

## Репродуктивное здоровье девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников\*

Л.В. Адамян, Е.А. Богданова, Е.В. Сибирская, Т.М. Глыбина, М.Б. Гарунова

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; Измайловская детская городская клиническая больница, Москва

### Reproductive health of girls with congenital adrenal hyperplasia

L.V. Adamyan, E.A. Bogdanova, E.V. Sibirskaia, T.M. Glybina, M.B. Garunova

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Izmailovo City Children's Clinical Hospital, Moscow

Врожденная гиперплазия коры надпочечников — группа наследственных заболеваний, связанных с рядом дефектов ферментных систем надпочечников, которые ведут к нарушению полового развития. Заболевания характеризуются триадой обязательных признаков: снижение продукции кортизола, высокое содержание адrenокортикотропного гормона в крови, двусторонняя гиперплазия коры надпочечников. В обзоре представлен анализ диагностики врожденной гиперплазии коры надпочечников, а также данные о дисфункции менструального цикла, ведущей к нарушению репродуктивного здоровья девочек.

*Ключевые слова:* дети, врожденная гиперплазия коры надпочечников, репродуктивное здоровье, 17-гидроксипрогестерон, адrenокортикотропный гормон.

**Congenital adrenal hyperplasia is a group of inherited diseases associated with a variety of adrenal enzymatic defects leading to disorders of sex development. The diseases are characterized by a triad of essential characteristics: decreased cortisol production, high blood ACTH levels, and bilateral adrenal hyperplasia. The review analyzes the diagnosis of congenital adrenal hyperplasia, as well as data on menstrual cycle dysfunction giving rise to impaired reproductive health in girls.**

*Key words:* children, congenital adrenal hyperplasia, reproductive health, 17-hydroxyprogesterone, adrenocorticotropic hormone.

**В**рожденная гиперплазия коры надпочечников — группа врожденных моногенных аутосомно-рецессивных заболеваний. Впервые заболевание было описано итальянским анатомом Luigi De Crecchio в 1865 г. [1]. Он описал пациента, зарегистрированного в мужском поле, который умер при явлениях рвоты и адинамии, при вскрытии у него были обнаружены внутренние женские органы. В 1886 г. J. Phillips описал случай псевдогермафродитизма у новорожденной девочки. Термин «адrenогенитальный синдром»,

\* Представленная работа выполнена в рамках гранта президента РФ по государственной поддержке научных исследований молодых российских ученых — докторов наук (МД-853.2013.7).

© Коллектив авторов, 2014

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2014; 2:43–47

**Адрес для корреспонденции:** Адамян Лейла Владимировна — акад. РАМН, проф., засл. деятель науки РФ, зам. директора по научной работе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, зав. кафедрой репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова  
Богданова Елена Александровна — д.м.н., проф. той же кафедры  
Гарунова Машаллах Бухариновна — асп. той же кафедры  
Сибирская Елена Викторовна — д.м.н., асс. той же кафедры, врач гинекологического отделения Измайловской детской городской клинической больницы Москвы

127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр 1

Глыбина Татьяна Михайловна — засл. врач Российской Федерации, зав. отделением гинекологии Измайловской детской городской клинической больницы Москвы

105077 Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 48

или врожденная гиперплазия коры надпочечников впервые ввел A. Gallais в 1912 г. [2].

В отечественной литературе о врожденной гиперплазии коры надпочечников сообщил О.В. Вершинский в 1924 г., описав 12 случаев [3]. В 50-х годах прошлого столетия было установлено, что заболевание является ферментопатией.

Частота носительства классической формы составляет 1:60. Доля сольтеряющей и вирилизирующей форм составляет 67 и 37% соответственно [4]. Частота встречаемости заболевания варьирует в этнических группах и географических зонах. Наиболее высокая частота наблюдается в географически изолированных популяциях. Так, у эскимосов Аляски она составляет 1:280 [5], в популяции французского острова Реюньон — 1:2100 [6], на Филиппинах — 1:7000 [4]. Neonatalный скрининг не имеет возможности точно определить частоту встречаемости неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников, но считается, что стертая неклассическая форма в усредненном значении встречается с частотой 1:1000 в популяции белого населения земли [7, 8]. Так, частота встречаемости стертой формы у евреев-ашкенази составляет 1:27, в Испании — 1:53, в Югославии — 1:63, в Италии — 1:333, в гетерогенной популяции Нью-Йорка — 1:100. Таким образом, становится ясно, что неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников стоит в ряду самых

распространенных генетических нарушений, передающихся по аутосомно-рецессивному типу.

Заболевание разделяют на следующие формы: недостаточность 21-гидроксилазы (классическая и неклассическая формы), недостаточность 11 $\beta$ -гидроксилазы (классическая и неклассическая формы), недостаточность 3 $\beta$ -гидроксистероидной дегидрогеназы, недостаточность 17 $\alpha$ -гидроксилазы (с недостаточностью 17, 20-лиазы и без нее), недостаточность 20, 22-десмолаз (так называемая липоидная гиперплазия коры надпочечников) и недостаточность метилоксидазы 1-го и 2-го типов [9, 10].

Из перечисленных нарушений наиболее часто встречается недостаточность 21-гидроксилазы — до 95% всех ферментных дефектов, ведущих к врожденной гиперплазии коры надпочечников. Ген *CYP21A2*, кодирующий 21-гидроксилазу, расположен на коротком плече хромосомы 6 (6p21.3). Он локализован вблизи локуса HLA, кодирующего 4-й компонент системы комплемента, а именно C4A и C4B [11]. В большинстве случаев недостаточности 21-гидроксилазы выявлены мутации в гене *CYP21A2* [12].

В результате недостаточности 21-гидроксилазы блокируется конверсия 17-гидроксипрогестерона в 11-деоксикортизол, что приводит к снижению образования кортизола и накоплению предшественников кортизола — 17-гидроксипрогестерона, прегненолона, 17-гидроксипрегненолона и прогестерона, которые в сетчатом слое коры надпочечников в высоких количествах конвертируются в надпочечниковые андрогены — дегидроэпиандростерон, d<sub>4</sub>-андростендион и тестостерон. Клинически недостаточность 21-гидроксилазы протекает в двух основных формах: классической (вирильной и сольтерьяющей) и неклассической (менее выраженной, «взрослой») [13].

Отправным моментом диагностики дефицита 21-гидроксилазы служат клинические проявления заболевания. В первые недели жизни ребенка заподозрить заболевание позволяет наличие вирилизации наружных гениталий у девочек и развитие синдрома потери соли у детей обоих полов. До 30% девочек с тяжелыми проявлениями вирилизации наружных гениталий ошибочно регистрируют в мужском поле. Избежать диагностических ошибок позволяет проведение неонатального скрининга на дефицит 21-гидроксилазы. В основе скрининга лежит определение уровня 17-гидроксипрогестерона в сухом пятне крови на фильтровальной бумаге. Первый пилотный проект неонатального скрининга был осуществлен на Аляске в популяции эскимосов, отличающейся высокой частотой данной патологии [14]. Этот метод был предложен S. Pang и соавт. в 1977 г. К 1991 г. программу неонатального скрининга внедрили 29 стран мира [15]. В России процедура скрининга новорожденных на дефицит 21-гидроксилазы внедрена с 2006 г. [16]. Доказана высокая эффективность скрининга, позво-

ляющего назначать глюко- и минералокортикоидную терапию детям с сольтерьяющей формой заболевания до развития сольтерьяющего криза.

Объединенным конгрессом Европейского общества педиатров-эндокринологов им. Лоусона Вилкинса [12] был принят стандарт диагностики и лечения 21-гидроксилазной недостаточности (2002 г.). Предлагается комплексный подход и диагностика как можно на более раннем этапе развития вирилизации в случае классических форм. Самым последним трендом является пренатальная диагностика и последующее внутриутробное лечение плода [12].

Пренатальное лечение разработано для плодов женского пола с предполагаемой классической формой врожденной гиперплазии коры надпочечников. Эффективность превентивного лечения очевидна, в подавляющем большинстве случаев успешно удается достигнуть снижения степени вирилизации наружных половых органов, а в 85% случаев — полностью устранить эти нежелательные проявления. Исходы лечения различаются в индивидуальных случаях, что, разумеется, вызвано индивидуальными особенностями метаболизма дексаметазона и чувствительности к андрогенам [17, 18].

Опции пренатального скрининга включают: генотипирование плода (путем взятия образцов ворсин хориона) и родителей, определение генетического пола у плода после проведения ПЦР-диагностики или кариотипирования, также возможно применение аллельспецифической ПЦР, микросателлитного анализа [13, 19]. При подозрении на нарушения стероидогенеза, а также при наличии семейного анамнеза можно начинать пренатальное лечение дексаметазоном в дозе около 20 мг/дл [20, 21]. Лечение следует начинать не позднее 9 нед после последней менструации. Важно проводить мониторинг состояния матери: оценивать суточные изменения артериального давления, прибавки массы, глюкозурии, метаболиты кортизола. Уровень кортизола в плазме, дегидроэпиандростерона, андростендиона должен определяться не реже, чем каждые 2 мес; после 15—20 нед гестации важно оценивать уровень плазменного эстрогена [12].

Каждый случай врожденного псевдогермафродитизма подразумевает комплексный мультидисциплинарный подход, включающий ряд обследований разными специалистами: педиатром, детским хирургом-урологом, генетиком. У новорожденной с вирилизацией необходимо определить уровень 17-гидроксипрогестерона, собрать семейный анамнез, осуществить кариотипирование (кариотип 46, XX при бисексуальном строении наружных половых органов является опорным моментом при диагностике), провести объективное обследование ребенка, оценить развитие внутренних половых органов с помощью ультразвука. В качестве скринингового

метода для новорожденных может быть применено исследование уровня 17-гидроксипрогестерона — это чувствительный метод для определения большинства генетических нарушений, ведущих к развитию врожденной гиперплазии коры надпочечников. Кровь у ребенка следует брать между 48-м и 72-м часом после рождения. Предварительный положительный результат скрининга должен быть подтвержден проведением повторного анализа 17-гидроксипрогестерона, определением стероидного профиля в моче девочки и генетическим анализом CYP21 [12].

В западном медицинском сообществе проводится ранняя диагностика классических форм врожденной гиперплазии коры надпочечников по указанным выше алгоритмам, для девочек-подростков рекомендуется постоянное наблюдение у детского гинеколога. Целью таких обследований является оценка эффективности проводимой терапии по срокам развития вторичных половых признаков [22], а также своевременное принятие решения о коррекции входа во влагалище хирургическими или терапевтическими методами [23].

Что касается неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников, то она не сопровождается псевдогермафродитизмом и манифестирует часто в подростковом возрасте с внешними проявлениями гиперандрогенизма: акне, диффузная алопеция, а также нарушения менструального цикла или редко первичная аменорея. Для диагностики проводят определение в сыворотке базального или стимулированного уровня 17-гидроксипрогестерона; при неклассической форме врожденной гиперплазии коры надпочечников его базальные значения могут колебаться в широких пределах, поэтому стандартом диагностики принят стимулированный тест с адренкортикотропным гормоном [24, 25]. Для установления диагноза неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы) необходимо обнаружить повышение уровня 17-гидроксипрогестерона (либо базального, либо стимулированного) выше 10 нг/мл.

Часто бывает сложно отличить неклассическую стертую форму врожденной гиперплазии коры надпочечников от прочих причин гиперандрогенизма: синдрома поликистозных яичников, идиопатического гиперандрогенизма, идиопатического гирсутизма, гиперпролактинемии. Важным является комплексное обследование пациентки, использование радиологических методов визуализации, а для верификации диагноза неклассической формы — стимуляционный тест с адренкортикотропным гормоном с определением уровня 17-гидроксипрогестерона [26].

У подростков и женщин с врожденной гиперплазией коры надпочечников вследствие 21-гидроксилазной недостаточности менструальные циклы могут быть нерегулярными или даже отсутствовать [27—29].

G. Richards, и соавт. [27] предположили, что избыток надпочечниковых андрогенов является главной причиной менструальных нарушений при данном заболевании. I. Hughes, G. Read [30, 31] продемонстрировали, что менархе наступает у подростков с врожденной гиперплазией коры после того, как уровень андрогенов снижается под влиянием дексаметазоновой терапии. Однако авторы указывают на наличие группы пациенток, у которых персистируют менструальные нарушения в условиях нормального уровня андрогенов. R. Rosenfield и соавт. [32] первыми предположили, что при нормальном содержании андрогенов, повышение уровня продукции прогестерона надпочечниками также может вызывать менструальные нарушения у пациенток с врожденной гиперплазией коры надпочечников. Другие исследователи также подтвердили это предположение.

Проводились длительные наблюдения показателей менструальной функции, овуляции у подростков и женщин с 21-гидроксилазной недостаточностью; наряду с этим оценивался уровень прогестерона, 17-гидроксипрогестерона, андростендиона в образцах слюны [33—35]. Измерение уровня 17-гидроксипрогестерона в слюне показало достоверность метода для осуществления мониторинга лечения пациентов с врожденной гиперплазией коры надпочечников [36]. Определение уровня прогестерона в слюне дает информацию об овуляции у пациенток [37, 38].

В первый месяц исследования у пациенток были обнаружены: увеличенный уровень прогестерона (примерно равнялся таковому в лютеиновую фазу цикла), повышенный уровень 17-гидроксипрогестерона и нормальный уровень андростендиона [33]. Постепенное увеличение дозы глюкокортикоидов вело к постепенному снижению показателей прогестерона и 17-гидроксипрогестерона в слюне и последующему появлению менархе. Спустя 4 мес был обнаружен овуляторный спектр колебаний уровня прогестерона. Положительная корреляция между уровнем прогестерона и уровнем 17-гидроксипрогестерона до менархе причем более высокая, чем после менархе (в то время как корреляция между уровнем 17-гидроксипрогестерона и уровнем андростендиона осталась прежней), свидетельствует, что повышение уровня прогестерона до менархе имело надпочечниковый генез.

Работа R. Rosenfield, J. Auchus [32, 39] указывает на ненадежность мониторинга успешности восстановления менструальной функции только по содержанию андрогенов. Важную роль играет показатель прогестерона в формировании нормального уровня гормонов, участвующих в становлении менструации. У пациенток в данных исследованиях установление регулярных менструаций стало возможным только с подбором индивидуальной дозы кортикостероидов при заместительной терапии. В процессе подбора дозы у па-

циенток наблюдались нерегулярные месячные даже при нормальном уровне андрогенов. Но следует иметь в виду, что при отсутствии системной терапии ингибирование менструации наступает, главным образом, из-за высокого уровня андрогенов, хотя избыток андрогенов всегда сопровождается избытком прогестинов [40–42]. В то же время описаны исключительные случаи, когда избыточный уровень андрогенов не влиял на задержку менархе, но был выявлен высокий уровень метаболитов прегнантриола и 17-гидроксипрогестерона. Это косвенно подтверждает ведущую роль высокого уровня прогестина в нарушении нормальной динамики гормонов в менструальном цикле [40, 42]. Авторы указывают на большую сложность в обеспечении контроля уровня прогестина по сравнению с андрогенами. Нет сомнений, что высокие («вирилизирующие») уровни андрогенов являются наиболее вероятными кандидатами на роль ингибитора овуляции в нелеченных случаях врожденной гиперплазии коры надпочечников, а также, что они вредоносно влияют на анатомию яичников [43, 44]. Однако нет сведений, что небольшое увеличение уровня андрогенов имеет существенное значение для нарушения выделения гонадотропинов и расстройства менструальной функции [42–47]. Роль эстрадиола в указанных гормональных нарушениях пока недостаточна ясна, однако маловероятно, что уровень надпочечниковых эстрогенов может быть повышен в условиях контролируемой андрогенемии [33, 41, 48].

На первый план выходит изучение уровня прогестинов в условиях аменореи при вирилизирующей форме врожденной гиперплазии коры надпочечников. Прогестины в данном случае могут нарушать нормальную работу эстрогеновых рецепторов и/или ускорять метаболизм эстрогенов в органах-мишенях [29, 45, 49–51]. Поэтому важно исследовать механизмы чувствительности эстрогеновых рецепторов к своему лиганду. Это позволит изучить изменения метаболизма эстрогенов, получить новые данные об эстрогенизации тканей наружных половых органов в подростковом периоде, что может изменить подходы к хирургическому и терапевтическому ведению девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников.

Не вызывает сомнений тот факт, что неуверенность в своей женской состоятельности может укрепиться у пациенток и на этапе формирования вторичных половых признаков, особенно при преждевременном и гетеросексуальном их появлении. Очевидно, что столь высокий процент менструальных дисфункций также отражается на качестве жизни больных и может затруднить процесс адаптации в женском поле. При врожденной гиперплазии коры надпочечников только тщательный контроль адекватности проводимой терапии способен предупредить развитие нарушений репродуктивной функции и обеспечить максимально полную адаптацию больных с кариотипом 46, XX в женском поле.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Bongiovanni A.M., Root A.W.* The adrenogenital syndrome. *N Engl J Med* 1963; 268: 1283–1399.
2. *Gallais A.* Le syndrome genitosurrenal, etude anatomoclinique. Paris 1912; 224.
3. *Верещинский А.О.* Надпочечно-половой синдром с точки зрения хирургической патологии и терапии. *Вестн хир* 1923; 4: 3: 207–219. (*Vereshchynsky A.O.* Adrenal-sexual syndrome in terms of surgical pathology and therapy. *Vestn khir* 1923; 4: 3: 207–219.)
4. *Therrell B.* Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 1: 15–30.
5. *Pang S., Murphey W., Levine L.S. et al.* A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 3: 413–420.
6. *Pang S., Wallace M., Hofman L. et al.* Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988; 6: 866–874.
7. *Speiser P., Dupont B., Rubinstein P. et al.* High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 4: 650–667.
8. *Fitness J., Dixit N., Webster D. et al.* Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers, and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 3: 960–966.
9. *Cara J., Moshang T. Jr., Bongiovanni A.M. et al.* Elevated 17-hydroxyprogesterone and testosterone in a newborn with 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med* 1985; 10: 618–621.
10. *Speiser P., Dupont J., Zhu D. et al.* Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1992; 2: 584–595.
11. *Witchel S., Lee P.* Identification of heterozygotic carriers of 21-hydroxylase deficiency: sensitivity of ACTH stimulation tests. *Am J Med Genet* 1982; 4: 337–342.
12. *Clayton P., Miller W., Oberfield S.E. et al.* Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res* 2002; 4: 188–195.
13. *White P., Speiser P.* Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 3: 245–291.
14. *Pang S., Spence D.A., New M.I.* Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia with special reference to screening in Alaska. *Ann NY Acad Sci* 1985; 458: 90–102.
15. *Pang S.Y., Wallace M.A., Hofman L. et al.* Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988; 81:6:866–874.
16. *Карева М.А., Орлова Е.М.* Аденогенитальный синдром: прошлое, настоящее и будущее. *Пробл эндокринологии* 2011; 1: 66–70. (*Kareva M.A., Orlova E.M.* Adrenogenital syndrome: past, present and future. *Probl jendokrinol* 2011; 1: 66–70.)

17. Forest M., Morel Y., David M. et al. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 7: 284–289.
18. New M., Carlson A., Obeid J. et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 12: 5651–5657.
19. Morel Y., Miller L. Clinical and molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Adv Hum Genet* 1991; 20: 1–68.
20. Partsch C., Sippell W., MacKenzie I.Z. et al. The steroid hormonal milieu of the undisturbed human fetus and mother at 16–20 weeks gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 5: 969–974.
21. Kay H., Bird I., Coe C.L. et al. Antenatal steroid treatment and adverse fetal effects: what is the evidence? *J Soc Gynecol Investig* 2000; 5: 269–278.
22. Alizai N., Thomas D., Lilford R.J. et al. Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: what happens at puberty? *J Urol* 1999; 5: 1588–1591.
23. Elhalaby E., Abo Sikeena M. Delayed presentation of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2002; 5-6: 480–485.
24. Mullis P., Hindmarsh P., Brook C.G. et al. Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with salt-losing 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr* 1990; 1: 22–25.
25. Charmandari E., Lichtarowicz-Krynska E., Hindmarsh P.C. et al. Congenital adrenal hyperplasia: management during critical illness. *Arch Dis Child* 2001; 1: 26–28.
26. Escobar-Morreale H., Sanchon R., San Millan J.L. et al. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 2: 527–533.
27. Richards G., Grumbach M., Kaplan S.L. et al. The effect of long acting glucocorticoids on menstrual abnormalities in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 6: 1208–1215.
28. Lonning, P., Jacobs S., Jones A.L. et al. The influence of CGS 16949A on peripheral aromatisation in breast cancer patients. *Br J Cancer* 1991; 5: 789–793.
29. Speiser P., Azziz R., Baskin L.S. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 9: 4133–4160.
30. Hughes I., Read G. Menarche and subsequent ovarian function in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res* 1982; 2: 100–106.
31. Bachelot A., Chakhtoura Z., Samara-Boustani D. et al. Bone health should be an important concern in the care of patients affected by 21 hydroxylase deficiency. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010.
32. Rosenfield R., Bickel S., Razdan A.K. et al. Amenorrhea related to progestin excess in congenital adrenal hyperplasia. *Obstet Gynecol* 1980; 2: 208–215.
33. Stikkelbroeck N., Hermus A., Suliman H.M. et al. Asymptomatic testicular adrenal rest tumours in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia: basal and follow-up investigation after 2.6 years. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 4: 645–653.
34. Riad-Fahmy D., Read G., Walker R.F. et al. Steroids in saliva for assessing endocrine function. *Endocr Rev* 1982; 4: 367–395.
35. Kemp T., Safaiean M., Miner S. et al. Oral Immunoglobulin Levels are Not a Good Surrogate for Cervical Immunoglobulin Levels. *Front Oncol* 2012; 2: 61.
36. Groschl M., Rauh M., Dorr H.G. et al. Cortisol and 17-hydroxyprogesterone kinetics in saliva after oral administration of hydrocortisone in children and young adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 3: 1200–1204.
37. Vuorento T., Huhtaniemi I. Daily levels of salivary progesterone during menstrual cycle in adolescent girls. *Fertil Steril* 1992; 4: 685–690.
38. Gray S., Ebe L., Feldman H.A. et al. Salivary progesterone levels before menarche: a prospective study of adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 7: 3507–3511.
39. Auchus J. Management of the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 614107.
40. Klingensmith G., Garcia S., Jones H. et al. Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effects on height, sexual maturation, and fertility. *J Pediatr* 1977; 6: 996–1004.
41. Richards G., Grumbach M., Kaplan S.L. et al. The effect of long acting glucocorticoids on menstrual abnormalities in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 6: 1208–1215.
42. Lin-Su K., Harbison M., Lekarev O. et al. Final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 6: 1710–1717.
43. Korth-Schutz S., Virdis R., Saenger P. et al. Serum androgens as a continuing index of adequacy of treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 3: 452–458.
44. Kang M., Kim S., Lee Y.A. et al. Relationships of basal level of serum 17-hydroxyprogesterone with that of serum androstenedione and their stimulated responses to a low dose of ACTH in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Korean Med Sci* 2011; 11: 1454–1460.
45. Rosenfield R., Ehrlich E., Cleary R.E. et al. Adrenal and ovarian contributions to the elevated free plasma androgen levels in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 1: 92–98.
46. Rosenfield R., Fang V., Dupon C. et al. The effects of low doses of depot estradiol and testosterone in teenagers with ovarian failure and Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 4: 574–580.
47. Maffei L., Murata Y., Rochira V. et al. Dysmetabolic syndrome in a man with a novel mutation of the aromatase gene: effects of testosterone, alendronate, and estradiol treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 1: 61–70.
48. Rappaport R., Cornu G., Rover P. et al. Statural growth in congenital adrenal hyperplasia treated with hydrocortisone. *J Pediatr* 1968; 5: 760–766.
49. Helleday J., Siwers B., Ritzen E.M. et al. Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 4: 933–936.
50. Holmes-Walker D., Conway G., Honour J.W. et al. Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol* 1995; 3: 291–296.
51. Abd El Dayem S., Anwar G., Salama H. et al. Bone mineral density, bone turnover markers, lean mass, and fat mass in Egyptian children with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Med Sci* 2010; 1: 104–110.

Поступила 05.11.13