

## ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КЛАССИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ И ЕЕ НЕАДЕКВАТНОГО ЛЕЧЕНИЯ У МУЖЧИН (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ С ОБЗОРОМ ЛИТЕРАТУРЫ)



© Б.М. Шифман\*, Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова, А.Н. Тюльпаков, Н.С. Федорова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) вследствие недостаточности фермента 21-гидроксилазы является аутомным рецессивным заболеванием коры надпочечников, характеризующимся нарушением продукции кортизола (с возможным нарушением синтеза альдостерона) и увеличением выработки адренокортикотропного гормона (АКТГ), стимулирующего выработку продуктов стероидогенеза выше ферментативного блока: 17-гидроксипрогестерона (17ОНП), прогестерона и надпочечниковых андрогенов – андростендиона и тестостерона. Дефицит 21-гидроксилазы – наиболее частая форма ВДКН, являющаяся хроническим заболеванием, требующим лечения на протяжении всей жизни. Основа лечения ВДКН заключается в назначении глюкокортикоидов (ГК), преследующем две цели: восполнение дефицита кортизола и супрессия гиперсекреции АКТГ, приводящей к избыточной продукции андрогенов. Тем не менее подбор оптимальной дозы ГК – трудновыполнимая задача, особенно с учетом того, что ни один из имеющихся режимов терапии ГК не способен точно повторить физиологический суточный ритм секреции кортизола. Трудности в определении необходимой дозы ГК с соблюдением баланса между неэффективным подавлением продукции АКТГ и ятрогенным гиперкортицизмом приводят к различного рода нарушениям, развивающимся с первых месяцев жизни и прогрессирующим с течением лет, часто приобретая особую клиническую значимость у мужчин в зрелом возрасте. В данном клиническом наблюдении представлен пациент 35 лет с сольтеряющей формой недостаточности 21-гидроксилазы, у которого были выявлены как осложнения, которые принято считать обусловленными длительной неудовлетворительной компенсацией заболевания, так и определенные метаболические изменения, ассоциированные с избыточным воздействием ГК.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** клинический случай; надпочечниковая гиперплазия; врожденная дисфункция коры надпочечников; дефицит 21-гидроксилазы; гиперкортицизм; глюкокортикоиды; метаболический профиль; индекс массы тела; ожирение; рост; сердечно-сосудистый риск; опухоли яичек; опухоли надпочечников; миелолипома; остеопения.

### LATE CONSEQUENCES OF CLASSIC CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA AND ITS LONG-TERM POOR CONTROL IN MEN (CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW)

© Boris M. Shifman\*, Larisa K. Dzeranova, Ekaterina A. Pigarova, Anatoly N. Tiulpakov, Natalia S. Fedorova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) is an autosomal recessive disorder of the adrenal cortex characterized by impairment of cortisol biosynthesis (with possible impairment of aldosterone biosynthesis) and excessive pituitary ACTH release, which promotes oversecretion of intact pathway products: 17-hydroxyprogesterone (17OHP), progesterone, and adrenal androgens – androstendione and testosterone. 21-hydroxylase deficiency, being the most common cause of congenital adrenal hyperplasia is a chronic disorder, that requires life-long glucocorticoid treatment, that aims both to replace cortisol and prevent ACTH-driven androgen excess. Nevertheless, reaching the optimal glucocorticoid dose is challenging because currently available glucocorticoid formulations cannot replicate the physiological circadian rhythm of cortisol secretion. The difficulties in striking the balance between ineffective normalizing of ACTH-level and excess glucocorticoid exposure leads to different abnormalities, that starts to develop at first months of life and progress, frequently gaining especial clinical meaning in adult age. In the present clinical case we introduce 35 years old male patient with salt-wasting form of 21-hydroxylase deficiency, which had either complications considered to progress due to insufficient glucocorticoid therapy, and some metabolic abnormalities, associated with supraphysiological doses of glucocorticoids.

**KEYWORDS:** case reports; adrenal hyperplasia; congenital, 21-hydroxylase deficiency; adult; male; hypercorticism; glucocorticoids; metabolic profile; BMI; obesity; body height; cardiovascular risk; testicular neoplasms; adrenal neoplasms; myelolipoma; osteopenia.

#### АКТУАЛЬНОСТЬ

Недостаточность фермента 21-гидроксилазы является аутомно-рецессивным заболеванием, ответственным за 95% всех случаев врожденной дисфункции

коры надпочечников (ВДКН) [1, 2]. Фермент 21-гидроксилаза катализирует синтез 11-дезоксикортикостерона из прогестерона и 11-дезоксикортизола из 17-гидроксипрогестерона (17ОНП), которые в ходе дальнейших реакций превращаются в альдостерон и кортизол соот-





точной продукции андрогенов. Подбор оптимальной дозы ГК с соблюдением баланса между слишком малой для подавления АКТГ и слишком большой, приводящей к ятрогенному гиперкортицизму, – трудновыполнимая задача, особенно с учетом того, что ни один из имеющихся режимов терапии не способен точно повторить физиологический суточный ритм секреции кортизола [10, 11]. Терапия, направленная на нормализацию АКТГ, зачастую приводит к передозировке ГК и связанным с ней рискам и осложнениям, таким как низкий конечный рост, ожирение, артериальная гипертензия (АГ) [3, 12]. С другой стороны, при недостаточной дозе ГК может наблюдаться отсутствие адекватной супрессии АКТГ, приводящее к гиперандрогении и росту образований в ткани надпочечников и яичек [13] (рис. 2).

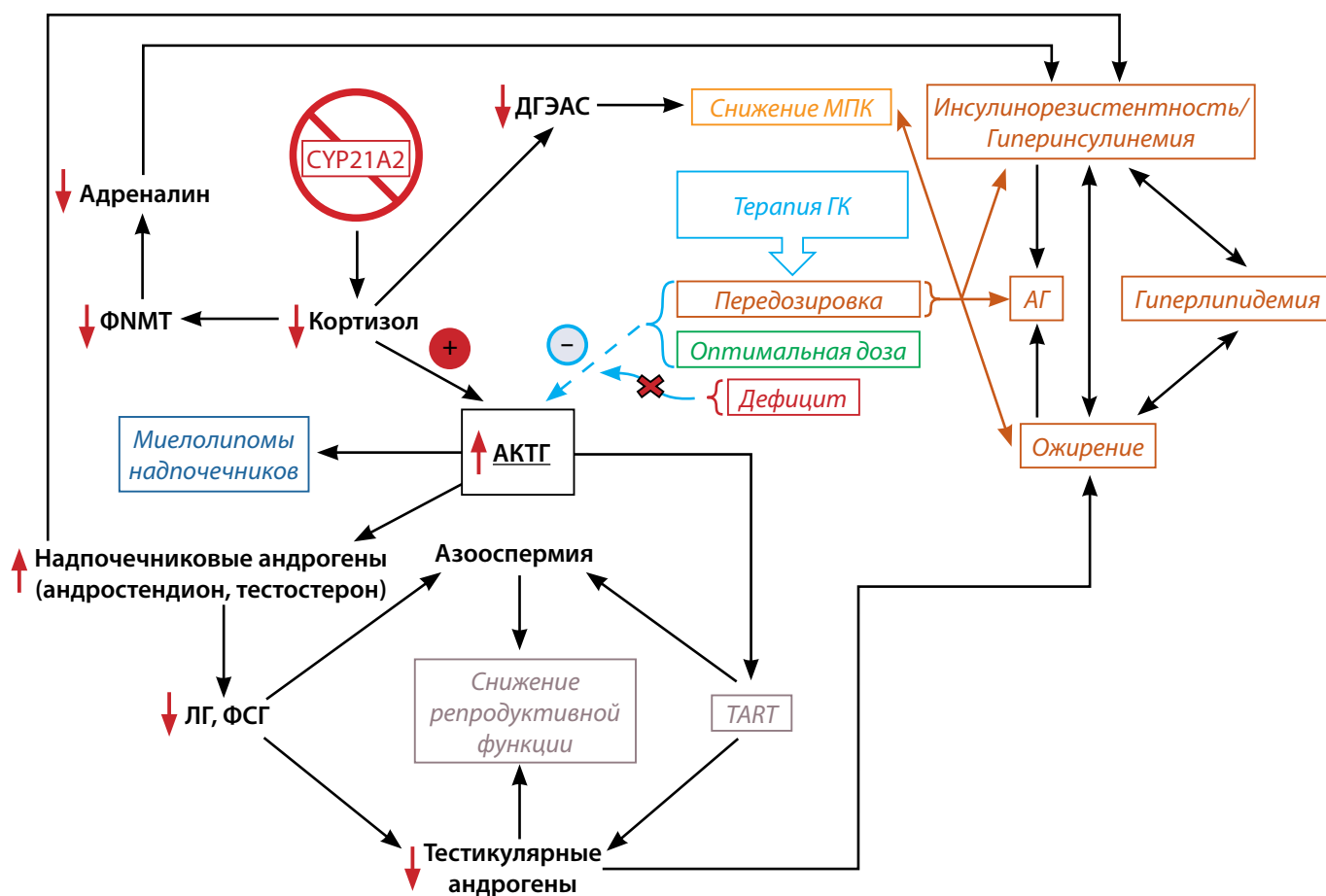
В данном клиническом наблюдении представлен пациент 35 лет с сольтерьющей формой недостаточности 21-гидроксилазы, у которого были выявлены как осложнения заболевания ВДКН, которые принято считать обусловленными длительной неудовлетворительной компенсацией, так и определенные метаболические изменения, ассоциированные с избыточным воздействием ГК. Данный случай наглядно иллюстрирует отдаленные последствия классической формы ВДКН у мужчин, позволяя детально разобрать весь спектр осложнений самого заболевания, а также последствия его неадекватного лечения.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент Р., 35 лет (1986 г. р.), с диагностированной на первом году жизни сольтерьющей формой ВДКН поступил в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для планового обследования и лечения. Пациентом были представлены выписки из других лечебных учреждений и детские медицинские карты с данными, свидетельствующими о том, что заболевание на протяжении всей жизни протекало с эпизодами декомпенсации и неоднократными кризами надпочечниковой недостаточности.

В ходе комплексного обследования в декабре 2011 г. по данным компьютерной томографии (КТ) забрюшинного пространства с контрастным усилением впервые было выявлено объемное образование правого надпочечника: овальной формы с ровными четкими контурами, исходящее от латеральной ножки, размерами 30×26×30 мм, плотностью 23–29 НУ в нативных условиях, равномерно накапливающее контраст до 71 НУ. Левый надпочечник без изменений.

В конце 2015 г. наблюдалось снижение уровней тестостерона плазмы до 4,96 нмоль/л (9,9–38, здесь и далее в скобках указаны референсные интервалы) и уровня АКТГ – 5,00 пг/мл (9–46). По данным УЗИ органов мошонки, впервые выявлены образования яичек размерами до 2,7 см слева и до 2,2 см в диаметре справа. Повыше-



**Рисунок 2.** Патогенез поздних осложнений и неадекватного лечения недостаточности 21-гидроксилазы у мужчин: АКТГ – аденокортикотропный гормон; ГК – глюкокортикоиды; ФНМТ – фенилэтанолламин-N-метилтрансфераза; TART – опухоли яичек из остаточной надпочечниковой ткани (от англ. testicular adrenal rest tumors); АГ – артериальная гипертензия; МПК – минеральная плотность костной ткани; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

ния уровней опухолевых маркеров (альфа-фетопротеина (АФП) и В-хорионического гонадотропина (В-ХГЧ)) не отмечалось.

С января 2018 г. стал отмечать ухудшение самочувствия, постоянное ощущение дискомфорта в области сердца. По данным исследований, на фоне приема 7,5 мг (1,5 таб.) преднизолона утром выявлялось повышение АКТГ – 401 пг/мл (9–46) и тестостерона – 20,17 нмоль/л (8,9–42) при снижении уровней гонадотропинов: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) – 1,39 мМЕд/мл (0,95–11,95), лютеинизирующий гормон (ЛГ) – 0,61 мМЕд/мл (1,14–8,75).

По данным анализов, в феврале 2018 г., на фоне увеличения дозы преднизолона до 10 мг в сутки (по 1 таб. утром и вечером), наблюдалось снижение АКТГ – 205 пг/мл (9–46), однако уже через месяц в ходе плановой госпитализации вновь были получены результаты анализов, свидетельствующие о декомпенсации: повышение уровней 17ОНР – 19,8 нг/мл (0,5–2,1), тестостерона – 17,2 нмоль/л (9,9–38), андростендиона – 10 нг/мл (0,7–3,6) и АКТГ – 806 пг/мл (9–46). Тем не менее уровни гонадотропинов при повторном исследовании в пределах референсных интервалов: ФСГ – 5,25 мМЕ/мл (0,7–11,1), ЛГ – 1,33 мМЕ/мл (0,8–7,6).

В стационаре проводилась коррекция терапии: отмена преднизолона с переводом на гидрокортизон 20 мг утром и по 10 мг днем и на ночь с добавлением в схему флудрокортизона 100 мкг (1 таб.) утром. В связи с отмечаемыми эпизодами повышения АД непродолжительно принимал антигипертензивную терапию: лизиноприл 10 мг утром и бисопролол 5 мг вечером. После выписки самостоятельно отменил антигипертензивные препараты и скорректировал терапию: преднизолон 5 мг × 2 раза в сутки – утром и днем около 16:00, флудрокортизон 0,05 мг утром натошак, а также гидрокортизон вечером эпизодически 2–3 раза в неделю, на фоне чего отмечал улучшение самочувствия.

По данным мультиспиральной КТ забрюшинного пространства в марте 2018 г., по сравнению с 2015 г. наблюдалась отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования в правом надпочечнике до 42×37×20 мм. Образование характеризовалось ровными контурами, плотностью 9–25 НУ. При этом структура его стала неоднородной с жировыми включениями плотностью -87 НУ размерами до 12 мм. Образование неравномерно слабо накапливало контрастный препарат до 65 НУ в артериальную и до 42 НУ в венозную, с сохранением участков жировой плотности. Левый надпочечник по-прежнему имел обычную форму, расположение и структуру.

В июне 2018 г. пациент был планово госпитализирован в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Основными предъявляемыми жалобами на момент поступления были: слабость, повышенная утомляемость, шум в ушах и прибавка массы тела на 15 кг в течение года. В ходе объективного осмотра обращали внимание невысокий рост – 161 см и избыточно развитая подкожная жировая клетчатка, распределенная по абдоминальному типу при весе 87 кг, что свидетельствовало о наличии ожирения I степени (индекс массы тела – 33,6 кг/м<sup>2</sup>). При пальпации мошонки отмечалась «каменистая» плотность яичек.

По данным ежедневной тонометрии в течение госпитализации АД оставалось стабилизированным в пределах нормальных значений без антигипертензивной терапии. По результатам ЭКГ и Эхо-КГ значимой кардиальной патологии не выявлено. По данным гликемического профиля в течение нескольких дней уровень глюкозы крови в различное время суток в пределах нормальных значений.

Исследования в 1-е сутки госпитализации выявили повышение 17ОНР более 200 нмоль/л (0,84–9,8), прямой концентрации ренина – 132,9 МЕ/л (2,8–39,9) на фоне уровней электролитов крови в пределах референсных интервалов. По данным других гормональных исследований, отмечалось снижение уровней ЛГ – 0,249 Ед/л (2,5–11), ФСГ – 1,08 Ед/л (1,6–9,7) при уровне тестостерона 16,3 нмоль/л (11–33,5). Наиболее вероятной причиной лабораторных изменений был нерегулярный прием терапии ГК в течение нескольких дней до госпитализации. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) – 1,167 мМЕ/л (0,25–3,5). Результаты других лабораторных исследований: общеклинического и биохимического анализов крови, коагулограммы и общего анализа мочи – без особенностей.

В связи со значимой декомпенсацией в стационаре была осуществлена временная замена преднизолона на дексаметазон в дозе 2 мг/сут (по 1 мг утром и вечером). По результатам контрольных исследований через неделю на фоне проводимой терапии: 17ОНР – 12 нмоль (в пределах референсных значений). Уровень ренина повысился по сравнению с предыдущим исследованием до 439,7 МЕ/л. Отмечалось улучшение самочувствия, и пациент был переведен на прежнюю терапию преднизолоном в дозе 5 мг × 2 раза в день (утром после завтрака и вечером (21:00)) с увеличением дозы флудрокортизона до 0,075 мг в сутки (0,05 мг утром натошак и 0,025 (1/4 таблетки) в 16:00).

В ходе госпитализации проведено комплексное обследование с целью оценки прогрессирования осложнений основного заболевания. По данным УЗИ органов мошонки подтверждено наличие неоднородных по структуре образований яичек: правое яичко 4×2×3 см, объем 12 см<sup>3</sup>, в паренхиме верхнего и среднего сегмента – очаговое образование пониженной эхогенности с неровными, нечеткими контурами 3×2 см, с кровотоком при цветовом доплеровском картировании, с кальцинатами в структуре. Левое яичко 4,0×2,5×2,6 см, объем 13 см<sup>3</sup>, практически всю толщину которого занимало образование пониженной эхогенности 3,5×2,5 см, выражено неоднородной структуры, с жидкостными включениями и кальцинатами. Образования расценены как образования яичек из остаточной надпочечниковой ткани (TART – от англ. *testicular adrenal rest tumours*). С целью оценки фертильности выполнена спермограмма, выявившая азооспермию. При повторном гормональном анализе крови ближе к концу госпитализации отмечено снижение уровня тестостерона сыворотки до 2,85 нмоль/л (11–33,5). С учетом наличия гипогонадотропного гипогонадизма и жалоб на слабость назначена терапия препаратом смеси эфиров тестостерона 50 мг в день местно на кожу с корректировкой дозы по уровню плазменного тестостерона.



Запись на диске мультиспиральной КТ (МСКТ) органов брюшинного пространства от 12.03.2018 была прокомментирована специалистами отделения лучевой диагностики и хирургом. Образование правого надпочечника расценено как миелолипома. С учетом размеров и незначительной динамики роста рекомендовано динамическое наблюдение.

При выписке пациенту была разъяснена необходимость непрерывного продолжения заместительной терапии препаратами ГК и МК с оценкой степени компенсации по лабораторным показателям с частотой 1 раз в 3–4 мес (до достижения компенсации), а также регулярного динамического обследования для оценки прогрессирования осложнений ВДКН, включающего биохимический анализ крови с исследованием уровня липидного спектра крови, глюкозы и электролитов, МСКТ забрюшинного пространства – 1 раз в 6 мес и УЗИ органов мошонки – 1 раз в год.

В дальнейшем пациент наблюдался в течение около 2 лет, на протяжении которых терапия ГК и МК неоднократно корректировалась в стремлении достигнуть целевых значений лабораторных показателей оценки компенсации.

Для оценки степени компенсации при сольтерющей форме ВДКН рекомендуется использовать несколько ключевых показателей: 17ОНР, тестостерон, андростендион, гонадотропины – для определения адекватности замещения глюкокортикоидной недостаточности, и ренин и электролиты (K, Na) – минералокортикоидной недостаточности [1, 2]. Почти для всех индикаторов целью является достижение значений в пределах референса. Исключением является 17ОНР, нормальный уровень которого на фоне лечения свидетельствуют о нежелательной сверхкомпенсации. В связи с этим оптимальным является уровень 17ОНР немного выше референса. В рекомендациях Endocrine Society от указания конкретных целевых значений в числовом выражении воздерживаются [2]. По данным НМИЦ эндокринологии, оптимальными критериями адекватности глюкокортикоидной терапии у мужчин являются значения 17ОНР 12–36 нмоль/л (4–12 нг/мл) [1]. Стоит обратить внимание на то, что индикаторами являются не только уровни андростендиона и тестостерона в отдельности, но и их соотношение: андростендион/тестостерон <0,5 свидетельствует об адекватности терапии, в то время как значения >2,0 говорят о плохом контроле и том, что значительная часть определяемого тестостерона имеет надпочечниковое происхождение [2]. В российских рекомендациях говорят о необходимости поддержания уровня ренина на верхней границе нормы или повышенным, но не более чем в 2 раза [1]. Endocrine Society также говорит о желательном достижении референса, если это не приводит к гипертензии.

Ориентируясь на целевые значения, терапия неоднократно корректировалась на протяжении последующих месяцев. Примечательно, что стандартные комбинации не позволяли достичь желаемой лабораторной картины. Терапия гидрокортизоном и преднизолоном в максимально рекомендованных дозировках не снижала в достаточной мере 17ОНР, в то время как терапия дексаметазоном приводила к его чрезмерному подавлению. Коррекция доз в попытке адаптировать стандартные схемы использования одного глюкокортикоидного препа-

рата не позволяла соблюсти необходимый баланс. В итоге компенсации удалось достичь с помощью комбинированной схемы: преднизолон 2,5 мг утром, дексаметазон 0,25 мг днем и флудрокортизон 150 мкг. На фоне данной терапии в январе 2019 г.: 17ОНР – 25,8 нмоль/л (0,5–6,36), тестостерон – 11,52 нмоль/л (8,9–42), андростендион – 2,2 нмоль/л (1,52–6,36), ренин плазмы – 161 мкМЕд/мл (4,4–46,1) при нормальном уровне электролитов, АД и самочувствии, отсутствии прибавки массы тела. Пациенту рекомендовано продолжить ГК терапию без изменений с увеличением суточной дозы флудрокортизона до 200 мкг под контролем АД. По данным динамических обследований увеличения надпочечниковых образований и TART не наблюдалось.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Методология поиска первоисточников

Для разбора поздних осложнений ВДКН у мужчин нами был осуществлен поиск обзоров литературы и клинических случаев, опубликованных до 2018 г. включительно, посвященных данной тематике в базе данных MEDLINE с использованием инструмента PubMed Search Builder, куда были включены следующие сочетания терминов MeSH: «Adrenal Hyperplasia, Congenital/complications», «Adult»; «Male». При нахождении релевантных работ в них проводился дополнительный поиск через разделы «Источники» («References»), «Схожие статьи» («Similar articles») и «Цитируется в других статьях» («Cited by other articles»).

### Молекулярно-генетическое исследование

Причиной недостаточности 21-гидроксилазы являются мутации гена *CYP21A2*, такие как крупные делеции, конверсии и точечные мутации (включающие небольшие делеции и инсерции) [14]. Гены *CYP21A2* и расположенный рядом псевдоген *CYP21A1P* являются на 98% идентичными [15]. Перенос патологических дефектов, находящихся в неактивном псевдогене, в участки функционального *CYP21A2* в ходе гомологической рекомбинации является причиной приблизительно 95% случаев ВДКН из-за недостаточности 21-гидроксилазы [14]. Среди этих распространенных мутаций 20–30% приходится на появление химерного гена *CYP21A1P/CYP21A2*, появляющегося в результате крупной делеции или конверсии [16]. При этом большинство пациентов являются гетерозиготными и имеют две различные мутации гена *CYP21A2* в каждом из аллелей [16], а клиническая картина коррелирует с мутацией, приводящей к менее выраженным нарушениям [2].

В масштабном исследовании 1507 семей с ВДКН было изучено 45 генотипов, представленных 9 наиболее частыми мутациями, присутствующими в одном или обоих аллелях, с целью определения генотип-фенотипической корреляции [17]. По итогам было выявлено, что лишь в 21 из 45 вариантов генотип был строго ассоциирован с определенной формой заболевания. В то время как для простой вирильной формы была характерна фенотипическая вариативность при одних и тех же мутациях, для сольтерющей и неклассической форм оказалось возможным на основании генотипа предсказать тяжесть клинических проявлений.

В нашем случае у пациента имела место делеция в гене *CYP21A2* в обоих аллелях – весьма распространенная гомозиготная мутация *Del/Del*. С учетом того, что данный генотип в 100% случаев ассоциирован с сольтерьющей формой ВДКН, диагноз нашего пациента не вызывает сомнений [17].

### НАРУШЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПЕРЕДОЗИРОВКОЙ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

ВДКН – хроническое заболевание, и его классические формы требуют лечения ГК на протяжении всей жизни [2]. Однако применение супрафизиологических доз ГК, часто необходимых для контроля гиперандрогении, несет в себе риск развития ятрогенного синдрома Ищенко–Кушинга и ассоциированных с ним рисков [3]. Вместе с тем было показано, что избыточная терапия ГК, так же как и гиперандрогения, приводит к низкому конечному росту [19], ассоциированному с большей распространенностью АГ среди пациентов с ВДКН [20]. Отдельно стоит подчеркнуть больший риск снижения минеральной плотности кости (МПК) у таких пациентов, обусловленный не столько самим применением ГК, но и не зависящим от применяемой терапии низким уровнем дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС), физиологическое повышение которого, наряду с его предшественником – дегидроэпиандростероном (ДГЭА), в норме приходится на период адренархе [21].

### Метаболические нарушения и кардиоваскулярный риск: влияние выбора режима глюкокортикоидной терапии

В исследовании Arlt W. и соавт. у 203 пациентов с ВДКН была подтверждена высокая распространенность метаболических нарушений, таких как ожирение (с частотой 41% случаев), избыточная масса тела (37%), гиперхолестеринемия (46%), инсулинорезистентность (29%), остеопения (40%) и остеопороз (7%) [3]. Схожие данные были получены и в российском исследовании 55 пациентов с классическими формами ВДКН в возрасте от 18 до 60 лет, в котором ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> встречался у 56% женщин и 47% мужчин, аналогично дислипидемия в 69% и 50%, АГ – в 10% и 14%, а нарушения углеводного обмена – в 17% и 7% случаев [12].

Стоит отметить, что в другой работе Falhammar H. и соавт., включавшей 30 взрослых мужчин с ВДКН, распространенность таких явлений, как АГ и дислипидемия, оказалась довольно низкой, что, вероятно, было обусловлено тем, что пациенты старше 50 лет составили всего 13% исследуемых [22]. Тем не менее некоторые изменения, ассоциированные с повышенным кардиоваскулярным и метаболическим риском у пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы, были выявлены именно в группе мужчин  $\geq 30$  лет, имевших больший процент жировой ткани, более высокий уровень гамма-глутамил-трансферазы (ГГТ), усиленную секрецию инсулина в ответ на нагрузку глюкозой, увеличенную частоту сердечных сокращений (ЧСС) и меньший уровень тестостерона в сравнении с контрольной группой, при том, что пациенты младше 30 лет не отличались от группы контроля ни по одному из этих показателей [22].

ГК-терапия ВДКН предполагает возможность использования разных препаратов с различным режимом приема. Известно, что кортизол имеет характерный циркадный ритм синтеза с пиком в 08:00, максимальным снижением в полночь, нарастанием между 02:00–04:00 [23]. Сложность и разнообразие режимов терапии ГК отражает стремление клиницистов контролировать ночное повышение надпочечниковых андрогенов, обусловленное физиологическим влиянием гипоталамо-гипофизарной оси. При этом применяемая терапия в значимой степени адаптируется в зависимости от целей, приоритетных для конкретной возрастной группы. У детей лечение фокусируется на предотвращении нарушений половой дифференцировки, оптимизации роста и пубертатного развития [24], однако с возрастом предпочтение отдается терапии более оптимальной в отношении фертильности в молодом возрасте, предотвращении метаболического синдрома в среднем возрасте и остеопороза у пожилых [25]. В связи с этим у детей предпочтительным ГК является именно гидрокортизон, ввиду его меньшего негативного влияния на конечный рост [26], в то время как у взрослых часто применяются препараты более длительного действия, такие как преднизолон [3, 27]. Следовательно, выбор препарата и режима терапии может зависеть от таких факторов, как возраст, желание сохранения фертильности и признаки вирилизации у женщин [28].

Вопрос о том, в какой степени выбор конкретного глюкокортикоидного препарата и режима терапии оказывает влияние на развитие метаболических нарушений, также вызывает интерес. В исследовании Han T.S. и соавт., целиком посвященном изучению влияния выбора глюкокортикоида, дозы и режима терапии на метаболические параметры, было выявлено, что применение наиболее сильного глюкокортикоида дексаметазона, принимаемого один раз в день, было дозозависимо ассоциировано с увеличением инсулинорезистентности. При этом никакой другой ГК или режим приема не был связан с метаболическими нарушениями [28]. Известно, что назначение ГК в вечернее время оказывает более выраженное негативное влияние на чувствительность тканей к инсулину, чем утренний прием [29]. У пациентов с надпочечниковой недостаточностью и сахарным диабетом (СД) применяются более высокие дозы инсулина [30], а потеря нормального суточного ритма секреции кортизола ассоциирована с инсулинорезистентностью [31]. Хотя ни в одном исследовании не была подтверждена увеличенная распространенность СД 2 типа среди пациентов с ВДКН, в некоторых из них у женщин была доказана увеличенная частота его предиктора – гестационного диабета [27, 32]. Говоря о нарушениях углеводного обмена при ВДКН, стоит сказать и об обратном явлении – описаны случаи выявления среди таких пациентов гипогликемии, связанной с гипоплазией мозгового слоя и нарушением секреции адреналина [33, 34]. ГК способствуют развитию мозгового слоя надпочечника у плода и индуцируют синтез фермента – фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазы (ФНМТ), катализирующего превращение норадреналина в адреналин. Недостаточное воздействие кортизола в пренатальном периоде приводит к нарушению развития мозгового слоя, что может приводить к адреномедуллярной недостаточности и связанному с ней риску развития гипогликемии [34].

В различных исследованиях были получены данные о большей распространенности среди пациентов с ВДКН и других метаболических нарушений. Показатель ГГТ плазмы, независимо ассоциированный с кардиоваскулярной смертностью, оказался часто повышенным среди мужчин и женщин с ВДКН в возрастной группе  $\geq 30$  лет [22, 35, 36]. Увеличенная ЧСС, также являющаяся независимым фактором сердечно-сосудистого риска, варьирует в зависимости от возраста и чаще отмечается мужчин с ВДКН старше 30 лет [22]. Большинство исследований у пациентов с ВДКН не выявило повышенного риска нарушений липидного спектра [27, 37], однако в исследовании Falhammar H. и соавт. у мужчин старшего возраста отмечалось снижение показателя соотношения липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛПВП/ЛПНП) [22]. Ухудшение метаболических параметров схожим образом отмечалось и среди женщин, страдающих ВДКН старшего возраста [27].

#### **Уменьшение конечного роста: причины и корреляция с метаболическими нарушениями**

Результаты метаанализа 35 исследований отражают тот факт, что пациенты с ВДКН из-за дефицита 21-гидроксилазы достигают меньшего конечного роста со средним значением на 1,38 стандартных отклонения меньше популяционной нормы и ниже потенциального роста, предполагаемого исходя из антропометрических данных родителей [38]. Результаты ретроспективных исследований, свидетельствующие об отсутствии влияния степени контроля заболевания на конечный рост пациентов с ВДКН [38–40], дают основание полагать, что как гиперандрогения, так и гиперкортицизм оказывают негативное влияние на этот показатель.

Хроническая гиперандрогения в детстве приводит к быстрому соматическому росту с ранним закрытием эпифизарных зон, ограничивающим конечный линейный рост [26]. В то же время избыток андрогенов не оказывает значительного влияния на рост и созревание скелета в течение первых 18 мес жизни, что предположительно связано с нечувствительностью тканей к действию андрогенов в этом периоде [41]. С другой стороны, большие дозы ГК у детей с ВДКН могут привести к снижению интенсивности роста, в особенности в раннем детстве и пубертате, – периодах, когда она максимальна [19]. К числу основных механизмов отрицательного воздействия ГК на рост относятся подавление синтеза гормона роста гипофизом за счет стимуляции усиленного высвобождения соматостатина клетками гипоталамуса, а также угнетение транскрипции генов рецепторов гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 типа [26]. Принимая во внимание относительную резистентность к действию андрогенов в первые полтора года жизни и негативное влияние ГК в младенчестве и пубертате, рекомендовано снизить прием ГК в эти два ключевых периода до минимальных значений, не стремясь к слишком жесткому контролю заболевания [26]. Согласно рекомендациям по дозированию ГК у пациентов с классическими формами ВДКН 2009 года, для достижения максимального роста в пубертате суточная доза гидрокортизона не должна превышать 17 мг на квадратный метр поверхности тела [19].

По данным метаанализа, заместительная терапия МК, позволяющая снизить дозу ГК, связана с лучшими показателями роста у пациентов с классическими формами ВДКН в сравнении с пациентами, получающими монотерапию ГК [38], что является одним из обоснований рекомендации Endocrine Society об обязательном применении флудрокортизона всеми пациентами с классическими формами ВДКН с момента постановки диагноза и в течение первых лет жизни [2]. Повышение уровня ренина плазмы является маркером минералокортикоидной недостаточности, требующей коррекции заместительной терапии даже при нормальных значениях электролитов крови [18], в связи с чем было принято решение о необходимости увеличения дозы флудрокортизона, принимаемой нашим пациентом.

Связь между конечным ростом и метаболическими нарушениями у пациентов с ВДКН была предметом изучения в британском исследовании CaHASE, показавшем что пациенты с поздно диагностированной классической формой ВДКН, в сравнении с теми, кому диагноз был поставлен рано, чаще получали монотерапию ГК без МК, ассоциированную с меньшим ростом и большей распространенностью АГ [20]. Было выдвинуто предположение, что гиперандрогения и/или избыточное воздействие ГК в детском возрасте, в соответствии с гипотезой программирования [42], может иметь значимые отсроченные эффекты на функционирование сердечно-сосудистой системы, в том числе способствуя развитию артериальной гипертензии. Вместе с тем конечный рост не был ассоциирован с другими измеряемыми метаболическими нарушениями (чувствительностью к инсулину, липидным профилем, ожирением) [20].

#### **Снижение минеральной плотности костной ткани**

Повышенный риск переломов в сравнении со здоровой группой контроля, в том числе в области запястья и позвоночника, был выявлен в исследовании, включавшем около 60 взрослых пациенток с различными формами ВДКН [43]. Эти данные согласуются с результатами работы 2015 г., продемонстрировавшей, что пациенты с ВДКН имеют сниженную МПК по Z-критерию в области предплечья и позвоночника [21]. При этом пациенты с классическими формами ВДКН имели более низкий показатель МПК, чем пациенты с неклассической формой с наибольшей разницей по данному показателю в области предплечья.

По данным литературы, к факторам, ассоциированным со снижением МПК, относятся воздействие ГК и низкий уровень андрогенов. Четкая отрицательная корреляция была выявлена между воздействием ГК и МПК в исследовании 32 взрослых пациентов с ВДКН [44] и между рассчитанным индексом накопленной после менархе дозы ГК и МПК в когорте из 13 женщин в работе Hagenfeldt K. и соавт. [45]. На основании комплексного анализа факторов, способных повлиять на МПК, El-Maouche D. и соавт. пришли к выводу, что только уровень ДГЭАС был независимо положительно ассоциирован с МПК в участках, значимо отличавшихся по данному показателю, у пациентов с различными формами ВДКН. Это дает основание полагать, что суммарное воздействие ДГЭАС на протяжении жизни оказывает ключевое воздействие на МПК [21]. Предположение согласуется с ре-



зультатами, полученными King и соавт., в исследовании 26 взрослых женщин с классическими формами ВДКН, включавшем 12 пациенток в постменопаузе, свидетельствующими о том, что чрезмерное снижение надпочечниковых андрогенов – ДГЭА и ДГЭАС ассоциировано с увеличенным риском потери костной массы [46].

Результаты этих исследований тем более интересны, если учесть, что метаболизм костной ткани тесно связан с адренархе – периодом, характеризующимся началом секреции ДГЭА и ДГЭАС сетчатой зоной коры надпочечника и предшествующим пубархе при нормальном развитии вне зависимости от пола. Важным этапом превращения 17-гидроксипрегненона в ДГЭА является активация фермента P450c17, кодируемого геном *CYP17A1*, обладающего двойной биохимической активностью 17 $\alpha$ -гидроксилазы и 17, 20-лиазы [47] в сочетании с ингибированием 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа (HSD3B2) в сетчатой зоне [48] (см. рис. 1). Факторы, провоцирующие адренархе, не до конца изучены, но было показано, что кортизол ингибирует HSD3B2 в культурах клеток, а повышение его уровня в надпочечниковой ткани в детстве может способствовать началу адренархе [49]. У пациентов с сольтеряющей формой ВДКН недостаточная секреция кортизола приводит к нарушению развития надпочечника и четкого разделения слоев коры [34], чего не наблюдается при неклассической форме заболевания [50]. Отсутствие типичного адренархе у детей с классической формой ВДКН, в совокупности с выявляемым у них нарушением физиологического повышения уровня ДГАЭС в детстве [51, 52], вероятно, обусловлено упомянутым выше нарушением развития надпочечников, степень выраженности которого коррелирует с тяжестью недостаточности 21-гидроксилазы [34]. Положение о том, что описанное снижение ДГЭА и ДГЭАС у пациентов с ВДКН не связано с терапией ГК, подтверждается низким уровнем ДГЭАС у пациентов с высокими значениями 17ОНР и тестостерона плазмы, получавших недостаточные дозы ГК или даже вовсе не получавших лечения [52, 53]. В то же время пациенты с неклассической формой ВДКН могут иметь относительно высокий уровень ДГЭАС на момент постановки диагноза, который, впоследствии снижаясь на фоне лечения, все равно остается выше, чем у пациентов с классическими формами, но ниже, чем у здоровых людей [54]. Поскольку ДГЭА достигает больших значений у мужчин, логично ожидать более сильного влияния нарушенного адренархе на костный обмен именно у них, что находит подтверждение в одном из исследований пациентов с ВДКН [55].

Стоит отметить, что среди всех метаболических нарушений, характерных для мужчин с ВДКН, у нашего пациента удалось подтвердить лишь ожирение и невысокий рост. По данным ежедневной тонометрии артериальной гипертензии зафиксировано не было ни во время, ни после госпитализации. По данным денситометрии снижения МПК не отмечалось. Медикаментозной коррекции выявленные нарушения не требовали, в отличие от необходимости изменения образа жизни, а их небольшой перечень в совокупности с данными о наличии так называемых «АКТГ-зависимых» осложнений свидетельствовал о том, что пациент на протяжении жизни получал преимущественно недостаточные дозы ГК.

## НАРУШЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ

Среди пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы описана высокая распространенность надпочечниковых образований – до 82% случаев, а у мужчин также и опухолей яичек из остаточной надпочечниковой ткани (TART) – в 94% случаев [13]. АКТГ, являясь важнейшим регулятором роста и функционирования коры надпочечника, усиливает гипертрофию и гиперплазию адренокортикальных клеток, что было подтверждено в исследованиях *in vitro* [56] и нескольких моделях *in vivo* [57]. С учетом того, что при недостаточной дозе ГК – терапии отсутствует подавление хронического повышения уровня АКТГ, последнее, по всей видимости, играет ключевую роль в патогенезе этих новообразований.

## ОПУХОЛИ ЯИЧЕК ИЗ ОСТАТОЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ТКАНИ (TART) И СНИЖЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН

Соответственно своему названию, TART развиваются из атипичных клеток надпочечниковой ткани, в процессе эмбриогенеза опускающихся вместе с тестикулами, и могут выявляться в средостении яичка, а также в сперматогенных канальцах и толще придатка [58]. Несмотря на то что, по некоторым данным, TART выявляются в 3,5% случаев уже среди новорожденных [59], обычный возраст постановки диагноза находится в пределах 20–40 лет. Образования проявляются в виде болезненных, неровных, уплотненных или крупных тестикул [60], увеличенный объем которых может быть ошибочно принят за нормальный пубертатный рост [61]. В ходе УЗИ они визуализируются в виде одно- или чаще двусторонних гипоехогенных мультифокальных участков, прилежащих к средостению, диаметром 0,2–4,0 см, с нечеткими краями, обычно аваскулярных и редко гипervasкулярных [62]. Гистологически TART напоминают опухоли из клеток Лейдига, но не содержат кристаллов Рейнке [63]. Подобная схожесть двух патологий обуславливает риск необоснованного выполнения орхэктомии у пациентов с ВДКН. Несмотря на то что, с одной стороны, TART могут быть ошибочно приняты за опухоли другого типа, с другой – они могут стать признаком, позволяющим заподозрить недостаточность 21-гидроксилазы в случае отсутствия других клинических проявлений. Это подтверждается данными о том, что в 18% случаев неклассической формы ВДКН корректный диагноз устанавливается только после исследования тестикул [64, 65]. Наличие двусторонних образований, отсутствие метастазов и возможное уменьшение размеров на фоне ГК терапии являются характерными признаками TART, позволяющими поставить верный диагноз [66, 67].

По современным представлениям, в основе патогенеза TART лежит хроническая гиперсекреция АКТГ, однако связь между компенсацией заболевания и развитием TART неочевидна. На функциональном уровне TART отвечают на воздействие АКТГ [68], а ее клетки экспрессируют рецепторы к АКТГ и ангиотензину II, при этом синтезируя специфичные для надпочечниковой ткани стероидные ферменты [69]. Но, несмотря на это, досто-



верных доказательств в пользу закономерного предположения об уменьшении размеров образований на фоне АКТГ-супрессивной терапии нет. В исследованиях не было выявлено корреляции между уровнем АКТГ и размерами TART, при том, что последние были описаны в том числе и у пациентов, получающих избыточную дозу ГК и, следовательно, имевших подавленный уровень АКТГ [70, 71]. Тем не менее Reisch N. и соавт., анализируя результаты своей работы, также не выявившей связи между АКТГ и объемом образований, подчеркивают, что с учетом особенностей АКТГ, характеризующегося варьирующим уровнем продукции и коротким периодом полураспада, оценка интенсивности его синтеза затруднена, и нарушения суточного ритма секреции в этих исследованиях не могут быть исключены на основании однократных измерений [13]. Интересен тот факт, что корреляция между АКТГ и размером TART в последней работе сохраняла свою силу при условии исключения из статистического анализа тех пациентов, у которых эти опухоли не выявлялись вовсе. На основании этого выдвинута гипотеза, согласно которой у некоторых пациентов отсутствует остаточная тестикулярная надпочечниковая ткань, что объясняет невозможность развития у них TART даже при высоком уровне АКТГ [13].

Нормальный уровень тестостерона, несмотря на очень низкие уровни гонадотропинов, у пациента, не получавшего какого-либо лечения, отражает надпочечниковую гиперпродукцию андрогенов в условиях недостаточности 21-гидроксилазы. Однако после компенсации ВДКН низкий уровень тестостерона и азооспермия могут быть следствием нарушения гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси на разных уровнях.

Согласно описанию гистологических изменений, при TART развиваются гипертрофия и гиперплазия остаточной надпочечниковой ткани, обратимые лишь на ранних стадиях. При отсутствии контроля дальнейший рост приводит к сдавлению сети яичка, перитубулярному фиброзу, гиалинизации и лимфоцитарной инфильтрации, свидетельствующим о необратимой стадии повреждения паренхимы тестикул [72]. Наличие сниженного уровня тестостерона при нормальном уровне ЛГ, описанное у некоторых пациентов с крупными пальпируемыми опухолями, дает основание предполагать, что TART оказывают местное негативное влияние на функциональную активность клеток Лейдига, обусловленное как механическим воздействием на нормальную ткань яичка, так и эффектом стероидов, продуцируемых клетками новообразования [73, 74]. Другим более очевидным фактором снижения мужской фертильности при ВДКН является ингибирование синтеза гонадотропинов избытком андрогенов [75, 76]. Кроме их непосредственного воздействия на гипоталамо-гипофизарную систему, имеются доказательства того, что эндогенные эстрогены (такие как эстрон), синтезируемые за счет ароматизации надпочечниковых андрогенов в периферических тканях [77], также могут воздействовать на гипоталамус, ингибируя секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ) и способность клеток гипофиза давать ответ на его воздействие [78, 79]. Низкий уровень тестостерона и гонадотропинов свидетельствует о супрессии синтеза последних, которая наблюдается

у пациентов с ВДКН в период декомпенсации и может длительно персистировать после его завершения [70], в то время как обнаружение низкого тестостерона при высоком уровне ЛГ является индикатором непосредственного поражения тестикул [70, 80].

Несмотря на то что у мужчин с ВДКН может сохраняться нормальная фертильность даже на фоне неадекватного лечения [75], прогрессирующая атрофия ткани сперматогенных канальцев из-за TART и супрессия гонадотропинов избыточным уровнем надпочечниковых андрогенов по очевидным причинам отрицательно сказываются на репродуктивной функции [39, 70, 71].

Хирургическое удаление TART с целью декомпрессии средостения яичка и устранения обструкции семявыносящих канальцев оказалось неэффективным в отношении улучшения качественных характеристик семенной жидкости [81, 82]. В связи с этим назначение или интенсификация проводимой ГК-терапии для супрессии надпочечниковой гиперандрогении и подавления предполагаемого воздействия АКТГ на TART является основным лечебным мероприятием, способным привести к регрессии образований яичек и восстановлению сперматогенеза [66, 83].

С учетом того, что, несмотря на проводимое лечение, азооспермия может сохраняться [77], интересным представляется успешный опыт применения у пациентов с ВДКН комбинированной заместительной терапии гонадотропинами, позволяющей нормализовать уровень секреции тестостерона, сниженный из-за персистирующей супрессии ЛГ [64]. Лютеотропин/хориогонадотропиновые рецепторы в клетках Лейдига активируются ХГЧ благодаря структурной гомологии с ЛГ [84]. В клиническом случае, описанном в 2014 г., комбинированная терапия ХГЧ и фолликулостимулирующим гормоном, проводимая на протяжении 21 мес, привела к восстановлению низко-нормальной концентрации семенной жидкости с нормальной морфологией и хорошей подвижностью сперматозоидов и завершилась спонтанным оплодотворением. Стоит особо отметить, что фертильность была восстановлена, несмотря на диагностирование вирильной формы ВДКН у пациента только на 30 году жизни и наличие одного единственного гипоплазированного яичка с лишь частично регрессировавшей TART [64]. В случае безуспешности применения медикаментозной терапии вспомогательные репродуктивные технологии, такие как экстракция сперматозоидов из яичка – TESE (*от англ. Testicular Sperm Extraction*), с последующей интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в яйцеклетку – ИКСИ (*от англ. ICSI – IntraCytoplasmic Sperm Injection*) могут стать подходящей терапевтической опцией [82].

Таким образом, недостаточность 21-гидроксилазы в отсутствие адекватного лечения может быть причиной снижения фертильности. У мужчин с ВДКН следует отслеживать тестикулярную функцию не только в детском возрасте и пубертате, но и на протяжении всей жизни со строгим соблюдением заместительной терапии. С учетом того, что в России неонатальный скрининг существует только с середины 2006 г. [85], а несольтерьяющие формы у мужчин протекают без выраженной симптоматики вплоть до выявления бесплодия и/или TART [1, 64, 65], вероятность встретить в клинической практике пациентов

зрелого возраста с недиагностированной ВДКН и снижением репродуктивной функции, по всей видимости, будет сохраняться еще не одно десятилетие. Адекватная супрессия надпочечниковой гиперандрогении может предотвратить ингибирование секреции гонадотропинов и развитие TART.

У нашего пациента имелись TART обоих яичек, лабораторные признаки гипогонадотропного гипогонадизма. С учетом андрогенного дефицита и жалоб на слабость была инициирована терапия смесью эфиров тестостерона. Тот факт, что по данным гормонального анализа за несколько месяцев до госпитализации уровни гонадотропинов были в пределах референса, позволяет рассчитывать на восстановление их уровня с течением времени на фоне адекватной ГК-терапии.

### Образования надпочечников

Среди опухолей надпочечников, повышенной частотой выявления которых характеризуются пациенты с ВДКН [13], стоит особо отметить надпочечниковые миелипомы (НМЛ) [86]. Являясь доброкачественными гормонально-неактивными образованиями, НМЛ состоят из зрелой жировой ткани и различного числа гемопозитических клеток. При том что распространенность НМЛ в общей популяции относительно низка и по данным аутопсии составляет всего 0,08–0,4% [86], эти образования часто ассоциированы с другими эндокринными заболеваниями надпочечников: синдромом Кушинга, синдромом Конна и феохромоцитомой [86]. Обращает внимание тот факт, что среди пациентов с ВДКН распространенность НМЛ возрастает до 4% [87]. Наиболее широко распространенной теорией патогенеза этих образований является их развитие в результате метаплазии ретикулоэндотелиальных клеток кровеносных капилляров надпочечника в ответ на различные стимулы, такие как хронический стресс, инфекция, некроз и воспаление [88, 89].

Хотя диаметр НМЛ варьирует от 1 см до более чем 30 см, он обычно не превышает 5 см [86]. Образования  $\geq 10$  см классифицируются как «гигантские миелипомы» [90]. Диагностика НМЛ не вызывает больших трудностей. Инструментальные методы (УЗИ, КТ и МРТ) оказываются эффективны в отношении этих образований в более чем 90% случаев [91, 92].

С учетом доброкачественного характера и отсутствия гормональной активности НМЛ главным критерием для определения лечебной тактики являются ее размеры. Для небольших бессимптомных образований менее 5 см в диаметре рекомендован динамический контроль в течение минимум 2 лет [93]. Оперативное лечение ре-

комендовано в случае наличия дискомфорта или болей в области живота, обусловленных давлением и растяжением окружающих тканей образованием, а также в случае размеров более 5 см, подозрении на разрыв или признаках злокачественности [93]. Daneshmand S. и соавт. рекомендуют выполнение оперативного лечения симптоматических или достигающих размеров  $\geq 7$  см образований [91], ввиду повышенного риска спонтанного разрыва с кровоизлиянием в забрюшинное пространство – самого частого осложнения НМЛ по данным литературы [86].

С учетом размеров образования менее 5 см, низкого риска спонтанного разрыва и отсутствия клинических проявлений нашему пациенту было рекомендовано динамическое наблюдение.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный случай иллюстрирует повышенный риск развития у взрослых мужчин с классической формой ВДКН поздних осложнений, обусловленных как самим заболеванием, так и его неадекватным лечением. Трудности в определении оптимальной дозы ГК для соблюдения баланса между неэффективным подавлением продукции АКТГ и ятрогенным гиперкортицизмом приводят к изменениям, развивающимся с первых месяцев жизни и прогрессирующим с течением лет, часто приобретающая особую клиническую значимость у мужчин в зрелом возрасте. Подбор адекватной дозы и режима терапии ГК, с их своевременной коррекцией в различные возрастные периоды, изменение образа жизни, а также сотрудничество специалистов различных профилей для мониторинга и коррекции возможных осложнений – необходимые составляющие ведения пациентов с недостаточностью 21-гидроксилазы.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Подготовка и публикация рукописи проведены на личные средства авторского коллектива.

**Согласие пациента.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Ожирение и метаболизм».

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., и др. Клинические рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте. // *Consilium Medicum*. – 2016. – Т.18. – № 4. – С. 8–19. [Mel'nichenko GA, Troshina EA, Molashenko NV, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency patients in adulthood. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):8-19. (In Russ.)]
2. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4043-4088. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01865>
3. Arlt W, Willis DS, Wild SH, et al. Health Status of Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Cohort Study of 203 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):5110-5121. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0917>
4. Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(5):520-534. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2017.04.001>

5. Tusie-Luna MT, Traktman P, White PC. Determination of functional effects of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus. *J Biol Chem.* 1990;265(34):20916-20922.
6. Tardy V, Menassa R, Sulmont V, et al. Phenotype-Genotype Correlations of 13 Rare CYP21A2 Mutations Detected in 46 Patients Affected with 21-Hydroxylase Deficiency and in One Carrier. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1288-1300. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1202>
7. Thil'en A, Nordenström A, Hagenfeldt L, von Döbeln U, Guthenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics.* 1998;101(4):E11. doi: [10.1542/peds.101.4.e11](https://doi.org/10.1542/peds.101.4.e11)
8. Pang S, Wallace MA, Hofman L, et al. Worldwide Experience in Newborn Screening for Classical Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Urol.* 1988;140(6):1606. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)42164-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)42164-1)
9. Speiser PW, Dupont BO, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High Frequency of Nonclassical Steroid 21-Hydroxylase Deficiency. *Obstet Gynecol Surv.* 1986;41(4). doi: <https://doi.org/10.1097/00006254-198604000-00017>
10. Verma S, Vanryzin C, Sinaïi N, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed- and extended-release hydrocortisone (Chronocort) vs. conventional hydrocortisone (Cortef) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(4):441-447. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03636.x>
11. Debono M, Ross RJ, Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(5):719-729. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0874>
12. Сазонова А.И., Трошина Е.А., Молашенко Н.В. Метаболические нарушения у взрослых пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников // Проблемы эндокринологии. — 2012. — Т. 58, № 5. — С. 3-9. [Sazonova A.I., Troshina E.A., Molashenko N.V. Metabolic disorders in the adult patients presenting with congenital adrenal hyperplasia. *Problems of endocrinology.* 2012;58(5):3-9. (In Russ.)]
13. Reisch N, Scherr M, Flade L, et al. Total Adrenal Volume But Not Testicular Adrenal Rest Tumor Volume Is Associated with Hormonal Control in Patients with 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2065-2072. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1929>
14. Chen W, Xu Z, Sullivan A, et al. Junction site analysis of chimeric CYP21A1P/CYP21A2 genes in 21-hydroxylase deficiency. *Clin Chem.* 2012;58(2):421-430. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.174037>
15. Higashi Y, Yoshioka H, Yamane M, Gotoh O, Fujii-Kuriyama Y. Complete nucleotide sequence of two steroid 21-hydroxylase genes tandemly arranged in human chromosome: a pseudogene and a genuine gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(9):2841-2845. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.83.9.2841>
16. White PC, Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency 1. *Endocr Rev.* 2000;21(3):245-291. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv.21.3.0398>
17. New MI, Abraham M, Gonzalez B, et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(7):2611-2616. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1300057110>
18. Griffiths KD, Anderson JM, Rudd BT, Virdi NK, Holder G, Rayner PH. Plasma renin activity in the management of congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child.* 1984;59(4):360 LP-365. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.59.4.360>
19. Bonfig W, Dalla Pozza SB, Schmidt H, Pagel P, Knorr D, Schwarz HP. Hydrocortisone Dosing during Puberty in Patients with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia: An Evidence-Based Recommendation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3882-3888. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0942>
20. Han TS, Conway GS, Willis DS, et al. Relationship Between Final Height and Health Outcomes in Adults With Congenital Adrenal Hyperplasia: United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):E1547-E1555. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1486>
21. El-Maouche D, Collier S, Prasad M, Reynolds JC, Merke DP. Cortical bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(3):330-337. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12507>
22. Falhammar H, Filipsson Nyström H, Wedell A, Thorén M. Cardiovascular risk, metabolic profile, and body composition in adult males with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(2):285-293. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0877>
23. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, et al. Modified-Release Hydrocortisone to Provide Circadian Cortisol Profiles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1548-1554. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2380>
24. Trapp CM, Speiser PW, Oberfield SE. Congenital adrenal hyperplasia: an update in children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18(3):166-170. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e328346938c>
25. Merke DP. Approach to the Adult with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):653-660. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2109>
26. Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz HP. Reduced Final Height Outcome in Congenital Adrenal Hyperplasia under Prednisone Treatment: Deceleration of Growth Velocity during Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1635-1639. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2109>
27. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, et al. Metabolic Profile and Body Composition in Adult Women with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):110-116. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1350>
28. Han TS, Stimson RH, Rees DA, et al. Glucocorticoid treatment regimen and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(2):197-203. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12045>
29. Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, et al. Metabolic Effects of Short-Term Elevations of Plasma Cortisol Are More Pronounced in the Evening Than in the Morning. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(9):3082-3092. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.9.5978>
30. Elbelt U, Hahner S, Allolio B. Altered insulin requirement in patients with type 1 diabetes and primary adrenal insufficiency receiving standard glucocorticoid replacement therapy. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(6):919-924. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-1003>
31. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999;354(9188):1435-1439. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01376-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01376-8)
32. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod.* 2008;23(7):1607-1613. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/den118>
33. Kim MS, Ryabets-Lienhard A, Bali B, et al. Decreased adrenomedullary function in infants with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):E1597-601. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1274>
34. Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, et al. Adrenomedullary Dysplasia and Hypofunction in Patients with Classic 21-Hydroxylase Deficiency. *N Engl J Med.* 2000;343(19):1362-1368. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200011093431903>
35. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, et al. Increased liver enzymes in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr J.* 2009;56(4):601-608. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.K08E-312>
36. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H.  $\gamma$ -Glutamyltransferase as a Risk Factor for Cardiovascular Disease Mortality. *Circulation.* 2005;112(14):2130-2137. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.552547>
37. Mnif MF, Kamoun M, Mnif F, et al. Long-Term Outcome of Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-hydroxylase Deficiency. *Am J Med Sci.* 2012;344(5):363-373. doi: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31824369e4>
38. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, et al. Adult Height in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4161-4172. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2616>
39. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long Term Outcome in Adult Males with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3070-3078. doi: [10.1210/jcem.86.7.7668](https://doi.org/10.1210/jcem.86.7.7668)



40. Finkelstein GP, Kim MS, Sinai N, et al. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4429-4438. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2102>
41. Claahsen-van der Grinten HL, Noordam K, Borm GF, Otten BJ. Absence of Increased Height Velocity in the First Year of Life in Untreated Children with Simple Virilizing Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1205-1209. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1701>
42. Barker DJ, Fall CH. Fetal and infant origins of cardiovascular disease. *Arch Dis Child.* 1993;68(6):797-799. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.68.6.797>
43. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, et al. Fractures and Bone Mineral Density in Adult Women with 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4643-4649. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0744>
44. Jääskeläinen J, Voutilainen R. Bone mineral density in relation to glucocorticoid substitution therapy in adult patients with 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45(6):707-713. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.8620871.x>
45. Hagenfeldt K, Martin Ritzén E, Ringertz H, Helleday J, Carlström K. Bone mass and body composition of adult women with congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency after glucocorticoid treatment since infancy. *Eur J Endocrinol.* 2000;143(5):667-671. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1430667>
46. King JA, Wisniewski AB, Bankowski BJ, Carson KA, Zacur HA, Migeon CJ. Long-Term Corticosteroid Replacement and Bone Mineral Density in Adult Women with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):865-869. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0745>
47. Дзеранова Л.К., Тюльпаков А.Н., Пигарова Е.А., Рубцов П.М., и др. «Новая мутация в гене CYP17: описание клинического случая». Проблемы эндокринологии. 2006. - Т. 52. - № 6. - С. 41-45. [Dzeranova L.K., Tyul'pakov A.N., Pigarova E.A., Rubtsov P.M., et al. «Novaya mutatsiya v gene CYP17: opisaniye klinicheskogo sluchaya». *Problems of endocrinology.* 2006;52(6):41-45. (in Russ.)]
48. Dardis A, Saraco N, Rivarola MA, Belgorosky A. Decrease in the Expression of the  $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Gene in Human Adrenal Tissue during Prepuberty and Early Puberty: Implications for the Mechanism of Adrenarche. *Pediatr Res.* 1999;45(3):384-388. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-199903000-00016>
49. Topor LS, Asai M, Dunn J, Majzoub JA. Cortisol stimulates secretion of dehydroepiandrosterone in human adrenocortical cells through inhibition of 3betaHSD2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):E31-9. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0692>
50. Verma S, Green-Golan L, VanRyzin C, et al. Adrenomedullary Function in Patients with Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Metab Res.* 2010;42(08):607-612. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1253385>
51. Sellers EP, MacGillivray MH. Blunted adrenarche in patients with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Res.* 1995;21(3):537-544. doi: <https://doi.org/10.1080/07435809509030471>
52. Vökl TMK, Öhl L, Rauh M, Schöfl C, Dörr HG. Adrenarche and Puberty in Children with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(6):400-410. doi: <https://doi.org/10.1159/000333696>
53. Helleday J, Siwers B, Ritzén EM, Carlström K. Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(4):933-936. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.76.4.8473408>
54. Brunelli VL, Chiumello G, David M, Forest MG. Adrenarche does not occur in treated patients with congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42(5):461-466. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb02663.x>
55. Chakhtoura Z, Bachelot A, Samara-Boustani D, et al. Impact of total cumulative glucocorticoid dose on bone mineral density in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(6):879-887. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0887>
56. Ulrich-Lai YM, Figueiredo HF, Ostrander MM, Choi DC, Engeland WC, Herman JP. Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner. *Am J Physiol Metab.* 2006;291(5):E965-E973. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00070.2006>
57. Helseth A, Siegal GP, Haug E, Bautch VL. Transgenic mice that develop pituitary tumors. A model for Cushing's disease. *Am J Pathol.* 1992;140(5):1071-1080.
58. DAHL EV, BAHN RC. Aberrant adrenal cortical tissue near the testis in human infants. *Am J Pathol.* 1962;40:587-598.
59. Bouman A, Hulsbergen-van de Kaa C, Claahsen-van der Grinten HL. Prevalence of Testicular Adrenal Rest Tissue in Neonates. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(2):90-93. doi: <https://doi.org/10.1159/000316531>
60. Avila NA, Shawker TS, Jones JV, Cutler GB, Merke DP. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: serial sonographic and clinical findings. *Am J Roentgenol.* 1999;172(5):1235-1238. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.172.5.10227495>
61. Willi U, Atares M, Prader A, Zachmann M. Testicular adrenal-like tissue (TALT) in congenital adrenal hyperplasia: detection by ultrasonography. *Pediatr Radiol.* 1991;21(4):284-287. doi: <https://doi.org/10.1007/bf02018626>
62. Stikkelbroeck NMML, Suliman HM, Otten BJ, Hermus ARMM, Blickman JG, Jager GJ. Testicular adrenal rest tumours in postpubertal males with congenital adrenal hyperplasia: sonographic and MR features. *Eur Radiol.* 2003;13(7):1597-1603. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-002-1786-3>
63. CLARK RV., ALBERTSON BD, MUNABI A, et al. Steroidogenic Enzyme Activities, Morphology, and Receptor Studies of a Testicular Adrenal Rest in a Patient with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(5):1408-1413. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-70-5-1408>
64. Rohayem J, Tüttelmann 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. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(4):K11-K17. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0449>
65. Rutgers JL, Young RH, Scully RE. The Testicular "Tumor" of the Adrenogenital Syndrome. *Am J Surg Pathol.* 1988;12(7):503-513. doi: <https://doi.org/10.1097/0000478-198807000-00001>
66. Cutfield RG, Bateman JM, Odell WD. Infertility caused by bilateral testicular masses secondary to congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Fertil Steril.* 1983;40(6):809-814. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)47485-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)47485-6)
67. Cunnah D, Perry L, Dacie JA, Grant DB, Lowe DG, Savage MO, et al. Bilateral Testicular Tumours In Congenital Adrenal Hyperplasia: A Continuing Diagnostic And Therapeutic Dilemma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989;30(2):141-147. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1989.tb03735.x>
68. Hamwi GJ, Gwinup G, Mostow JH, Besch PK. Activation of Testicular Adrenal Rest Tissue by Prolonged Excessive ACTH Production. *J Clin Endocrinol Metab.* 1963;23(9):861-869. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-23-9-861>
69. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Sweep FCGJ, et al. Testicular Tumors in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency Show Functional Features of Adrenocortical Tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3674-3680. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0337>
70. Stikkelbroeck NMML, Otten BJ, Pasic A, et al. High Prevalence of Testicular Adrenal Rest Tumors, Impaired Spermatogenesis, and Leydig Cell Failure in Adolescent and Adult Males with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5721-5728. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.12.8090>
71. Reisch N, Flade L, Scherr M, et al. High Prevalence of Reduced Fecundity in Men with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1665-1670. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1414>
72. Claahsen-van der Grinten HL, Hermus ARMM, Otten BJ. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009;2009:624823. doi: <https://doi.org/10.1155/2009/624823>
73. Walker BR, Skoog SJ, Winslow BH, Canning DA, Tank ES. Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumors of the adrenogenital syndrome. *J Urol.* 1997;157(4):1460-1463. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)65023-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)65023-7)
74. Blumberg-Tick J, Boudou P, Nahoul K, Schaison G. Testicular Tumors in Congenital Adrenal Hyperplasia: Steroid Measurements from Adrenal and Spermatic Veins. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(5):1129-1133. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-73-5-1129>



75. Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. Adult Height and Fertility in Men with Congenital Virilizing Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med*. 1978;299(25):1392-1396. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197812212992505>
76. Augarten A, Weissenberg R, Pariente C, Sack J. Reversible male infertility in late onset congenital adrenal hyperplasia. *J Endocrinol Invest*. 1991;14(3):237-240. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346799>
77. Bonaccorsi AC, Adler I, Figueiredo JG. Male infertility due to congenital adrenal hyperplasia: testicular biopsy findings, hormonal evaluation, and therapeutic results in three patients. *Fertil Steril*. 1987;47(4):664-670. doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)59119-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)59119-5)
78. Winters SJ, Troen P. Evidence for a Role of Endogenous Estrogen in the Hypothalamic Control of Gonadotropin Secretion in Men\*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61(5):842-845. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-61-5-842>
79. Pitteloud N, Dwyer AA, DeCruz S, et al. Inhibition of Luteinizing Hormone Secretion by Testosterone in Men Requires Aromatization for Its Pituitary But Not Its Hypothalamic Effects: Evidence from the Tandem Study of Normal and Gonadotropin-Releasing Hormone-Deficient Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):784-791. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2156>
80. Balestrieri A, Zirilli L, Madeo B, et al. 21-Hydroxylase Deficiency and Klinefelter Syndrome in an Adult Man: Striking a Balance Between Androgen Excess and Insufficiency. *J Androl*. 2008;29(6):605-609. doi: <https://doi.org/10.2164/jandrol.107.004648>
81. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Takahashi S, et al. Testicular Adrenal Rest Tumors in Adult Males with Congenital Adrenal Hyperplasia: Evaluation of Pituitary-Gonadal Function before and after Successful Testis-Sparing Surgery in Eight Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):612-615. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1311>
82. Marchini GS, Cocuzza M, Pagani R, Torricelli FC, Hallak J, Srougi M. Testicular adrenal rest tumor in infertile man with congenital adrenal hyperplasia: case report and literature review. *Sao Paulo Med J*. 2011;129(5):346-351. doi: <https://doi.org/10.1590/s1516-31802011000500010>
83. Aycan Z, Bas VN, Cetinkaya S, Yilmaz Agladioglu S, Tiryaki T. Prevalence and long-term follow-up outcomes of testicular adrenal rest tumours in children and adolescent males with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(5):667-672. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12033>
84. Padrón RS, Wischusen J, Hudson B, Burger HG, De Kretser DM. Prolonged Biphasic Response of Plasma Testosterone to Single Intramuscular Injections of Human Chorionic Gonadotropin\*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;50(6):1100-1104. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-50-6-1100>
85. Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации - протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте. // Проблемы эндокринологии. - 2014. - Т. 60. - №2 - С. 42-50. [Kareva MA, Chugunov IS. Federal clinical practice guidelines on the management of the patients presenting with congenital adrenal hyperplasia. *Problems of endocrinology*. 2014;60(2):42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460242-50>
86. Nakayama Y, Matayoshi N, Akiyama M, et al. Giant Adrenal Myelolipoma in a Patient without Endocrine Disorder: A Case Report and a Review of the Literature. *Case Rep Surg*. 2018;2018:4854368. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/4854368>
87. Nermoen I, Rørvik J, Holmedal SH, et al. High frequency of adrenal myelolipomas and testicular adrenal rest tumours in adult Norwegian patients with classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(6):753-759. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04151.x>
88. Meyer A, Behrend M. Presentation and therapy of myelolipoma. *Int J Urol*. 2005;12(3):239-243. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2005.01034.x>
89. Lam KY, Lo CY. Adrenal lipomatous tumours: a 30 year clinicopathological experience at a single institution. *J Clin Pathol*. 2001;54(9):707-712. doi: <https://doi.org/10.1136/jcp.54.9.707>
90. Iorio B, Gravante G, Pietrasanta D, et al. [Description of a case of giant adrenal myelolipoma and survey of the literature]. *Minerva Chir*. 2003;58(4):595-600.
91. Daneshmand S, Quek ML. Adrenal myelolipoma: diagnosis and management. *Urol J*. 2006;3(2):71-74.
92. Kenney PJ, Wagner BJ, Rao P, Heffess CS. Myelolipoma: CT and pathologic features. *Radiology*. 1998;208(1):87-95. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.208.1.9646797>
93. Tyrirtzis SI, Adamakis I, Migdalis V, Vlachodimitropoulos D, Constantinides CA. Giant adrenal myelolipoma, a rare urological issue with increasing incidence: a case report. *Cases J*. 2009;2:8863. doi: <https://doi.org/10.4076/1757-1626-2-8863>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

\*Шифман Борис Михайлович, аспирант [Boris M. Shifman, MD, postgraduate student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dmitriya Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1848-8978>; eLibrary SPIN: 5898-2088; e-mail: boris-11@mail.ru

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Пигарова Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н. [Anatoly N. Tiulpakov, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 5898-2088; e-mail: ant@endocrincentr.ru

Федорова Наталья Сергеевна, к.м.н. [Natalia S. Fedorova, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9816-5043>; eLibrary SPIN: 6599-5612; e-mail: fedorova.n.s.12@gmail.com

\*Автор, ответственный за переписку.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Шифман Б.М., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Тюльпаков А.Н., Федорова Н.С. Поздние осложнения классической формы врожденной дисфункции коры надпочечников и ее неадекватного лечения у мужчин (клинический случай с обзором литературы) // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16. – №4. – С. 90–102. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10032>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Shifman BM, Dzeranova LK, Pigarova EA, Tiulpakov AN, Fedorova NS. Late consequences of classic congenital adrenal hyperplasia and its long-term poor control in men (case report and literature review). *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):90-102. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10032>