при нормальных показателях (гликемия венозной плазмы менее 5,1 ммоль/л) – тест толерантности к глюкозе на сроке 24–28 нед.

Во время родов рекомендуется вводить гидрокортизон парентерально. Если женщине проводилась пластика наружных половых органов, рекомендуется родоразрешение путем кесарева сечения. Родоразрешение при нВДКН проводится по общим акушерским показаниям. В день родов женщинам, у которых в результате теста с тетракозактидом выявлялось неадекватное повышение кортизола (менее 500 нмоль/л), необходимо введение гидрокортизона парентерально. После родов в плановом порядке эндокринологом принимается решение о необходимости дальнейшего лечения пациентки с помощью ГК или возможности постепенной его отмены [1, 2, 16–19].

**Литература/References**

1. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Молашенко Н.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 8–19. / Mel'nichenko G.A., Troshina E.A., Molashenko N.V. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov po diagnostike i lechenno-profilakticheskim meropriyatiiam pri vrozhdennoi disfunktsii kory nadpochechnikov u patsientov vo vzrosлом возрасте. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 8–19. [in Russian]
2. Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском

- возрасте. Проблемы эндокринологии. 2014; 60 (2): 42–50. / Kareva M.A., Chugunov I.S. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii – protokoly po vedeniiu patsientov s vrozhdennoi disfunktsiei kory nadpochechnikov v detskom возрасте. Problemy endokrinologii. 2014; 60 (2): 42–50. [in Russian]
3. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95 (9): 4133–60.
  4. Сазонова А.И. Соматический статус и метаболические нарушения у взрослых пациентов с различными формами ВДКН. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. / Sazonova A.I. Somaticheskii status i metabolicheskie narusheniia u vzroslykh patsientov s razlichnymi formami VDKN. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2013. [in Russian]
  5. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P et al. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. Am J Hum Genet 1985; 37: 650–67.
  6. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES et al. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. Fertil Steril 1999; 72: 915–25.
  7. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1570–8.
  8. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2005; 365: 2125–36.
  9. New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4205–14.
  10. Riepe FG, Krone N, Viemann M et al. Management of congenital adrenal hyperplasia: results of the ESPE questionnaire. Horm Res 2002; 58: 196–205.
  11. Charmandari E, Matthews DR, Johnston A et al. Serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: is current replacement therapy satisfactory? J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4679–85.
  12. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3070–8.
  13. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Hermus AR et al. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia can cause severe testicular damage. Fertil Steril 2008; 89: 597–601.
  14. Андреева Е.Н., Ужегова Ж.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром): скрининг, диагностика, лечение. Методические рекомендации. М., 2010. / Andreeva E.N., Uzhegova Zh.A. Vrozhdennaia disfunktsiia kory nadpochechnikov (adrenogenital'nyi sindrom): skрининг, diagnostika, lechenie. Metodicheskie rekomendatsii. M., 2010. [in Russian]
  15. Kathryn A, Martin R, Jeffrey Ch et al. Swiglo Evaluation and Treatment Of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93 (Issue 4): 1105–20.
  16. Moran C, Azziz R, Weintrob N et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3451–6.
  17. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Hum Reprod 2008; 23: 1607–13.
  18. Casteras A, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70: 833–7.
  19. Lo JC, Schwitzgebel VM, Tyrrell JB et al. Normal female infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 930–6.
  20. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 1182–90.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Молашенко Наталья Валерьевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ ЭНЦ. E-mail: molashenko@mail.ru

**Сазонова Анна Игоревна** – канд. мед. наук, врач-эндокринолог терапевтического отделения ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова»

**Трошина Екатерина Анатольевна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ ЭНЦ