

Врожденная гиперплазия надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы: достижения в лечении взрослых и пренатальная терапия

Расширенный реферат статьи Bachelot A., Grouthier V., Courtillot C., Dulon J., Touraine P. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment // Eur J Endocrinol., 2017, Vol. 176, 4, R167–R181.

Реферат подготовлен Ю.П. Сыч.

Резюме

Врожденная гиперплазия надпочечников (синоним — врожденная дисфункция коры надпочечников, ВДКН) вследствие дефицита фермента 21-гидроксилазы характеризуется дефицитом кортизола и иногда — альдостерона в сочетании с избытком надпочечниковых андрогенов. Цели лечения таких пациентов сводятся к восполнению нехватки гормонов и контролю проявлений гиперандрогении, при этом избегая нежелательных эффектов приема экзогенных глюкокортикоидов. За последние 5 лет в Европе и США были описаны когорты взрослых пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы, что позволило нам лучше понимать отдаленные последствия этого заболевания и его лечения. Для пациентов с ВДКН свойственна повышенная смертность, заболеваемость, риск бесплодия и метаболических расстройств. Эти состояния отчасти обусловлены недостатками доступных для терапии препаратов глюкокортикоидов. В попытке улучшить исходы для этих пациентов разрабатываются новые лекарственные препараты и подходы ведения беременности с внутриутробной оценкой риска развития ВДКН и определения пола ребенка. Настоящий обзор посвящен опубликованным за последние 5 лет исследованиям по оценке сердечно-сосудистого риска, фертильности и пренатальной помощи взрослым пациентам с классической формой ВДКН.

Введение

Врожденная гиперплазия надпочечников (ВДКН, MiM 201910) относится к группе наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектами стероидогенеза в коре надпочечников вследствие дефицита одного или нескольких ферментов биосинтеза кортизола. Дефицит фермента 21-гидроксилазы (21ОН) — наиболее часто встречающаяся форма ВДКН (95 % всех случаев ВДКН). Заболевание развивается вследствие деления или делегирующих мутаций в активном гене CYP21A2 [1]. На сегодняшний день известно множество мутаций этого гена, приводящих к различной степени нарушения 21ОН [2]. Большинство пациентов оказываются гетерозиготами. В зависимости от клинического генотипа, связанного со степенью повреждения аллелей, различают тяжелую (классическую) форму и

менее выраженную, неклассическую форму ВДКН. Классическая ВДКН, в свою очередь, клинически может быть представлена сольтеряющей формой или простой вирилизирующей формой, в зависимости от степени дефицита альдостерона. Гормональная терапия заключается в восполнении дефицита кортизола и при необходимости — альдостерона. Основной задачей заместительной терапии является подавление избыточной секреции АКТГ и, следовательно, снижение продукции надпочечников андрогенов, что обеспечивает нормальную фертильность. При этом необходимо контролировать и избегать негативных последствий длительного приема экзогенных глюкокортикоидов. К сожалению, пероральным приемом препаратов глюкокортикоидов сложно добиться имитации циркадного ритма секреции кортизола, поэтому для подавления

АКТГ и снижения продукции андрогенов требуются большие дозы препаратов, чем для классической заместительной терапии надпочечниковой недостаточности [1–3].

Настоящий обзор посвящен опубликованным за последние 5 лет исследованиям по оценке сердечно-сосудистого риска, фертильности и пренатальной помощи взрослым пациентам с классической формой ВДКН.

Сердечно-сосудистый риск

За последние годы описаны достаточно большие когорты пациентов с ВДКН вследствие дефицита 21ОН в Европе [4–6] и Соединенных Штатах [7]. При этом у взрослых пациентов было выявлено повышение риска сердечно-сосудистых или метаболических нарушений [1, 3, 8, 9]. Описано развитие ожирения и избыточного веса.

В проспективном исследовании, проведенном в Великобритании среди 199 взрослых пациентов с ВДКН, их ИМТ оказался выше, чем в общей популяции [4]. В аналогичном исследовании в США среди 244 пациентов с ВДКН распространенность ожирения (треть пациентов с любым фенотипом) оказалась сопоставимой с распространенностью этого состояния среди взрослой популяции (36 %) [7]. Во Франции в двух когортах по 108 и 219 человек с ВДКН ожирение и избыточный вес встречались с той же частотой, что и в общей популяции, по данным национального исследования [5, 10]. В недавней работе у подростков и взрослых молодых людей с ВДКН [11] было выявлено увеличение висцеральной жировой ткани в сравнении с подкожной, с высокой долей провоспалительных адипоцитов. В другой когорте взрослых с ВДКН выявлена высокая частота метаболического синдрома (20 %) [7], который не зависел от возраста пациентов, но коррелировал с уровнем андрогенов, типом и дозой принимаемых глюкокортикоидов [7]. В бразильском когортном исследовании высокая частота метаболического синдрома среди лиц с ВДКН была связана с наличием метаболического синдрома у других членов семьи [12].

В разных независимых группах детей и взрослых с ВДКН изучался контроль артериального давления (АД). В некоторых работах были получены нормальные результаты абсолютных значений АД [13–16] и суточной динамики [17], в то же время другие работы отметили повышение САД как в дневное, так и ночное время в сравнении с контрольными группами здоровых лиц [4, 18–23]. Эти различия могут быть обусловлены различиями в методах регистрации АД. Распространенности артериальной гипертензии среди взрослых с ВДКН посвящено небольшое количество исследований [24]. По данным Шведского регистра, повышение АД было отмечено лишь у женщин с простой вирилизующей формой и крайне редко отмечалось у лиц с более тяжелым гено-

типом и фенотипом [6]. В другой работе тоже сообщалось о том, что мужчины с классической формой ВДКН имеют относительно низкое АД по сравнению со здоровыми мужчинами [10]. В некоторых исследованиях также описано развитие дислипидемии у пациентов с ВДКН. В эпидемиологическом исследовании, по данным Шведского регистра, дислипидемия особенно часто регистрировалась у мужчин с нулевым генотипом [6]. В когортном исследовании NIN примерно 10 % взрослых с классической и неклассической формой ВДКН имели снижение уровня ЛВП и у 6 % был повышен уровень общего холестерина [7]. При таких условиях было бы логичным ожидать повышение сердечно-сосудистого риска у лиц с ВДКН, однако пока ни разу не проводилась систематическая оценка влияния описанных факторов риска на сердечно-сосудистую систему. В этой популяции пациентов нелегко оценивать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, поскольку пока очень небольшое количество пациентов достигли возраста 50 лет.

Толщина комплекса интимамедиа сонной артерии (ТИМ) — хорошо известный маркер ранних субклинических проявлений атеросклероза, который коррелирует с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта [25]. У пациентов с ВДКН ТИМ сильно варьирует [12, 14, 26–29]. В одном исследовании отмечено его увеличение [15], но при этом величина ТИМ не зависела от кумулятивной дозы ГК или уровня андрогенов. Исследования среди детей или подростков с ВДКН продемонстрировали нормальные значения ТИМ в сравнении с контрольной группой, соответствующей по ИМТ [12, 26], или повышение ТИМ при увеличении ИМТ и наличии других метаболических нарушений [27–29].

Ряд работ посвящен изучению других суррогатных маркеров эндотелиальной или сердечной дисфункции. Дети с ВДКН могут иметь выраженное нарушение

функции эндотелия или гладкомышечной ткани, сопоставимые с умеренным ожирением [12]. Подростки и взрослые с ВДКН имеют нормальное строение левого желудочка [13, 16], но при этом описано развитие умеренной диастолической дисфункции и снижение переносимости физической нагрузки. Недавно мы сообщали о сложных взаимодействиях между гонадотропинами и стероидными гормонами в отношении длительности деполяризации желудочков сердца. Мы обнаружили укороченные интервала QT у лиц с ВДКН [30]. Клиническое значение этого феномена требует дальнейшего изучения.

Начали появляться работы, посвященные оценке сердечно-сосудистых событий у пациентов с ВДКН [6]. По результатам оценки отдаленных сердечно-сосудистых исходов в Шведском национальном регистре ВДКН (588 пациентов, 335 женщин и 253 мужчин) [31] средний возраст наступления смерти оказался ниже, чем в общей популяции ($41,2 \pm 26,9$ против $47,7 \pm 27,7$ лет; $p < 0,001$). Относительный риск смерти составил 2,3 (1,2–4,3) у мужчин и 3,5 (2,0–6,0) у женщин. Причинами смерти чаще всего являлись адrenaловый криз (42 %), сердечно-сосудистые заболевания (32 %), рак (16 %) и суицид (10 %).

Те же исследователи продемонстрировали увеличение частоты метаболических нарушений [6] (ОШ 3,9; 95 % ДИ 3,1–5,0) и сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 2,7; 95 % ДИ 1,9–3,9) у пациентов с ВДКН, особенно среди женщин с генотипом i172N с неклассической формой ВДКН и мужчин с нулевым генотипом. В частности, у пациентов с ВДКН отмечена более высокая распространенность артериальной гипертензии, дислипидемии и фибрилляции предсердий и обструктивного апноэ во сне [6]. Частота ожирения неизменно оказалась более высокой во всех подгруппах, но пациенты с ВДКН и нормальной массой тела имели сердечно-сосудистые и метаболические проблемы с такой же частотой, что и об-

щая когорта ВДКН. Сахарный диабет также чаще выявлялся, особенно среди женщин с простой вирильной формой (i172N генотип) или неклассическим фенотипом. Кроме того, отмечена повышенная частота тромбозов. Еще предстоит изучить, связаны ли венозные тромбозы у лиц с ВДКН с состоянием гиперкоагуляции, как в случае синдрома Кушинга или длительного приема ГК, и нуждаются ли эти пациенты с медикаментозной профилактике тромбозов.

Таким образом, ВДКН ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистых и метаболических расстройств, что требует активного наблюдения за пациентами, контроля веса, мониторинга гликемии и других метаболических параметров. Возможно, изменения метаболизма при ВДКН связаны с полиморфизмом генов, что требует активного изучения [32].

Репродуктивное здоровье женщин

У женщин с классической формой ВДКН, особенно с соль-теряющей формой, фертильность снижена вследствие разных факторов (физиологических, психологических и т.д.) [33, 34]. Нарушения менструального цикла и ановуляция встречаются у 30–68 % женщин с соль-теряющей формой и у 30–75 % пациенток с простой вирильной формой [4]. Избыток андрогенов и прогестерона, пренатальный избыток половых стероидов предположительно вызывают расстройство гипоталамо-гипофизарно-гонадных связей у женщин с ВДКН, в частности нарушения пульсирующего характера секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) [35]. Исследования в этой области продемонстрировали, что взрослые женщины с ВДКН могут иметь нормальный ритм секреции ЛГ при адекватном гормональном контроле. Важен подбор оптимальных режимов терапии ГК и минералокортикоидами (МК). В частности, снижение сывороточных концентраций прогестерона способствует уменьшению пульсации уровней ЛГ в фолликулярную фазу и восстановлению овуляции.

Сниженная фертильность может быть обусловлена осложнениями хирургической коррекции гениталий (клиторопластика, вагинопластика или лабиопластика) [36]. Недавно проведенное в Америке 4-летнее исследование по феминизирующей генитопластике у детей с ВДКН показало, что большинство девочек нуждаются в неоднократных корректирующих операциях, в 90 % — в вагинопластике [37]. Вагинопластика и клиторопластика остаются наиболее востребованными первичными вариантами коррекции в раннем детском возрасте. Вторая и третья операции обычно проводятся в старшем детском или подростковом возрасте. Наиболее частыми осложнениями хирургических вмешательств остаются недержание мочи, вагинальный стеноз, затрудненный интроитус, косметический дефект, аноргазмия и болезненный половой акт [36, 38]. Кроме этого, известно, что хирургические вмешательства приводят к исчезновению сексуальной удовлетворенности. За последнее время достигнут существенный прогресс в феминизирующих операциях у женщин с ВДКН, разработаны новые методики, сохраняющие иннервацию и чувствительность клитора после клиторопластики [39] и функцию влагалища после вагинопластики [40]. Предметом активных дебатов остается выбор оптимального возраста для проведения корректирующих операций [41].

По сравнению с общей популяцией у пациенток с ВДКН значительно снижена частота наступления беременностей [42]. С другой стороны, среди женщин, ведущих активную половую жизнь без контрацепции, частота беременностей достаточно высока [43]. В британской когорте из 103 женщин с ВДКН 25 % активно желали наступления беременности, и она возникла в 54 % случаев [4]. Чаще всего беременности были спонтанными, на фоне хорошего гормонального контроля и адекватной терапии ГК и МК. По данным крупного шведского популяционного и социологического исследо-

вания, среди 584 пациентов с ВДКН (253 женщины) [44] по сравнению с общей популяцией женщины с соль-теряющей формой реже вступали в брак [ОШ 0,5 (0,2–1,1)] или имели партнерские отношения. Пациенты с ВДКН также реже имели биологических детей [ОШ 0,3 (0,2–0,3)], в том числе и женщины с соль-теряющей (СТ) или простой вирильной (ПВ) формами заболевания [СТ-ОШ 0,05 (0,0–0,1); ПВ-ОШ 0,4(0,2–0,7)].

Репродуктивное здоровье мужчин

У мужчин с ВДКН может сохраняться фертильность и половая функция. Взрослые пациенты с ВДКН сталкиваются с двумя проблемами. Избыток надпочечниковых стероидов, особенно андрогенов и прогестерона, нарушают секрецию ФСГ и ЛГ. Кроме того, хроническая стимуляция АКТГ способствует развитию опухолей яичек из остаточной ткани надпочечников (TART — testicular adrenal rest tumors) [45]. TART-опухоли выявляются у 30–95 % мужчин в зависимости от метода обследования (пальпация или ультразвук) [10, 46]. С возрастом, после наступления пубертата, распространенность этих опухолей увеличивается [47, 48]. Размеры и частота возникновения образований несколько выше среди пациентов с соль-теряющей формой [46, 49, 50]. TART-опухоли могут развиваться даже при хорошем гормональном контроле, т.е. высокий уровень АКТГ может быть не единственной причиной их возникновения [51, 52]. И действительно, TART-клетки обладают свойствами множественного стероидогенеза, включая экспрессию маркеров коры надпочечников и типичных клеток Лейдига [53].

TART-опухоли являются наиболее частой причиной нарушенного сперматогенеза [10]. Эти образования часто локализируются в центральных отделах яичка, рядом с сетью, из-за чего они сдавливают семявыносящие каналы и могут вызывать обструктивную азооспермию и необратимые повреждения окружающей ткани

яичка [49], приводя к нарушению эндокринной и экзокринной функций органа [54].

Лечение мужчин с опухолями TART затруднено и сводится к гормональному контролю приемом ГК [50]. В некоторых случаях требуется проведение хирургического лечения, но при этом не решен вопрос с сохранением фертильности. Недавно было показано, что митотан способствует восстановлению фертильности у мужчин с ВДКН и TART [54]. Через 8 месяцев терапии исследователи отметили нормализацию уровней гонадотропинов, ингибина В и количества сперматозоидов, в то же время произошло уменьшение размеров опухолей яичка. В качестве профилактических мероприятий всем мужчинам с ВДКН начиная с подросткового возраста рекомендуется систематическое проведение ультразвукового исследования мошонки для ранней диагностики опухолей яичек. Также у таких пациентов вполне оправдано проведение регулярного анализа спермограммы и криосохранение сперматозоидов для реализации репродуктивной функции в будущем [55].

В нарушение фертильности при ВДКН вносит вклад гипогонадотропный гипогонадизм вследствие плохого гормонального контроля с повышением надпочечниковых андрогенов и прогестерона, которые затем ароматизируются, увеличивая уровни эстрогенов. Описан случай восстановления фертильности на фоне заместительной терапии гонадотропинами у мужчины с ВДКН [56]. У этого пациента была выявлена гипогонадотропная азооспермия и опухоль яичка (TART) вследствие нелеченой простой вирильной формы ВДКН. Через 21 месяц заместительной терапии гонадотропинами удалось добиться низкого, но стабильного содержания сперматозоидов с хорошей подвижностью, в результате чего в семье пациента родилась здоровая девочка.

Помимо соматических причин нарушенной фертильности у мужчин с ВДКН, могут быть и причи-

ны психологического характера. Имеется совсем мало данных о степени полового удовлетворения и сексуального здоровья у таких пациентов. В двух небольших исследованиях показано, что такие мужчины по сравнению со здоровыми ведут менее активную половую жизнь и имеют меньшее количество половых партнеров в течение жизни [57, 58]. В шведской когорте из 30 пациентов с ВДКН примерно у половины была выявлена эректильная дисфункция [59]. Снижение сексуального влечения и эректильной функции было сопряжено с плохим гормональным контролем заболевания. Что касается семейных отношений, то, по данным шведских исследователей, мужчины с ВДКН чаще вступают в брак, чем здоровые лица (и причина этого неизвестна) [ОШ 1,6 (1,0–2,5)], но женщины с ВДКН реже имеют биологических детей по сравнению с контролем [ОШ 0,4 (0,2–0,6)] [44].

Лечение классической формы ВДКН у взрослых

Терапия при классическом варианте дефицита 21ОН направлена на компенсацию дефицита глюко- и минералокортикоидов и устранение избытка андрогенов. В идеале такая терапия не должна вызывать неблагоприятных метаболических эффектов и обеспечивать хорошее качество жизни [60]. Однако в настоящее время эти цели практически недостижимы, а лечение всё равно сопровождается повышенной заболеваемостью и смертностью пациентов с ВДКН.

Заместительная терапия ГК доступна с 1950-х гг. Она существенно изменила прогноз для детей с ВДКН, но остается единственным возможным медикаментозным методом лечения и не отвечает потребностям пациентов. В отличие от первичной надпочечниковой недостаточности, цель терапии ГК при ВДКН сводится не только к компенсации дефицита гормонов, но и к подавлению ночной продукции АКТГ — основного стимулятора секреции надпочечниковых андрогенов. Поскольку физиологически пик секреции

кортизола приходится на ранние утренние часы (06:00–08:00), то не менее половины или 2/3 дозы ГК рекомендуется принимать в первую половину дня. До сих пор, независимо от применяемой схемы приема ГК, остается нерешенным вопрос о предпочтении физиологического гидрокортизона (НС), который хорошо переносится, но плохо подавляет секрецию андрогенов или длительно действующих преднизона, преднизолона или дексаметазона (DEX), с более высоким риском побочных эффектов. К сожалению, физиологические дозы ГК не обеспечивают надежного снижения секреции андрогенов, а более высокие неизменно сопровождаются побочными явлениями гиперкортицизма. Недавно стал доступен для применения гидрокортизон в форме с замедленным высвобождением (Plenadren), еще один аналогичный препарат, Хронокорт (Chronocort), проходит клинические испытания. Помимо новых форм терапии ГК активно разрабатываются нестероидные препараты для лечения ВДКН, такие как молекулы, изменяющие эффекты КРГ (CRH), и неселективные блокаторы стероидогенеза в надпочечниках [61] (рисунки).

Новые достижения в терапии глюкокортикоидами

Лечение классической формы ВДКН у взрослых

Первый препарат — это гидрокортизон с двойным типом высвобождения, который предназначен для однократного утреннего приема у пациентов с первичной недостаточностью коры надпочечников (Пленадрен (Plenadren®), vigoPharma-Shire) [62]. Это препарат гидрокортизона модифицированного высвобождения, внешняя оболочка которого обеспечивает быстрое, а сердцевина — медленное высвобождение активного вещества. Препарат обеспечивает более стабильные концентрации кортизола в плазме по сравнению с обычной формой гидрокортизона. У взрослых однократный прием утренней дозы Пленадрена

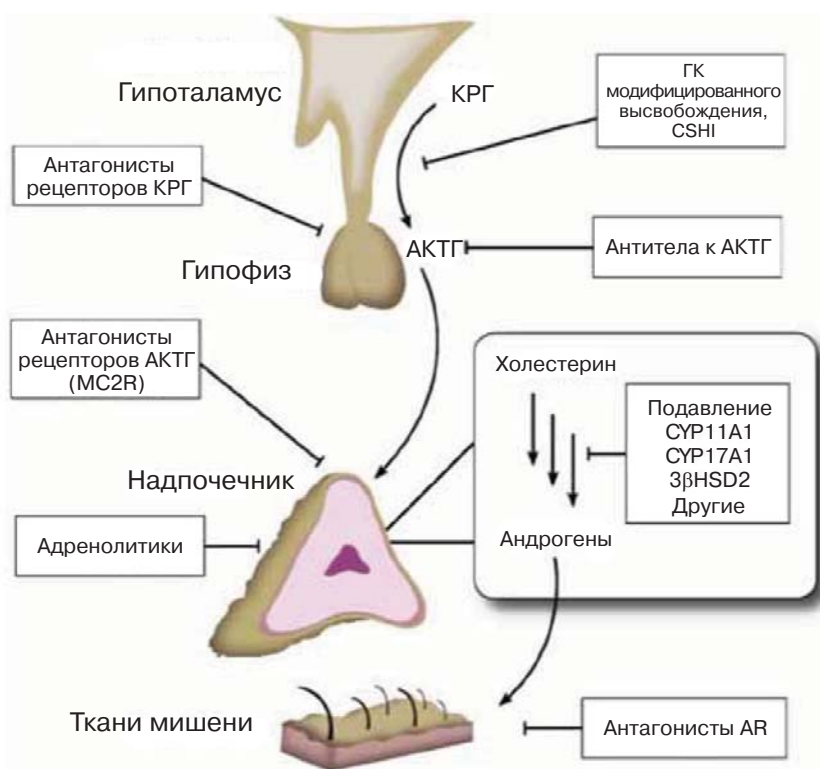


Рисунок. Потенциальные терапевтические мишени при врожденной гиперплазии надпочечников. 3βHSD2 — 3-гидроксистероил дегидрогеназа 2 типа; ACTH — адренотропный гормон (АКТГ); AR — андрогеновый рецептор; CRH — кортикотропин-релизинг-гормон; CSHI — непрерывное подкожное введение гидрокортизона; CYP11a1 — фермент, отщепляющий боковую цепь холестерина; CYP17a1 — 17α-гидроксилаза/17,20-лиаза; GC — глюкокортикоиды (ГК)

обеспечивает такие же концентрации кортизола в плазме, как трехкратное дозирование таблетированного кортизола обычного высвобождения. Предварительные исследования у пациентов с надпочечниковой недостаточностью и ВДКН показали, что эта новая форма гидрокортизона, в отличие от традиционной, обеспечивает более стабильный вес, улучшает показатели систолического и диастолического артериального давления и метаболизма глюкозы [63, 64]. У пациентов с надпочечниковой недостаточностью эта молекула также обеспечивает более физиологичные циркадные уровни кортизола. К сожалению, пока нет данных о ее эффективности в отношении контроля продукции андрогенов у пациентов с ВДКН. Теоретически этот эффект маловероятен, поскольку она не позволяет воспроизвести ночной подъем кортизола, а прием Пленадрена в вечернее вре-

мя может привести к необоснованному избытку кортизола на протяжении ночи.

Второй препарат, Хронокорт (Chronocort®), разрабатывается компанией Diurnal (Каддиф, Великобритания) [65]. Эта молекула представляет собой гидрокортизон модифицированного высвобождения, но отличается от Пленадрена более медленной абсорбцией. Хронокорт обеспечивает физиологические концентрации кортизола и принимается утром и вечером. Вечерняя доза обеспечивает высвобождение гидрокортизона в ранние утренние часы, имитируя естественный рост уровня кортизола перед пробуждением. В открытом исследовании первой фазы Хронокорт продемонстрировал способность подавлять концентрации 17ОН-прогестерона в 08:00; но при однократном приеме утром уровень андрогенов во второй половине дня оставался высоким, что свидетельствует о необходи-

мости второго приема препарата утром [66]. В другом исследовании 2 фазы среди 16 пациентов оценивалась эффективность двукратного приема Хронокорта (10 мг в 07:00 и 20 мг в 23:00). Через 6 месяцев терапии средние концентрации андростендиона и 17ОН-прогестерона оказались существенно ниже, чем при классическом варианте терапии ГК [67]. В настоящее время планируются дальнейшие исследования клинических эффектов препарата на больших выборках пациентов.

До разработки этих новых молекул активно обсуждалось перентеральное введение ГК. Воспроизведение циркадных ритмов кортизола позволяет снизить уровни 17ОН прогестерона и АКТГ практически до физиологических значений [68]. В исследовании среди 33 пациентов с надпочечниковой недостаточностью этого удалось достичь при помощи непрерывной подкожной инфузии гидрокортизона. Доза гидрокортизона титровалась в зависимости от содержания кортизола в слюне. Несмотря на хороший терапевтический эффект такого варианта лечения, продолжает обсуждаться ее удобство и влияние на качество жизни [69, 70]. Для оптимизации непрерывной подкожной инфузии кортизола были предложены гидрокортизоновые помпы [71]. В исследовании у 8 пациентов с плохо контролируемой ВДКН [72] помповая терапия обеспечила физиологические уровни кортизола, и через 6 месяцев удалось достичь хорошего контроля синтеза надпочечников стероидов и улучшения качества жизни [71]. Однако помповая терапия пока имеет ряд ограничений и требует дальнейшего изучения.

Нестероидная терапия

Лечение взрослых с классической ВДКН

Наиболее радикальным методом лечения является двусторонняя адреналэктомия. Однако это требует очень взвешенного подхода и тщательного обсуждения, поскольку адреналэктомия может

спровоцировать развитие TART-опухолей у мужчин и реже — забрюшинных опухолей остатков адринальной ткани у женщин [73, 74]. Медикаментозная адреналэктомия может быть достигнута митотаном — адренолитиком с не полностью изученным механизмом действия. Предположительно он стимулирует апоптоз адренокортикальных клеток за счет разобщения дыхательной цепи и фрагментации митохондрий [75, 76] и изменяет экспрессию генов, участвующих в биосинтезе стероидов [76]. Кроме этого, недостаточное повышение ЛГ после падения уровней тестостерона позволяет предположить, что митотан обладает токсическим действием на уровне яичек и гипофиза [75].

В настоящее время также активно разрабатываются ингибиторы биосинтеза андрогенов и антагонисты рецепторов АКТГ и КРГ.

Абиратерон — ингибитор CYP17A1, фермента, участвующего в синтезе андрогенов (рисунок). У мужчин с раком предстательной железы абиратерона ацетат значительно снижал концентрации тестостерона [77]. В одном исследовании I фазы у женщин с ВДКН через 6 дней терапии абиратероном в дозе 100 мг/сут концентрации андростендиона снизились на 2/3 от исходного уровня. При повышении дозы до 250 мг/сут концентрации андростендиона через 6 дней полностью нормализовались. Однако препарат не компенсирует дефицита кортикостероидов, что требует дополнительного назначения глюкокортикоидов и иногда — минералокортикоидов [78]. Препарат также не может назначаться мужчинам с ВДКН, поскольку полностью блокирует синтез андрогенов.

АКТГ — главный фактор, контролирующий функцию коры надпочечников, а также единственный естественный агонист своих рецепторов. Высокая специфичность связывания лиганда с рецептором означает, что антагонизм с этими рецепторами может дать хороший терапевтический эффект. В различных экспериментах у животных уже получе-

ны первые результаты исследования этого нового подхода к терапии ВДКН [79].

Секрецию АКТГ регулирует гипоталамический КРГ, связываясь с КРГ-рецепторами 1 типа. Любой антагонист этих рецепторов может стать потенциальным вариантом терапии ВДКН. В настоящее время создан и изучается селективный антагонист КРГ-рецепторов 1 типа — NVi-77860. В плацебо-контролируемом исследовании с простым ослеплением 8 человек с ВДКН получали фиксированные дозы 300 или 600 мг этого препарата в 22:00. В течение следующего дня после введения препарата исследовались уровни АКТГ и 17ОН-прогестерона. После приема 300 мг и 600 мг АКТГ снизился на 43 и 41 % соответственно, а концентрации 17ОН-прогестерона — на 0,7 и 27 % [80]. Эти обнадеживающие результаты симулируют дальнейшее изучение антагонистов КРГ.

Пренатальная терапия ВДКН

Женский плод с генотипом 46XX и синдромом ВДКН уже внутриутробно подвергается вирилизации вследствие постоянного воздействия андрогенов. Это проявляется гипертрофией клитора, формированием общего урогенитального синуса вместо разделенных уретры и влагалища. Цель пренатальной диагностики и лечения заключается в том, чтобы в будущем избежать корректирующих хирургических процедур у маленьких девочек, а также уменьшить эмоциональный стресс у детей и родителей.

Впервые пренатальная терапия ВДКН была назначена в 1980-х гг. [81, 82] с использованием синтетического глюкокортикоида Дексаметазона (DEX). Дексаметазон обладает длительным периодом полувыведения, не разрушается плацентарным ферментом 11-гидроксистероид дегидрогеназой 2 типа, проникает через плаценту и становится биодоступным для плода. У плода с ВДКН DEX подавляет АКТГ, секрецию андрогенов и препятствует вирилизации на-

ружных половых органов у плода женского пола. Дексаметазон назначался в дозах 20 мкг/кг веса матери (до наступления беременности) в сутки, разделенных на 2–3 приема, но не более 1,5 мг/сут [83, 84]. Эта доза примерно в 6 раз превышает физиологическую потребность матери в ГК [85, 86] и в 60 раз — потребности плода [87, 88]. Исследования с более низкими дозами не проводились, но, по некоторым данным, доза дексаметазона может быть уменьшена при ее непереносимости у матери [89, 90]. Дексаметазон следует назначать до начала формирования чувствительности гениталий к андрогенам, т.е. не позднее 7-й недели гестации или 9-й недели аменореи, и принимать вплоть до родов [91–96]. У девочек с ВДКН время начала терапии дексаметазоном имеет решающее значение в формировании гениталий [90, 97].

Раннее назначение дексаметазона, в идеале — на 6-й неделе беременности, и непрерывный прием в течение всей беременности обеспечивает нормальное формирование гениталий по женскому типу у 80–85 % девочек с ВДКН. Терапия, начатая после 8-й недели гестации, оказывается уже неэффективной [84, 90, 92–95, 98]. Французские хирурги в своем небольшом исследовании предположили, что терапия дексаметазоном может быть потенциально ограничена периодом структуризации гениталий и расщеплением урогенитального синуса, что позволит уменьшить общую нагрузку дексаметазоном на плод, но всё же потребует в будущем небольшой хирургической коррекции [99]. Увеличение генитального бугорка может возникнуть и на поздних сроках гестации без продолжающейся антенатальной терапии, но обычно эта ситуация хорошо отвечает на постнатальную терапию [100, 101].

Со временем частота назначения дексаметазона беременным стала уменьшаться. Возможность определения в сыворотке матери свободной ДНК плода позволяет диагностировать его пол по обнаружению Y-хромосомы (SRY тест)

[102]. Этот тест используется с начала 1990-х гг. и позволяет назначать дексаметазон только при беременности плодом женского пола начиная с 6-й недели гестации [103, 104]. Чувствительность этого теста на 4-й неделе гестации составляет 96 % [90]. Кроме этого, на 5-й неделе гестации ДНК плода с риском ВДКН может быть неинвазивно получена из клеток трофобласта через шеечный канал [105]. Недавно впервые была описана возможность неинвазивной ранней пренатальной диагностики ВДКН на 6-й неделе беременности путем определения в плазме матери свободно циркулирующей ДНК плода [106, 107].

Пренатальная терапия дексаметазоном продолжает активно обсуждаться. У пролеченных детей изредка возникают нежелательные эффекты, но существенные негативные эффекты такой терапии не зарегистрированы [84, 108]. В крупном исследовании с 600 беременностями плодом с ВДКН и пренатальной терапией дексаметазоном у новорожденных не было отмечено значимого изменения окружности головы, веса или длины тела при рождении по сравнению со здоровыми нелечеными сиблингами [109]. Длительное наблюдательное исследование в Скандинавии также показало, что 44 ребенка, получавшие пренатальную терапию ВДКН, имели нормальное пренатальное и постнатальное развитие по сравнению со здоровыми детьми контрольной группы [95]. Крупное французское исследование также не выявило пороков развития или задержки роста у пренатально леченых детей с ВДКН [90]. Побочные эффекты матери, получающей дексаметазон, заключаются в наборе веса, развитии отеков, изменении настроения, нарушениях сна, появлении акне и стрий [84, 98, 109]. При этом не было доказано связи между приемом дексаметазона и такими серьезными осложнениями беременности, как артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет, мертворождения или спонтанные аборты [98, 109]. Дексаметазон в совре-

Таблица. Терапия ВДКН у взрослых

1. Король эффективности заместительной терапии глюкокортикоидами:

- 1) определение сывороточных концентраций 17-ОН-прогестерона, Δ 4-андростендиона, общего тестостерона, секс-связывающего глобулина каждые 6–12 месяцев
- 2) определение суточных (циркадных) концентраций 17ОН-прогестерона в сухом пятне крови, если доступно
- 3) контроль веса и клинических проявлений избытка глюкокортикоидов и андрогенов

2. Контроль эффективности заместительной терапии минералокортикоидами:

- 1) артериальное давление
- 2) электролиты плазмы
- 3) определение ранней утренней концентрации активности ренина в плазме

3. Периодическое измерение или регулярный мониторинг следующих параметров:

- 1) вес
- 2) липидный профиль
- 3) артериальное давление
- 4) гликемия
- 5) минеральная плотность костей

4. Оценка половой функции и фертильности у мужчин:

- 1) ультразвуковое исследование яичек (обнаружение опухолей из остаточной ткани надпочечников)
- 2) анализ спермограммы
- 3) сохранение фертильности (сперматозоидов)
- 4) гормональные исследования: общий тестостерон, ЛГ, ФСГ

5. Оценка репродуктивной функции у женщин:

- 1) гинекологическая, акушерская и эндокринологическая помощь
- 2) менструальный цикл
- 3) сексуальность
- 4) клинические и биохимические проявления гиперандрогении
- 5) гормональные исследования: прогестерон, эстрадиол, ФСН
- 6) генетическое консультирование
- 7) планирование беременности
- 8) тщательное наблюдение гинеколога и эндокринолога
- 9) психологическая поддержка

менной форме микрокапсул в 10 раз повышает биодоступность препарата к плоду и снижает нагрузку на организм матери [110].

Активно обсуждается возможное негативное влияние ГК на головной мозг плода. Такие данные получены в исследованиях, где ГК назначались по поводу других состояний и в гораздо более высоких дозах [111–114]. В небольшом исследовании M. New и коллег сравнивались когнитивные функции детей, перинатально подвергавшихся воздействию дексаметазона, и детей от беременностей с риском ВДКН без терапии. Авторы не выявили существенных когнитивных различий, но у детей первой группы продемонстрировали усиление так называемого интернализирующего поведения (они чаще проявляли стеснительность, были более эмоциональны и менее общительны) [115]. Другое крупное исследование в аналогичных группах детей не выявило негативных эффектов пренатальной терапии дексаметазоном в отношении когнитивных или моторных функций [116]. Недавно опубликовано еще одно крупное исследование по оценке отдаленных эффектов пренатального приема дексаметазона у пациентов с ВДКН. Авторы сообщили об отсут-

ствии повышенного риска когнитивных расстройств, половой идентификации, а также полового поведения и половой функции во взрослом возрасте [117]. Однако в небольшом шведском исследовании у 26 детей с ВДКН, получавших дексаметазон *in utero*, в сравнении с контрольной группой из соответствующих 35 здоровых лиц в основной группе отмечено выраженное снижение вербальной памяти, социальной самооценки и схоластических навыков [118]. В то же время родители описывали своих пролеченных детей как более социально активных в сравнении со здоровыми детьми и не замечали каких-либо отклонений в психическом развитии, обучении в школе, адаптации или поведении [119]. В нескольких работах отмечено, что мальчики с ВДКН, получавшие пренатально дексаметазон, потом отличаются лучшей реализацией любых умственных процессов и памяти [120], а у девочек после такого лечения, наоборот, отмечено замедление умственных процессов [117].

Несмотря на эти разночтения, один метаанализ не выявил значимых различий в нейрофизиологических исходах у детей, получавших пренатально дексаметазон

[98]. Кроме того, недавнее скандинавское исследование пришло к выводу, что дети без ВДКН, получавшие на ранних сроках гестации дексаметазон, по-видимому, лучше социально адаптированы, испытывают меньше поведенческих и эмоциональных проблем, а также демонстрируют более низкий уровень тревожности в новых социальных ситуациях [121].

В начале 2000-х гг. несколько медицинских организаций сошлись во мнении, что пренатальная терапия ВДКН носит экспериментальный характер и может применяться только при условии письменного информированного согласия пациенток и после одобрения местных этических комитетов [122–127]. Шведская группа исследователей прекратила набор пациентов из-за возможных поведенческих отклонений у детей, пренатально получавших дексаметазон, и информировала об этом Региональный этический комитет в Стокгольме [128].

Очевидно, что безопасность внутриутробной терапии дексаметазоном требует еще дальнейшего изучения. Пока понятно, что наибольшую пользу от этого лечения могут получить девочки с установленным на ранних сроках внутриутробного развития диагнозом ВДКН. При этом терапия должна проводиться в специализированных многопрофильных центрах при условии информированного согласия родителей с последующим длительным наблюдением детей.

Литература

1. Auchus RJ. The classic and nonclassic congenital adrenal hyperplasia // *Endocrine Practice* 2015 21 383–389.
2. New MI, Abraham M, Gonzalez B, Dumic M, Razzaghy-Azar M, Chitayat D, Sun L, Zaidi M, Wilson RC & Yuen T. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency // *PNAS* 2013 12 2611–2616.
3. Han TS, Walker BR, Arlt W & Ross RJ. Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia // *Nature Reviews Endocrinology* 2014 10 115–124.
4. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, Han TS, Carroll PV, Conway GS, Rees DA et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 5110–5121.
5. Bachelot A, Golmard JL, Dulon J, Dahmoune N, Leban M, Bouvattier C, Cabrol S, Leger J, Polak M & Touraine P. Determining clinical and biological indicators for health outcomes in adult patients with childhood onset of congenital adrenal hyperplasia // *European Journal of Endocrinology* 2015 173 175–184.
6. Falhammar H, Frisen L, Hirschberg AL, Norrby C, Almqvist C, Nordenskjold A & Nordenstrom A. Increased cardiovascular and metabolic morbidity in patients with 21-hydroxylase deficiency: a Swedish population-based national cohort study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 3520–3528.
7. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, van Ryzin C, Hill SC, Reynolds JC, Hanna RM & Merke DP. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 4429–4438.
8. Falhammar H & Thoren M. Clinical outcomes in the management of congenital adrenal hyperplasia // *Endocrine* 2012 41 355–373.
9. Falhammar H, Filipsson Nystrom H, Wedell A & Thoren M. Cardiovascular risk, metabolic profile, and body composition in adult males with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *European Journal of Endocrinology* 2011 164 285–293.
10. Bouvattier C, Esterle L, Renoult-Pierre P, de la Perriere AB, Illouz F, Kerlan V, Pascal-Vigneron V, Drui D, Christin-Maitre S, Galland F et al. Clinical outcome, hormonal status, gonadotrope axis, and testicular function in 219 adult men born with classic 21-hydroxylase deficiency. a French national survey // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 2303–2313.
11. Kim MS, Ryabets-Lienhard A, Dao-Tran A, Mittelman SD, Gilsanz V, Schrager SM & Geffner ME. Increased abdominal adiposity in adolescents and young adults with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 E1153–E1159.
12. Moreira RPP, villares SM, Madureira G, Mendonca BB & Bachega TASS. Obesity and familial predisposition are significant determining factors of an adverse metabolic profile in young patients with congenital adrenal hyperplasia // *Hormone Research in Pediatrics* 2013 80 111–118.
13. Mooij CF, Kroese JM, Claahsen-van der Grinten HL, Tack CJ & Hermus AR. Unfavourable trends in cardiovascular and metabolic risk in pediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia? // *Clinical Endocrinology* 2010 73 137–146.
14. Ubertaini G, Bizzarri C, Grossi A, Gimigliano F, Rava L, Fintini D & Cappa M. Blood pressure and left ventricular characteristics in young patients with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2009 383610.
15. Sartorato P, Zulian E, Benedini S, Mariniello B, Schiavi F, Bilora F, Pozzan G, Greggio N, Pagnan A, Mantero F et al. Cardiovascular risk factors and ultrasound evaluation of intima-media thickness at common carotids, carotid bulbs, and femoral and abdominal aorta arteries in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 1015–1018.
16. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Nordenskjold A, Hagenfeldt K & Thoren M. Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 110–116.
17. Marra AM, Improda N, Capalbo D, Salzano A, Arcopinto M, De Paulis A, Alessio M, Lenzi A, Isidori AM, Cittadini A et al. Cardiovascular abnormalities and impaired exercise performance in adolescents with congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 644–652.
18. Cutler GB & Laue L. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *New England Journal of Medicine* 1990 27 1806–1813.
19. De Silva KSH, Kanumakala S, Brown JJ, Jones CL & Warne GL. 24-hour ambulatory blood pressure profile in patients with congenital adrenal hyperplasia – a preliminary report // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2004 17 1089–1095.
20. Volkl TMK, Simm D, Dotsch J, Rascher W & Dorr HG. Altered 24-hour blood pressure profiles in children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 91 4888–4895.
21. Neramoen I, Bronstad I, Fougner KJ, Svartberg J, Oksnes M, Husebye ES & Lovas K. Genetic, anthropometric and metabolic features of adult Norwegian patients with 21-hydroxylase deficiency // *European Journal of Endocrinology* 2012 167 507–516.
22. Mooij CF, Kroese JM, Sweep FCGJ, Hermus AR & Tack CJ. Adult patients with congenital adrenal hyperplasia have elevated blood pressure but otherwise a normal cardiovascular risk profile // *PLoS ONE* 2011 6 e24204.
23. Roche EF, Charmandari E, Dattani MT & Hindmarsh PC. Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): a preliminary report // *Clinical Endocrinology* 2003 58 589–596.
24. Subbarayan A, Dattani MT, Peters CJ & Hindmarsh PC. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Clinical Endocrinology* 2014 80 471–477.
25. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS & American Society of Echocardiography Carotid Inti-

- ma-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine // *Journal of the American Society of Echocardiography* 2008 21 93–111.
26. Harrington J, Pena AS, Gent R, Hirte C & Couper J. Adolescents with congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency have vascular dysfunction // *Clinical Endocrinology* 2012 76 837–842.
27. Amr NH, Ahmed AY & Ibrahim YA. Carotid intima-media thickness and other cardiovascular risk factors in children with congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Endocrinological Investigation* 2014 37 1001–1008.
28. Kim MS, Dao-Tran A, Davidowitz E, Tseng T, Gilsanz V, Ryabets-Lienhard A, Nguyen E & Geffner ME. Carotid intima-media thickness is associated with increased androgens in adolescents and young adults with classical congenital adrenal hyperplasia // *Hormone Research in Pediatrics* 2016 85 242–249.
29. Wasniewska M, Balsamo A, Valenzise M, Manganaro A, Faggioli G, Bombaci S, Conti V, Ferri M, Aversa T, Cicognani A et al. Increased large artery intima-media thickness in adolescents with either classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Endocrinological Investigation* 2013 36 12–15.
30. Abehsira G, Bachelot A, Badilini F, Koehl L, Lebot M, Favet C, Touraine P, Funck-Brentano C & Salem JE. Complex influence of gonadotropins and sex steroid hormones on QT interval duration // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 2776–2784.
31. Falhammar H, Frisen L, Norrby C, Hirschberg AL, Almqvist C, Nordenskjold A & Nordenstrom A. Increased mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 2715–2721.
32. Moreira RP, Gomes LG, Mendonca BB & Bachege TA. Impact of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on the metabolic profile of adult patients with the classical form of 21-hydroxylase deficiency // *PLoS ONE* 2012 7 e44893.
33. Gastaud F, Bouvattier C, Duranteau L, Brauner R, Thibaud E, Kutten F & Bougneres P. Impaired sexual and reproductive outcomes in women with classical forms of congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 1391–1396.
34. Merke DP & Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia // *Lancet* 2005 366 2125–2136.
35. Bachelot A, Chakhtoura Z, Plu-Bureau G, Coudert M, Coussieu C, Badachi Y, Dulon J, Charbit B, Touraine P & CAHLH study group. Influence of hormonal control on LH pulsatility and secretion in women with classical congenital adrenal hyperplasia // *European Journal of Endocrinology* 2012 167 499–505.
36. Wang LC & Poppas DP. Surgical outcomes and complications of reconstructive surgery in the female congenital adrenal hyperplasia patient: What every endocrinologist should know // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2017 165 137–144.
37. Sturm RM, Durbin-Johnson B & Kurzrock EA. Congenital adrenal hyperplasia: current surgical management at academic medical centers in the United States // *Journal of Urology* 2015 193 1796–1801.
38. Ogilvie CM, Crouch NS, Rumsby G, Creighton SM, Liao L-M & Conway GS. Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues // *Clinical Endocrinology* 2006 64 2–11.
39. Reifsnnyder JE, Stites J, Bernabe KJ, Galan D, Felsen D & Poppas DP. Nerve sparing clitoroplasty is an option for adolescent and adult female patients with congenital adrenal hyperplasia and clitoral pain following prior clitoral recession or incomplete reduction // *Journal of Urology* 2016 195 1270–1273.
40. Lesma A, Bocciardi A, Montorsi F & Rigatti P. Passerini-glazel feminizing genitoplasty: modifications in 17 years of experience with 82 cases // *European Urology* 2007 52 1638–1644.
41. Mouriquand PD, Gorduzza DB, Gay C-L, Meyer-Bahlburg HFL, Baker L, Baskin LS, Bouvattier C, Braga LH, Caldamone AC, Duranteau L et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: if (why), when, and how? // *Journal of Pediatric Urology* 2016 12 139–149.
42. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisen L, Thoren M & Nordenskjold A. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Human Reproduction* 2008 23 1607–1613.
43. Casteras A, De Silva P, Rumsby G & Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate // *Clinical Endocrinology* 2009 70 833–837.
44. Strandqvist A, Falhammar H, Lichtenstein P, Hirschberg AL, Wedell A, Norrby C, Nordenskjold A, Frisen L & Nordenstrom A. Suboptimal psychosocial outcomes in patients with congenital adrenal hyperplasia: epidemiological studies in a non-biased national cohort in Sweden // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 1425–1432.
45. Reisch N, Scherr M, Flade L, Bidlingmaier M, Schwarz H-P, Muller-Lisse U, Reincke M, Quinkler M & Beuschlein F. Total adrenal volume but not testicular adrenal rest tumor volume is associated with hormonal control in patients with 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 2065–2072.
46. Pierre P, Despert F, Tranquart F, Coutant R, Tardy V, Kerlan V, Sonnet E, Baron S, Lorcy Y, Emy P et al. Adrenal rest tissue in gonads of patients with classical congenital adrenal hyperplasia: multicenter study of 45 French male patients // *Annales d'Endocrinologie* 2012 73 515–522.
47. Claahsen-van der Grinten HL, Dehzad F, Kamphuis-van Ulzen K & de Korte CL. Increased prevalence of testicular adrenal rest tumours during adolescence in congenital adrenal hyperplasia // *Hormone Research in Pediatrics* 2014 82 238–244. (doi:10.1159/000365570)
48. Aycan Z, Bas VN, Cetinkaya S, Yilmaz Agladioglu S & Tirayki T. Prevalence and long-term follow-up outcomes of testicular adrenal rest tumours in children and adolescent males with congenital adrenal hyperplasia // *Clinical Endocrinology* 2013 78 667–672.
49. Reisch N, Flade L, Scherr M, Rottenkolber M, Pedrosa Gil F, Bidlingmaier M, Wolff H, Schwarz HP, Quinkler M, Beuschlein F et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 1665–1670.
50. Yu MK, Jung MK, Kim KE, Kwon AR, Chae HW, Kim DH, Kim HS. Clinical manifestations of testicular adrenal rest tumor in males with congenital adrenal hyperplasia // *Annals of Pediatric and Endocrinology and Metabolism* 2015 20 155–161.
51. Chihouai M, Kanoun F, Chaker F, Yazidi M, Bouchrit K, Mizouni H, Feki M, Kharrat M & Slimane H. Testicular adrenal rest tumours in young adult males with congenital adrenal hyperplasia: prevalence and impact on testicular function // *Andrologia* 2016 48 45–50.
52. Reisch N, Rottenkolber M, Greifenstein A, Krone N, Schmidt H, Reincke M, Schwarz HP & Beuschlein F. Testicular adrenal rest tumors develop independently of long-term disease control: a longitudinal analysis of 50 adult men with congenital adrenal hyperplasia due to classic 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 E1820–E1826.
53. Smeets EEJW, Span PN, van Herwaarden AE, Wevers RA, Hermus ARMM, Sweep FC & Claahsen-van der Grinten HL. Molecular characterization of testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia: lesions with both adrenocortical and Leydig cell features // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 E524–E530.
54. Bry-Gauillard H, Cartes A & Young J. Mitotane for 21-hydroxylase deficiency in an infertile man // *New England Journal of Medicine* 2014 370 2042–2044.
55. King TFJ, Lee MC, Williamson EEJ & Conway GS. Experience in optimizing fertility outcomes in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Clinical Endocrinology* 2016 84 830–836.
56. Rohayem J, Tuttmann F, Mallidis C, Nieschlag E, Kliesch S & Zitzmann M. Restoration of fertility by gonadotropin replacement in a man with hypogonadotropic azoospermia and testicular adrenal rest tumors due to untreated simple virilizing congenital adrenal hyperplasia // *European Journal of Endocrinology* 2014 170 K11–K17.
57. Falhammar H, Nystrom HF, Ekstrom U, Granberg S, Wedell A & Thoren M. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia // *European Journal of Endocrinology* 2012 166 441–449.

58. Falhammar H, Nystrom HF & Thoren M. Quality of life, social situation, and sexual satisfaction, in adult males with congenital adrenal hyperplasia // *Endocrine* 2014 47 299–307.
59. Dudzinska B, Leubner J, Ventz M & Quinkler M. Sexual well-being in adult male patients with congenital adrenal hyperplasia // *International Journal of Endocrinology* 2014 2014 469289.
60. Reisch N. Substitution therapy in adult patients with congenital adrenal hyperplasia // *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 29 33–45.
61. Turcu AF & Auchus RJ. Novel treatment strategies in congenital adrenal hyperplasia // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity* 2016 23 225–232.
62. Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, Lennernas H, Hedner T & Skrtic S. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study // *European Journal of Endocrinology* 2009 161 119–130.
63. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, Engstrom BE, Olsson T, Ragnarsson O, Ryberg M et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 473–481.
64. Quinkler M, Miodini Nilsen R, Zopf K, Ventz M & Oksnes M. Modified-release hydrocortisone decreases BMI and HbA1c in patients with primary and secondary adrenal insufficiency // *European Journal of Endocrinology* 2015 172 619–626.
65. Debono M, Mallappa A, Gounden V, Nella AA, Harrison RF, Crutchfield CA, Backlund PS, Soldin SJ, Ross RJ & Merke DP. Hormonal circadian rhythms in patients with congenital adrenal hyperplasia: identifying optimal monitoring times and novel disease biomarkers // *European Journal of Endocrinology* 2015 173 727–737.
66. Verma S, Vanryzin C, Sinaii N, Kim MS, Nieman LK, Ravindran S, Calis KA, Arlt W, Ross RJ & Merke DP. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed- and extended-release hydrocortisone (Chronocort) vs. conventional hydrocortisone (Cortef) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia // *Clinical Endocrinology* 2010 72 441–447.
67. Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, Whitaker MJ, Daley L-A, Digweed D, Eckland DJ, van Ryzin C, Nieman LK, Arlt W et al. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 1137–1145.
68. Merza Z, Rostami-Hodjegan A, Memmott A, Doane A, Ibbotson V, Newell-Price J, Tucker GT & Ross RJ. Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia // *Clinical Endocrinology* 2006 65 45–50.
69. Oksnes M, Bjornsdottir S, Isaksson M, Methlie P, Carlsen S, Nilsen RM, Broman JE, Triebner K, Kampe O, Hulting AL et al. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion versus oral hydrocortisone replacement for treatment of Addison's disease: a randomized clinical trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 1665–1674.
70. Gagliardi L, Nenke MA, Thynne TRJ, von der Borch J, Rankin WA, Henley DE, Sorbello J, Inder WJ & Torpy DJ. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion therapy in Addison's disease: a randomized, placebo-controlled clinical trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 4149–4157.
71. Russell GM, Durant C, Ataya A, Papastathi C, Blake R, Woltersdorf W & Lightman S. Subcutaneous pulsatile glucocorticoid replacement therapy // *Clinical Endocrinology* 2014 81 289–293.
72. Nella AA, Mallappa A, Perritt AF, Gounden V, Kumar P, Sinaii A, Daley LA, Ling A, Liu CY, Soldin SJ et al. A phase 2 study of continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in adults with congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 4690–4698.
73. Tiosano D, Vlodaysky E, Filmar S, Weiner Z, Goldsher D & Bar-Shalom R. Ovarian adrenal rest tumor in a congenital adrenal hyperplasia patient with adrenocorticotropic hypersecretion following adrenalectomy // *Hormone Research in Pediatrics* 2010 74 223–228.
74. Crocker MK, Barak S, Millo CM, Beall SA, Niyiyati M, Chang R, Avila NA, van Ryzin C, Segars J, Quezada M et al. Use of PET/CT with cosyntropin stimulation to identify and localize adrenal rest tissue following adrenalectomy in a woman with congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 E2084–E2089.
75. Gentilin E, Mole D, Gagliano T, Minoia M, Ambrosio MR, Degli Uberti EC & Zatelli MC. Inhibitory effects of mitotane on viability and secretory activity in mouse gonadotroph cell lines // *Reproductive Toxicology* 2014 45 71–76.
76. Hescot S, Slama A, Lombes A, Paci A, Remy H, Leboulleux S, Chadarevian R, Trabado S, Amazit L, Young J et al. Mitotane alters mitochondrial respiratory chain activity by inducing cytochrome c oxidase defect in human adrenocortical cells // *Endocrine-Related Cancer* 2013 20 371–381.
77. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, Miller K, Logothetis CJ, Shore ND, Small EJ et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Lancet Oncology* 2015 16 152–160.
78. Auchus RJ, Buschur EO, Chang AY, Hammer GD, Ramm C, Madrigal D, Wang G, Gonzalez M, Xu XS, Smit JW et al. Abiraterone acetate to lower androgens in women with classic 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 2763–2770.
79. Clark AJ, Forfar R, Hussain M, Jerman J, Mciver E, Taylor D & Chan L. ACTH antagonists // *Frontiers in Endocrinology* 2016 7 101.
80. Turcu AF, Spencer-Segal JL, Farber RH, Luo R, Grigoriadis DE, Ramm CA, Madrigal D, Muth T, O'Brien CF & Auchus RJ. Single-dose study of a corticotropin-releasing factor receptor-1 antagonist in women with 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 1174–1180.
81. David M & Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Pediatrics* 1984 105 799–803.
82. Evans MI, Chrousos GP, Mann DW, Larsen JW, Green I, McCluskey J, Loriaux DL, Fletcher JC, Koons G & Overpeck J. Pharmacologic suppression of the fetal adrenal gland in utero. Attempted prevention of abnormal external genital masculinization in suspected congenital adrenal hyperplasia // *JAMA* 1985 15 1015–1020.
83. Forest MG, Morel Y & David M. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia // *Trends in Endocrinology and Metabolism* 1998 9 284–289.
84. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, Lin-Su K, Putnam AS, Wei JQ & Wilson RC. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 5651–5657.
85. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL & Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *Journal of Pediatrics* 1990 117 892–896.
86. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC & Loriaux DL. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991 72 39–45.
87. Partsch CJ, Sippell WG, MacKenzie IZ & Aynsley-Green A. The steroid hormonal milieu of the undisturbed human fetus and mother at 16–20 weeks gestation // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991 73 969–974.
88. Kari MA, Raivio KO, Stenman UH & Voutilainen R. Serum cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and steroid-binding globulins in preterm neonates: effect of gestational age and dexamethasone therapy // *Pediatric Research* 1996 40 319–324.
89. Coleman MA & Honour JW. Reduced maternal dexamethasone dosage for the prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia // *BJOG* 2004 111 176–178.
90. Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa J-M, David M, Bouvattier-Morel C, Baumann C, Houang M, Lorenzini F, Philip N, Odent S et al. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002–2011) // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 1180–1188.
91. Forest MG, Betuel H & David M. Prenatal treatment in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: up-date 88 of the French multicentric study // *Endocrine Research* 1989 15 277–301.
92. Dorr HG & Sippell WG. Prenatal dexamethasone treatment in pregnancies at risk for congenital adrenal

- hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: effect on midgestational amniotic UID steroid levels // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993 76 117–120.
93. Forest MG, David M & Morel Y. Prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1993 45 75–82.
94. Mercado AB, Wilson RC, Cheng KC, Wei JQ & New MI. Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995 80 2014–2020.
95. Lajic S, Wedell A, Bui TH, Ritzen EM & Holst M. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 83 3872–3880.
96. Forest MG & Dorr HG. Prenatal therapy in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: retrospective follow-up study of 253 treated pregnancies in 215 families // *Endocrinologist* 2003 13 252–259.
97. Gorduza D, Vidal I, Birraux J, Gay C-L, Demede D, Mure P-Y & Mouriquand P. The surgical challenges of disorders of sex development (DSD) // *Archivos Espanoles de Urologia* 2010 63 495–504.
98. Merce Fernandez-Balsells M, Muthusamy K, Smushkin G, Lampropoulos JF, Elamin MB, Abu Elhour NO, Elamin KB, Agrwal N, Gallegos-Orozco JF, Lane MA et al. Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses // *Clinical Endocrinology* 2010 73 436–444.
99. Gorduza D, Tardy-Guidollet V, Robert E, Gay C-L, Chatelain P, David M, Bretones P, Lienhardt-Roussie A, Brac de la Perriere A, Morel Y et al. Late prenatal dexamethasone and phenotype variations in 46,XX CAH: concerns about current protocols and benefits for surgical procedures // *Journal of Pediatric Urology* 2014 10 941–947.
100. Wilson JD, Rivarola MA, Mendonca BB, Warne GL, Josso N, Drop SLS & Grumbach MM. Advice on the management of ambiguous genitalia to a young endocrinologist from experienced clinicians // *Seminars in Reproductive Medicine* 2012 30 339–350.
101. Kulshreshtha B, Khadgawat R, Eunice M & Ammini AC. Congenital adrenal hyperplasia: Results of medical therapy on appearance of external genitalia // *Journal of Pediatric Urology* 2010 6 555–559.
102. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW & Wainscoat JS. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum // *Lancet* 1997 16 485–487.
103. Costa JM, Benachi A, Gautier E, Jouannic JM, Ernault P & Dumez Y. First-trimester fetal sex determination in maternal serum using real-time PCR // *Prenatal Diagnosis*. 2001 21 1070–1074.
104. Bartha JL, Finning K & Soothill PW. Fetal sex determination from maternal blood at 6 weeks of gestation when at risk for 21-hydroxylase deficiency // *Obstetrics and Gynecology* 2003 101 1135–1136.
105. Bolnick AD, Fritz R, Jain C, Kadam L, Bolnick JM, Kilburn BA, Singh M, Diamond MP, Drewlo S & Armant DR. Trophoblast retrieval and isolation from the cervix for noninvasive, first trimester, fetal gender determination in a carrier of congenital adrenal hyperplasia // *Reproductive Sciences* 2016 23 717–722.
106. New MI, Tong YK, Yuen T, Jiang P, Pina C, Chan KCA, Khattab A, Liao GJ, Yau M, Kim SM et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 E1022–E1030.
107. Khattab A, Yuen T, Sun L, Yau M, Barhan A, Zaidi M, Lo YM & New MI. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia // *Endocrine Development* 2016 30 37–41.
108. Lajic S, Nordenstrom A, Ritzen EM & Wedell A. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia // *European Journal of Endocrinology* 2004 151 U63–U69.
109. Nimkarn S & New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia // *Hormone Research* 2007 67 53–60.
110. Ali H, Kalashnikova I, White MA, Sherman M & Rytting E. Preparation, characterization, and transport of dexamethasone-loaded polymeric nanoparticles across a human placental in vitro model // *International Journal of Pharmaceutics* 2013 15 149–157.
111. Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming // *European Journal of Endocrinology* 2004 151 U49–U62.
112. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH & Tsai CH. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity // *New England Journal of Medicine* 2004 25 1304–1313.
113. Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB & Farrell PM. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus // *Brain Research. Development Brain Research* 1990 1 157–167.
114. Miller WL. Dexamethasone treatment of congenital adrenal hyperplasia in utero: an experimental therapy of unproven safety // *Journal of Urology* 1999 162 537–540.
115. Trautman PD, Meyer-Bahlburg HF, Postelnek J & New MI. Effects of early prenatal dexamethasone on the cognitive and behavioral development of young children: results of a pilot study // *Psychoneuroendocrinology* 1995 20 439–449.
116. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS & New MI. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 610–614.
117. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Haggerty R, Silverman M & New MI. Cognitive outcome of offspring from dexamethasone-treated pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *European Journal of Endocrinology* 2012 167 103–110.
118. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzen EM, Wedell A & Lajic S. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 542548.
119. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzen EM & Lajic S. Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems? // *European Journal of Endocrinology* 2008 159 309–316.
120. Hirvikoski T, Lindholm T, Lajic S & Nordenstrom A. Gender role behaviour in prenatally dexamethasone-treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia — a pilot study // *Acta Paediatrica* 1992. 2011 100 112–119. [
121. Wallensteen L, Zimmermann M, Sandberg MT, Gezelius A, Nordenstrom A, Hirvikoski T & Lajic S. Evaluation of behavioral problems after prenatal dexamethasone treatment in Swedish adolescents at risk of CAH // *Hormones and Behavior* 2016 85 5–11.
122. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzen EM, Sippell WG, Speiser PW & 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 // *Hormone Research* 2002 58 188–195.
123. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 4048–4053.
124. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Human Reproduction Update* 2004 10 469–485.
125. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 4133–4160.
126. Miller WL & Witchel SF. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: risks outweigh benefits // *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013 208 354–359.
127. Miller WL. Fetal endocrine therapy for congenital adrenal hyperplasia should not be done // *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 29 469–483.
128. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Wedell A, Ritzen M & Lajic S. Prenatal dexamethasone treatment of children at risk for congenital adrenal hyperplasia: the Swedish experience and standpoint // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 1881–1883.