

Вроджена гіперплазія надниркових залоз внаслідок дефіциту 21-гідроксилази Клінічні практичні настанови Ендокринологічного Товариства* Частина 3

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

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

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

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

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

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

7.1. Ми радимо інформувати батьків усіх дітей із вродженою гіперплазією надниркових залоз, особливо дівчат з мінімальною вірилізацією, про варіанти хірургічного лікування, зокрема затримку його проведення та/або спостереження, доки

дитина не стане старшою (Некласифіковане положення належної практики).

Технічне зауваження: хірургічні операції повинні проводитися тільки в центрах з досвідченими дитячими хірургами/урологами, дитячими ендокринологами, дитячими анестезіологами, фахівцями з поведінки/психічного здоров'я і працівниками соціальної сфери. До операції повинні проводитись широкі дискусії щодо ризиків та переваг,

#Продовження. Початок у № 3–4, 2018, № 1, 2019.

*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.

спільного прийняття рішень, огляду можливих ускладнень та повної обізнаності. Варто врахувати можливість відмовитися від операції.

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

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

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

Експериментальна терапія та майбутні напрями

Загальні міркування та незрозумілі клінічні потреби

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

Адреналектомія

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

Психічне здоров'я

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

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

ВИЗНАЧЕННЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ТА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА ВГНЗ

ВГНЗ — це група автосомно-рецесивних розладів, що характеризуються порушенням синтезу

кортизолу. За даними неонатального скринінгу та національних реєстрів у більшості досліджень захворюваність коливається від ~ 1 : 14 000 до 1 : 18 000 народжених, але патологія більш поширена в малих, генетично ізольованих групах з меншим генфондом, особливо в віддалених географічних регіонах (наприклад, Аляскінські Юпіки, інших; Таблиця 1 [2–23]). ВГНЗ спричиняється в ~ 95 % випадках мутаціями СYP21A2, гена, що кодує надниркову стероїд-21-гідроксилазу (P450c21) [24, 25]. Цей фермент перетворює 17ОНР на 11-деоксикортизол і прогестерон — на деоксикортикостерон, причому ці продукти є попередниками кортизолу та альдостерону. Блокада синтезу кортизолу призводить до стимуляції кортикотропіном кори надниркових залоз, з накопиченням попередників кортизолу, які відводяться до біосинтезу статевих гормонів (рис. 1). Кардинальною особливістю класичної або тяжкої вірилізуючої ВГНЗ у новонароджених жіночої статі є аномальний розвиток зовнішніх статевих органів з різною мірою вірилізації. Можливість ВГНЗ слід розглядати для немовлят, що мають двобічні непальповані гонади. У 75 % випадків з тяжким ферментним дефіцитом неадекватна продукція альдостерону спричиняє втрату солі, затримку розвитку і потенційно смертельну гіповолемію та шок. Відмінності різних фенотипів ВГНЗ докладно описано White and Speiser [27]. Неонатальний скринінг, тепер загальний у Сполучених Штатах [28] та у багатьох інших розвинених країнах [19], може пом'якшити ці ускладнення. Пропущений діагноз солевтратної ВГНЗ пов'язаний з підвищеним ризиком ранньої неонатальної захворюваності й смертності. Якщо проста вірильна ВГНЗ не розпізнається і не лікується, як дівчатка, так і хлопчики можуть зазнавати швидкого постнатального зростання і вірилізації.

Окрім «класичної солевтратної» та «простої вірильної» форм ВГНЗ, діагностованих у дитинстві, існує також м'яка або «некласична» форма, яка має різні ступені постнатального надлишку андрогену, але іноді буває безсимптомною [29]. Легкі субклінічні порушення синтезу кортизолу при некласичній ВГНЗ (НКВГНЗ) зазвичай не призводять до аддисонічної кризи. На підставі досліджень асоціації гаплотипів поширеність некласичних форм ВГНЗ у загальній популяції білошкірих було оцінено як 1 : 500 — 1 : 1000, але серед популяції з високим рівнем однокровних шлюбів — від 1 : 50 до 1 : 100 [30]. Більш пізні аналізи генотипу СYP21A2 вказують на те, що у популяції США частота НКВГНЗ значно вища ~ 1 : 200 (95 % довірчий рівень, від 1 : 100 до 1 : 280) [31].

Тяжкість захворювання корелює з алеельними варіаціями СYP21A2. Генотипування осіб з ВГНЗ може стати помилковим через складність дуплікації генів, делеції та перестановки в хромосомі 6p21.3 [32]. Відомо майже 300 мутацій СYP21A2 [33], але великі делеції та сплайсинго-

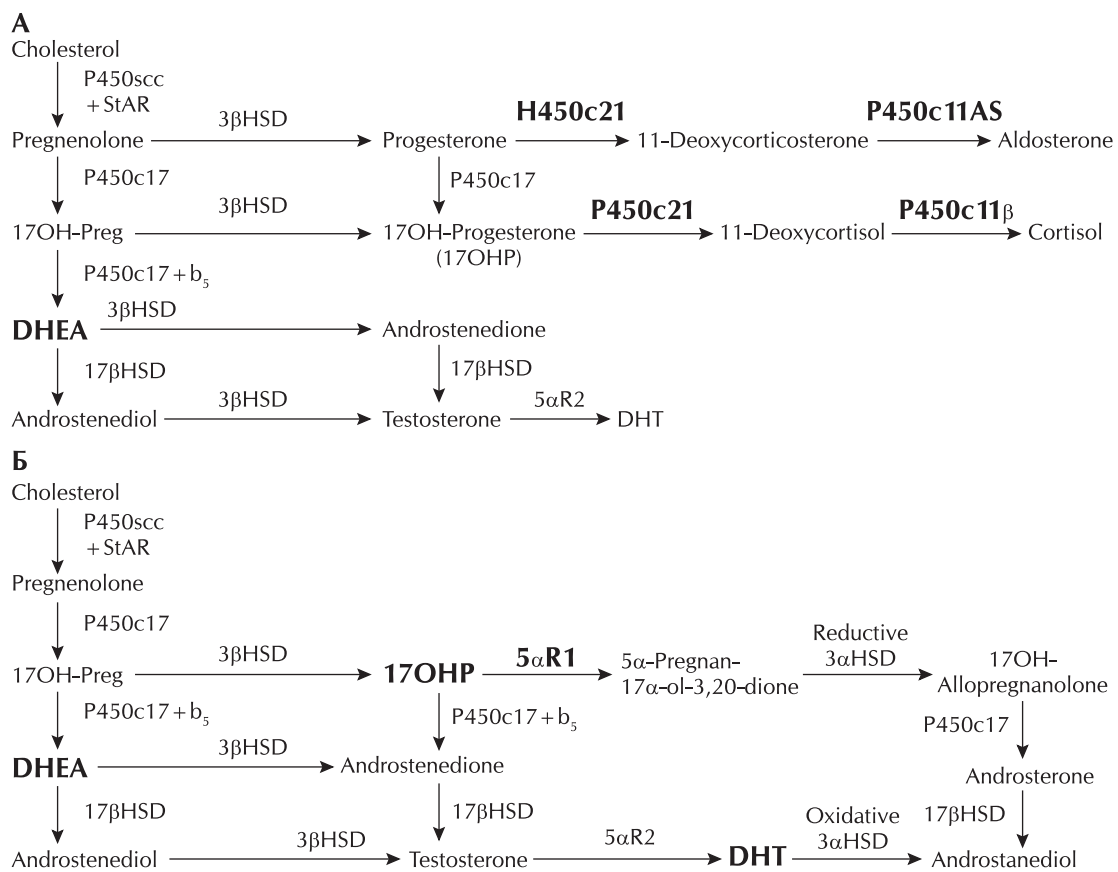


Рис. 1. А. Нормальний стероїдогенез у надниркових залозах плода

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

Б. За відсутності 21-гідроксилазної активності P450c21 три шляхи ведуть до андрогенів.

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

ва мутація (інтрон 2, IVS-13 A/C → G, -13 нуклеотиди із сайту сплайсового акцептора), що виснажують активність ферменту, складають ~ 50 % алелей класичної ВГНЗ [34–36]. Приблизно від 5 до 10 % пацієнтів із солевтратною ВГНЗ мають гіпермобільну форму синдрому Елерса–Данлоса внаслідок недостатності тенацину-Х, кодованого геном TNXB, який перекриває CYP21A2 [37]. Неконсервативне заміщення амінів в екзоні 4 (р. Ile172Asn), що зберігає ~ 1 до 2 % ферментної функції, асоціюється з простою вірилізуючою класичною ВГНЗ [38]. Точкова мутація в екзоні 7 (р. Val281Leu), яка зберігає від 20 % до 50 % функції ферменту [38], припадає на більшість алелей НКВГНЗ [31, 39, 40]. Оскільки багато компаунд гетерозиготних пацієнтів є носіями більше однієї мутації на одній або обох алелях CYP21A2, існує широкий спектр фенотипів [35].

ЗДІЙСНЕНИЙ СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД

Комітет з написання настанови замовив два систематичних огляди: один з них стосовно серцевих та метаболічних захворювань, пов'язаних із ВГНЗ [41], а другий – для того, щоб встановити, чи повинні клініцисти проводити операції на статевих органах [42].

Перший огляд [41] підбив підсумки 20 спостережних досліджень та продемонстрував невелике, але значне підвищення систолічного та діастолічного артеріального тиску, резистентності до інсуліну та товщини інтими сонних артерій у осіб з ВГНЗ порівняно з контрольною групою без ВГНЗ. Якість доказів (тобто впевненість у цих оцінках) була низькою через обсерваційний характер доказів, ризик упередження та неоднорідність. Крім того, в популяційних дослідженнях виявлено

Таблиця 1

Порівняльна частота класичних форм ВГНЗ у населення різних країн

Країна	Повні національні дані?	Обсяг вибірки	1/Частота	ППЦ, % (Доношених або цілому)	Посилання
Аргентина (Буенос Айрес)	Ні	80 436	8937	50	[2]
Австралія (Західна Австралія) ^a	Ні	550 153	14 869	N/A	[3]
Австралія (Новий Південний Уельс)	Ні	185 854	15 488	1,8	[4]
Австралія ^a	Так		18 034	N/A	[4]
Бразилія	Ні	748 350	14 967		[5]
Бразилія (штат Goias)	Ні	82 603	10 325	28,6	[6]
Бразилія (штат Minas Gerais)	Ні	159 415	19 927	2,1	[7]
Бразилія (штат Rio Grande do Sul)	Ні	108 409	13 551	1,6	[8]
Китай	Ні	30 000	6084		[9]
Хорватія	Так	532 942	14 403		[10]
Куба	Так	621 303	15 931	0,3	[11]
Чеська Республіка	Так	545 026	11 848	1,6	[12]
Франція	Так	6 012 798	15 699	2,3	[13]
Німеччина (Баварія)	Ні	1 420 102	12 457	5	[14]
Індія	Ні	55 627	6334		[15]
Японія (Саппоро)	Ні	498 147	20 756	8	[16]
Японія (Токіо)	Ні	2 105 108	21 264	25,8	[17]
Нова Зеландія	Так	1 175 988	26 727		[18]
Швеція	Так	2 737 932	14 260	25,1	[19]
Об'єднане Королівство ^a	Так		18 248	N/A	[20]
Об'єднані Арабські Емірати	Так	750 365	9030		[21]
Уругвай	Так	190 053	15 800		[22]

Дані неонатального скринінгу, за винятком тих, що визначаються як такі, що надходять з національних реєстрів.

Дані з досліджень, опублікованих у 2008 р. і пізніше. Більш ранні дослідження підсумовані van der Kamp and Wit 2004 [23] і Gidlof et al. 2014 [19].

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

^a Дані з національних реєстрів.

більш високу поширеність гіпертензії, гіперліпідемії та цукрового діабету 2 типу у дорослих з ВГНЗ, ніж у групі контролю осіб без ВГНЗ.

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

1. НЕОНАТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ

Економічна ефективність

1.1. Ми рекомендуємо, щоб усі програми скринінгу новонароджених включали скринінг на

вроджену гіперплазію надниркових залоз унаслідок дефіциту 21-гідроксилази (1[⊕⊕⊕⊕]).

Докази

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

Скринінг значно скорочує час діагностики немовлят з ВГНЗ [45–48], відповідно зменшуючи захворюваність і смертність. Ретроспективний аналіз, проведений в Чеській Республіці і Австрії висушених зразків крові новонароджених, які не були скриніровані на ВГНЗ у випадках раптової дитячої смертності, визначили три генотипово підтверджених випадки класичної ВГНЗ серед 242 зразків, що

були проскриновані [49]. На відміну від цього велике популяційне дослідження в районі Манчестера у Об'єднаному Королівстві не виявило випадків захворювання ВГНЗ серед 1198 сухих зразків крові у дітей, які померли від 5 до 6 місяців [50]. Хлопчики з солевтратною формою ВГНЗ частіше, ніж жінки, зазнають затримання або помилки в діагностиці, оскільки в них відсутня невизначеність будови геніталій. Таким чином, відносна нечисленність дітей чоловічої статі із солевтратною формою у популяції хворих може бути визнана непрямим свідченням незареєстрованих смертей від солевтратних кризів. Насправді в деяких [10, 51–53], хоча і не у всіх [50, 54] ретроспективних дослідженнях, в яких клінічно діагностується ВГНЗ, жіноча стать перевищує чоловічу, і ця перевага жінок зникає при впровадженні неонатального скринінгу [54]. Деякі дослідники повідомили про частоту смертей ~ 10 % серед немовлят із солевтратною формою ВГНЗ за відсутності скринінгу [55], але за останніми оцінками з розвинених країн вона нижча — від 0 до 4 % [56].

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

Кілька недавніх оглядів намагалися провести аналіз витрат на виявлення неонатального скринінгу на ВГНЗ. Такі оцінки зазвичай вважають, що єдиним несприятливим результатом пізнього діагнозу ВГНЗ є смерть. Традиційно передбачається, що скринінг на певну хворобу є економічно вигідним при < 50 000 доларів США за рік життя з корекцією на якість року життя [59]. Нещодавні оцінки знаходяться в широкому діапазоні від 20 000 доларів США [59] до 250 000 до 300 000 доларів США (60) з корекцією на якість року життя.

Методологія початкового скринінгу

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

Технічне зауваження: клініцисти повинні пам'ятати, що імунологічні аналізи все ще використовуються і залишаються джерелом помилково-позитивних результатів. Специфічність може

бути поліпшена шляхом органічної екстракції для видалення перехресно реагуючих речовин.

Докази

На першому етапі скринінгу на ВГНЗ використовують імуноаналіз для вимірювання 17ОНР у сухих плямах крові на одній і тій же картці фільтрувального паперу («Guthrie»), що використовуються для інших неонатальних скринінгів [46, 59, 61]. Автоматизований лантанідний флюороімуноаналіз з розділенням у часі з розширеною дисоціацією [62] майже повністю витіснив традиційний радіоімунологічний аналіз [63] та інші види аналізів.

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

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

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

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

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

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

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

Скринінг другого рівня

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

Технічне зауваження: лабораторії, що використовують рідинну хроматографію—тандемну мас-спектрометрію, повинні брати участь у відповідній програмі забезпечення якості. Крім того, клініцисти повинні усвідомлювати, що імуноло-

гічні аналізи призводять до більшої кількості хибнопозитивних результатів. Таким чином, якщо лабораторні ресурси не включають рідинну хроматографію—тандемну мас-спектрометрію, для підтвердження діагнозу перед початком лікування кортикостероїдами повинен проводитися тест на стимуляцію косинтропіном.

Докази

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

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

Однак прямий біохімічний аналіз стероїдів з використанням LC-MS/MS більш ефективний, ніж імуноаналіз при вирішенні цих проблем [78, 79]. У таких аналізах час дослідження для окремих зразків становить від 6 до 12 хвилин, що непрактичний для скринінгу великої кількості зразків, але придатний для меншої кількості, які потребують скринінгу другого рівня з використанням висушених первинних зразків крові [78, 80]. Примітно, що ~ 40 % зразків, які позитивні на першому етапі скринінгу з імунологічними аналізами, фактично мають нормальні рівні 17ОНР, виміряні шляхом LC-MS/MS, що відповідає субоптимальній специфіці антитіл. Вимірювання співвідношення стероїдів може ще більше поліпшити скринінгову специфічність LC-MS/MS. Один з підходів розглядав співвідношення, визначене як сума рівнів 17ОНР та андростендіону, розділених на рівень кортизолу [81]. Ця стратегія була використана на практиці як скринінг другого рівня в штаті Міннесота протягом 3 років (204 000 народжених)

та поліпшувала позитивну прогностичну цінність скринінгу ВГНЗ [82], однак наступні повідомлення з аналогічного центру показали, що цей підхід був гіршим за тестування другого зразка за допомогою традиційного імунологічного аналізу [67, 68]. Проте інші повідомили про значно кращі результати за використання LC-MS/MS [83, 84]. Узгодженість результатів може бути поліпшена за рахунок обов'язкової участі в національних програмах тестування [85].

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

Молекулярно-генетичний другий етап скринінгу. Мутації CYP21A2 можуть бути виявлені в ДНК, екстрагованої з тих самих висушених плям крові, які використовуються для гормонального скринінгу. Методи детекції включають в себе протоколи дот-блоттингу [87], аналізи визначення лігування² [88, 89], кількісні ПЛР³ в реальному часі [90, 91], повне секвенування [92] та міні-секвенування [93]. Оскільки > 90 % мутантних алелей несуть одну або кілька дискретних чисел мутацій, якщо не виявлено жодних мутацій, можна припустити, що особа не має патології. Якщо виявляється принаймні одна мутація, пацієнт потребує додаткового обстеження. Частка носіїв для класичної ВГНЗ у загальній популяції складає ~ 2 %; якщо ця частота не була більшою серед немовлят з позитивним першим скринінгом [90], а 1 % усіх перших скринінгів був позитивним, то за цією стратегією у 0,02 % (1/5000) всіх немовлят буде позитивним другий етап скринінгу. Оскільки фактична частота ВГНЗ складає ~ 0,006 % (~ 1/16 000), позитивна прогностична цінність цього підходу має скласти ~ 30 %. Існує дві причини, чому ми не можемо використовувати аналіз одного зразка, щоб одразу діагностувати ВГНЗ. По-перше, гетерозиготний носій відомої

мутації класичного дефіциту 21-гідроксилази може мати невизначену нову мутацію в іншому алелі. По-друге, багато алелей ВГНЗ несуть більше однієї шкідливої мутації, що робить неможливим встановлення фази (тобто, щоб визначити, чи є дві мутації на різних алелях чи на цій же алелі) без генотипування принаймні одного з батьків.

Кілька досліджень щодо генотипування зразків з програм скринінгу показали, що цей підхід є потенційно корисним доповненням до гормональних вимірювань [6, 87, 88, 90, 92, 94], але, наскільки нам відомо, відсутні масштабні дослідження щодо його ефективності як другого етапу скринінгу в реальному використанні.

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

Баланс переваг і шкоди

Комітет з написання настанови встановлює більшу цінність перевагам повного встановлення діагнозу немовлятам з класичною ВГНЗ і мінімізації наслідків неонатальних солевтратних криз, ніж додатковим витратам на спостереження за помилково-позитивними скринінгами.

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 плода 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| $\oplus\oplus\oplus\circ$).

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

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

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

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

протоколів лікування (Некласифіковане положення належної практики).

Докази

Настанови Ендокринного Товариства 2010 року щодо ВГНЗ підсумували фізіологію пренатального лікування ВГНЗ та результати досліджень, опублікованих до кінця 2009 року [1]. Пренатальна терапія з дексаметазоном спрямована на зниження вірилізації жіночих зовнішніх статевих органів та пов'язаного з нею ризиком 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 потребу в терміновому застосуванні гормональної замісної терапії, необхідності ретельного медичного спостереження або ризику загрозованої життю солевтратної кризи, якщо терапія переривається. Деякі дослідники припускають, що пренатальне лікування дексаметазоном може знизити потенційну андрогенізацію мозку плода жіночої статі, але такі ефекти складно виміряти і вони не були досліджені систематично. У наступних пунктах описуються 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 мати 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 хоріону не може проводитися до 10–12 тижнів, усі вагітності, що мають ризик ВГНЗ, повинні отримувати лікування, хоча лікування 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 роки, 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 в поєднанні з екстенсивним аналізом однонуклеотидних поліморфізмів біля 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 нині дорогого обладнання та висококваліфікованого персоналу, який знаходиться тільки в провідних дослідницьких центрах, але підхід перспективний для майбутнього.

На відміну від кортизолу та преднізолону дексаметазон не інактивується плацентарним 11 β HSD2 і легко доходить до плоду. Тому практично у всіх 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 дексаметазон вільно перетинає 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 вагітностей, яких лікували дексаметазоном, уражені плоди жіночої статі мали середньозважену різницю за шкалою Прадера –2,33 (95 % ДІ, –3,38 до –1,27). Дані, що стосуються мертвонародження, спонтанних абортів, вад розвитку плода та нейропсихологічних наслідків, були нечисленними, а дані про тривалі спостереження не повідомлялись. Окрім окремих клінічних випадків з серпня 2009 року 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 були з нормальними жіночими геніталіями, 26 мали легку вірилізацію (стадії за Прадером 1–2), а 17 – тяжку (стадії за Прадером від 3 до 5) (середня оцінка 1,7) [104]. У 10-річному французькому дослідженні

серед 112 пролікованих ембріонів жіночої статі 14 мали ВГНЗ з дефіцитом 21-гідроксилази, а три — з дефіцитом 11-гідроксилази; з цих 17 дівчат, у 12 при народженні були нормальні жіночі геніталії і 3 мали помірну вірилізацію, тоді як 2, яких було проліковано пізно, мали значний ступінь вірилізації [97]. Таким чином, пренатальне лікування дексаметазоном ефективно в зниженні вірилізації геніталій уражених плодів жіночої статі. Погані результати, як правило, пов'язані з відстроченим лікуванням чи некомплаєнтністю [105].

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

Безпека плода. Американська FDA класифікує дексаметазон як лікарську речовину категорії С, безпеку якої під час вагітності не встановлено: згідно з Американською FDA, «Дослідження тваринної репродукції продемонстрували побічні ефекти на плід, і 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 2010 року щодо ВГНЗ 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 з дослідних тварин про те, що дексаметазон може спричинити розщелину піднебіння, Національне дослідження із запобігання вродженим вадам розвитку (National Birth Defects Prevention Study) розглянуло 1769 новонароджених з розщепленою губою з/без розщелини піднебіння, що народилися у жінок, які отримували ГК протягом першого триместру, виявивши статистично підвищений ризик орофасціальних розщелин порівняно з 4143 контрольних дітей [107]. Нещодавня доповідь про випадки захворювання називає перший відомий приклад орофасціальної щілини у дівчинки з ВГНЗ після її пренатального лікування з дексаметазоном [108]. Гостра енцефалопатія була зареєстрована у двох немовлят, які отримували пренатально дексаметазон, але не ясно, чи цей стан пов'язаний з впливом пренатальних стероїдів [109]. Тератоген-

ні ефекти дексаметазону, що спостерігаються в моделях тварин, включають дисгенезію нирок, зменшення числа β -клітин підшлункової залози, порушення толерантності до глюкози та підвищений систолічний та діастолічний артеріальний тиск, що обговорювалось раніше [1]. Триває накопичення 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, знизилася 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 у всіх 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 окружності голови [113–116]. Так само новонароджені з потенційною ВГНЗ, які зазнають антенатального впливу дексаметазону, при народженні мають номінально нормальну вагу, але 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 хоріону 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 було повідомлено в дослідженнях у людей і тварин [125–127]. У гризунів дексаметазон пригнічує дозрівання нейронів гіпокампу *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 розбіжностей у інтелекті, здатності до навчання чи довгостроковій пам'яті між дітьми, які зазнавали впливу дексаметазону,

чи були без нього, але діти першої групи мали слабшу вербальну робочу пам'ять, знижену здатність схоластичного самосприйняття та підвищену тривожність соціальної самооцінки [133]; їхні батьки, навпаки, описували їх більш товариськими, ніж групи контролю [134]. В хлопчиків, яких лікували пренатально, була ослаблена чоловіча і посилена нейтральна поведінка, що передбачало непередбачувані наслідки гендерної рольової 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. Хлопці, навпаки, 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 зазнавали короткочасного впливу, — як тих, хто мав ВГНЗ, так і без цієї хвороби, але у дівчат з ВГНЗ, які зазнавали лікування протягом усієї вагітності, були за кількома оцінками більш сповільненими ментальні процеси, ніж у контролі [139]. У дуже невеликому дослідженні з Польщі повідомлялося про поліпшення нейрокогнітивних функцій у дівчат з ВГНЗ, які отримували пренатально дексаметазон, хоча дівчата без патології, які отримували дексаметазон, мали гірше 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]. Незважаючи на те що дані не є остаточними, будь-які несприятливі наслідки дексаметазону для розвитку мозку були б неприйнятними.

Довгострокові наслідки дії ГК на плід були вивчені у немовлят, чії матері отримували дексаметазон або бетаметазон, щоб сприяти 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]. Довгострокові ефекти постнатальних ГК на головний мозок людини включають зниження пам'яті та об'єму гіпокампу [145], зменшення об'єму кори мозочка [146], зниження когнітивної функції [147–149], збільшення психопатології та зменшення якості життя (QOL) [148, 150].

У майбутніх дослідженнях побічних ефектів слід враховувати два суперечливих фактори. По-перше, особи з ВГНЗ, які не були піддані 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 у 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 отримали дексаметазон для дозрівання легень, частота астми та алергійних розладів була вищою у віці від 2 до 5 років, ніж відповідно у 16 дітей групи контролю [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 індукцією адаптивних цитокінів [155].

Особи, які отримали 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 за 2010 р. зазначають,

що «пренатальна терапія продовжує вважатися експериментальною» [1]. З тих пір група у Швеції, 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 плоду 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 високе 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], проте це не входить у 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 у сироватці базового рівня 17-гідроксипрогестерону за допомогою рідинної хроматографії-тандемної мас-спектрометрії (1|⊕⊕⊕○).

3.3. У 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. У 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 і оцінює підвищені значення з рівнями в сироватці електролітів і 17ОНР. Якщо ці вимірювання є ненормальними, клініцист скеровує немовля до дитячого ендокринолога.

Другий етап скринінгу з LC-MS/MS дає змогу ефективно вимірювати панель стероїдів і дозволяє діагностувати інші форми ВГНЗ, як це було показано для дефіциту 11β-гідроксилази [164, 165]. Якщо базальні результати в сироватці або з фільтрувального паперу не достатньо інформативні, необхідно провести діагностику пацієнта за допомогою тесту стимуляції косинтропіном [166]. Чинні 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 підвищеним 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

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

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 помилково-позитивних, так і помилково-негативних результатів, коли клініцисти отримують зразки відразу після народження. У разі дефіциту 21-гідроксилази, як правило, підвищений рівень також інших стероїдів, зокрема 21-деоксикортизолу, андростендіону і тестостерону.

У осіб за раннього дитинства із симптомами ВГНЗ для скринінгу на ВГНЗ за допомогою LC-MS/MS повинні використовуватися зразки сироватки, отримані до 8-ї ранку. У жінок, які менструують, рекомендується проводити відбір проб у ранню фолікулярну фазу. На рис. 2 наведено 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 витрату солі. Наприклад, генотипування може виявити IVS2 солевтратної та простої вірільної форм [35, 178, 179]. Гетерозиготи мають трохи підвищений 17ОНР після стимуляції АКТГ, але 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. розділ 6.3).

4. ЛІКУВАННЯ КЛАСИЧНОЇ ВГНЗ

4.1. В осіб, які зростають, із класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо підтримуючу терапію гідрокортизоном (1|⊕⊕⊕○).

4.2. В осіб, які зростають, із вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо використовувати пероральну суспензію гідрокортизону та не рекомендуємо хронічне застосування глюкокортикоїдів тривалої дії (1|⊕⊕⊕○).

4.3. У новонароджених і в ранньому дитинстві ми рекомендуємо до схеми лікування застосовува-

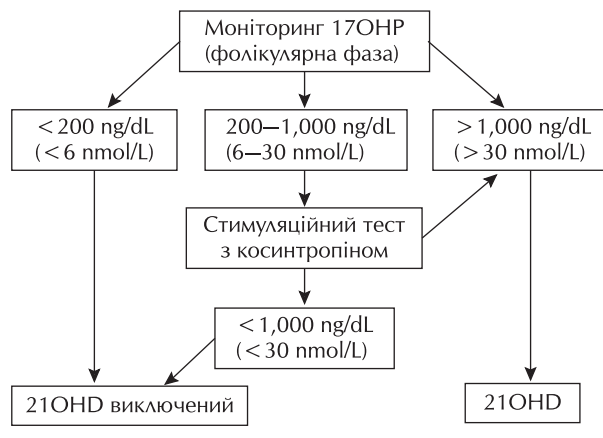


Рис. 2. Діагностика дефіциту 21-гідроксилази (21 ОНД)

Референтні стандарти для гормональної діагностики були отримані з послань [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 НКВГНЗ; отже, рівні 17ОНР слід визначати рано-вранці (до 8-ї ранку). Для менструюючих жінок вимірювання стероїдів слід проводити у фолікулярну фазу і вони можуть відрізнятися залежно від використовуваного аналізу. Особи, які мають класичну ВГНЗ, як сільвтратну, 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.

ти флудрокортизон та додавання натрію хлориду (1|⊕⊕⊕○).

4.4. У дорослих з класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо використовувати щоденно гідрокортизон та/або глюкокортикоїди тривалої дії разом із 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. В усіх 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, дозволяючи майже нормальному росту та розвитку в дитинстві. Управління класичною ВГНЗ є складним балансуванням між гіперандрогенією та гіперкортицизмом. Для 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 додаток до лікування МС та додавання хлориду натрію.

Таблиця 2
Підтримуюча терапія у зростаючих пацієнтів з ВГНЗ

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

Потреба в натрії в нормально зростаючих новонароджених становить ~ 1 ммоль/кг на добу — кількість, що міститься в жіночому молоці. Проте у пацієнтів із солевтратною формою ВГНЗ ця кількість недостатня, і рекомендоване додавання натрію хлориду [182]. В ідеалі для додавання солі слід використовувати стандартний розчин солі, приготований аптекою або стандартними таблетками натрію хлориду. Застосування хлориду натрію може бути не обов'язковим, якщо застосувати високу дозу флудрокортизону [183]; однак особливо важливо спостерігати за артеріальним тиском у немовлят, які потребують лікування високими дозами МК, внаслідок такої, що коливається, здатності 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).

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 адекватним додаванням у харчування натрію, починаючи з дитинства. Підтримування балансу натрію має важливе значення для еуволемії та для зниження вазопресину та АКТГ, що дає змогу зменшувати дози ГК і тим самим сприяти кращому зростанню [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 сильнішим, 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, які досягаються за допомогою таблеток гідрокортизону [190], пероральні суспензії гідрокортизону ципіонату були недостатніми для досягнення контролю ВГНЗ у дітей [191] через нерівномірність розподілу у рідкій формі. Хороший контроль може бути досягнутий шляхом перорального введення подрібнених, зважених

таблеток гідрокортизону, змішаних з невеликим об'ємом рідини, за необхідності безпосередньо перед уведенням. Рецептурні аптеки повинні бути обрані для надійності при приготуванні дуже малих доз або спеціальних лікарських препаратів, оскільки були повідомлення про точність змінної дози в складених препаратах [192–194].

Ці дози і схеми вказані як приклади і не повинні розглядатися як обмежувальні у виборі для кожного конкретного пацієнта.

Недостатньо даних, щоб рекомендувати дробовий 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 відхилень (SDS), що призводить до зниження стандартного відхилення зросту (SDS) [196–199].

У табл. 2 наводяться пропоновані рекомендації щодо дозування. Відбуваються відмінності в абсорбції гідрокортизону та періоді його напіврозпаду, що може впливати на потребу в його дозуванні [200]. Хоча лікування преднізолоном і дексаметазоном ефективно для пригнічення надниркових андрогенів у дітей з ВГНЗ, ці більш потужні лікарські засоби частіше, ніж гідрокортизон, перешкоджають зростанню тіла, і їх не можна рутинно 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, призначеного 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 у молодших пацієнтів, важливо в період статевого дозрівання лікувати найменшою ефективною дозою для досягнення цілей лікування.

При завершенні зростання або при наближенні його завершення можуть призначатись ГК тривалої дії (табл. 3), хоча переважним для лікування залишається гідрокортизон. Немає рандомізованих контрольованих досліджень, що передбачають тривале спостереження за дорослими, які отримують різні режими лікування класичної ВГНЗ, і практика коливається [202, 203].

Оптимальна доза заміщення флудрокортизону у дорослих (як у немовлят і дітей) достатньо не

Таблиця 3

Підтримуюча терапія, запропонована для пацієнтів із завершеним ростом

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

* Суспензія або еліксир можуть дозволити поліпшити титрування дози для цих препаратів.

вивчена. Потреба в МК зменшується з віком, оскільки сироватковий альдостерон високий, а мРНК ниркового рецептора МК низька при народженні [204], також у більшості раціонів вміст солі високий. Більшість негіпертензивних дорослих з класичною ВГНЗ зазнають позитивного ефекту від тривалого лікування флудрокортизоном. Вимога щодо заміни МК повинна бути переглянута 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 контрацептиви, однак, не можуть замінити лікування ГК і МК за класичної ВГНЗ, хоча деякі жінки з НКВГНЗ з клінічними проявами можуть віддавати перевагу такому лікуванню. Спіронолактон є відносно протипоказаним як антагоніст андрогенів при солевтратній формі ВГНЗ, оскільки він 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 більше значення зменшенню негативного впливу на зростаючих дітей, ніж на зручність.

Стресове дозування

4.7. Усім пацієнтам з вродженою гіперплазією надниркових залоз, які потребують терапії глюкокортикоїдами, у таких ситуаціях, як хвороби з гарячою (> 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 при собі 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 та 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 (малодіт 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 лихоманкою, 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 із 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 опитуваннях 122 дорослих з класичною ВГНЗ, найбільш поширеними причинами розвитку надниркової кризи були респіраторні та шлунково-кишкові інфекції

Таблиця 4
Пропоновані стресові дози ГК в лікуванні адреналової кризи

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

Надалі внутрішньовенний гідрокортизон може вводиться у дозі, яка складає ¼ початкової парентеральної дози гідрокортизону (вище), даної кожні 6 год.

[210]. У популяційному проспективному дослідженні 102 баварських дітей з класичною ВГНЗ 27,5 % з них зазнавали надниркової кризи або гіпоглікемії, головним чином протягом перших 4 років життя, в першу чергу ті, у кого була солетратна 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 повернутись до підтримуючих доз гідрокортизону після стабілізації і уникнути 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 надниркової кризи. Парентеральне введення ГК не завжди проводиться персоналом екстреної служби; ми рекомендуємо, щоб пацієнти були забезпечені флаконами гідрокортизону для ін'єкцій і були навчені 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'єкційні 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 рекомен-

дуємо 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 фізикальних 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 повністю пригнічували ендогенну секрецію надниркових стероїдів дорослим із вродженою гіперплазією надниркових залоз для запобігання несприятливого впливу на лікування (1|⊕⊕○○).

Докази

Проводити регулювання 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 ніж половина 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 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 зростання, ознаки вірилізації й прогресування кісткового

дозрівання, що відбуваються внаслідок тривалого недостатнього лікування. Навпаки, зниження швидкості зростання, прискорене збільшення маси тіла і високий кров'яний тиск відбуваються внаслідок тривалого надмірного лікування. Лабораторні дані повинні вказувати на необхідність коригування дози до того, як відбудуться зміни у рості, кістковому віці та фізичних ознаках. Кістковий вік є запізнлим показником попереднього неадекватного пригнічення надниркових залоз і тому його слід застосовувати розсудливо. 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, обґрунтоване тестування на вторинний центральний/ГнРГ-залежний передчасний статевий розвиток.

Сироваткові 17ОНР і андростендіон є традиційними показниками адекватності ГК при ВГНЗ. Недавно було 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 не корисне у пацієнтів з ВГНЗ. Пацієнти з ВГНЗ 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 забору зразків крові, і 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 це має бути зроблено, але, на думку експертів, кожних 1–2 роки у безсимптомних чоловіків або частіше у пацієнтів з симптомами хвороби. Опти-

мізація 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 переносом уваги на репродуктивну функцію і хронічні ускладнення більше, ніж на дозрівання скелета. Не встановлено ні оптимальних біомаркерів, ані цільових показників, і клініцисти повинні коригувати дози ГК перш за все з використанням клінічних показників. Для жінок андростендіон і тестостерон є хорошими параметрами контролю захворювання [202], та слід розглядати додаткові тести в контексті порушень менструального циклу і 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 вагітніти, часто вимагаючи дози преднізолону перед сном [225]. Дозу флудрокортизону та/або додавання солі слід титрувати по артеріальному тиску, 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 погану функцію клітин Лейдига [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 строго зі ступенем контролю [229]. Таблиця 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 із некласичною вродженою гіперплазією надниркових залоз із невідповідно раннім початком та швидким прогресуванням пубархе або кісткового віку та у підлітків, які мають явні ознаки вірилізації, ми пропонуємо призначати терапію глюкокортикоїдами (2|⊕⊕○○).

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

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

Таблиця 5
Корисність 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 норми
	Андростендіон	Переважаю надниркового походження	Мета – норма або близько норми
	Глобулі, 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 гонадотропнів і андростендіону
	Гонадотропіни	Стан гонадної осі	Низькі 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

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

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

5.5. Для більшості дорослих чоловіків із неklasичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми пропонуємо лікарям головним чином не призначати щоденну глюкокортикоїдну терапію (2|⊕⊕⊕⊕).

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

5.6. Пацієнтам із неklasичною 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 з 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 для лікування гірсутизму в жінок з 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 з НКВГНЗ, яка не отримувала лікування ГК, стала вагітною, то її не потрібно лікувати під час вагітності. Два ретроспективних дослідження вагітностей серед жінок з 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] випадках. Обидва дослідження повідомили про підвищену

¹ Testicular adrenal rest tumours (TARTs) – це доброякісні АКГГ-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.

частоту викиднів у ~ 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 першої групи 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 не виправданий. Відсутні докази клінічно значущого 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 мутациями *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. Дівчаткам-підліткам із вродженою гіперплазією надниркових залоз ми пропонуємо визначити гінекологічний анамнез та проводити обстеження, щоб забезпечити функціональну жіночу анатомію без вагінального стенозу або порушень менструальної функції (2|⊕⊕○○).

Докази

Кілька оглядів, але не контрольованих досліджень, описують, як перевести пацієнтів з ВГНЗ з

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 седациєю 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 ~ 90 % випадків нормальної вагітності, жінки з класичною ВГНЗ мають низьку фертильність (0,25 народжених живими на одну жінку проти 1,8 у загальній популяції) [225]. При НКВГНЗ 72 % вагітностей завершуються народженням живої дитини [236].

Поступовий перехід підлітків до допомоги для дорослих ідеально дозволить 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 серед дорослих з 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. розділ 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 із 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 уперше захворілого хворого буде мати

ВГНЗ і 50 % ймовірність того, що кожен буде асимптомним носієм. На основі класичної частоти ВГНЗ, що складає від 1 : 10 000 до 1 : 20 000 [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 вірогідність 1 : 120 мати дитину з класичною ВГНЗ. Для НКВГНЗ майже 70 % діагностованих хворих є складними гетерозиготами, що несуть один алель, 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 алель класичної ВГНЗ. Теоретично, і без генотипування, батько чи мати з НКВГНЗ має ризик ~1 : 250 мати дитину з класичною ВГНЗ $[(0,7 \times 0,5) \times (0,02 \times 0,5) = 0,4\%]$. 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 з ВГНЗ і НКВГНЗ [247]. Щоб уточнити ризик, до планування вагітності рекомендується проводити генотипування СYP21A2.

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

Поширеність TART у хлопчиків з класичною ВГНЗ віком від 2 до 18 років коливається від 21 до 28 % (227, 251); існує мало досліджень, що описують TART у чоловіків з НКВГНЗ. Поширеність TART 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. розділ 6.13) [252]. Наявність TART є предиктором безпліддя [226, 248, 253]. Поширеність цих пухлин коливається в межах від 0 до 94 %, залежно від досліджуваної популяції [254, 255]. TART зазвичай невеликі і двосторонні, не пальпуються, але легко виявляються при УЗД [227, 251]. TART не мають злоскісних ознак, але можуть призвести до обструктивної азооспермії та безпліддя [248]. Коли пухлини не реагують на інтенсивну терапію ГК, 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 зазначили зниження сексуальної активності серед чоловіків з ВГНЗ [247].

Кілька досліджень показали, що з різних причин лише меншість жінок з 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 сприяти безпліддю і повинні бути усунуті. Пухлини яєчників з адреналової тканини виявляються зрідка, порівняно з TART [258]. Фертильність у контексті НКВГНЗ обговорюється в розділі 5. Індукція овуляції та екстракорпоральне запліднення, а також інші допоміжні репродуктивні технології можуть бути розглянуті для жінок, у яких ці заходи виявляються недостатніми.

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

6.5. Ми рекомендуємо жінкам з неklasичною вродженою гіперплазією надниркових залоз, які неплідні або мають анамнез попереднього викидня, лікування глюкокортикоїдом, який не проходить через 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 стають вагітними, 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 проходять через 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 і, 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 з ВГНЗ дексаметазон або інші стероїди, які не інактивуються плацентарною 11β -HSD2. Відсутні дані і немає загальноприйнятих рекомендацій 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 з класичною ВГНЗ. Дози ГК та/або флудрокортизону можуть бути збільшені при виникненні таких ознак і симптомів. У цих випадках часто корисним є збільшення дозування ГК на 20–40 %, починаючи з 24-го тижня [215]. Під час пологів слід вводити стресові дози ГК, але 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 з ВГНЗ лікування повинно бути індивідуалізовано. Кесарів розтин є найпоширенішим методом пологів унаслідок високої поширеності попередньої вагінальної хірургії і диспропорції розмірів таза і голівки плода, хоча вагінальні пологи були зареєстровані у 16–42 % жінок, майже всі з яких мали фенотип без втрати солі [225, 257]. Складно зробити остаточні висновки щодо необхідності терапії ГК у жінок з НКВГНЗ, ґрунтуючись на обмежених даних [234–236]; однак лікування може принести користь жінкам з НКВГНЗ із безпліддям або з анамнезом викидня. Подібні принципи ведення вагітності застосовуються до жінок з НКВГНЗ, які потребують лікування ГК під час вагітності.

Нагляд 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 під-

тримки індексу маси тіла в межах нормального діапазону, щоб уникнути метаболічного синдрому та супутніх наслідків (2|⊕○○○).

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|⊕○○○).

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

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

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

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|⊕⊕○○).

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 17 ОГП або андрогенів [261–263]. Стандарт догляду за хорошим станом кісток включає прийом відповідно до віку вітаміну D і кальцію разом з фізичними вправами.

На відміну від цього ретроспективне дослідження 62 дорослих жінок з 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 з ВГНЗ повідомляли про високу 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 et al. [266] показали

негативну кореляцію між сукупною дозою ГК і МЩК. Ці дані підкреслюють необхідність уникнення надмірного впливу ГК.

Надниркові маси¹ уражають від 1 до 4 % нормальних чоловіків і жінок [267], а їх поширеність збільшується з віком [268]. Одне дослідження з використанням комп'ютерної томографії у дорослих з ВГНЗ повідомляло про високу поширеність доброякісних пухлин надниркових залоз, особливо серед тих, хто отримував неадекватну терапію ГК [269]. Карциноми надниркових залоз зрідка зустрічаються у осіб з ВГНЗ [270], повідомляється лише про один випадок у дитини [271]. Масивні мієлоліпоми надниркових залоз розвинулися у кількох дорослих з ВГНЗ з 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 надлишкову 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 з 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 була відмічена статистично значуща різниця в глікемії натще, рівні інсуліну, показниках глюкози або інсуліну через 2 години після навантаження глюкозою або ліпідах сироватки. Дані про серцеві події були рідкісними, 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. Серед досліджень, включених до систематичного огляду [41], відзначався ризик упередження від помірного до високого. Зважаючи на збільшення маси жиру в організмі і потенціал серцевих і метаболічних наслідків, ми пропонуємо рано починати консультування щодо способу життя з метою запобігання цим тенденціям.

Жінки з ВГНЗ часто мають надлишкову масу тіла [202, 203, 260], але пацієнти з ВГНЗ віком

після 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, що дещо вища, ніж у загальній популяції, яка передбачається у 7–10 %, але коливається від 1 до 25 % [276].

7. ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АНАТОМІЇ ШЛЯХОМ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ В ОСІБ ІЗ ВРОДЖЕНОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

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

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

7.2. У пацієнок жіночої статі зі значною вірилізацією (рис. 3) ми радимо обговорити раннє хірургічне лікування для корекції урогенітального синуса (Некласифіковане положення належної практики) (рис. 4).

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

Докази

Відсутні рандомізовані контрольовані дослідження щодо найкращого віку або кращих методів відновлення функціональної жіночої анатомії з відокремленою уретрою й отвором піхви в осіб із ВГНЗ. Оpubлікована література на сьогодні спирається на оцінки в пізньому підлітковому або дорослому віці, часто 20 і більше років після початкової операції. Протягом цього часу розвинулися методи відділення урогенітального

¹ Надниркові маси, пухлини надниркових залоз, adrenal masses — аномальне розростання тканини, що розвивається в надниркових залозах.

Вірилізація нормальних жіночих геніталій при ВГНЗ

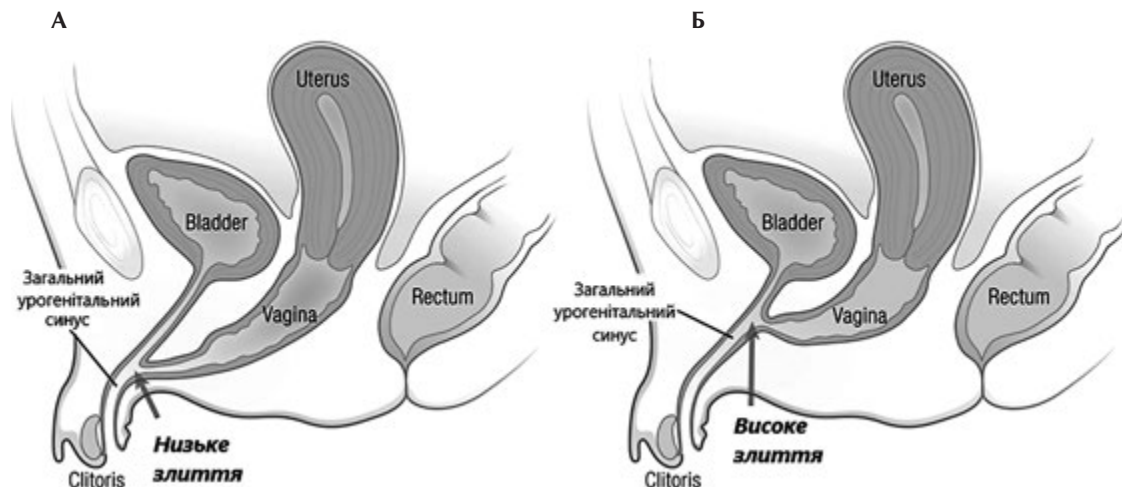


Рис. 3. Анатомія нижньої урогенітальної ділянки за помірної і тяжкої ВГНЗ (А, Б)

Відзначається низьке злиття в (А), де піхва й уретра сходяться поблизу шкіри, на відміну від (Б), де злиття піхви й уретри наближене до шийки сечового міхура [Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(11):4043–4088. doi:10.1210/jc.2018-01865. J Clin Endocrinol Metab / Copyright © 2018 Endocrine Society].

синуса, що призводять до відкриття піхви до промежини, інтроїтопластики та лікування кліторомегалії.

Виходячи з наявних результатів, ми припускаємо, що для пацієнтів з низьким урогенітальним злиттям піхви й уретри (рис. 3) досвідчені хірурги виконують повне хірургічне відновлення у ранньому віці (відокремлення урогенітального синуса, з приведенням піхового отвору в промежину, інтроїтопластика і, якщо обрано, клітопластика) [277–281]. Для осіб з високим злиттям (див. рис. 3) час операції менш визначений, хоча ретроспективні дослідження повідомляють, що рання хірургія має позитивний довгостроковий успіх щодо статевої функції порівняно з нормальним контролем [277–281]. Недоведена хірургічна перевага відкладеної реконструкції полягає в тому, що можуть бути зменшені ризик вагінального стенозу і необхідність подальшої вагінальної дилатації. Якщо клініцисти розглядають кліторомегалію для лікування немовлят із серйозною вірилізацією, то переваги ранньої повної реконструкції полягають у можливості використання надлишкової загальної тканини урогенітального синуса для реконструкції передньої стінки піхви [282]. Слід уникати розширення стенозу піхви до початку менархе.

У пацієнтки із ВГНЗ та значною вірилізацією, якій не було виконано хірургічного лікування, існує постійна потреба в спостереженні за можливими інфекціями сечовивідних шляхів і обструкції менструального стоку в період статевого дозрівання, оскільки піхва відкривається в загальний урогенітальний синус.

У деяких хворих із ВГНЗ, каріотипом 46, XX і повною вірилізацією (Prader 5/нормально сфор-

мований «пеніс» із сечовипускальним каналом у голівці) існує спірне питання щодо оптимального визначення статі (див. розділ 9 про психічне здоров'я). Хірургічна фемінізація з жіночою гендерною ідентичністю є надто складною внаслідок екстремальної вірилізації. Майбутня фертильність можлива як у жінки. Якщо ж пацієнтка виховується в чоловічій статі з немовляти або раннього дитинства, для запобігання гендерно-невідповідному розвитку тіла можуть знадобитися операція з видалення матки та яєчників до пубертатного періоду або препарати для пригнічення гормонів у пубертаті. Плюси й мінуси жіночого або чоловічого гендерного визначення та впливу на фертильність повинні бути обговорені відкрито і вичерпно. Постійне медичне лікування ГК та МК все одно буде необхідним, і додатковий тестостерон може знадобитися для підтримки чоловічих вторинних статевих ознак. Кінцевий зріст для пацієнтів-чоловіків був би коротшим порівняно із середнім зростом батька.

Ускладнення після урогенітальної реконструкції в осіб із ВГНЗ можуть включати вагінальний стеноз, рубці статевих губ або входу в піхву, втрату статевої функції, уретраль-вагінальні фістули, нетримання сечі [283]. Одне ретроспективне дослідження підтвердило відносно зниження чутливості клітора після його хірургії, але в інших дослідженнях не було зафіксовано жодного порушення статевої функції порівняно з віковими контролями [280, 284–286]. Збільшений клітор, що спостерігається у новонародженого, може зменшуватися з часом на стандартному медикаментозному лікуванні. Немає даних щодо довгострокових результатів для осіб, яким не проводили операції для відокремлення

Часткова мобілізація урогенітального синуса із виділенням уретри і вагіни

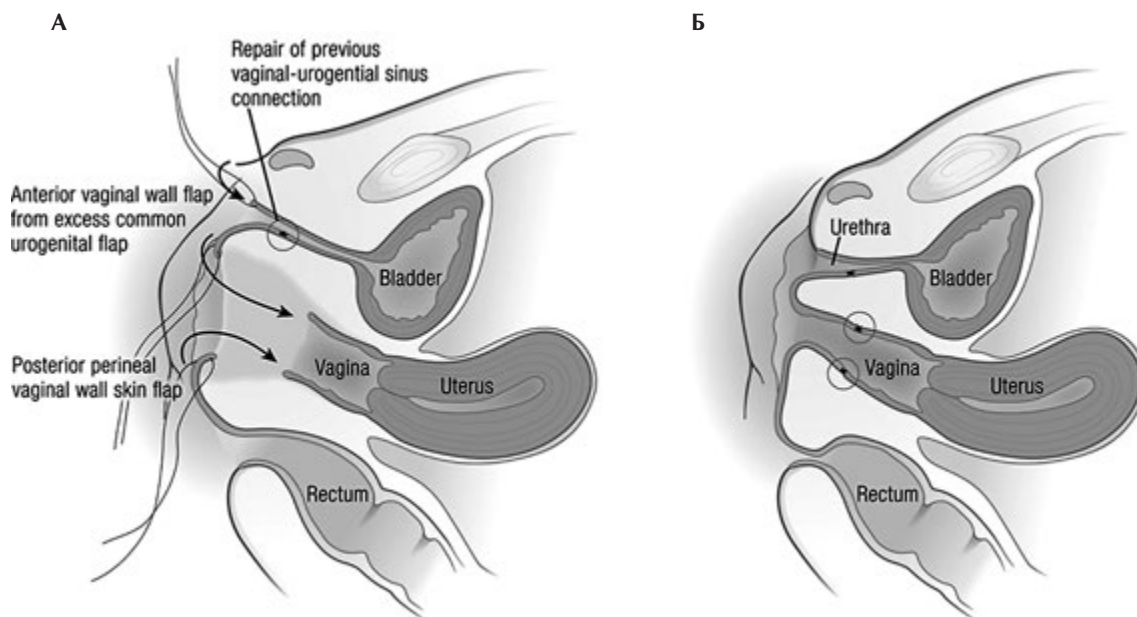


Рис. 4. Часткова урогенітальна мобілізація з виділенням уретри та піхви (А, Б)

Схема часткової мобілізації урогенітального синуса, коли відновлюється нормальна жіноча анатомія. Відзначається виокремлення в (А) піхви й уретри з препаруванням надлишкового загального урогенітального синуса для формування передньої стінки піхви шляхом анастомозу до нормальної передньої стінки піхви (Б) і препарування заднього клаптя шкіри промежини (А) для формування задньої стінки піхви (Б) [Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(11):4043-4088. doi:10.1210/jc.2018-01865. J Clin Endocrinol Metab / Copyright © 2018 Endocrine Society].

урогенітального синуса і виведення піхви до промежини, або тих, кому не проводили зменшення клітора. Огляд хірургічної практики США [287, 288] і міжнародної [279] також свідчить про перевагу ранньої хірургії для ВГНЗ. Клініцисти повинні обмінюватися з батьками всією доступною інформацією про терміни, ризики, переваги та ускладнення хірургічного втручання і радити їм, що можливі відстрочка або відмова від операції. Важливо також обговорити як з батьками на момент встановлення діагнозу, так і з пацієнтами в період дозрівання, що відомо про довгостроковий прогноз сексуальної та репродуктивної функції. На сьогодні не існує об'єктивних доказів того, що найкраще зберігає загальну QOL або сексуальну функцію — рання або пізня хірургія чи її відсутність.

Нещодавні когортні дослідження показали відсутність змін нейрокогнітивних результатів у дітей, які пройшли одноразове застосування анестезії у віці до 36 місяців [289]. Проте дані, отримані на тваринах, і ретроспективні дослідження на людях викликали занепокоєння, що тривала або повторна загальна анестезія може погіршити розвиток мозку в ранньому віці, особливо погіршуючи довгострокові мовні здібності та пізнання [290].

Баланс переваг і шкоди

Передбачувана цінність пошуку ранніх хірургічних втручань для жінок з ВГНЗ та вірилізацією полягає у відновленні жіночої анатомії, запобіган-

ні інфікуванню сечовивідних шляхів і гідрометркольпосу, зниженні тривожності батьків дитини з вродженою аномалією, уникненні стигматизації дівчини з маскулінізованими статевими органами, а також психологічної травми від генітальної хірургії в дитячому і юнацькому віці [291, 292]. Передбачувана користь від пізньої хірургії полягає в самостійності рішення пацієнта щодо операції з кращим розумінням своїх власних уподобань (спільний процес прийняття рішень, на відміну від вибору батьків) щодо гендерної ідентичності, ризиків, переваг, альтернатив і ускладнень.

Генітальна реконструктивна хірургія вимагає рівня хірургічного досвіду, а також ендокринної, анестезіологічної, сестринської та психосоціальної підтримки, які можна знайти тільки в центрах, що регулярно виконують таку процедуру. Хірургічна експертиза була визначена однією групою, що виконала принаймні 10 генітопластик у попередніх 8 років [293].

7.4. У пацієток жіночої статі із вродженою гіперплазією надниркових залоз, для яких обрано хірургію, ми пропонуємо виконувати вагінопластику, використовуючи урогенітальну мобілізацію і, якщо обрано, нейроваскулярнощадну кліторопластику при значній кліторомегалії (2⊕○○○).

Докази

Загальна урогенітальна мобілізація [294] стала значним прогресом у хірургічному лікуванні ВГНЗ.

Ця методика трансформувалась у сучасну методику часткової урогенітальної мобілізації, яка на відміну від попередньої не потребує кругового (на 360°) висічення тканин при фіксації уретри під лобковою кісткою, що сприяє збереженню іннервації сфінктерної мускулатури, необхідної для утримання сечі [279, 282, 295, 296]. Залишаються післяопераційними проблемами нетримання сечі та вагінальний стеноз, які вимагають дилатації або повторної операції [297–300]. Довгострокові спостережні дослідження тепер підтверджують, що нетримання сечі є рідкісним, але невелика кількість пацієнтів після статевого дозрівання потребують додаткової вагінальної хірургії [277, 282, 301–304]. Нейроваскулярнощадна кліторопластика [305] є необов'язковою процедурою і її слід пояснити як таку.

Баланс переваг і шкоди

Комітет з написання настанови поділяє заявлені переваги більшості пацієнтів і клініцистів та надає великого значення результатам ранньої повної реконструкції, що виконується хірургами з досвідом урогенітальної мобілізації, зменшенню необхідності комплексу повторних процедур у підлітковому або дорослому віці, а також підтримці нормальної чутливості промежини й клітора. Крім того, експертна думка зазначає, що для пацієнтів із ВГНЗ і каріотипом 46,XX, що живуть як жінки, потенційна фертильність повинна бути максимально збережена. У тих, які живуть як чоловіки, можливі варіанти збереження тканин яєчників, це повинно обговорюватися з батьками (і якщо практично, з пацієнтами) перед оварієктомією.

8. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТЕРАПІЯ ТА МАЙБУТНІ НАПРЯМИ

Загальні міркування та незрозумілі клінічні потреби

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

Докази

Як зазначено у викладених вище розділах, незважаючи на терапію ГК та флудрокортизону ацетатом, що зберігає життя, багато дітей і дорослих із ВГНЗ зазвичай потерпають від несприятливих наслідків [202, 203]. Таким чином, подальше вивчення альтернативних підходів лікування має враховувати ростові, метаболічні, репродуктивні та нейропсихіатричні кінцеві точки.

Методи поліпшення доставки ГК

Ми виступаємо за розробку нових підходів до лікування, які мінімізують добову дозу ГК, з метою

досягнення фізіологічної заміни кортизолу та запобігання надмірній секреції андрогенів. Нормальна секреція надниркових залоз має циркадний ритм [306, 307]. Програмована інфузія гідрокортизону, що постачався з урахуванням циркадного ритму погано контрольованим хворим із ВГНЗ, призвела до майже нормального АКГГ і 17ОНР [308, 309].

У дослідженні фази 2 у восьми дорослих з класичною ВГНЗ і множинними супутніми захворюваннями спостерігалось значне зниження надниркових андрогенів і значне поліпшення параметрів QOL і втомі після 6 місяців підшкірної інфузії гідрокортизону, спрямованої на імітацію фізіологічної секреції кортизолу [310]. Незважаючи на концептуальну привабливість, парентеральні препарати гемісукцинату гідрокортизону не призначені і не схвалені для підшкірного введення; відбуваються реакції в місці інфузії, і управління насосом є складним. Тим не менш такий підхід може мати значення для мотивованих пацієнтів, особливо тих, хто має швидкий метаболізм гідрокортизону.

Вживання 1 раз на добу гідрокортизону з модифікованим вивільненням у дорослих з класичною ВГНЗ дало змогу досягти концентрації кортизолу в сироватці, характерної для класичного добового ритму; однак 17ОНР і андростендіон у сироватці зросли до більш високих рівнів наприкінці дня, ніж при звичайному 3-разовому введенні гідрокортизону [311]. Новішу версію цього препарату (мультичастинні капсули) вивчали у фазі 2 відкритого дослідження у 16 дорослих з класичною ВГНЗ [312]. Порівняно з різними формами загальноприйнятої терапії до вступу цей підхід дав змогу знизити значення 17ОНР і андростендіону протягом дня, незважаючи на зменшення еквівалентної дози гідрокортизону ((28 ± 11,8) проти (25,9 ± 7,1) мг/д). Проводиться фаза 3 відкритого рандомізованого дослідження з паралельними гілками, щоб визначити, чи поліпшує цей підхід короткострокові клінічні результати (NCT 02716818).

На сьогодні найменша доза гідрокортизону в таблетках становить 5 мг у таблетці, що є надмірною для немовлят і маленьких дітей. Наявність педіатричних рецептур усуне побоювання з приводу неправильного приготування гідрокортизону з таблеток [192–194]. В іншому клінічному дослідженні вивчено корисність дуже низькодозових гранул гідрокортизону для лікування немовлят із ВГНЗ [313].

Антагоністи андрогенів/естрогенів та інгібітори синтезу

Альтернативний підхід до оптимізації впливу ГК полягає у поєднанні наближеної до фізіологічної замісної дози ГК з іншою терапією, яка безпосередньо пригнічує продукцію і/або дію андрогенів та естрогенів, і ми вважаємо, що такі підходи заслуговують на подальше вивчення. Першим прикладом

такого підходу був режим з чотирма препаратами, що поєднував антагоніст андрогенів флутамід та інгібітор ароматази тестостактон зі зниженою дозою гідрокортизону (8 мг/м² на добу) і флудрокортизоном. Порівняно з традиційним лікуванням гідрокортизоном і флудрокортизоном у перехресному дослідженні 12 дітей ця схема знижувала швидкість росту, прибавки маси тіла і дозрівання кісток [314]. У 2-річному рандомізованому паралельному дослідженні 28 дітей пацієнти, які отримували експериментальну схему з чотирма препаратами, мали нормальний зріст і дозрівання кісток, незважаючи на підвищені надниркові стероїди [315].

Усі шляхи стероїдогенезу андрогенів і естрогенів вимагають ферменту 17-гідроксилази/17,20-ліази (P450c17, CYP17A1) (рис. 1). Абіратерону ацетат є перорально активним пропрепаратом абіратерону, потужним інгібітором P450c17 [316], призначеним для лікування кастраційно-резистентного раку простати [317, 318]. Відкрите дослідження фази 1 абіратерону ацетату в кількох дозах включало шість дорослих жінок з класичною ВГНЗ і високими концентраціями андростендіону в сироватці (> 345 нг/дл або > 12 нмоль/л) [319]. Абіратерону ацетат у дозі 250 мг/д нормалізував рівень андростендіону на 7-й день у всіх учасників. Оскільки абіратерону ацетат також пригнічує утворення стероїдів гонадами, це дослідження було обмежене дорослими жінками, які приймали пероральні контрацептиви. Отже, застосування абіратерону ацетату при ВГНЗ може бути обмежене для дітей препубертатного віку та дорослих, які приймають замісну терапію для гонад. Триває фаза 1/2 випробування абіратерону ацетату в препубертатних дітей із ВГНЗ (NCT 02574910). Ці нові підходи лікування полягають у нормалізації росту і розвитку у дітей із ВГНЗ шляхом зниження впливу ГК.

Гормон росту і препарати, що сприяють росту

У поєднанні з попередньою версією цих настанов [186] було підготовлено систематичний огляд та метааналіз зросту дорослих осіб з класичною ВГНЗ, яку діагностовано до 5-річного віку. З 1016 опублікованих звітів лише 35 відповідали критеріям прийнятності для включення до аналізу. Всі вони були обсерваційними дослідженнями з методологічними обмеженнями і дуже низькоякісними свідченнями. Знову ж таки, більшість пацієнтів були діагностовані до ери неонатального скринінгу, менше половини повідомили про середній вік діагностики до 1 року, і більшість з них не надали деталей щодо доз ГК. Об'єднані дані свідчать про скоригований дорослий зріст на рівні -1.05 SDS. Аналіз підгруп виявив, що додавання до лікування МК було пов'язано з вищим кінцевим зростом.

Особи із НКВГНЗ також можуть мати скомпromетований дорослий зріст, але дефіцит зросту менш суттєвий, ніж за класичної ВГНЗ. Однак існують обмежені докази того, що ініціювання лікування ГК

до початку пубертату може поліпшити зріст дорослої людини [320, 321]. Нерандомізоване дослідження протягом 1–2 років дітей із ВГНЗ показало поліпшену швидкість росту і z-score зросту для кісткового віку на тлі прийому одного лише гормону на росту (n = 12) або у поєднанні його з агоністом ГнРГ (n = 8; P < 0,0001) [322]. У 14 пацієнтів, які отримували протягом ~ 4 років гормон росту і ГнРГ разом із загальноприйнятною терапією, відзначено поліпшення дорослого зросту (+1,1 SDS) [323] порівняно з історичними контролями із ВГНЗ, які отримували тільки загальноприйнятну терапію (SDS -0,4 проти -1,4; p = 0,01). Лікування аналогами ГнРГ збільшує дорослий зріст дітей із ВГНЗ, у яких розвивається центральний передчасний статевий розвиток [324]. Жодне рандомізоване дослідження не вивчало вплив монотерапії агоністом ГнРГ або інгібіторами ароматази на дорослий зріст дітей із ВГНЗ і вчасним пубертатом.

Таким чином, особи із ВГНЗ можуть досягти нормального дорослого зросту завдяки розумному використанню стандартної терапії ГК та МК, а препарати, що сприяють зросту, слід розглядати тільки для хворих, у яких зріст наявний або очікуваний значно менше, ніж у однолітків, що визначається як щонайменше -2,25 SDS. Ми виступаємо за подальші проспективні, рандомізовані та добре контрольовані дослідження, щоб визначити, чи збільшують дорослий зріст в осіб із ВГНЗ препарати, які сприяють росту.

Адреналектомія

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

Докази

Двостороння адреналектомія зменшує ризик вірилізації у жінок і дає змогу знизити дози ГК. Заперечення щодо адреналектомії ґрунтуються на хірургічному ризику, можливому підвищенні ризику виникнення надниркової кризи внаслідок втрати залишкової функції надниркових залоз і можливої втрати гормонів, які можуть мати сприятливий вплив.

Серед 18 осіб із ВГНЗ, які перенесли двосторонню адреналектомію, п'ятеро мали одну або більше надниркових криз, а в двох з молодших пацієнтів спостерігалася тяжка гіпоглікемія з хворобою протягом ~5 років спостереження [330]. Усі пацієнти відзначали суб'єктивні переваги після операції, зокрема втрату маси тіла, зменшену потребу в частому моніторингу, а також менші ознаки й симптоми надлишку андрогену. У 8 пацієнтів (44 %) після операції при зниженні дози гідрокортизону були підвищені прекурсори стероїдів, імовірно, від надниркових залишків, що вимагало збільшення доз гідрокортизону. Однак дози ГК були нижчими після адреналектомії, ніж раніше.

П'ятьом дорослим пацієнтам із солевтратною формою ВГНЗ було проведено двосторонню адреналектомію із середнім періодом спостереження 4,2 року [331]. Дві хворі з безпліддям перенесли адреналектомію і завагітніли протягом 2 років. Трьом пацієнтам було проведено адреналектомію на тлі несупресованої гіперандрогенії та погіршення ожиріння. У всіх трьох пацієнтів відбулось зниження маси тіла, однак у всіх під час спостереження зазначали пігментацію і надниркові кризи. Адреналектомія може не повністю усувати гіперандрогенію через потенційний розвиток пухлин з адреналової тканини в яєчках [330], яєчниках [332] або заочеревинно [333]. З цих причин початковий ентузіазм від короткострокового успіху був стриманий довгостроковими ускладненнями. Зважаючи на високий ризик значної захворюваності та смертності після операції, особи з попереднім анамнезом медичної некомплаєнтності є поганими кандидатами вибору для адреналектомії.

Баланс переваг і шкоди

Метою подальших досліджень з експериментальної терапії у дорослих є поліпшення QOL завдяки підтриманню майже фізіологічного гормонального балансу. Щодо дітей комітет з написання настанов приділяв велике значення зменшенню впливу надлишку ГК на ріст, ІМТ і кардіо-метаболічні ускладнення.

Дослідження дефіциту адреналіну

Ми виступаємо за додаткові дослідження щодо дефіциту адреналіну в реагуванні на стрес. Особи з класичною ВГНЗ мають адренотомулярну недостатність, оскільки ГК відіграють суттєву роль у розвитку та регуляції мозкової речовини надниркових залоз [334]. Поєднання дефіциту кортизолу й адреналіну призводить до порушень регуляції глюкози, інсуліну та лептину, що проявляються при короткочасних вправах високої інтенсивності [335, 336] та тривалих вправах середньої інтенсивності [337]. Клінічні наслідки дефіциту адреналіну досі не відомі, але він, ймовірно, сприяє ризику гіпоглікемії під час фебрильних захворювань, особливо в дітей молодшого віку [211, 338]. Заміщення або доповнення до адреналіну не вивчено.

Доклінічні дослідження

Генна терапія тимчасово відновила наднирковий стероїдогенез у 21-гідроксилаздефіцитних мишей [339]. Здатність виправляти генетичні мутації, що спричиняють ВГНЗ, шляхом застосування генної терапії до власних стовбурових клітин надниркових залоз людини теоретично вилікує ВГНЗ і позбавить необхідності надниркової замісної терапії. Клітинні терапії та технологія редагування генів можуть бути новими варіантами виправлення мутацій або лікування в майбутньому [340, 341].

Психічне здоров'я

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

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

Докази

Класична ВГНЗ із асоційованими ризиками потенційно смертельних електролітних криз і наслідками гіперандрогенії для організму, мозку і статевої поведінки може викликати занепокоєння і становити проблеми для батьків і уражених осіб [342]. У 46,XX новонароджених зі значною маскулінізацією статевих органів гендерне призначення спочатку викликає сумніви, а батьки відчувають шок. Надмірно вірилізованих новонароджених можуть ненавмисно визначати в чоловічій статі, особливо там, де традиція сприяє чоловікам [343, 344]. Як тільки таке визначення відбулося, переглянути його може бути складно [345]. Враховуючи дані щодо гарної адаптації пацієнтів із 46,XX ВГНЗ, зареєстрованих у чоловічій статі, зі значною маскулінізацією геніталій і потенційними ризиками фемінізуючої хірургії для косметичної і статевої функцій (див. розд. 7), деякі експерти радять навмисно виховувати чоловіками новонароджених з 46,XX ВГНЗ із маскулінізованими геніталіями високого ступеня [346], незважаючи на припущення щодо втрати фертильності та необхідності довічного лікування андрогенами. Цей аргумент підтверджується маскулінізуючими ефектами пренатального надлишку андрогену у дітей із 46,XX ВГНЗ, які виховані жінками, на різноманітні спектри гендерно-рольової поведінки [347–351], що може призвести до гендерного опитування та змінної ідентифікації трансгендерів [352]. Тим не менш більшість вихованих жінками підлітків і дорослих із 46,XX ВГНЗ мають жіночу основну гендерну ідентичність і соціальну роль. Серед 250 осіб із 46,XX ВГНЗ, вихованих жінками, лише 5,2 % мали серйозні проблеми гендерної ідентичності [353].

Клінічні випадки, але не систематичні дослідження, задокументували інші психосоціальні наслідки атипового розвитку статевих органів [354]. Ці наслідки полягають в усвідомленні невідповідності між виглядом зовнішніх геніталій пацієнта і

призначеною статтю; суперечливій ідентифікації статі членами сім'ї; підвищеній цікавості щодо статевих органів пацієнта та посиленої стигматизації іншими; а також порушенні вигляду власних статевих органів, що може сприяти загальній невдоволеності образом власного тіла, зумовленій низьким зростом, підвищеною вагою і гірсутизмом. Такий досвід може призвести до відходу від соціального життя, особливо в ситуаціях, що стосуються публічного оголення (командних видів спорту або медичних обстежень), а також уникнення романтичних взаємодій і сексуальних стосунків. Для запобігання несприятливим психосоціальним наслідкам клінічні рекомендації з лікування, як правило, включали корекційну генітальну хірургію в ранньому дитинстві (фемінізація або маскулінізація, залежно від статевої приналежності дитини, як зазначалося в розд. 7). З огляду на потенційні ускладнення та змішані косметичні та функціональні наслідки такої хірургії (див. розд. 7) кілька груп активістів-інтерсексів, етики та постачальники послуг жорстко критикували всі ці операції [355–357] або виступали за їх відтермінування, доки пацієнт зможе сам дати інформовану згоду [358–361]. Деякі адвокати закликали до мораторію на такі операції, доки не буде отримано переконливих емпіричних даних про ризику та переваги [362]. Критики також вказують на відсутність контрольованих спостережних досліджень, які б підтверджували, що генітальна хірургія запобігає несприятливим психосоціальним наслідкам невизначених статевих органів.

Проте опитування жінок із ВГНЗ показали, що більшість респондентів були прихильні до генітальної хірургії до підліткового віку [281, 284, 363–365], як і батьки дівчат із ВГНЗ [281, 285, 366]. Більше того, навіть якщо пацієнт досяг потрібного віку, отримання справді поінформованої згоди здається нереальним, якщо пацієнт є сексуально недосвідченим. На жаль, у нас відсутні систематичні порівняльні дослідження ранньої і пізньої (тобто після досягнення віку згоди) генітальної хірургії або вибору взагалі не мати хірургічного втручання, зокрема щодо стигматизації, статевого функціонування і QOL; також досі невідомо, чи принесе кращі результати вдосконалення хірургічної техніки в останнє десятиліття. Тому батьки, ймовірно, почувють суперечливі рекомендації [367]. Розглядаючи плюси і мінуси ранньої генітальної хірургії, необхідно також враховувати, що не було проведено жодних досліджень, які б продемонстрували, що потенційно несприятливі психосоціальні наслідки гендерної невідповідності статевих органів можуть бути покращені психологічним консультуванням або психотерапією. Лікарі повинні інформувати сім'ї про всі ці проблеми і дозволяти їм досягти обґрунтованого рішення за допомогою різних джерел, включаючи групи сімейної підтримки.

Висновки щодо загальної QOL у пацієнтів із ВГНЗ порівняно з контрольними значно відрізня-

ються: від кращого [255, 368] й порівняльного [369–372] до порушеного [202, 284, 373–375]. Порушення QOL частіше спостерігається у дорослих, ніж у дітей, і певним чином пов'язано з більш тяжкими формами ВГНЗ [284, 369, 371] і підвищеним ожирінням, інсулінорезистентністю і застосуванням преднізолону або дексаметазону [376]. Невідповідність у результатах пояснюється різними факторами, такими як різноманітність складу вибірки, гормональні та хірургічні схеми лікування, а також інструменти оцінки. Ще не розроблені специфічні для DSD інструменти для оцінки QOL. Конкретні висновки щодо психічного здоров'я та психічних розладів у клінічних вибірках осіб із ВГНЗ аналогічно різноманітні і страждають від численних порівняльних методологічних недоліків [342]. Епідеміологічні дослідження національного реєстру Швеції показали, що жінки та чоловіки із ВГНЗ мали підвищений ризик отримання будь-якого психіатричного діагнозу [OR, 1,5 (1,1–2,2)]. Дівчата та жінки із ВГНЗ мали підвищений ризик реакції на екстремальні стресові та регуляторні розлади [OR, 2,1 (1,3–3,6)] та зловживання алкоголем [OR, 2,8 (1,7–4,7)] порівняно зі здоровими, з найвищим ризиком серед осіб з найбільш тяжким генотипом. Для хлопчиків і чоловіків вищою була частота повідомлень про самогубства та спроби самогубства [OR, 2,3 (1,1–5,0)], зловживання алкоголем [OR, 1,9 (1,0–3,5)] [377, 378].

Чинні клінічні настанови [379–384] рекомендують залучати міждисциплінарні групи фахівців з питань психічного здоров'я, які мають досвід управління психосоціальними проблемами, характерними для DSD. Завдання можуть включати: 1) медичну освіту батьків/сім'ї, консультації батьків/сімей щодо психосоціального прогнозу та управління батьківським дистресом; 2) сприяння призначенню статі при народженні у випадках вираженої вірилізації статевих органів; 3) обговорення плюсів і мінусів генітальної хірургії статі (не з медичної точки зору) у немовлят і в ранньому дитинстві; 4) консультування щодо потенційної зміни статі хворих з 46,XX ВГНЗ після неонатального періоду [353]. Зазначається, що рекомендоване лікарем перепризначення пацієнтам з 46,XX помилково визначеної чоловічої статі в жіночу в неонатальному періоді не вимагає психологічного гендерного оцінювання, оскільки використання дітьми гендерних позначок починається від ~17 до 24 місяців, а відповідне самовизначення статі не досягається до ~3 років [385, 386].

Додаткові DSD-специфічні пункти для консультування пацієнтів і сімей включають: підготовку до оперативних втручань; занепокоєння щодо неадекватної цікавості або відвертої стигматизації з боку інших членів сім'ї, однолітків, коханців або навіть медичного персоналу [387] у відповідь на гендерно-

нетипові соматичні особливості; гендерно-атипову поведінку та пов'язані з нею проблеми соціальної придатності; бісексуальні та гомосексуальні тяжіння, які дещо вищі у жінок з 46,XX ВГНЗ, але все ж таки залишаються в меншості [388, 389]; статеве функціонування; вплив власне ВГНЗ та його лікування на QOL. В ідеалі фахівці з питань психічного здоров'я, які мають досвід роботи з DSD, повинні вирішувати такі проблеми з використанням клінічних настанов [342, 379–383, 389–394], освітніх веб-сайтів та дистанційних консультацій спеціалістів через інтернет або за телефоном.

Баланс переваг і шкоди

Оскільки ВГНЗ означає наявність численних емоційних стресорів та викликів для пацієнтів та їхніх сімей з різними наслідками для психічного здоров'я та QOL, ми вважаємо, що підтримка психічного здоров'я є цінним доповненням до ендокринологічного та хірургічного лікування.

10. ЦІЛІ МАЙБУТНІХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Неонатальний скринінг

- Визначити, чи можуть аналіти, відмінні від 17ОНР, окремо або в поєднанні з іншими біохімічними або генетичними тестами, підвищити чутливість і специфічність програм скринінгу новонароджених.

Пренатальне лікування

- Створити національні та міжнародні реєстри пренатально лікованих новонароджених.
- Проводити довгострокові спостережні дослідження пренатально лікованих новонароджених та контрольних груп протягом репродуктивного віку.

Діагностика ВГНЗ

- Визначити корисність нових панелей надиркових стероїдів для діагностики ВГНЗ.

Лікування ВГНЗ

- Визначити оптимальні схеми лікування за допомогою проспективних досліджень.
- Визначити корисність нових стероїдних біомаркерів, наприклад, 21-дезоксикортизолу, 11-кетотестостерону і прегненолону сульфату для моніторингу терапії.
- Краще розмежувати ситуації, які вимагають «дозування стресу» та мінімальні ефективні дози ГК для управління цими подіями.
- Визначити, як змінюється потреба в ГК протягом вагітності та пологів.

НКВГНЗ

- Чітко визначити критерії діагностування, лікування та моніторингу НКВГНЗ.

- Продемонструвати ризики та переваги терапії ГК для поліпшення результатів вагітності при НКВГНЗ.

Довгостроковий моніторинг

- Визначити оптимальні режими переходу догляду від дитячих ендокринологів до клінічних та репродуктивних ендокринологів.
- Провести довгострокові дослідження для оцінки ризиків серцево-судинних захворювань, формування пухлин, безпліддя та інших супутніх захворювань у дорослих із ВГНЗ.
- Розробити та впровадити телемедицинські процедури для належного ендокринного та психіатричного догляду за пацієнтами та сім'ями, які проживають у віддалених районах.
- Охарактеризувати довгострокові наслідки генетичних відкриттів (наприклад, супутньої делеції ВГНЗ-тенасцин-Х) за допомогою генетичних досліджень, асоційованих з клінічним фенотипом.

Хірургія

- Проводити довгострокові подальші дослідження для оцінки результатів різних хірургічних підходів порівняно з відстроченою операцією або без неї.
- На відміну від інших вроджених патологій сечостатевої системи, таких як екстрофія сечового міхура, prunebelly syndrome (синдром підрізаного живота) і задні уретральні клапани, частота виникнення аномалій уrogenітального синуса, пов'язана із ВГНЗ, не зменшилася. Таким чином, існує постійна потреба в отриманні науково обґрунтованих рекомендацій для хірургічного лікування ВГНЗ, включаючи ідеальні терміни операції, хірургічну техніку, ризики нетримання сечі, додаткового хірургічного втручання (наприклад, корекція вагінального стенозу при статевому дозріванні), втрати статевої функції та обсяг хірургії клітора.

Експериментальна терапія

- Розробити нові підходи до лікування, які мінімізують вплив ГК.
- Подальше визначення клінічних наслідків дефіциту адреналіну.

Психічне здоров'я

- Розробити та затвердити додаткові інструменти для оцінки QOL у пацієнтів (та їхніх сімей) для полегшення оцінки поточної та майбутньої терапії.

МЕТОДОЛОГІЯ

Учасники

Комітет з написання настанов складався з 10 експертів з таких спеціальностей: ендокринологі

Таблиця 6
Класифікація рекомендацій настанови GRADE

Якість доказів	Висока якість	Помірна якість	Низька якість	Дуже низька якість
Опис доказів	Добре виконані РКД Дуже сильні докази з неупереджених обсерваційних досліджень	РКД з деякими обмеженнями Сильні докази з неупереджених обсерваційних досліджень	РКД із серйозними недоліками Деякі докази з обсерваційних досліджень	Несистематичні клінічні огляди Дуже непрямі докази з обсерваційних досліджень
Сила рекомендації	1 ⊕⊕⊕⊕	1 ⊕⊕⊕○	1 ⊕⊕○○	1 ⊕○○○
Сильні (1): «Ми рекомендуємо...» Користь явно переважає шкоду і обтяження або навпаки				
Умовні (2): «Ми пропонуємо...» Користь майже збалансована зі шкодою і обтяженістю	2 ⊕⊕⊕⊕	2 ⊕⊕⊕○	2 ⊕⊕○○	2 ⊕○○○

Примітка. РКД – рандомізовані клінічні дослідження.

гія, дитяча урологія та психологія. Двоє членів комітету привнесли міжнародну перспективу щодо цієї теми. Комітет також включав методолога клінічних практичних настанов, який очолює групу дослідників порівняльної ефективності, які проводили систематичні огляди та метааналізи. Методолог здійснював нагляд за застосуванням методологічної основи GRADE для кожної рекомендації, включаючи оцінку якості доказів і ефективність рекомендацій.

Процес розвитку настанов

Процес розробки Клінічних настанов Ендокринного Товариства поєднує в собі елементи градації GRADE (395) з підходом, який вважається відповідним для рідкісних ендокринних захворювань, де наукові дані обмежені або відсутні. Товариство діє в межах GRADE для дослідження маловивчених питань (див. табл. 6). GRADE забезпечує методологічну і статистичну точність, що сприяє виробленню надійних рекомендацій, які класифікуються за якістю доказів і їх силою, як описано Guyatt et al. [396] та графічно представлено в табл. 6.

Якщо докази вкрай обмежені та/або аналізуються несистематично, ми надаємо рекомендації на основі експертного огляду обмежених даних. Цей процес є менш систематичним, ніж методологічна основа GRADE; однак ці рекомендації також чітко класифікуються за системою GRADE.

Деякі з настанов клінічної практики товариства також включають некласифіковані твердження про належну практику [397]. Ці некласифіковані клінічні настанови можуть включати експертні свідчення щодо належної практики, посилання на рекомендації, зроблені в інших керівних настановах, і зауваження щодо профілактичної допомоги та спільного прийняття рішень.

Рекомендації містять відповідну популяцію, втручання, порівняння і результат. Якщо необхідні подальші роз'яснення щодо впровадження, ми включаємо технічні зауваження. Вони містять додаткову інформацію, таку як терміни, встановлення, режими дозування та необхідні знання. Усі рекомендації супроводжуються резюме доказів, які лежать в його основі. Автори можуть також включати короткі тези щодо цінностей та уподобань пацієнтів, балансу переваг та шкоди, а також думки меншості там, де це є доречним.

Додаток А

Ресурси щодо неонатального скринінгу:

- <http://www.babysfirsttest.org/newborn-screening/conditions/congenital-adrenal-hyperplasia>

Ресурси щодо клінічних досліджень із ВГНЗ:

- <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=congenital+adrenal+hyperplasia>

Ресурси для пацієнтів і сімей:

- <https://www.caresfoundation.org>

- https://www.cc.nih.gov/ccc/patient_education/pepubs/ВГНЗ.pdf

Відеодемонстрації невідкладної внутрішньом'язової ін'єкції гідрокортизону:

- <https://www.youtube.com/watch?v=moSz5ZoTJFE>

Скорочення

- АРП — активність реніну плазми
 ВГНЗ — вроджена гіперплазія надниркових залоз (класична і неklasична)
 ГК — глюкокортикоїд
 ГнРГ — гонадотропін-релізінг-гормон
 ІМТ — індекс маси тіла
 МК — мінералокортикоїд
 МЩК — мінеральна щільність кісток
 НКВГНЗ — неklasична вроджена гіперплазія надниркових залоз
 УЗД — ультразвукове дослідження
 11 β -HSD2 — 11 β -гідроксистероїддегідрогеназа типу 2
 17ОНР — 17-гідроксипрогестерон
 DSD — розлади статевого диференціювання (disorders of sex development)
 LC-MS/MS — рідинна хроматографія—тандемна мас-спектрометрія (liquid chromatography—tandem mass spectrometry)
 OR — відношення шансів (odds ratio)
 QOL — якість життя (quality of life)
 SDS — шкала стандартного відхилення (SD score)
 TART — пухлини яєчок з адреналової тканини (testicular adrenal rest tumor)

ЛІТЕРАТУРА

277. Lesma A., Boccardi A., Corti S., Chiumello G., Rigatti P., Montorsi F. Sexual function in adult life following Passerini-Glazel feminizing genitoplasty in patients with congenital adrenal hyperplasia // *J. Urol.* — 2014. — 191 (1). — P. 206–211.
278. Houben C. H., Tsui S. Y., Mou J. W., Chan K. W., Tam Y. H., Lee K. H. Reconstructive surgery for females with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a review from the Prince of Wales Hospital // *Hong. Kong. Med. J.* — 2014. — 20 (6). — P. 481–485.
279. Yankovic F., Cherian A., Steven L., Mathur A., Cuckow P. Current practice in feminizing surgery for congenital adrenal hyperplasia; a specialist survey // *J. Pediatr. Urol.* — 2013. — 9 (6 Pt B). — P. 1103–1107.
280. Van der Zwan Y. G., Janssen E. H., Callens N., Wolffenbuttel K. P., Cohen-Kettenis P. T., van den Berg M., Drop S. L., Dessens A. B., Beerendonk C.; Dutch Study Group on DSD. Severity of virilization is associated with cosmetic appearance and sexual function in women with congenital adrenal hyperplasia: a cross-sectional study // *J. Sex. Med.* — 2013. — 10 (3). — P. 866–875.
281. Binet A., Lardy H., Geslin D., Francois-Fiquet C., Poli-Merol M. L. Should we questionarily feminizing genitoplasty for patients with congenital adrenal hyperplasia and XX karyotype? // *J. Pediatr. Surg.* — 2016. — 51 (3). — P. 465–468.
282. Rink R. C. Genitoplasty/vaginoplasty // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2011. — 707. — P. 51–54.
283. Crouch N. S., Liao L. M., Woodhouse C. R., Conway G. S., Creighton S. M. Sexual function and genital sensitivity following feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia // *J. Urol.* — 2008. — 179 (2). — P. 634–638.
284. Nordenskjöld A., Holmdahl G., Fris'en L., Falhammar H., Filipsson H., Thor'en M., Janson P. O., Hagenfeldt K. Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93 (2). — P. 380–386.
285. Marei M. M., Fares A. E., Musa N., Abdelsattar A. H., Sharaf A., Hassan M. M., Elkotby M., Eltagy G., Hafez M., Elbarbary M. M. Timing and outcome concerns regarding feminizing genitoplasty from the perspective of Egyptian families of girls with virilized external genitalia // *Horm. Res. Paediatr.* — 2016. — 85 (1). — P. 49–57.
286. Martínez-Criado Y., Gómez A. L., Fernández-Hurtado M. A., Barro R., García-Merino F. [Role of pediatric urologist in the treatment of congenital adrenal hyperplasia: a study of satisfaction and psychosocial aspects] // *Cir. Pediatr.* — 2013. — 26 (2). — P. 75–80.
287. Sturm R. M., Durbin-Johnson B., Kurzrock E. A. Congenital adrenal hyperplasia: current surgical management at academic medical centers in the United States // *J. Urol.* — 2015. — 193 (5 Suppl.). — P. 1796–1801.
288. Roth J. D., Casey J. T., Whittam B. M., Bennett W. E. Jr., Szymanski K. M., Cain M. P., Rink R. C. Characteristics of female genital restoration surgery for congenital adrenal hyperplasia using a large-scale administrative database // *Urology.* — 2018. — 115. — P. 162–167.
289. Sun L. S., Li G., Miller T. L., Salorio C., Byrne M. W., Bellinger D. C., Ing C., Park R., Radcliffe J., Hays S. R., DiMaggio C. J., Cooper T. J., Rauh V., Maxwell L. G., Youn A., McGowan F. X. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood // *JAMA.* — 2016. — 315 (21). — P. 2312–2320.
290. Backeljauw B., Holland S. K., Altaye M., Loepeke A. W. Cognition and brain structure following early childhood surgery with anesthesia // *Pediatrics.* — 2015. — 136 (1). — P. e1–e12.
291. Merke D. P., Poppas D. P. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2013. — 1 (4). — P. 341–352.
292. Szymanski K. M., Whittam B., Kaefer M., Frady H., Casey J. T., Tran V. T., Cain M. P., Rink R. C. Parental decisional regret and views about optimal timing of female genital restoration surgery in congenital adrenal hyperplasia // *J. Pediatr. Urol.* — 2018. — 14 (2). — P. 156. e1–156.e7.
293. Auchus R. J., Witchel S. F., Leight K. R., Aisenberg J., Azziz R., Bachega T. A., Baker L. A., Baratz A. B., Baskin L. S., Berenbaum S. A., Breault D. T., Cerame B. I., Conway G. S., Eugster E. A., Fracassa S., Gearhart J. P., Geffner M. E., Harris K. B., Hurwitz R. S., Katz A. L., Kalro B. N., Lee P. A., Alger Lin G., Loechner K. J., Marshall I., Merke D. P., Migeon C. J., Miller W. L., Nenadovich T. L., Oberfield S. E., Pass K. A., Poppas D. P., Lloyd-Puryear M. A., Quigley C. A., Riepe F. G., Rink R. C., Rivkees S. A., Sandberg D. E., Schaeffer T. L., Schluskel R. N., Schneck F. X., Seely E. W., Snyder D., Speiser P. W., Therrell B. L., Vanryzin C., Vogiatzi M. G., Wajnrajch M. P., White P. C., Zuckerman A. E. Guidelines for the development of comprehensive care centers for congenital adrenal hyperplasia: guidance from the CARES Foundation initiative // *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* — 2010. — 2010 (1). — P. 275213.
294. Peña A. Total urogenital mobilization—an easier way to repair cloacas // *J. Pediatr. Surg.* — 1997. — 32 (2). — P. 263–267.
295. Kalfa N., Liu B., Cao M., Vilella M., Hsieh M., Baskin L. S. 3-Dimensional neuroanatomy of the human fetal pelvis: anatomical support for partial urogenital mobilization in the treatment of urogenital sinus // *J. Urol.* — 2008. — 180 (4 Suppl.). — P. 1709–1714.
296. Poppas D. P. Clitoroplasty in congenital adrenal hyperplasia: description of technique // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2011. — 707. — P. 49–50.
297. Peña A. The surgical management of persistent cloaca: results in 54 patients treated with a posterior sagittal approach // *J. Pediatr. Surg.* — 1989. — 24 (6). — P. 590–598.
298. Rink R. C., Adams M. C. Feminizing genitoplasty: state of the art // *World J. Urol.* — 1998. — 16 (3). — P. 212–218.
299. Rink R. C., Herndon C. D., Cain M. P., Kaefer M., Dussinger A. M., King S. J., Casale A. J. Upper and lower urinary tract outcome after

- surgical repair of cloacal malformations: a three-decade experience // *BJU Int.* — 2005. — 96 (1). — P. 131–134.
300. Rink R. C., Metcalfe P. D., Cain M. P., Meldrum K. K., Kaefer M. A., Casale A. J. Use of the mobilized sinus with total urogenital mobilization // *J. Urol.* — 2006. — 176 (5). — P. 2205–2211.
 301. Stites J., Bernabe K. J., Galan D., Felsen D., Poppas D. P. Urinary continence outcomes following vaginoplasty in patients with congenital adrenal hyperplasia // *J. Pediatr. Urol.* — 2017. — 13 (1). — P. 38.e1–38.e7.
 302. Podesta M., Urcullo J. Perineal mobilization of the common urogenital sinus for surgical correction of high urethrovaginal confluence in patients with intersex disorders // *J. Pediatr. Urol.* — 2008. — 4 (5). — P. 352–358.
 303. Ludwikowski B. M., González R. The surgical correction of urogenital sinus in patients with DSD: 15 years after description of total urogenital mobilization in children // *Front Pediatr.* — 2013. — 1. — P. 41.
 304. Salle J. L., Lorenzo A. J., Jesus L. E., Leslie B., AlSaid A., Macedo F. N., Jayanthi V. R., de Castro R. Surgical treatment of high urogenital sinuses using the anterior sagittal transrectal approach: a useful strategy to optimize exposure and outcomes // *J. Urol.* — 2012. — 187 (3). — P. 1024–1031.
 305. Baskin L. S., Erol A., Li Y. W., Liu W. H., Kurzrock E., Cunha G. R. Anatomical studies of the human clitoris // *J. Urol.* — 1999. — 162 (3 Pt 2). — P. 1015–1020.
 306. Debono M., Ghobadi C., Rostami-Hodjegan A., Huatan H., Campbell M. J., Newell-Price J., Darzy K., Merke D. P., Arlt W., Ross R. J. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94 (5). — P. 1548–1554.
 307. Weitzman E. D., Fukushima D., Nogueira C., Roffwarg H., Gallagher T. F., Hellman L. Twenty-fourhour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1971. — 33 (1). — P. 14–22.
 308. Bryan S. M., Honour J. W., Hindmarsh P. C. Management of altered hydrocortisone pharmacokinetics in a boy with congenital adrenal hyperplasia using a continuous subcutaneous hydrocortisone infusion // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94 (9). — P. 3477–3480.
 309. Merza Z., Rostami-Hodjegan A., Memmott A., Doane A., Ibbotson V., Newell-Price J., Tucker G. T., Ross R. J. Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2006. — 65 (1). — P. 45–50.
 310. Nella A. A., Mallappa A., Perritt A. F., Gounden V., Kumar P., Sinaii N., Daley L. A., Ling A., Liu C. Y., Soldin S. J., Merke D. P. A phase 2 study of continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in adults with congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016. — 101 (12). — P. 4690–4698.
 311. Verma S., Vanryzin C., Sinaii N., Kim M. S., Nieman L. K., Ravindran S., Calis K. A., Arlt W., Ross R. J., Merke D. P. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed- and extended-release hydrocortisone (Chronocort) vs. conventional hydrocortisone (Cortef) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2010. — 72 (4). — P. 441–447.
 312. Mallappa A., Sinaii N., Kumar P., Whitaker M. J., Daley L. A., Digweed D., Eckland D. J., Van Ryzin C., Nieman L. K., Arlt W., Ross R. J., Merke D. P. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015. — 100 (3). — P. 1137–1145.
 313. Neumann U., Whitaker M. J., Wiegand S., Krude H., Porter J., Davies M., Digweed D., Voet B., Ross R. J., Blankenstein O. Absorption and tolerability of taste-masked hydrocortisone granules in neonates, infants and children under 6 years of age with adrenal insufficiency // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2018. — 88 (1). — P. 21–29.
 314. Laue L., Merke D. P., Jones J. V., Barnes K. M., Hill S., Cutler G. B. Jr. A preliminary study of flutamide, testosterone, and reduced hydrocortisone dose in the treatment of congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — 81 (10). — P. 3535–3539.
 315. Merke D. P., Keil M. F., Jones J. V., Fields J., Hill S., Cutler G. B. Jr. Flutamide, testosterone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — 85 (3). — P. 1114–1120.
 316. Garrido M., Peng H. M., Yoshimoto F. K., Upadhyay S. K., Bratoeff E., Auchus R. J. A-ring modified steroidal azoles retaining similar potent and slowly reversible CYP17A1 inhibition as abiraterone // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 2014. — 143. — P. 1–10.
 317. De Bono J. S., Logothetis C. J., Molina A., Fizazi K., North S., Chu L., Chi K. N., Jones R. J., Goodman O. B. Jr., Saad F., Staffurth J. N., Mainwaring P., Harland S., Flaig T. W., Hutson T. E., Cheng T., Patterson H., Hainsworth J. D., Ryan C. J., Sternberg C. N., Ellard S. L., Fléchon A., Saleh M., Scholz M., Efstathiou E., Zivi A., Bianchini D., Lortot Y., Chieffo N., Kheoh T., Haqq C. M., Scher H. I.; COU-AA301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — 364 (21). — P. 1995–2005.
 318. Ryan C. J., Molina A., Griffin T. Abiraterone in metastatic prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — 368 (15). — P. 1458–1459.
 319. Auchus R. J., Buschur E. O., Chang A. Y., Hammer G. D., Ramm C., Madrigal D., Wang G., Gonzalez M., Xu X. S., Smit J. W., Jiao J., Yu M. K. Abiraterone acetate to lower androgens in women with classic 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — 99 (8). — P. 2763–2770.
 320. New M. I., Gertner J. M., Speiser P. W., Del Balzo P. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency // *J. Endocrinol. Invest.* — 1989. — 12 (8 Suppl 3). — P. 91–95.
 321. Weintrob N., Dickerman Z., Sprecher E., Galatzer A., Pertzalan A. Non-classical 21-hydroxylase deficiency in infancy and childhood: the effect of time of initiation of therapy on puberty and final height // *Eur. J. Endocrinol.* — 1997. — 136 (2). — P. 188–195.
 322. Quintos J. B. Q., Vogiatzi M. G., Harbison M. D., New M. I. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 86 (4). — P. 1511–1517.
 323. Lin-Su K., Vogiatzi M. G., Marshall I., Harbison M. D., Macapagal M. C., Betensky B., Tansil S., New M. I. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90 (6). — P. 3318–3325.
 324. Dacou-Voutetakis C., Karidis N. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: treatment with LHRH agonist analogue // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1993. — 687. — P. 250–254.
 325. Turcu A. F., Spencer-Segal J. L., Farber R. H., Luo R., Grigoriadis D. E., Ramm C. A., Madrigal I. D., Muth T., O'Brien C. F., Auchus R. J. Single-dose study of a corticotropin-releasing factor receptor-1 antagonist in women with 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016. — 101 (3). — P. 1174–1180.
 326. Bry-Gaullard H., Cartes A., Young J. Mitotane for 21-hydroxylase deficiency in an infertile man // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — 371 (21). — P. 2042–2044.
 327. Cheng Y., Kerppola R. E., Kerppola T. K. ATR-101 disrupts mitochondrial functions in adrenocortical carcinoma cells and in vivo // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2016. — 23 (4). — P. 1–19.
 328. LaPensee C. R., Mann J. E., Rainey W. E., Crudo V., Hunt S. W. III, Hammer G. D. ATR-101, a selective and potent inhibitor of acylCoA acyltransferase 1, induces apoptosis in H295R adrenocortical cells and in the adrenal cortex of dogs // *Endocrinology.* — 2016. — 157 (5). — P. 1775–1788.
 329. Sbierra S., Leich E., Liebisch G., Sbierra I., Schirbel A., Wiemer L., Matysik S., Eckhardt C., Gardill F., Gehl A., Kendl S., Weigand I., Bala M., Ronchi C. L., Deutschbein T., Schmitz G., Rosenwald A., Allolio B., Fassnacht M., Kroiss M. Mitotane inhibits sterol-CoA acyltransferase 1 triggering lipid-mediated endoplasmic reticulum stress and apoptosis in adrenocortical carcinoma cells // *Endocrinology.* — 2015. — 156 (11). — P. 3895–3908.
 330. Van Wyk J. J., Ritzen E. M. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — 88 (7). — P. 2993–2998.
 331. Ogilvie C. M., Rumsby G., Kurzawinski T., Conway G. S. Outcome of bilateral adrenalectomy in congenital adrenal hyperplasia: one unit's experience // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — 154 (3). — P. 405–408.
 332. Tiosano D., Vlodavsky E., Filmar S., Weiner Z., Goldsher D., BarShalom R. Ovarian adrenal rest tumor in a congenital adrenal hyperplasia patient with adrenocorticotropic hypersecretion following adrenalectomy // *Horm. Res. Paediatr.* 2010. — 74 (3). — P. 223–228.
 333. Crocker M. K., Barak S., Millo C. M., Beall S. A., Niyayati M., Chang R., Avila N. A., Van Ryzin C., Segars J., Quezado M., Merke D. P. Use of PET/CT with cosyntropin stimulation to identify and localize adrenal rest tissue following adrenalectomy in a woman with congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97 (11). — P. E2084–E2089.
 334. Merke D. P., Chrousos G. P., Eisenhofer G., Weise M., Keil M. F., Rogol A. D., Van Wyk J. J., Bornstein S. R. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — 343 (19). — P. 1362–1368.
 335. Riepe F. G., Krone N., Krüger S. N., Sweep F. C., Lenders J. W., Dötsch J., Mönig H., Sippell W. G., Partsch C. J. Absence of exercise-induced leptin suppression associated with insufficient epinephrine reserve in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2006. — 114 (3). — P. 105–110.
 336. Weise M., Mehlinger S. L., Drinkard B., Rawson E., Charmandari E., Hiroi M., Eisenhofer G., Yanovski J. A., Chrousos G. P., Merke D. P. Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glucose elevation in response to high-intensity exercise // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89 (2). — P. 591–597.
 337. Green-Golan L., Yates C., Drinkard B., VanRyzin C., Eisenhofer G., Weise M., Merke D. P. Patients with classic congenital adrenal

- hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glycemic control during prolonged moderate-intensity exercise // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92 (8). — P. 3019–3024.
338. Kim M. S., Ryabets-Lienhard A., Bali B., Lane C. J., Park A. H., Hall S., Gaffner M. E. Decreased adrenomedullary function in infants with classical congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — 99 (8). — P. E1597–E1601.
339. Tajima T., Okada T., Ma X. M., Ramsey W., Bornstein S., Aguilera G. Restoration of adrenal steroidogenesis by adenovirus-mediated transfer of human cytochrome P450 21-hydroxylase into the adrenal gland of 21-hydroxylase-deficient mice // *Gene Ther.* — 1999. — 6 (11). — P. 1898–1903.
340. Ruiz-Babot G., Hadjdemetriou I., King P. J., Guasti L. New directions for the treatment of adrenal insufficiency // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. — 2015. — 6. — P. 70.
341. Ruiz-Babot G., Balyura M., Hadjdemetriou I., Ajodha S. J., Taylor D. R., Ghataore L., Taylor N. F., Schubert U., Ziegler C. G., Storr H. L., Druce M. R., Gevers E. F., Drake W. M., Sriangalingam U., Conway G. S., King P. J., Metherell L. A., Bornstein S. R., Guasti L. Modeling congenital adrenal hyperplasia and testing interventions for adrenal insufficiency using donor-specific reprogrammed cells // *Cell Reports*. — 2018. — 22 (5). — P. 1236–1249.
342. Meyer-Bahlburg H. F. L. Psychoendocrinology of congenital adrenal hyperplasia. In: New M. I., Lekarev O., Parsa A., Yuen T. T., O'Malley B. W., Hammer G. D., eds. — *Genetic Steroid Disorders*. San Diego, CA: Academic Press. — 2014. — P. 285–300.
343. Al-Maghribi H. Congenital adrenal hyperplasia: problems with developmental anomalies of the external genitalia and sex assignment // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* — 2007. — 18 (3). — P. 405–413.
344. Chowdhury T. K., Laila K., Hutson J. M., Banu T. Male gender identity in children with 46,XX DSD with congenital adrenal hyperplasia after delayed presentation in mid-childhood // *J. Pediatr. Surg.* — 2015. — 50 (12). — P. 2060–2062.
345. Meyer-Bahlburg H. F. L. Gender monitoring and gender reassignment of children and adolescents with a somatic disorder of sex development // *Child. Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* — 2011. — 20 (4). — P. 639–649.
346. Lee P. A., Houk C. P., Husmann D. A. Should male gender assignment be considered in the markedly virilized patient With 46,XX and congenital adrenal hyperplasia? // *J. Urol.* — 2010. — 184 (4 Suppl). — P. 1786–1792.
347. Meyer-Bahlburg H. F. L., Dolezal C., Baker S. W., Ehrhardt A. A., New M. I. Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity // *Arch. Sex. Behav.* — 2006. — 35 (6). — P. 667–684.
348. Hines M., Constantinescu M., Spencer D. Early androgen exposure and human gender development // *Biol. Sex. Differ.* — 2015. — 6 (1). — P. 3.
349. Meyer-Bahlburg H. F. L., Baratz Dalke K., Berenbaum S. A., Cohen Kettenis P. T., Hines M., Schober J. M. Gender assignment, reassignment and outcome in disorder of sex development: update of the 2005 consensus conference // *Horm. Res. Paediatr.* — 2016. — 85 (2). — P. 112–118.
350. Hines M., Pasterski V., Spencer D., Neufeld S., Patalay P., Hindmarsh P. C., Hughes I. A., Acerini C. L. Prenatal androgen exposure alters girls' responses to information indicating gender appropriate behaviour // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* — 2016. — 371 (1688). — P. 20150125.
351. Endendijk J. J., Beltz A. M., McHale S. M., Bryk K., Berenbaum S. A. Linking prenatal androgens to gender-related attitudes, identity, and activities: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia // *Arch. Sex. Behav.* — 2016. — 45 (7). — P. 1807–1815.
352. Pasterski V., Zucker K. J., Hindmarsh P. C., Hughes I. A., Acerini C., Spencer D., Neufeld S., Hines M. Increased cross-gender identification in dependent of gender role behavior in girls with congenital adrenal hyperplasia: results from a standardized assessment of 4 to 11-year-old children // *Arch. Sex. Behav.* — 2015. — 44 (5). — P. 1363–1375.
353. Dessens A. B., Slijfer F. M., Drop S. L. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia // *Arch. Sex. Behav.* — 2005. — 34 (4). — P. 389–397.
354. Meyer-Bahlburg H. F. L. Gender assignment and reassignment in intersexuality: controversies, data, and guidelines for research // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2002. — 511. — P. 199–223.
355. Liao L.-M., Wood D., Creighton S. M. Parental choice on normalising cosmetic genital surgery // *BMJ*. — 2015. — 351. — P. h5124.
356. Tamar-Mattis A. Patient advocate responds to DSD surgery debate // *J. Pediatr. Urol.* — 2014. — 10 (4). — P. 788–789.
357. Sytsma S. E. *Ethics and Intersex*. Dordrecht, Netherlands: Springer Netherlands. — 2006.
358. Feder E. K., Dreger A. Still ignoring human rights in intersex care // *J. Pediatr. Urol.* — 2016. — 12 (6). — P. 436–437.
359. Dreger A. D. Intersex and human rights: the long view. In: Sytsma S. E., ed. *Ethics and Intersex* // Dordrecht, Netherlands: Springer. — 2006. — P. 73–86.
360. Diamond M., Beh H. G. The right to be wrong: sex and gender decisions. In: Sytsma S. E., ed. *Ethics and Intersex* // Dordrecht, Netherlands: Springer. — 2006. — P. 103–114.
361. Creighton S. M. Adult outcomes of feminizing surgery. In: Sytsma S. E., ed. *Ethics and Intersex* // Dordrecht, Netherlands: Springer. — 2006. — P. 207–214.
362. Diamond M., Sigmundson H. K. Management of intersexuality. Guidelines for dealing with persons with ambiguous genitalia // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 1997. — 151 (10). — P. 1046–1050.
363. Wisniewski A. B., Migeon C. J., Malouf M. A., Gearhart J. P. Psychosocial outcome in women affected by congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *J. Urol.* — 2004. — 171 (6 Pt 1). — P. 2497–2501.
364. Fagerholm R., Santtila P., Miettinen P. J., Mattila A., Rintala R., Taskinen S. Sexual function and attitudes toward surgery after feminizing genitoplasty // *J. Urol.* — 2011. — 185 (5). — P. 1900–1904.
365. Zhang H., Pan J., Ji H., Wang Y., Shen W., Liu L., Lu G., Zhou Z. Long-term evaluation of patients undergoing genitoplasty due to disorders of sex development: results from a 14-year follow-up // *Sci World J.* — 2013. — 2013. — P. 298015.
366. Dayner J. E., Lee P. A., Houk C. P. Medical treatment of intersex: parental perspectives // *J. Urol.* — 2004. — 172 (4 Pt 2). — P. 1762–1765.
367. Lundberg T., Lindström A., Roen K., Hegarty P. From knowing nothing to knowing what, how and now: parents' experiences of caring for their children with congenital adrenal hyperplasia // *J. Pediatr. Psychol.* — 2017. — 42 (5). — P. 520–529.
368. Reisch N., Hahner S., Bleicken B., Flade L., Pedrosa Gil F., Loeffler M., Ventz M., Hinz A., Beuschlein F., Allolio B., Reincke M., Quinkler M. Quality of life is less impaired in adults with congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency than in patients with primary adrenal insufficiency // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2011. — 74 (2). — P. 166–173.
369. Frisén L., Nordenström A., Falhammar H., Filipsson H., Holmdahl G., Janson P. O., Thorén M., Hagenfeldt K., Möller A., Nordenskjöld A. Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94 (9). — P. 3432–3439.
370. Kuhnle U., Bullinger M. Outcome of congenital adrenal hyperplasia // *J. Pediatr. Surg. Int.* — 1997. — 12 (7). — P. 511–515.
371. Kuhnle U., Bullinger M., Schwarz H. P. The quality of life in adult female patients with congenital adrenal hyperplasia: a comprehensive study of the impact of genital malformations and chronic disease on female patients' life // *Eur. J. Pediatr.* — 1995. — 154 (9). — P. 708–716.
372. Sanches S. A., Wiegers T. A., Otten B. J., Claahsen-vander Grinten H. L. Physical, social and societal functioning of children with congenital adrenal hyperplasia (CAH) and their parents, in a Dutch population // *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* — 2012. — 2012 (1). — P. 2.
373. Johannsen T. H., Ripa C. P. L., Mortensen E. L., Main K. M. Quality of life in 70 women with disorders of sex development // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — 155 (6). — P. 877–885.
374. Gilban D. L., Alves Junior P. A., Beserra I. C. Health related quality of life of children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia in Brazil // *Health Qual Life Outcomes*. — 2014. — 12 (1). — P. 107.
375. Strandqvist A., Falhammar H., Lichtenstein P., Hirschberg A. L., Wedell A., Norrby C., Nordenskjöld A., Frisén L., Nordenström A. Suboptimal psychosocial outcomes in patients with congenital adrenal hyperplasia: epidemiological studies in a nonbiased national cohort in Sweden // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — 99 (4). — P. 1425–1432.
376. Han T. S., Krone N., Willis D. S., Conway G. S., Hahner S., Rees D. A., Stimson R. H., Walker B. R., Arlt W., Ross R. J.; United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). Quality of life in adults with congenital adrenal hyperplasia relates to glucocorticoid treatment, adiposity and insulin resistance: United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE) // *Eur. J. Endocrinol.* — 2013. — 168 (6). — P. 887–893.
377. Engberg H., Butwicka A., Nordenström A., Hirschberg A. L., Falhammar H., Lichtenstein P., Nordenskjöld A., Frisén L., Landén M. Congenital adrenal hyperplasia and risk for psychiatric disorders in girls and women born between 1915 and 2010: a total population study // *Psychoneuroendocrinology*. — 2015. — 60. — P. 195–205.
378. Falhammar H., Butwicka A., Landén M., Lichtenstein P., Nordenström A., Frisén L. Increased psychiatric morbidity in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — 99 (3). — P. E554–E560.
379. Clayton P. E., Miller W. L., Oberfield S. E., Ritzén E. M., Sippell W. G., Speiser; ESPE/LWPES CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society // *Horm Res.* — 2002. — 58 (4). — P. 188–195.
380. Cohen-Kettenis P., Pfäflin S. *Transgenderism and Intersexuality in Childhood and Adolescence: Making Choices*. Thous and Oaks, CA: Sage Publications. — 2003.
381. Consortium on the Management of Disorders of Sex Development. *Handbook for Parents*. Available at: www.dsdguidelines.org. Accessed 14 September 2018.

382. Consortium on the Management of Disorders of Sex Development. Clinical Guidelines for the Management of Disorders of Sexual Differentiation in Childhood. Available at: www.dsdguidelines.org/. Accessed 14 September 2018.
383. Hughes I. A., Houk C., Ahmed S. F., Lee P. A.; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders // *J. Pediatr. Urol.* — 2006. — 2 (3). — P. 148–162.
384. Brain C. E., Creighton S. M., Mushtaq I., Carmichael P. A., Barnicoat A., Honour J. W., Larcher V., Achermann J. C. Holistic management of DSD // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 24 (2). — P. 335–354.
385. Martin C. L., Ruble D. N. Patterns of gender development // *Annu Rev. Psychol.* — 2010. — 61 (1). — P. 353–381.
386. Blakemore J. E., Berenbaum S. A., Liben L. S. *Gender Development*. New York, NY: Psychology Press/Taylor&FrancisGroup; 2009.
387. Meyer-Bahlburg H. F. L., Khuri J., Reyes-Portillo J., New M. I. Stigma in medical settings as reported retrospectively by women with congenital adrenal hyperplasia (CAH) for their childhood and adolescence // *J. Pediatr. Psychol.* — 2017. — 42 (5). — P. 496–503.
388. Meyer-Bahlburg H. F. L., Dolezal C., Baker S. W., New M. I. Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess // *Arch. Sex. Behav.* — 2008. — 37 (1). — P. 85–99.
389. Meyer-Bahlburg H. F. L. Treatment guidelines for children with disorders of sex development // *Neuropsychiatr. Adolesc. — 2008.* — 56 (6). — P. 345–349.
390. Money J. *Sex Errors of the Body and Related Syndromes: A Guide to Counseling Children, Adolescents, and Their Families*. 2nd ed. Baltimore, MD: Paul H. Brookes Publishing; 1994.
391. Hsu C., Rivkees S. A. *Congenital Adrenal Hyperplasia: A Parents' Guide*. Bloomington, IN: Author House. — 2005.
392. Sandberg D. E., Gardner M., Callens N., Mazur T.; DSD-TRN Psychosocial Workgroup, the DSD-TRN Advocacy Advisory Network, and Accord Alliance. Interdisciplinary care in disorders/ differences of sex development (DSD): the psychosocial component of the DSD-Translational Research Network // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* — 2017. — 175 (2). — P. 279–292.
393. Nordenström A., Thyen U. Improving the communication of healthcare professionals with affected children and adolescents // *Endocr. Dev.* — 2014. — 27. — P. 113–127.
394. McCauley E. Challenges in educating patients and parents about differences in sex development // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* — 2017. — 175 (2). — P. 293–299.
395. Guyatt G., Oxman A. D., Akl E. A., Kunz R., Vist G., Brozek J., Norris S., Falck-Ytter Y., Glasziou P., DeBeer H., Jaeschke R., Rind D., Meerpohl J., Dahm P., Schünemann H. J. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables // *J. Clin. Epidemiol.* — 2011. — 64 (4). — P. 383–394.
396. Guyatt G. H., Oxman A. D., Vist G. E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso Coello P., Schünemann H. J.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations // *BMJ.* — 2008. — 336 (7650). — P. 924–926.
397. Guyatt G. H., Schünemann H. J., Djulbegovic B., Akl E. A. Guideline panels should not GRADE good practice statements // *J. Clin. Epidemiol.* — 2015. — 68 (5). — P. 597–600.