

## Распространенность различных клинических форм заболевания и вариантов мутаций гена *CYP21A2* при врожденной дисфункции коры надпочечников у детей и подростков в Республике Татарстан

М.Р. Шайдуллина<sup>1,2</sup>, А.С. Султанова<sup>1</sup>, Д.А. Хабибуллина<sup>1</sup>, А.Н. Замалова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

<sup>3</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

## The prevalence of various clinical forms of the disease and variants of *CYP21A2* gene mutations in congenital adrenal cortical dysfunction in children and adolescents in the Republic of Tatarstan

M.R. Shaydullina<sup>1,2</sup>, A.S. Sultanova<sup>1</sup>, D.A. Khabibullina<sup>1</sup>, A.N. Zamalova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

<sup>2</sup>Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

<sup>3</sup>Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Неонатальный скрининг на врожденную дисфункцию коры надпочечников позволяет своевременно диагностировать заболевание и начать заместительную терапию с целью предотвращения тяжелых осложнений заболевания и инвалидизации пациентов.

Цель исследования. Анализ заболеваемости врожденной дисфункцией коры надпочечников у детей в Республике Татарстан после введения неонатального скрининга, а также распространенности различных вариантов мутаций гена *CYP21A2*.

Материал и методы. Проанализированы отчеты о результатах скрининга в Татарстане. Сведения о количестве родившихся детей, выявленных случаях заболевания почерпнуты из статистической формы №12 за период 2006–2018 гг. Материалом для анализа клинических проявлений врожденной дисфункции коры надпочечников у детей послужили истории болезни пациентов, обследованных в отделении эндокринологии Детской республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан.

Результаты. За 2007–2017 гг. по результатам неонатального скрининга в Республике Татарстан выявлены 32 ребенка с врожденной дисфункцией коры надпочечников. Частота заболевания варьировала от 1:5054 до 1:56 598 новорожденных. Максимальное число больных (11 детей) было зарегистрировано в 2016 г. При молекулярно-генетическом анализе (проведен 24 детям) найдены 8 вариантов мутаций гена *CYP21A2* в гомо- и гетерозиготном состоянии. Наиболее распространенной мутацией оказалась 12spl, обнаруженная в 45,8% случаев.

Заключение. Проведенный анализ подтверждает необходимость дальнейшего изучения особенностей врожденной дисфункции коры надпочечников у детей в различных регионах Республики Татарстан, а также совершенствования организации и проведения неонатального скрининга.

**Ключевые слова:** дети, врожденная дисфункция коры надпочечников, неонатальный скрининг, ген *CYP21A2*, мутации, молекулярно-генетический анализ.

**Для цитирования:** Шайдуллина М.Р., Султанова А.С., Хабибуллина Д.А., Замалова А.Н. Распространенность различных клинических форм заболевания и вариантов мутаций гена *CYP21A2* при врожденной дисфункции коры надпочечников у детей и подростков в Республике Татарстан. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64(5): 165–170. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-165-170

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) – is one of the versions of inherited enzymopathy. If it was dedected too late, that can lead not only to some fatal consequences, but to patient's death as well. Neonatal screening of CAH allows to detect the disease promptly and start an immediate therapy in order to prevent difficult complications of the disease and patient's disablement.

**Aim:** Analysis of the frequency of CAH case rate within children in the Republic of Tatarstan (RT) after neonatal screening and also prevalence rate of different clinic forms of empairments and types of gene *CYP21A2*'s mutations.

**Methods:** Reports of the results of CAH screening by medicogenetic service in RT were analysed. Information about children born, detected cases of CAH was taken from statistic form № 12 "Information on the number of diseases, detected within patient residing in the service area of medical organization, Rosstat" during 2006–2018 yrs. Materials for analysis of health clinic of children's CAH were case histories of patient, observed in endocrinology department of GAUZ "Republican children clinic hospital" Ministry of Health of The Republic of Tatarstan (DRKB MZ RT). Molecular-genetic researches were conducted on the basis of Federal state budgetary institution "National medical center for endocrinology" of the Russian ministry of Health. (FGBU "NMIC of endocrinology) of The Russian ministry of Health) with the support of "Alfa Endo" program CAF charity foundation.

**Results:** During 2007–2017 yrs. according to the results of neonatal screening 32 children with CAH were detected. The case rate ranged from 1:5054 to 1:56 598 newborn. The maximum of the disease case in RT was detected in 2016 (11 children). With 24 children molecular-genetic analysis was conducted, as a result 24 gene *CYP21A2*'s mutations were detected in homo- and heterozygotic state. The most widely spread mutation turned to be 12spl, which was found in 45,8% of cases.

**Conclusion:** Conducted analysis confirms the necessity of the further study of the CAH case rate distinctions in different areas and cities of RT, and also upgrade of the organization and performance of the neonatal screening.

**Key words:** children, congenital adrenal hyperplasia, neonatal screening, *CYP21A2* gene, mutation, molecular-genetic analysis.

**For citation:** Shaydullina M.R., Sultanova A.S., Khabibullina D.A., Zamalova A.N. The prevalence of various clinical forms of the disease and variants of *CYP21A2* gene mutations in congenital adrenal cortical dysfunction in children and adolescents in the Republic of Tatarstan. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64(5): 165–170 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-165-170

**В**рожденная дисфункция коры надпочечников представляет собой группу аутосомно-рецессивных расстройств, характеризующихся нарушением синтеза кортикостероидов. На основании результатов неонатального скрининга и данных национальных реестров установлено, что частота заболевания колеблется от 1:14 тыс. до 1:18 тыс. рождений [1]. В России, по результатам скрининга, частота данной патологии составляет 1:9500 [2]. В 90–95% случаев врожденная дисфункция коры надпочечников обусловлена мутациями в гене *CYP21A2* (хромосомная локализация 6p21.33), кодирующем фермент 21-гидроксилазу надпочечников. Дефицит 21-гидроксилазы приводит к неадекватному синтезу кортизола и альдостерона, избыточному синтезу андрогенов, клиническим проявлениям гипокортицизма и гиперандрогении.

По степени выраженности дефицита 21-гидроксилазы врожденная дисфункция коры надпочечников подразделяется на сольтеряющую, простую вирильную и неклассическую формы [3]. По данным литературы, в случае полной потери активности фермента (сольтеряющая форма) наблюдается тесная генотип-фенотипическая корреляция, при частичной (простая вирильная форма, неклассический вариант) – слабая корреляция [4].

При несвоевременной диагностике заболевания возможны летальный исход, неправильная регистрация паспортного пола ребенка, неудовлетворительный конечный рост пациента вследствие раннего закрытия зон роста, что существенно снижает уровень социальной адаптации больных детей. Определение уровня 17-ОН прогестерона – наиболее доступный метод диагностики дефицита 21-гидроксилазы. Данный маркер используется в процедуре неонатального скрининга, введенного с середины 2006 г., в результате которого значительно улучшилась диагностика и распространенность врожденной дисфункции коры надпочечников выросла более чем в 2 раза [5].

Наиболее современным и информативным методом верификации диагноза является молеку-

лярно-генетическое исследование гена *CYP21A2* на этапе не только постнатальной диагностики, но и генетического консультирования будущих родителей или беременной женщины. Этот метод позволяет подтвердить наличие патологии, а также прогнозировать клиническую форму заболевания по данным Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии [5, 6].

Следующая по распространенности – форма врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленная дефицитом 11 $\beta$ -гидроксилазы, проявляющаяся синдромом гиперандрогении в сочетании с артериальной гипертензией у лиц как мужского, так и женского пола вследствие частичного дефекта синтеза кортизола [7].

**Цель исследования:** определение частоты регистрации врожденной дисфункции коры надпочечников в Республике Татарстан после внедрения неонатального скрининга на данную патологию, определение распространенности различных вариантов мутаций гена *CYP21A2* и анализ генотип-фенотипического соответствия.

## Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование результатов неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников, параметров демографической статистики в Республике Татарстан в период с 2006 по 2017 г., а также анализ историй болезни пациентов. В рамках исследования проанализированы данные медико-генетической службы Республики Татарстан о результатах скрининга на указанное заболевание, а также информация, содержащаяся в статистической форме №12 Росстата и материалах статистики здоровья населения и здравоохранения по Республике Татарстан за 2006–2017 гг. (число детей, родившихся живыми, число обследованных новорожденных и выявленных случаев врожденной дисфункции коры надпочечников) за период 2006–2017 гг. Выводы об особенностях клинического течения заболевания сделаны на основании историй болезни пациентов, получавших стационарное лечение в Детской республиканской клинической больнице Минздрава Республики Татарстан.

Статистическая обработка материала проведена с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel, SPSS 13,0 и методов вариационной статистики: критерий Манна–Уитни (U) для сравнения независимых выборок; критерий  $\chi^2$  для сравнения относительных показателей. Статистическую значимость различий оценивали при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 5% ( $p < 0,05$ ). Данные в тексте и таблицах представлены в виде Me [25-й перцентиль; 75-й перцентиль], где Me – медиана, 25-й и 75-й перцентили – интерквартильный размах.

© Коллектив авторов, 2019

**Адрес для корреспонденции:** Шайдуллина Мария Рустемовна – к.м.н., доц. кафедры эндокринологии Казанского государственного медицинского университета, врач отделения эндокринологии Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-2783-5759  
e-mail: zizi97@mail.ru

Султанова Ангелина Сергеевна – студентка педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1995-1140

Хабибуллина Дина Альбертовна – студентка педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8625-7661

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Замалова Альмира Нургизатовна – врач медико-генетической консультации Республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-3189-8453

420064 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138

## Результаты

Средняя частота врожденной дисфункции коры надпочечников по данным скрининга за период 2007–2017 гг. в Республике Татарстан составила 1:16 260 новорожденных (табл. 1). Ежегодно диагностировалось от 1 до 4 случаев заболевания; в 2016 г. диагноз верифицирован у 11 пациентов и частота врожденной дисфункции коры надпочечников достигла рекордных 1:5054 новорожденных. Неонатальный скрининг в 2017 и 2018 гг. продемонстрировал привычную для Татарстана статистическую картину (3 и 2 ребенка соответственно).

Все пациенты с верифицированным диагнозом имели патологическое значение биохимического маркера при проведении скрининга, что свидетельствует о 100% чувствительности применяемого метода. Специфичность процедуры скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников соответствует 99%.

Наибольшее число случаев заболевания по результатам скрининга зарегистрировано в Казани и Набережных Челнах – 9 и 7 детей соответственно. Следует отметить, что частота патологии в Набережных Челнах статистически значимо преобладает над таковой в столице Татарстана (1:2043 и 1:10 675 соответственно;  $p=0,0023$ ).

Распространенность врожденной дисфункции коры надпочечников в Республике Татарстан была достаточно стабильной в период 2010–2015 гг. и находилась на уровне 5,22–5,92 на 100 тыс. населения соответствующего возраста. Вследствие регистрации 11 новых случаев заболевания в 2016 г. данный показатель увеличился до 7,53 на 100 тыс. (см. рисунок).

На 01.01.2018 г. в Республике Татарстан зарегистрирован 61 пациент детского и подросткового возраста с врожденной дисфункцией коры надпочечников (35, или 59% мальчиков: 25, или 41% девочек), из них 51 ребенок 14 лет и младше, 10 подростков в возрасте 15–17 лет. У 60 (98,3%) пациентов выявлен дефицит 21-гидроксилазы, у 1 (1,7%) – дефицит

11 $\beta$ -гидроксилазы (гипертоническая форма болезни). Наибольшее число пациентов зарегистрировано в Казани и Набережных Челнах – 11 и 12 соответственно. С учетом численности детского и подросткового населения в этих городах распространенность врожденной дисфункции коры надпочечников в Набережных Челнах (10,37 на 100 тыс.) также статистически значимо превышает аналогичный показатель в Казани (4,4 на 100 тыс.;  $p=0,036$ ).

С момента внедрения программы неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников на территории Татарстана (2006–2017 гг.) было диагностировано 32 случая заболевания. В 2017 г. 2 ребенка мужского пола с сольтерющей формой болезни умерли на первом месяце жизни (10-й и 14-й дни жизни) в результате сольтерющего криза острой надпочечниковой недостаточности. Оба ребенка не получали заместительную гормональную терапию, в первом случае из-за смены места жительства после выписки ребенка из родильного отделения Центральной районной больницы и игнорирования матерью процедуры постановки новорожденного на медицинский учет, во втором – в связи с категорическим отказом родителей пациента от лечения.

Таким образом, на основании результатов неонатального скрининга в Республике Татарстан до 01.01.18 на учет с диагнозом «врожденная дисфункция коры надпочечников» были поставлены 30 детей (15 девочек и 15 мальчиков). Начало заместительной терапии приходилось на сроки 6–22 дни жизни. Важно отметить, что всем этим пациентам лечение было начато до появления клинических признаков болезни.

Клинические формы заболевания были распределены следующим образом: сольтерющая форма диагностирована у 29 из 30 детей, простая вирильная – у 1. Сольтерющая форма устанавливалась при наличии у пациента клинически значимой минералокортикоидной недостаточности (эпизоды сольтерющих кризов и/или электролитный дисбаланс и/или существенное повышение уровня ренина

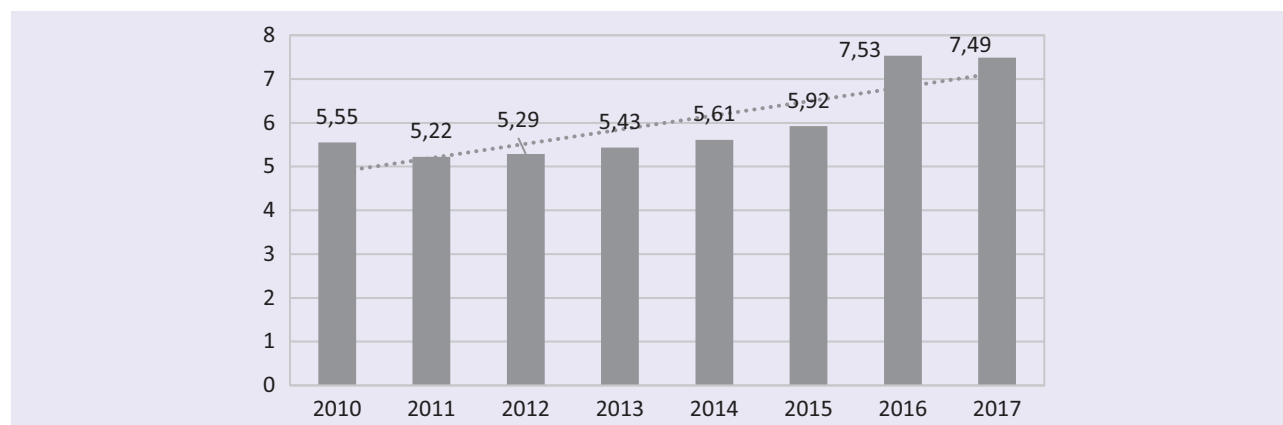


Рисунок. Распространенность (на 100 тыс. населения) врожденной дисфункции коры надпочечников в Республике Татарстан.  
Figure. Prevalence (per 100 thousand population) of congenital adrenal hyperplasia in Republic of Tatarstan.

в анамнезе). Простая вирильная форма диагностирована у девочки с неправильным строением наружных гениталий (вирилизация по Prader III степени) без сольтерющих кризов на протяжении всего времени наблюдения.

У 24 детей исследуемой группы диагноз был подтвержден при молекулярно-генетическом тестировании гена *CYP21A2* (у 4 пациентов генетическое заключение к моменту подготовки статьи не было получено, 2 детям исследование не проводилось). Было обнаружено 8 вариантов мутаций гена *CYP21A2*. У 16 пациентов (7 мальчиков, 9 девочек) выявленные мутации находились в гомозиготном состоянии, у 8 (4 мальчика, 4 девочки) — в гетерозиготном. Описанная у больных с врожденной дисфункцией коры надпочечников мутация Q318W в нашей когорте пациен-

тов не зарегистрирована. Нуклеотидные варианты V237E, 3453S выявлены только у девочек, E3del — у мальчиков в гомозиготном состоянии. Наиболее распространенным в Республике Татарстан генетическим дефектом оказался 12spl, обнаруженный у 11 (45,8%) больных — у 10 детей с сольтерющей формой и 1 ребенка с простой вирильной формой (табл. 2).

Ориентиром для определения фенотип-генотипического соответствия стали следующие источники [2, 5]: «Федеральные клинические рекомендации — протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте», «Клинические рекомендации. Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте». В исследуемой нами группе

**Таблица 1. Результаты неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН) в Республике Татарстан**

**Table 1. The results of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in the Republic of Tatarstan**

Год	Число детей, родившихся живыми	Число детей, имеющих патологическое содержание 17ОН-прогестерона на первом этапе скрининга	Число детей, у которых верифицирован диагноз ВДКН	Частота ВДКН
2007	40 892	76	1	1:40 892
2008	44 290	96	1	1:44 290
2009	46 605	81	2	1:23 303
2010	48 791	245	4	1:12 198
2011	50 777	83	2	1:25 389
2012	55 421	360	1	1:55 421
2013	56 458	362	4	1:14 115
2014	56 480	458	2	1:28 240
2015	56 598	497	1	1:56 598
2016	55 592	564	11	1:5054
2017	48 298	180	3	1:16 099

**Таблица 2. Распространенность различных вариантов мутаций (n=8) в гене *CYP21A2* у детей (n=24), выявленных по программе неонатального скрининга в Республике Татарстан**

**Table 2. Prevalence of different mutations (n=8) in the *CYP21A2* gene in children (n=24) identified by the neonatal screening program in the Republic of Tatarstan**

Мутация	Частота аллельного варианта, %	Мальчики		Девочки	
		гомозиготное состояние	компаунд-гетерозиготность	гомозиготное состояние	компаунд-гетерозиготность
12spl	33,3	—	3	5	3
R356W	18,8	1	3	2	—
V281L	16,7	2	—	1	2
E3del	12,5	3	—	—	—
I172N	8,3	1	1	—	1
P30L	4,2	—	1	—	1
V237E	2,0	—	—	—	1
3453S	4,2	—	—	1	—



Таблица 3. Соответствие генетического дефекта клинической картине дефицита 21-гидроксилазы

Table 3. Compliance of the genetic defect with clinical picture of 21-hydroxylase deficiency

Мутация	Прогнозируемая клиническая форма	Клиническая форма, количество детей	
		девочки	мальчики
12spl	Сольтерияющая/простая вирильная	Сольтерияющая – 7 Простая вирильная – 1	Сольтерияющая – 3
r356W	Сольтерияющая/простая вирильная	Сольтерияющая – 2	Сольтерияющая – 4
v281L	Неклассическая	Сольтерияющая – 2 Простая вирильная – 1	Сольтерияющая – 2
e3del	Сольтерияющая	–	Сольтерияющая – 3
i172N	Простая вирильная	Сольтерияющая – 1	Сольтерияющая – 2
p30L	Неклассическая/простая вирильная	Сольтерияющая – 1	Сольтерияющая – 1
v237E	Сольтерияющая	Сольтерияющая – 1	–
3253S	Данные отсутствуют	Сольтерияющая – 1	–

пациентов мутации 12spl, R356W, E3del, V237E, 3253S привели к развитию ожидаемой клинической формы заболевания, генетические дефекты V281L, I172N, P30L фенотипический прогноз не реализовали (табл. 3). Так, несмотря на описанный при мутации V281L неклассический вариант врожденной дисфункции коры надпочечников, в нашей когорте пациентов она обусловила развитие сольтерияющей формы у 4 больных и в компаунд-гетерозиготном состоянии привела к формированию простой вирильной формы у одного ребенка. Мутации I172N, P30L, характерные для неклассического и простого вирильного фенотипа, выявлены у пациентов с сольтерияющим вариантом болезни.

### Обсуждение

Исследование уровня 17-ОН-прогестерона в капиллярной крови новорожденных на территории Республики Татарстан начато в октябре 2006 г. и в указанном году в рамках неонатального скрининга обследованы всего 22,5% новорожденных. Из 5 пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников, рожденных в 2006 г., только у одного заболевание было диагностировано по результатам скрининга. Поэтому считаем нецелесообразным использовать данные 2006 г. для подведения итогов скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников на территории нашей республики. В 2007 г. охват неонатальным скринингом на это заболевание достиг уже 98,79% новорожденных, а с 2010 г. по настоящее время находится на уровне, превышающем 99%.

Ежегодно в Республике Татарстан по результатам скрининга выявляется от 1 до 4 случаев врожденной дисфункции коры надпочечников. Объяснение «всплеска» заболеваемости в 2016 г., когда наследственная ферментопатия была диагностирована у 11 пациентов и частота заболевания достигла 1:5054 новорожденных, нами не найдено. Средняя

частота врожденной дисфункции коры надпочечников по данным скрининга за период 2007–2017 гг. в Республике Татарстан (1:16 260 новорожденных) заметно ниже среднего для Российской Федерации (1:9500).

Несмотря на высокую чувствительность и специфичность методов скрининга (100 и 99% соответственно), большое число ложноположительных результатов на первом этапе неонатального обследования, связанное, по данным литературы, с недоношенностью и морфофункциональной незрелостью детей, их соматическим неблагополучием, сказывается на прогностической ценности методов. По нашим данным, прогностическая ценность первого теста неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников в Татарстане за период 2007–2017 гг. составила 1,57%, т.е. при получении патологического значения уровня 17-ОН-прогестерона вероятность наличия заболевания у ребенка соответствует 1,57%.

Трудно объяснить существенное преобладание распространенности наследственной ферментопатии с аутосомно-рецессивным типом наследования в г. Набережные Челны, история которого предполагает минимальную возможность создания близкородственных браков (основа населения – молодые люди, в 60-е годы XX века приехавшие на строительство градообразующего предприятия «КАМАЗ»).

### Заключение

Таким образом, за 2006–2017 гг. по результатам неонатального скрининга выявлены 32 ребенка с врожденной дисфункцией коры надпочечников. При этом частота заболевания варьировала от 1:5054 до 1:56 598 новорожденных. Согласно полученным данным охват неонатальным скринингом в Республике Татарстан соответствует современным требованиям и позволяет обеспечивать своевременную диагностику врожденной дисфункции коры надпо-

чечников. Внедрение и реализация национальной скрининговой программы позволяют существенно сократить сроки выявления заболевания и возраст начала гормональной терапии.

Однако остаются вопросы, которые требуют дальнейшего изучения: существенное повышение заболеваемости в Республике Татарстан в 2016 г., сохранение тяжелых нежелательных явлений (летальные исходы, ошибочная регистрация паспортного пола), высокая

распространенность врожденной дисфункции коры надпочечников в г. Набережные Челны, несоответствие генотипа клинической форме заболевания у 29,2% пациентов. Таким образом, дальнейший анализ особенностей врожденной дисфункции коры надпочечников у детей в Республике Татарстан и совершенствование программы скрининга данной патологии сохраняют свою актуальность.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Phyllis W.S., Wiebke A., Richard J.A. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(11):4043–4088. DOI: 10.1210/jc.2018-01865
2. Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации — протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте. *Проблемы эндокринологии* 2014; 60(2): 42–50. [Kareva M.A., Chugunov I.S. Federal clinical practice guidelines on the management of the patients presenting with congenital adrenal hyperplasia. *Problemy endokrinologii* (Problems of Endocrinology) 2014; 60(2): 42–50 (in Russ.)] DOI: 10.14341/probl201460242-50
3. Валиулова С.Г., Софронова Л.В., Механошина О.В. Особенности клиники и течения врожденной дисфункции коры надпочечников у детей города Перми. *Вятский медицинский вестник* 2015; 2: 28–30. [Valiulova S.G., Sofronova L.V., Mekhanoshina O.V. Peculiarities of clinical course of congenital dysfunction of the adrenal cortex in children of the city of Perm. *Vyatskii meditsinskii vestnik* (Medical Newsletter of Vyatka) 2015; 2: 28–30 (in Russ.)]
4. Riedl S., Röhl F.W., Bonfig W., Brämwig J., Richter-Unruh A., Fricke-Otto S. et al. Genotype/phenotype correlations in 538 congenital adrenal hyperplasia patients from Germany and Austria: discordances in milder genotypes and in screened versus prescreening patients. *Endocr Connect* 2019; 8(2): 86–94. DOI: 10.1530/EC-18-0281
5. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014; 52. [Dedov I.I., Peterkova V.A., editors. Federal clinical practice guidelines (protocols) on the management of the children presenting with endocrine diseases. I.I. Dedov, V.A. Peterkova (eds). Moscow: Praktika, 2014; 52 (in Russ.)]
6. Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Трошина Е.А. Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы у пациентов во взрослом возрасте. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016; 3(1): 26–32. [Molashenko N.V., Sazonova A.I., Troshina E.A. Diagnosis, Treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in patients in adulthood. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva* (V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology) 2016; 3(1): 26–32 (in Russ.)] DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-1-26-32
7. Ионова Т.А., Зубкова Н.А., Тюльпак А.Н., Нижник А.Н., Савельева Л.В. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленная дефицитом 11 $\beta$ -гидроксилазы: описание 3 клинических случаев. *Проблемы эндокринологии* 2013; 3: 36–44. [Ionova T.A., Zubkova N.A., Tyulpakov A.N., Nizhnik A.N., Savel'eva L.V. The non- classical form of congenital adrenal cortical hyperplasia due to 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency: the description of three clinical cases. *Problemy endokrinologii* (Problems of Endocrinology) 2013; 3: 36–44 (in Russ.)]

Поступила: 31.05.19

Received on: 2019.05.31

### Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

### Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.