

© ДАВТЯН Д.А., КОВАЛЕВА А.А., 2017
УДК 618.3-06:616.453-008.1-053.1

Давтян Д.А., Ковалёва А.А.

ВРОЖДЁННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ И БЕРЕМЕННОСТЬ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва

Для корреспонденции: Давтян Диана Аршалуйсовна, студентка ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России»; e-mail: diadvtyan@gmail.com

Фертильность у женщин с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН) вследствие недостаточности 21-гидроксилазы (n21-OH), как предполагают, снижается особенно у женщин с классическим сольтеряющим типом. В развитие субфертильности вносят свой вклад несколько факторов: избыток андрогенов, надпочечниковая гиперсекреция прогестерона, последствия реконструктивной хирургии половых органов, синдром вторичных поликистозных яичников и психосексуальные факторы. Адекватная глюкокортикоидная терапия и совершенствование хирургической и психологической помощи могут способствовать оптимизации бесплодия у пациенток с ВДКН, даже среди женщин с классическим вариантом. Данный обзор содержит актуальную информацию о репродуктивных исходах у женщин с ВДКН в связи с n21-OH, бесплодием и проблемами беременности.

Ключевые слова: обзор; врожденная дисфункция коры надпочечников; бесплодие; недостаточность 21-гидроксилазы; беременность.

Для цитирования: Давтян Д.А., Ковалева А.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников и беременность (систематический обзор). *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2017; 4(2): 88—92.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-88-92>

Davtyan D.A., Kovaleva A.A.

CONGENITAL DYSFUNCTION OF ADRENAL CORTEX AND PREGNANCY (SYSTEMATIC REVIEW)

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Fertility in women with congenital dysfunction of the adrenal cortex (CDAC) due to the insufficiency of 21-hydroxylase (n21-OH) is presumed to decrease, especially in women with classic salt-losing type. Several factors contribute to the development of subfertility: an excess of androgens, adrenal hypersecretion of progesterone, the consequences of the reconstructive genital surgery, a syndrome of secondary polycystic ovaries and psychosexual factors. Adequate glucocorticoid therapy and the improvement of surgical and psychological care can contribute to the optimization of infertility in CDAC patients, even in classical variant women. This review contains up-to-date information on reproductive outcomes in CDAC women due to n21-OH, infertility and pregnancy problems.

Keywords: review; congenital dysfunction of the adrenal cortex; infertility; Insufficiency of 21-hydroxylase; pregnancy.

For citation: Davtyan D.A., Kovaleva A.A. Congenital dysfunction of adrenal cortex and pregnancy (systematic review). *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2017; 4(2): 88—92. (In Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-88-92>

For correspondence: Diana A. Davtyan, student of the Faculty of Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: diadvtyan@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 21.03.2017
Accepted 12.04.2017

Введение

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников. В настоящее время описано 7 форм ВДКН:

- липоидная гиперплазия коры надпочечников (дефицит StAR-протерина);
- дефицит 20,22-десмолазы;
- дефицит 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы;
- дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы;
- дефицит 21-гидроксилазы;
- дефицит 11 β -гидроксилазы;
- дефицит оксидоредуктазы.

Наиболее частая форма ВДКН, встречающаяся в 90—95% случаев, обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы [1—3]. В свою очередь ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы подразделяется на классические (вирильная и сольтеряющая) и неклассическую формы.

Распространенность классических форм дефицита 21-гидроксилазы в мире составляет около 1:10—20 тыс. новорожденных. По данным неонатального скрининга, в РФ их распространенность составляет 1:9500. Неклассическая форма ВДКН встречается чаще — 0,1—0,2%, а в некоторых изолированных этнических группах, характеризующихся высоким процентом близкородственных браков (например, ашкеназские евреи), распространенность может достигать до 1—2% [4].

На втором месте находится гипертоническая форма (ГФ) ВДКН — дефицит 11 β -гидроксилазы, которая встречается, по данным литературы, примерно у 1 из 100 тыс. новорожденных, а среди евреев Марокко 1 на 5—7 тыс. новорожденных. В России распространенность ГФ ВДКН не изучена. Остальные формы описаны лишь в виде отдельных клинических наблюдений и не будут рассмотрены в данном обзоре.

Этиология

Причиной развития любой формы ВДКН являются мутации генов, отвечающих за синтез ферментов или транспортных белков, участвующих в биосинтезе кортизола.

ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы обусловлена мутацией в гене *CYP21* (*CYP21A2*, *CYP21B*), находящемся в HLA-комплексе на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3). Большинство (75—80%) мутаций приходится на точечные микроконверсии между геном *CYP21* и гомологичным ему псевдогеном *CYP21P* (*CYP21A1P*, *CYP21A*), всего 20—25% приходится на крупные мутации — делеции и конверсии, приводящие к более тяжелым формам ВДКН. Кроме того, существуют более редкие спорадические мутации.

В большинстве случаев дефицита 21-гидроксилазы отмечается наличие фенотип-генотипической корреляции. Так, мутации, сопровождающиеся сохранением более 5% активности фермента, приводят к неклассической форме заболевания; крупные делеции и сплайсинг-мутации, при которых активность фермента снижена до 0—2% — к классическим формам. Однако необходимо помнить, что одни и те же мутации могут приводить к разным фенотипическим проявлениям (табл. 1).

В случае компаунд-гетерозиготных мутаций клиническая картина определяется более «легкой» мутацией. В отличие от детского возраста у взрослых несколько более высокая чувствительность минералокортикоидных рецепторов, поэтому те мутации, что в детстве чаще давали клиническую картину, характерную для сольтерьяющей формы, у взрослых клинически могут проявляться в виде простой вирильной формы (табл. 2).

Нарушение синтеза кортизола вследствие недостаточности фермента 21-гидроксилазы ведет к тому, что по механизму отрицательной обратной связи избыток АКТГ стимулирует корковый слой надпочечников, что вызывает его гиперплазию. При этом из-за существующего ферментативного блока на пути стероидогенеза накапливаются предшественники кортизола и андрогенов, пути образования которых не заблокированы (см. рисунок) [6].

ВДКН и беременность

Врожденная дисфункция коры надпочечников, как правило, рассматривается в качестве педиатрического эндокринного заболевания, но в наше время почти все пациенты достигают совершеннолетия в результате улучшения диагностики и лечения. Теперь все чаще

Таблица 1. Фенотипическая корреляция наиболее частых мутаций гена *CYP21* при различных формах ВДКН

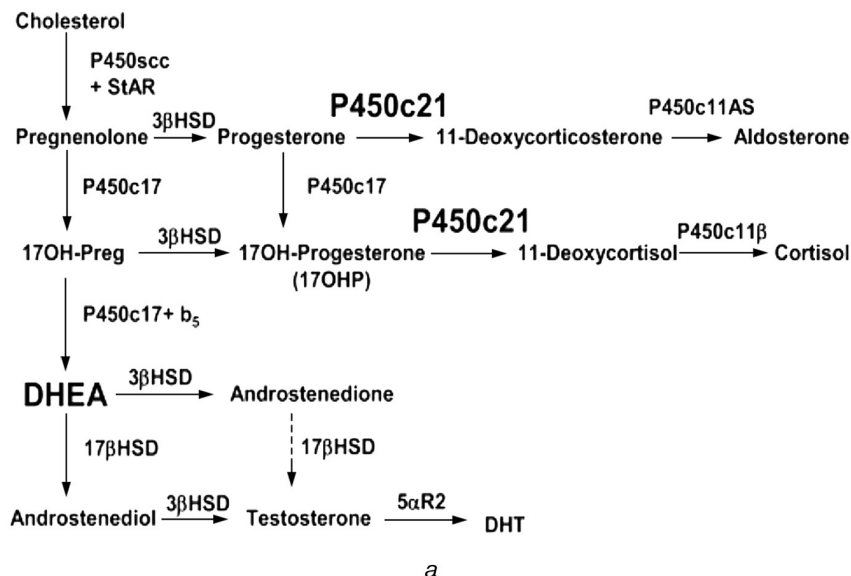
Сольтерьяющая форма	Вирильная форма	Неклассическая форма
E3del	P453S	V281L
I2spl	P30L	P30L
I172N	I172N	P453S
R356W		P105L
Q318X		R339H
Кластер E6		V304M
V237E		G375S

признается, что цели лечения изменяются в течение жизни: одна из основных целей лечения в детском возрасте и в период полового созревания — нормальный рост и развитие — уже не актуальна после детства, в то время как другие аспекты, такие как рождаемость и побочные эффекты длительной терапии глюкокортикоидами, становятся более важными в зрелом возрасте.

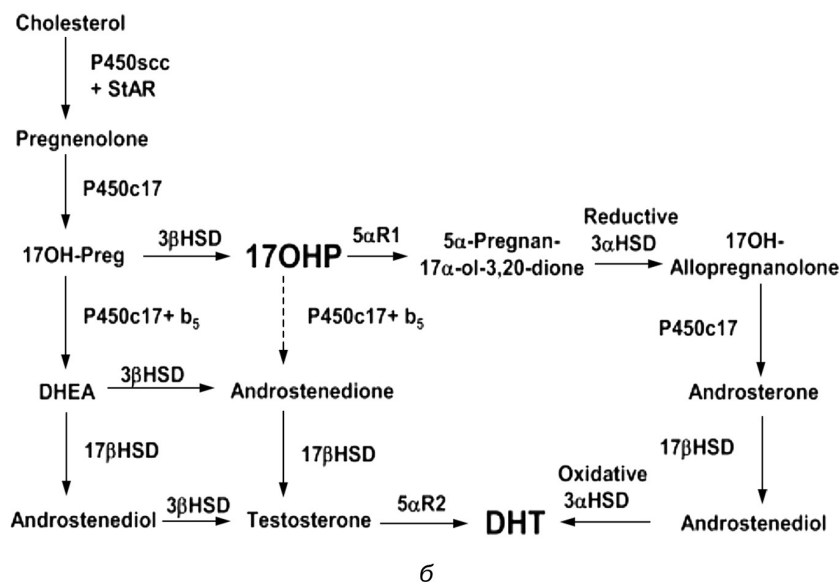
У мужчин с ВДКН коэффициент рождаемости снижается по сравнению с нормальным населением, наиболее частая причина — опухоли яичек из остаточной надпочечниковой ткани. Развитие и рост этих опухолей, как предполагается, зависят от АКТГ и неполного лечения, что может играть важную роль. Если усиленное лечение ГКС не приводит к уменьшению опухоли, может быть рассмотрено хирургическое вмешательство, но его эффект на фертильность еще не известен. У женщин с ВДКН уровень фертильности зависит от фенотипа ВДКН. Большинство проблем рождаемости связано с классическим сольтерьяющим типом. Возраст менархе и регулярность менструального цикла зависят от степени надпочечниковой супрессии. Должны быть нормализованы не только надпочечниковые андрогены, но и уровни надпочечниковых прогестиннов (прогестерон и 17-ОН-прогестерон), которые препятствуют нормальным овуляторным циклам. Регулярность мен-

Таблица 2. Фенотипические проявления различных генотипов у взрослых пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы в РФ [5]

Мутация	Клинические признаки заболевания (форма)
I2spl/I2spl	Сольтерьяющая — 85% Вирильная — 15%
I172N/I172N	Сольтерьяющая — 21% Вирильная — 78%
E3del/E3del	Сольтерьяющая — 100%
R356W/R356	Сольтерьяющая — 100%
Q318X/Q318X	Сольтерьяющая — 100%
I2spl/I172N	Сольтерьяющая — 100%
I2spl/P30L	Вирильная — 100%
I2spl/V281L	Вирильная — 100%
I172N/R356W	Вирильная — 100%



a



б

Стероидогенез надпочечников плода.

а — нормальный; поскольку надпочечники плода имеют низкий уровень 3β-ГСД (3β-HSD), стероидогенез направлен на ДГЭА (DHEA) и оттуда — к ДГЭА-сульфату, но небольшое количество стероидных гормонов идет по пути синтеза альдостерона и кортизола. Надпочечниковая 21-гидроксилаза, P450c21, имеет важное значение для обеих путей. Надпочечники могут продуцировать небольшое количество тестостерона с помощью 17β-ГСД (17β-HSD); б — при отсутствии 21-гидроксилазы P450c21 три пути ведут к синтезу андрогенов. Во-первых, путь от холестерина до ДГЭА остается неизменным. Хотя большое количество ДГЭА инактивируется до ДГЭА-сульфата, увеличение выработки ДГЭА приведет к тому, что некоторое количество ДГЭА преобразуется в тестостерон и дигидротестостерон (ДГТ). Во-вторых, хотя в нормальных надпочечниках минимальное количество 17-ОНП преобразуется в андростендион, огромное количество 17-ОНП, продуцируемое в ВГКН, позволит некоторому количеству 17-ОНП конвертироваться в андростендион, а затем в тестостерон. В-третьих, предлагаемый путь зависит от 5α- и 3α-восстановления 17-ОНП в 17ОН-аллопрегнанонон. Этот стероид легко конвертируется в андростендиол, который затем может быть окислен до ДГТ (DHT) с помощью фермента 3α-РНП. Хотя это впервые было обнаружено у сумчатых, масс-спектрометрические исследования стероидных метаболитов в моче человека свидетельствуют о том, что этот путь может также происходить в надпочечниках человека [7, 8].

струальных циклов может рассматриваться в качестве важной меры терапевтического контроля у девушек-подростков с ВДКН и в качестве терапевтической цели в перипубертатные годы. Другими факторами, которые приводят к нарушению фертильности у женщин с ВДКН, являются яичниковая гиперандрогения (син-

дром поликистозных яичников), опухоли яичников из эктопированной ткани надпочечников, генитальная хирургия и психологические факторы. Субфертильность при ВДКН может начаться даже в перипубертатном возрасте [9].

Частота беременностей и родов у женщин с ВДКН низкая, особенно при сольтеряющей форме, несмотря на проводимое лечение, направленное на восстановление фертильности. Основную роль при этом имеют психосоциальные факторы, плохая компенсация заболевания, а также последствия неадекватно проведенной пластики наружных половых органов. В ряде случаев даже при адекватной терапии ВДКН необходимо использование вспомогательных репродуктивных технологий для достижения беременности. Основная сложность ведения беременных с классическими формами ВДКН заключается в том, что во время беременности уровни андрогенов постепенно повышаются вследствие увеличения уровня секс-стероидсвязывающего глобулина и кортизолсвязывающего глобулина, поэтому не существует критериев оценки адекватности терапии. Женщины с ВДКН находятся в группе риска по развитию гестационного диабета, поэтому во время беременности необходимо проводить тщательный контроль гликемии и при нормальных показателях (гликемия венозной плазмы менее 5,1 ммоль/л) — тест толерантности к глюкозе на сроке 24—28 нед [10].

Обсуждение

Как не раз сообщалось, фертильность у женщин с классической врожденной дисфункцией коры надпочечников низкая, однако истинная частота наступления беременности у женщин, пытающихся забеременеть с этим заболеванием, неизвестна. Целью исследования A. Casteràs и соавт. было вычислить частоту наступления беременности у женщин с ВДКН в Великобритании. В исследовании участвовали 106 женщин с классической ВДКН (из них 81 с сольтеряющей и 25 с несольтеряющей формой). В результате установлено, что частота наступления беременности у женщин с классической ВДКН не отличается от таковой в нормальной популяции (95%), при этом частота наступления беременности была схожей в обеих подгруппах, но пациентки с несольтеря-

ющей формой ВДКН чаще достигали материнства, чем пациентки с сольтерьющей ВДКН (16/25 против 9/81). Коэффициент рождаемости тем не менее остался значительно ниже, чем в общей популяции (0,25 против 1,8 соответственно, $p < 0,001$) [11].

С результатами исследования А. Casteràs и соавт. отчасти согласуются данные, полученные М. Bidet и соавт., которые изучали фертильность у женщин с неклассической ВДКН из-за недостаточности 21-гидроксилазы (фенотип неклассической ВДКН определяется менее тяжелой мутацией СУР21А2 с самой высокой остаточной ферментативной активностью фермента 21-гидроксилазы). Из 190 изученных женщин 95 пациенток хотели забеременеть (возраст $26,7 \pm 8,9$ года); у 85 женщин произошли 187 беременностей, в результате которых у 82 из них родился 141 ребенок. Девяносто девять (52,9%) беременностей произошли до того, как был поставлен диагноз неклассической ВДКН (96 спонтанных и 3 с индукторами овуляции), тогда как 98 случились после постановки диагноза (11 спонтанных и 77 при лечении гидрокортизоном); 83% беременностей получены в течение 1 года. Частота выкидышей составила 6,5% для беременностей, сопровождавшихся терапией глюкокортикоидами, против 26,3% у пациенток без лечения; 2 ребенка из 141 (1,5%) родились с классической ВДКН. Несколько исследований сообщали, что 27—76% пациентов с неклассической ВДКН являются носителями тяжелой мутации [12—14], и эти пациенты могут родить ребенка с классической формой ВДКН, если их партнер тоже окажется носителем тяжелой мутации. Авторы пришли к выводу, что субфертильность у пациенток с неклассической ВДКН является довольно умеренной и что уровень потерь беременностей был ниже у беременных, которые получали глюкокортикоидную терапию [15].

Результаты шведского исследования, изучавшего 62 взрослых женщин с ВДКН в возрасте 18—63 лет и соответствующую по возрасту группу контроля из 62 женщин, согласуются с данными других авторов. Они подтвердили, что беременностей и родов было значительно меньше у женщин с ВДКН ($p < 0,001$; $p < 0,0056$ соответственно), а степень тяжести мутации 21-гидроксилазы коррелирует с уменьшенным числом рожденных детей. Беременности протекали нормально, за исключением значительного увеличения частоты заболеваемости гестационным сахарным диабетом у пациенток с ВДКН ($p < 0,0024$). Дети имели нормальную массу при рождении и никаких аномалий не наблюдалось, более поздние наблюдения за детьми показали нормальное интеллектуальное и социальное развитие. Однако было обнаружено, что соотношение полов потомства существенно отличалось (25% мальчиков в группе с ВДКН по сравнению с 56% в группе контроля ($p < 0,016$)), что, возможно, требует дальнейшего исследования. Авторами также было отмечено, что по данным их опросника большое число женщин с ВДКН были одиночками и не собирались беременеть,

а значит, снижение частоты беременностей и родов может носить психологический характер [16].

Индийские исследователи В. Kulshreshtha и соавт. решили выяснить, как повлияло на фертильность позднее начало гормональной терапии (после 9 лет) у 7 пациенток с классической ВДКН, поскольку некоторые авторы считают, что негативное влияние андрогенов на способность к зачатию может иметь свои истоки еще в антенатальном возрасте. Считается, что избыток андрогенов является одним из главных факторов, ответственных за плохие показатели рождаемости у женщин с ВДКН. Исследователи пришли к выводу, что позднее начало стероидной терапии не влияет на рождаемость в когорте женщин с ВДКН, а избыток андрогенов при субнормальном уровне кортизола не может негативно влиять на фертильность [17].

Финские исследователи J. Jääskeläinen и соавт. изучали овариальную функцию, исходы беременности и рождаемость у 29 женщин с классической формой ВДКН. В результате ученые выяснили, что рождаемость у таких женщин была значительно ниже, чем в общей популяции (0,34 против 0,91; $p < 0,001$); всего было зарегистрировано 13 беременностей, из которых 10 детей родились здоровыми. Все беременности возникли у женщин с вирильной формой, у женщин с сольтерьющей формой не было беременностей, соответственно некоторые из них даже не искали способов преодоления бесплодия. Регулярные менструации наблюдались у женщин, которые хорошо контролировали андрогены надпочечников, у них также была нормальная концентрация прогестерона в сыворотке. В результате ученые обнаружили, что у женщин с вирильной формой ВДКН чаще были нерегулярные менструации, однако окончательный прогноз фертильности у данной группы оказался лучше, чем у женщин с сольтерьющей формой ВДКН [18].

Клинические особенности и исходы беременности у 8 беременных женщин с врожденной дисфункцией коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы) изучали исследователи Н. Yu и соавт. из Китая. Пять пациенток были с вирильной формой ВДКН и 3 — с неклассической формой — все они получали низкие дозы глюкокортикоидов до и во время беременности. Фертильность пациенток, которые начали лечение в переходном возрасте, оказалась значительно выше (4/5 против 4/7). Четырем женщинам проводились реконструктивные операции на половых органах до беременности. Всем отобраным пациенткам выполняли кесарево сечение на 37—39-й неделе беременности. Средняя масса новорожденных при рождении 3210 ± 447 г, а рост 48 ± 2 см; у пациенток родились 8 детей, никому из них не поставили диагноз ВДКН. В итоге можно сказать, что медикаментозное и хирургическое лечение дает удовлетворительные результаты в увеличении фертильности и хороших исходов беременности у женщин с дефицитом 21-гидроксилазы. Также установлено, что низкие дозы глюкокортикоидов безопасны для беременных с ВДКН и для

плода. Дозу глюкокортикоидов необходимо тщательно регулировать во время беременности индивидуально в зависимости от уровня в сыворотке крови 17-ОНП [19].

Ведение беременности у женщин с ВДКН

Клиническое состояние женщины должно регулярно оцениваться на протяжении всей беременности, чтобы не пропустить момент, когда необходимо увеличить дозу глюко- или минералокортикоидных препаратов. Чрезмерная тошнота, рвота, жажда соли и недостаточная прибавка массы тела — все эти факторы могут свидетельствовать о надпочечниковой недостаточности. Также необходимо проверять глюкозу плазмы крови, так как у беременных женщин с ВДКН чаще развивается гестационный сахарный диабет. Уровень свободного тестостерона у беременных женщин должен быть в диапазоне нормального, граничащего с высоким [20].

В качестве терапии следует применять преднизолон или гидрокортизон, так как дексаметазон не инактивируется плацентарной 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой II типа и, следовательно, может быть причиной снижения активности надпочечников плода и недостаточной прибавки массы тела. Во время родов роженица должна получать гидрокортизон в увеличенных дозах [20].

Женщинам с ВДКН, особенно если им выполнялись реконструктивные операции на наружных половых органах, следует проводить родоразрешение путем кесарева сечения. Такой вид родоразрешения должен быть приоритетным, так как у женщин с ВДКН таз чаще имеет андронидную форму, что может привести к черепно-тазовой диспропорции и дистоции [20].

Заключение

Фертильность у женщин с врожденной дисфункцией коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы, как известно, снижена. По сравнению с женской популяцией без ВДКН частота беременностей и число живорожденных детей резко снижены у пациенток с сольтеряющей формой ВДКН, умеренно снижены у женщин с вирильной формой и не снижены у женщин с неклассической формой.

Улучшение эндокринной функции, психического состояния и хирургические вмешательства могут способствовать повышению шансов рождаемости у этих пациенток.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(остальные источники см. REFERENCES)

- Сазонова А.И. *Соматический статус и метаболические нарушения у взрослых пациентов с различными формами ВДКН: Дисс. ... канд. мед. наук.* М.; 2013.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Молашенко Н.В., Трошина Е.А., Сазонова А.И., Ужегова Ж.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов: Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте. *Consilium Medicum.* 2016; (4, прил.): 8-19.

REFERENCES

- Merke D.P., Cutler G.B. New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2001; 30: 121-35.
- Merke D.P., Bornstein S.R., Avila N.A., Chrousos G.P. NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 320-34.
- Speiser P.W., White P.C. Congenital adrenal hyperplasia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 776-88.
- Speiser P.W., Dupont B., Rubinstein P., Piazza A., Kastelan A. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 1985; 37: 650-67.
- Sazonova A.I. *Somatic Status and Metabolic Disorders in Adult Patients with Different Forms of VDKN: Diss.* Moscow; 2013. (in Russian)
- Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(9): 4133-60.
- Homma K., Hasegawa T., Nagai T., Adachi M., Horikawa R., Fujiwara I. et al. Urine steroid hormone profile analysis in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: implication for the backdoor pathway to dihydrotestosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 2643-9.
- Leihy M.W., Shaw G., Renfree M.B., Wilson J.D. Administration of 5-androstane-3,17 β -diol to female tammar wallaby pouch young causes development of a mature prostate and male urethra. *Endocrinology.* 2002; 143: 2643-51.
- Claahsen-van der Grinten H.L., Stikkelbroeck N.M., Sweep C.G., Hermus A.R., Otten B.J. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2006; 19(5): 677-85.
- Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Molashenko N.V., Troshina E.A., Sazonova A.I., Uzhegova Zh.A. Clinical recommendations of the Russian Endocrinology Association: Diagnosis and treatment and prophylactic measures for congenital adrenal cortex dysfunction in patients in adulthood. *Consilium Medicum.* 2016; (4, прил.): 8-19. (in Russian)
- Casteràs A., De Silva P., Rumsby G., Conway G.S. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2009; 70(6): 833-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03563.x.
- Deneuve C., Tardy V., Dib A., Mornet E., Billaud L., Charron D. et al. Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 207-13.
- Bidet M., Bellanne-Chantelot C., Galand-Portier M.B., Tardy V., Billaud L., Laborde K. et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 1570-8.
- Gourmelen M., Pham-Huu-Trung M.T., Bredon M.G., Girard F. 17-Hydroxyprogesterone in the cosyntropin test: results in normal and hirsute women and in mild congenital adrenal hyperplasia. *Acta Endocrinol.* 1970; 90: 481-9.
- Bidet M., Bellanné-Chantelot C., Galand-Portier M.B., Golmard J.L., Tardy V., Morel Y. et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(3): 1182-90. doi: 10.1210/jc.2009-1383.
- Hagenfeldt K., Janson P.O., Holmdahl G., Falhammar H., Filipsson H., Frisén L. et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum. Reprod.* 2008; 23 (7): 1607-13.
- Kulshreshtha B., Marumudi E., Khurana M.L., Kriplani A., Kinra G., Gupta D.K. et al. Fertility among women with classical congenital adrenal hyperplasia: report of seven cases where treatment was started after 9 years of age. *Gynecol. Endocrinol.* 2008; 24 (5): 267-72.
- Jääskeläinen J., Hippeläinen M., Kiekara O., Voutilainen R. Child rate, pregnancy outcome and ovarian function in females with classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000; 79(8): 687-92.
- Yu H., Bian X.M., Liu J.T., Hu X.Y., Zhou Q. Pregnancy outcomes of eight pregnant women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2012; 47(9): 651-4.
- Witchel S.F. Management of CAH during pregnancy: optimizing outcomes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabet. Obes.* 2012; 19: 489-96.

Поступила 21.03.2017

Принята к печати 12.04.2017