

УДК 616.45-007.61:575.224.4]-07-08

DOI: 10.22141/2224-0721.15.5.2019.180044

Рикова О.В.

Лабораторія «Сінево», м. Київ, Україна

Некласична вроджена гіперплазія кори надниркових залоз унаслідок дефіциту 21-гідроксилази: лабораторні критерії діагностики й контролю ефективності лікування

For citation: *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2019;15(5):396-401. doi: 10.22141/2224-0721.15.5.2019.180044

Резюме. Некласична вроджена гіперплазія кори надниркових залоз (НВГКНЗ) унаслідок дефіциту 21-гідроксилази є однією з актуальних причин гіперандрогенних проявів у різні вікові проміжки часу. Своєчасна діагностика цього захворювання потребує обов'язкового включення визначення базальних рівнів 17-оксипрогестерону (17-ОПГ) у комплексне обстеження пацієнтів різних вікових груп із клінічними проявами надлишку андрогенів. Особливо це важливо при обстеженні дівчаток-підлітків і жінок репродуктивного віку з клінікою гіперандрогенії. В обов'язковий комплекс обстеження жінок при встановленні діагнозу синдрому полікістозних яєчників має входити виключення некласичної ВГКНЗ відповідно до всіх світових рекомендацій. При отриманні рівнів 17-ОПГ у діапазоні 2–10 нг/мл необхідно провести пробу з козинтропіном, що визнана у світі як стандарт діагностики ВГКНЗ. Діагностичним порогом постановки діагнозу ВГКНЗ унаслідок дефіциту 21-гідроксилази є рівень 17-ОПГ, базальний чи стимульований у пробі, понад 10 нг/мл. Проведення генетичного тестування — визначення мутацій у гені *CYP21A2* — є важливим і необхідним інструментом не тільки підтвердження діагнозу, але й визначення тактики лікування пацієнта з діагнозом некласичної ВГКНЗ і виявлення ризиків появи класичної форми в майбутньої дитини за наявності алелі, пов'язаної з класичною формою вродженої дисфункції кори надниркових залоз у майбутніх батьків. За основу лабораторних критеріїв постановки діагнозу взято рекомендації останнього керівництва *Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2018*.

Ключові слова: вроджена гіперплазія кори надниркових залоз; 21-гідроксилаза; гіперандрогенія; синдром полікістозних яєчників; 17-оксипрогестерон

Вступ

Вроджена гіперплазія кори надниркових залоз (ВГКНЗ) належить до групи моногенних захворювань з автосомно-рецесивним типом спадкування. В основі порушень лежать мутації в генах, відповідальних за синтез основних ферментів сте-

роїдогенезу, що призводить до їх дефіциту (повного або часткового). Унаслідок цього в першу чергу порушується синтез кортизолу. Це призводить до хронічного підвищення рівня адренокортикотропного гормону (АКТГ) через систему негативних зворотних зв'язків, що викликає над-

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Рикова О.В., керівник клінічного напрямку лабораторної діагностики лабораторії «Сінево», e-mail: redact@i.ua

For correspondence: Olga Rykova, Head of the clinical direction of laboratory diagnostics of the "Synevo"; e-mail: redact@i.ua

Full list of author information is available at the end of the article.

мірне стимулювання кори надниркових залоз, і, відповідно, її гіперплазію та надмірну секрецію попередників ферментативного дефекту. Порушення функції різних ферментів на кожному етапі біосинтезу кортизолу призводить до виникнення унікальної комбінації підвищених попередників і дефіциту продуктів.

Найпоширеніший ферментативний дефіцит, на який припадає до 95 % усіх випадків ВГКНЗ, це дефіцит 21-гідроксилази. Активність цього ферменту при неklasичній формі ВГКНЗ (НВГКНЗ) становить 50–70 %, що не призводить до виникнення гострої надниркової недостатності (крім окремих випадків), значної вірилізації, але є достатнім для розвитку низки клінічних проявів гіперандрогенії, яка виникає внаслідок зниження синтезу кортизолу, стимуляції кори надниркових залоз зі збільшенням рівнів 17-оксипрогестерону (17-ОПГ) і підвищеного синтезу андрогенів унаслідок постійної стимуляції кори надниркових залоз.

Кого слід обстежувати?

З огляду на незначний дефіцит 21-гідроксилази у випадку НВГКНЗ під час неонатального скринінгу дане захворювання практично не може виявлятися, тому ці пацієнти залишаються недіагностованими до того часу, коли в них виникають перші клінічні прояви підвищеного синтезу андрогенів.

Дитинство. Проявами НВГКНЗ є поява клініки передчасного дозрівання: прискорення темпів росту, поява ознак пубархе, прискорення кісткового віку.

Підлітковий період. У дівчаток порушення менструального циклу, акне, гірсутизм. Саме в цей період важливо провести скринінгове обстеження рівня 17-ОПГ для своєчасної діагностики даного захворювання, особливо при підозрі на синдром полікістозних яєчників (СПКЯ).

Жінки репродуктивного віку. Порушення менструального циклу, ановуляції, гірсутизм і акне, безпліддя.

Чоловіки. У більшості випадків не мають клінічних проявів і залишаються недіагностованими. Але в ситуаціях безпліддя, виявлення утворень у яєчках потребують обстеження.

Чому необхідно проводити скринінг на вроджену гіперплазію кори надниркових залоз?

Гіперандрогенія викликає низку клінічних проявів, які, залежно від причини, потребують різної тактики лікування. У випадку ВГКНЗ при прийнятті рішення щодо терапії слід врахувати, що патогенетичною основою даного явища є порушення синтезу кортизолу. Призначення глюкокортикоїдів для лікування клінічних проявів має патогенетичне обґрунтування, але ускладнення, що виникають унаслідок прийому цієї групи препаратів, вимагають суворого визначення показань для такого лікуван-

ня. У керівництві Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2018 року показання до лікування глюкокортикоїдами неklasичної форми ВГКНЗ розширені (порівняно з 2010 роком), а саме:

1. *Дітям і підліткам із раннім і швидким прогресуючим пубархе чи прискоренням кісткового віку, підліткам із клінікою значущої вірилізації* пропонується призначення глюкокортикоїдів. Але важливим моментом є обговорення з пацієнтами ризику/користі від призначення такої терапії (2 | ⊕⊕○○).

2. У невагітних жінок без клінічних проявів не рекомендована глюкокортикоїдна терапія (1 | ⊕⊕⊕○).

3. Пацієнтам із НВГКНЗ, яким проводилося лікування глюкокортикоїдами, пропонується дати можливість припинити терапію, коли досягнуто зросту дорослої людини або усунені інші симптоми (2 | ⊕⊕⊕○).

4. *Жінкам із НВГКНЗ, які мають клінічно значущу гіперандрогенію або безпліддя*, пропонується лікування глюкокортикоїдами (2 | ⊕⊕○○).

5. У більшості чоловіків із НВГКНЗ рекомендується не призначати щоденну глюкокортикоїдну терапію (2 | ⊕○○○). *Вияток становлять ситуації наявності безпліддя, тестикулярних чи надниркових пухлин, а також фенотипу, середнього між класичним і неklasичним.*

6. У пацієнтів із НВГКНЗ підтримується *призначення стресорної дози гідрокортизону при великих операціях, травмах чи пологах, тільки якщо пацієнти мають субоптимальну відповідь кортизолу в пробі з козинтропіном (менше від 14–18 мг/дл або менше від 400–500 нмоль/л) або ятрогенну супресію надниркових залоз.*

З іншого боку, хворі з НВГКНЗ можуть мати генотип, що включає наявність мутацій в двох алелях: одна буде відповідати за неklasичну форму ВГКНЗ (milder mutation), а друга — за класичну форму ВГКНЗ. Саме в цих ситуаціях важливо провести генетичне консультування, дообстеження майбутніх батьків. У разі отримання результатів, що свідчать про носійство мутацій класичної форми ВГКНЗ в обох батьків, ризик для майбутньої дитини даної форми буде становити 25 %, і це буде вимагати окремого алгоритму ведення й обстеження під час вагітності. Отже, актуальність та необхідність своєчасної діагностики НВГКНЗ пов'язана як із визначенням тактики лікування клінічних проявів гіперандрогенії, так і з прогнозами для майбутніх дітей ризиків виникнення класичної форми ВГКНЗ та визначенням тактики ведення вагітності.

Актуальність проведення генетичного тестування й консультування

У керівництві Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2018 року питанням генетичного тестування й консультування

приділено досить багато уваги, оскільки нові дані відносно поширеності носіїв мутацій визначають актуальність та важливість їх проведення для формування алгоритмів обстеження.

Генетичне консультування рекомендовано хворим із класичною формою ВГКНЗ (дітям, підліткам), партнерам пацієнтів з ВГКНЗ і дорослим із некласичною ВГКНЗ після встановлення діагнозу ($1 | \oplus \oplus \circ \circ$).

Захворюваність на класичну ВГКНЗ перебуває в межах від 1 : 10 000 до 1 : 20 000, від 1 : 50 до 1 : 71 у загальній популяції є гетерозиготами, тобто носіями мутацій, що відповідають за розвиток саме класичної форми даного захворювання. Якщо взяти середнє значення 1 : 60 (~2 %), то в пацієнта з класичною ВГКНЗ буде ймовірність 1 : 120 народити дитину з цією формою захворювання.

Поширеність некласичної форми ВГКНЗ, яка базується на дослідженнях гаплотипу і розрахована, становить від 1 : 500 до 1 : 1000 в загальній популяції. Недавні обстеження мутацій гена *CYP21A2* в США показали, що частота НВГКНЗ становить приблизно 1 : 200.

Серед пацієнтів із некласичною ВГКНЗ майже 70 % є гетерозиготами, які носять один алель з мутацією, що викликає класичну форму, а інший — із тією, що викликає некласичну форму. Отже, є ризик для майбутніх дітей батьків, які є такими носіями, при цьому клінічні прояви в батьків можуть різнитися, зокрема, захворювання може бути безсимптомним чи з незначно вираженою клінікою гіперандрогенії. Важливо враховувати, що в даному випадку саме більш м'яка мутація визначає фенотип, тобто мутація некласичної форми ВГКНЗ визначає клінічну картину. Отже, потомство такого пацієнта з некласичною ВГКНЗ має 50 % шансів успадкувати класичний алель ВГКНЗ. Теоретично розраховали, що ризик народження дитини з класичною формою становить $1 : 250 [(0,7 \times 0,5) \times (0,02 \times 0,5) = 0,4 \%$]. Однак у двох ретроспективних дослідженнях дітей, народжених жінками з некласичною ВГКНЗ, ризик був вищим — від 1,5 до 2,5 %. Подібні ризики були виявлені й у змішаній групі чоловіків, хворих на класичну й некласичну форму ВГКНЗ. Саме це обумовлює необхідність генетичного тестування мутацій *CYP21A2* перед плануванням вагітності. У разі наявності високого ризику розвитку класичної форми ВГКНЗ (тобто в парі кожний з батьків є носієм мутації даної форми) пропонується розглянути питання запобігання вірилізації плода жіночої статі призначенням глюкокортикоїдів, що проходять через плаценту, до моменту встановлення статі плода для припинення даного лікування у разі вагітності плодом чоловічої статі. Тобто для таких вагітних пропонується окремий алгоритм обстеження та лікування.

Окрім цих фактів, результати генетичних досліджень показали необхідність виділення окремої категорії пацієнтів з P3OL/null генотипом або деякими мутаціями *de novo*. Це проблемна категорія, бо

їх біохімічні й клінічні фенотипи є пограничними між класичними/некласичними формами, тому для цих пацієнтів розглядаються переваги призначення низьких доз глюкокортикоїдів.

Отже, генетичне тестування важливе для визначення тактики й лікування, прогнозу, а також планування вагітності. Але на сьогодні широта визначення мутацій відіграє визначальну роль в ефективності даного методу діагностики, оскільки ген *CYP21A2* досить складний. Вважають, що на сьогодні відомо 10 основних мутацій, хоча повідомляється, за даними різних досліджень, про 200–300 мутацій. Тому після проведення визначення біохімічних маркерів діагностики важливо вибирати генетичне дослідження, яке б найбільш комплексно оцінювало наявність мутацій, їх зв'язок з певною формою ВГКНЗ, для формування ефективного менеджменту хворих із ВГКНЗ.

Які діагностичні критерії НВГКНЗ внаслідок дефіциту 21-гідроксилази?

По-перше, *оцінка клінічних проявів з урахуванням віку й статі, а саме проявів гіперандрогенії.*

По-друге, *лабораторна оцінка гормонального статусу.* З огляду на те, що в основі патології лежить недостатність ферменту 21-гідроксилази, саме рівень першого від блоку попередника, тобто 17-ОПГ, є стандартом скринінгу й діагностики даного захворювання на всіх етапах життя.

Діагностичні пороги базального рівня 17-ОПГ, прийняті у світі:

1. Рівень < 2 нг/мл (< 6 нмоль/л або 200 нг/дл): виключення ВГКНЗ за 21-гідроксилазою.
2. Рівень 2–10 нг/мл (6–30 нмоль/л або 200–1000 нг/дл): проведення стимуляційної проби з козинтропіном.
3. Рівень > 10 нг/мл (> 30 нмоль/л або 1000 нг/дл): діагноз ВГКНЗ внаслідок дефіциту 21-гідроксилази.

Отже, біохімічний діагноз некласичної ВГКНЗ визначається при рівнях 17-ОПГ, базального чи в стимуляційній пробі, понад 10 нг/мл (> 30 нмоль/л або 1000 нг/дл). Це рекомендовані діагностичні рівні даного показника. Важливо враховувати, що вони відрізняються від референтних значень лабораторії, що потребує інтерпретації 17-ОПГ не відповідно до них, а відповідно до визнаних діагностичних порогів згідно із світовими керівництвами.

Визначення рівня 17-ОПГ рекомендується:

- 1) проводити зранку (це обумовлено добовим ритмом АКТГ — надниркові залози), оптимально до 8:00;
- 2) у жінок — на 3–5-й день менструального циклу;
- 3) обов'язкове урахування медикаментозного анамнезу — прийому глюкокортикоїдів у будь-якій формі.

Усі перераховані фактори можуть вплинути на рівень 17-ОПГ, що може призвести до отримання хибних результатів, у першу чергу хибнонормальних рівнів.

1. Прийом глюкокортикоїдів. Не має значення форма прийому, зокрема, зовнішнє використання може вплинути на рівень АКТГ, що призведе до більш низьких показників 17-ОПГ (у тому числі до хибнонормальних рівнів), що особливо важливо при отриманні результатів, які виключають діагноз чи потребують проби з козинтропіном. Для остаточного вирішення питання щодо діагнозу в пацієнтів із рівнями 17-ОПГ не більше ніж 10 нг/мл у стимуляційній пробі, особливо тих, хто приймає глюкокортикоїди, необхідно провести генетичне тестування для визначення наявності мутацій.

2. Визначення рівня 17-ОПГ слід проводити в чітко рекомендовані дні менструального циклу (для жінок) — у ранню фолікулярну фазу. Отримання результатів в інші дні, особливо в період овуляції та в лютеїнову фазу, може призвести до більш високих показників, що пов'язані з активацією стимуляції. Звісно, це не стосується рівнів, які більші, ніж діагностичний поріг, а стосується цифр, пограничних щодо прийняття рішення про проведення проби з козинтропіном. Тому визначення важливо проводити в чітко регламентовані дні.

3. Іншою умовою точного визначення рівнів 17-ОПГ є врахування добової варіабельності, що визначає необхідність проводити тестування тільки в ранкові години (до 8:00).

Яка лабораторна картина інших гормональних показників при неklasичній формі ВГКНЗ? Які показники важливі для комплексу обстеження пацієнтів?

Патогенетичні основи розвитку неklasичної ВГКНЗ унаслідок дефіциту 21-гідроксилази призводять до таких змін у гормональному стані:

1) рівні кортизолу при неklasичній ВГКНЗ, як правило, у межах норми при оцінці базальних рівнів. При проведенні стимуляційної проби з козинтропіном можливе отримання субоптимальної відповіді, тобто рівнів кортизолу $< 14\text{--}18$ мкг/дл, $< 400\text{--}500$ нмоль/л;

2) рівні АКТГ перебувають у межах норми;

3) спостерігається підвищення рівнів загального тестостерону, андростендіону й дигідротестостерону;

4) рівні дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-с), як правило, перебувають у межах норми.

Отже, комплекс обстеження пацієнтів із клінікою гіперандрогенії для виключення діагнозу неklasичної ВГКНЗ повинен включати визначення рівнів тестостерону, андростендіону, дигідротестостерону (як додатковий маркер). Визначення рівнів кортизолу в крові проводиться для виявлення характеру відповіді в стимуляційній пробі з козинтропіном.

Для оцінки тестостерону оптимальним буде не просто визначення рівня тестостерону загального, і навіть не рівнів тестостерону вільного (який світовими керівництвами рекомендується визначати методами тандемної мас-спектрометрії або

рівномасового діалізу), а визначення індексу тестостерону вільного, який надасть інформацію про рівень тестостерону загального й дасть можливість розрахувати тестостерон вільний з урахуванням рівнів глобуліну, що зв'язує статеві гормони. Саме цей розрахунковий показник найбільш чутливий щодо визначення біохімічної гіперандрогенії, особливо в ситуаціях нормальних рівнів тестостерону загального.

У чоловіків із неklasичною ВГКНЗ частіше немає значущої клінічної симптоматики. Якщо розглянути зміни рівнів гормонів у чоловіків із класичною формою, то пригнічення рівнів гонадотропінів є надійною ознакою безпліддя, а підвищений рівень фолікулостимулюючого гормону вказує на стійке пошкодження яєчок у чоловіків із пухлинами яєчок (за рахунок ектопії тканини надниркових залоз (TART)). При великих розмірах цих утворень можливі низькі рівні тестостерону загального, що допомагає констатувати недостатню функцію клітин Лейдіга.

Лабораторний моніторинг ефективності лікування при призначенні глюкокортикоїдів

Рівні андростендіону й тестостерону загального важливі для подальшої оцінки ефективності лікування пацієнтів глюкокортикоїдами. Нормалізація рівнів саме цих гормонів свідчить про ефективність дози. Нормалізація рівнів 17-ОПГ свідчить про передозування, і досягнення цього рівня не є метою лікування хворих із ВГКНЗ. Тому для контролю ефективності важливо використати комплекс із трьох гормонів, що дозволяють оцінити ефективність дозування глюкокортикоїдів і запобігти передозуванню.

У жінок із класичною формою ВГКНЗ, які планують вагітність, при призначенні глюкокортикоїдів для регуляції порушень менструального циклу й лікування безпліддя пропонується оцінка рівнів прогестерону у фолікулярну фазу. Метою є досягнення діагностичного порогу, що становить $< 0,6$ нг/мл (2 нмоль/л). Тому рівні прогестерону для цієї категорії хворих важливо визначати не тільки в лютеїнову фазу, але й у фолікулярну, для оцінки ефективності лікування. Цей показник запропоновано для жінок із класичною формою ВГКНЗ, але в деяких випадках неklasичної ВГКНЗ це може надати додаткову інформацію для визначення тактики лікування. Запропоновано використовувати співвідношення андростендіону до тестостерону як показник ефективності лікування глюкокортикоїдами для чоловіків з пухлинами яєчка (TART): співвідношення $< 0,5$ свідчить про еугонадний статус і є метою лікування, а значення > 2 вказують на поганий контроль ВГКНЗ зі значною часткою тестостерону надниркового походження.

Отже, комплекс обстеження чоловіків із включенням андростендіону дозволяє отримати додаткову інформацію про ефективність лікування. У чо-

ловіків із неklasичною ВГКНЗ TART трапляється дуже рідко, тому профілактичне призначення глюкокортикоїдів не здійснюється.

Висновки

1. Своєчасна діагностика неklasичної ВГКНЗ унаслідок дефіциту 21-гідроксилази важлива для визначення лікувальної тактики у хворих з гіперандрогенними клінічними проявами, у першу чергу — доцільності глюкокортикоїдної терапії.

2. Обстеженню підлягають пацієнти з клінічними проявами гіперандрогенії. Дитинство: клініка передчасного дозрівання, прискорення росту. Підлітковий період: порушення менструального циклу, акне, гірсутизм. Жінки репродуктивного віку: порушення менструального циклу, ановуляції, гірсутизм, акне, безпліддя. Виключення неklasичної ВГКНЗ входить до обов'язкового комплексу обстеження при постановці діагнозу СПКЯ. Чоловіки: здебільшого не мають клінічних проявів і залишаються недіагностованими, але за наявності безпліддя, утворень в яєчках або при генетичному консультуванні пари потребують обстеження.

3. Скринінговим тестом є визначення базальних рівнів 17-ОПГ вранці до 8:00, у жінок — на 3–5-й день менструального циклу.

4. При рівнях 17-ОПГ 2–10 нг/мл (6–30 нмоль/л або 200–1000 нг/дл) рекомендовано проведення стимуляційної проби з козинтропіном.

5. При рівнях 17-ОПГ базального чи в стимуляційній пробі понад 10 нг/мл (> 30 нмоль/л або 1000 нг/дл) встановлюється діагноз ВГКНЗ.

6. У пацієнтів, які приймають глюкокортикоїди, інтерпретація рівнів менше за 10 нг/мл (30 нмоль/л або 1000 нг/дл) повинна проводитися з обережністю, рекомендується проведення генетичного тестування для остаточного виключення діагнозу ВГКНЗ.

7. Генетичне тестування проводиться для підтвердження діагнозу за результатами 17-ОПГ у разі отримання рівнів, менших від 10 нг/мл, на тлі прийому глюкокортикоїдів, при підозрі на неklasичну ВГКНЗ, при плануванні вагітності в жінок із діагнозом неklasичної ВГКНЗ для визначення генотипу й оцінки ризиків народження дитини з класичною формою ВГКНЗ (у випадках наявності відповідної алелі в майбутніх батьків). Наявність високого ризику обумовлює розгляд застосування дексаметазону для запобігання вірилізації плода жіночої статі з 6–7-го тижня вагітності. Після встановлення статі плода за результатами тестування фетальної ДНК за кров'ю вагітної у випадку, коли стать плода є чоловічою, важливо припинити це лікування. По можливості проводиться пренатальна діагностика ВГКНЗ на підставі обстеження матеріалу інвазивної діагностики (ворсини хоріону/амніотична рідина) для вирішення питання про подальшу тактику ве-

дення вагітності. Серед тестів для визначення генотипу пацієнта важливо вибирати ті, що найбільш комплексно оцінюють можливі варіанти мутацій, прогнозують певну форму ВГКНЗ.

8. Визначення індексу вільного тестостерону є найбільш оптимальним розрахунковим показником для оцінки рівнів тестостерону (загального та вільного), рекомендованим світовими товариствами, з урахуванням рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони. Особливо важливий в ситуаціях нормальних рівнів тестостерону загального.

9. Комплекс обстеження важливо доповнити визначенням рівнів андростендіону, що необхідно для подальшого контролю ефективності лікування.

10. Нормалізація рівнів 17-ОПГ при призначенні глюкокортикоїдів не є метою даного лікування, її визнано маркером передозування цієї групи препаратів. Досягнення субнормально підвищених рівнів 17-ОПГ і нормалізація рівнів тестостерону й андростендіону є лабораторними показниками ефективності.

11. Визначення АКТГ, ДГЕА-с (як правило, у межах норми при неklasичній ВГКНЗ) використовується для диференціальної діагностики з іншими захворюваннями.

В наступному номері ми зупинимося на питаннях тактики ведення вагітних, результатах генетичного тестування, важливості врахування інших форм ВГКНЗ, для яких відзначаються дещо інші зміни гормонального фону.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Nov 1;103(11):4043-4088. doi: 10.1210/je.2018-01865.
2. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update.* 2017 Sep 1;23(5):580-599. doi: 10.1093/humupd/dmx014.
3. Nordenstrom A, Falhammar H. Management of endocrine disease: Diagnosis and management of the patient with non-classic CAH due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2018 Dec 1. pii: EJE-18-0712.R2. doi: 10.1530/EJE-18-0712.

Отримано/Received 05.09.2019

Рецензовано/Revised 20.09.2019

Прийнято до друку/Accepted 27.09.2019 ■

Information about author

Olga Rykova, Head of the clinical direction of laboratory diagnostics of the "Synevo", Kyiv, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

Рыкова О.В.

Лаборатория «Синэво», г. Киев, Украина

**Неклассическая врожденная гиперплазия коры надпочечников
вследствие дефицита 21-гидроксилазы:
лабораторные критерии диагностики и контроля эффективности лечения**

Резюме. Неклассическая врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) вследствие дефицита 21-гидроксилазы является одной из актуальных причин гиперандрогенных проявлений в разные возрастные промежутки времени. Своевременная диагностика этого заболевания требует обязательного включения определения базальных уровней 17-оксипрогестерона (17-ОПГ) в комплексное обследование пациентов разных возрастных групп с клиническими проявлениями избытка андрогенов. Особенно это важно при обследовании девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста с клиникой гиперандрогении. В обязательный комплекс обследования женщин при установлении диагноза синдрома поликистозных яичников должно входить исключение неклассической ВГКН согласно всем мировым рекомендациям. При получении уровней 17-ОПГ в диапазоне 2–10 нг/мл необходимо провести пробу с козинтропином, которая признана в мире стандартом диагностики ВГКН. Диагностическим

порогом постановки диагноза ВГКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы является уровень 17-ОПГ, базальный или стимулированный в пробе, более 10 нг/мл. Проведение генетического тестирования — определение мутаций в гене *CYP21A2* — является важным и необходимым инструментом не только подтверждения диагноза, но и определения тактики лечения пациента с диагнозом неклассической ВГКН и рисков появления классической формы у будущего ребенка при наличии аллели, связанной с классической формой врожденной дисфункции коры надпочечников будущих родителей. За основу лабораторных критериев постановки диагноза взяты рекомендации последнего руководства Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2018.

Ключевые слова: врожденная гиперплазия коры надпочечников; 21-гидроксилаза; гиперандрогения; синдром поликистозных яичников; 17-оксипрогестерон

O.V. Rykova

Synevo Laboratory, Kyiv, Ukraine

**Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency:
laboratory criteria for the diagnosis and control of treatment efficacy**

Abstract. Non-classic congenital adrenal hyperplasia (NCAH) due to 21-hydroxylase deficiency is one of the actual causes of hyperandrogenic manifestations at different age intervals. Timely diagnosis of the disease requires evaluating basal 17-hydroxyprogesterone levels during the comprehensive examination of patients of different age groups with clinical manifestations of androgen excess. This is especially important when examining adolescent girls and women of reproductive age with signs of hyperandrogenism. The obligatory examination of women when establishing the diagnosis of polycystic ovary syndrome should include the exclusion of non-classical NCAH according to all world recommendations. When 17-hydroxyprogesterone levels are in the range of 2–10 ng/ml, it is necessary to carry out cosyntropin stimulation test, which is recognized worldwide as the standard of NCAH diagnosis. The

diagnostic threshold for NCAH diagnosis due to 21-hydroxylase deficiency is a level of 17-hydroxyprogesterone, basal or stimulated in cosyntropin test, higher than 10 ng/ml. Genetic testing — determining mutations in the *CYP21A2* gene — is an important and necessary tool not only to confirm the diagnosis, but also to identify treatment of the patient with the diagnosis of NCAH and to determine the risk of emergence of a classic form in an unborn child in the presence of allele associated with classic CAH. The recent recommendations from 2018 Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline are taken as the basis of the laboratory diagnostic criteria.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia; 21-hydroxylase; hyperandrogenism; polycystic ovary syndrome; 17-hydroxyprogesterone