

Факторы риска снижения фертильности у пациенток с врожденной дисфункцией коры надпочечников

И.В. КОПЫЛОВА*, к.м.н. М.А. КАРЕВА

Risk factors of impaired fertility in the patients presenting with congenital adrenal cortical hyperplasia

I.V. KOPYLOVA, M.A. KAREVA

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

При анализе публикаций, посвященных снижению фертильности пациенток с врожденной дисфункцией коры надпочечников, акцентируется внимание на снижении эстрогенизации. Проанализированы данные о течении полового созревания, исходах феминизирующей пластики у девочек с данным заболеванием в зависимости от степени компенсации и сроков начала лечения.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, пубертат, фертильность, эстрогенизация, компенсация.

The analysis of publications concerning the impairment of fertility in the patients presenting with congenital adrenal cortical hyperplasia was focused on the reduction of the degree of estrogenization. It included the data on the course of sexual development and the outcomes of feminizing plastic procedures in the girls suffering this disease depending on the degree of its compensation and the date of onset of the treatment.

Key words: congenital adrenal cortical hyperplasia, puberty, fertility, estrogenization, compensation.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — группа аутосомно-рецессивных заболеваний, причиной которых является дефект ферментов или транспортных белков, необходимых для синтеза кортизола в коре надпочечников. Впервые гиперплазия надпочечников в ассоциации с адреногенитальным синдромом была описана в 1865 г. неаполитанским анатомом L. DeCrecchio [1]. За прошедшие полтора века многое сделано для оптимизации диагностики и лечения данного заболевания — выделение надпочечниковых стероидов в 1930 г. [2, 3], использование кортизона в лечении ВДКН в 1950 г. [4, 5], определение роли цитохрома P450 в 21-гидроксилировании в 1965 г. [6], открытие большинства генов, кодирующих ферменты стероидогенеза в надпочечниках, в 1980 г. [7], использование тандемной масс-спектрометрии для исследования стероидного спектра и т.п. Однако несмотря на накопленный опыт ведения больных с ВДКН, лучшее понимание молекулярно-генетической основы и патогенеза заболевания, раннюю диагностику, адекватную и регулярную заместительную терапию, снижение фертильности женщин с адреногенитальным синдромом до сих пор считается актуальной проблемой [8—15]. Считается, что данное осложнение во многом обусловлено сниженной продукцией эстрогенов у пациенток, что проявляется уже в период полового созревания и приводит к задержке полового созревания по изосексуальному типу, по-

ловому инфантилизму, нарушениям менструальной функции, неудовлетворительным результатам интроитопластики.

Патогенез и лечение врожденной дисфункции коры надпочечников

Наиболее часто встречающимся вариантом ВДКН является недостаточность фермента 21-гидроксилазы, которая составляет 90—95% всех случаев и в классическом варианте встречается в разных популяциях с частотой приблизительно 1:10 000—1:18 000 новорожденных [16—19]. Причиной заболевания являются мутации в гене *CYP-21*, кодирующем цитохром P450C-21. Дефицит 21-гидроксилазы приводит к снижению синтеза глюкокортикоидов и (часто) минералокортикоидов, что в свою очередь по механизму обратной связи обуславливает увеличение секреции кортиколиберина (КРГ) и адренокортикотропного гормона (АКТГ), к гиперплазии надпочечников, а также к увеличению продукции надпочечниковых андрогенов [16—20]. Функционирование коры надпочечников начинается приблизительно на 7-й неделе гестации [21]. Таким образом, избыточная секреция надпочечниковых андрогенов происходит в период половой дифференцировки (9—15-я неделя эмбрионального развития), что у плодов с кариотипом 46XX приводит к вирилизации наружных гениталий. Внутренние половые органы девочек (матка, фаллопиевы трубы, яични-

ки и проксимальная часть влагалища) развиваются правильно. Степень маскулинизации при рождении может варьировать от слегка гипертрофированного клитора до полностью мужского строения гениталий (по шкале Прадера 2—5) [22].

Тяжесть заболевания определяется уровнем остаточной активности 21-гидроксилазы; соответственно, выделяют три формы данного заболевания: сольтерную, вирильную и неклассическую формы. У нелеченых девочек с классическими формами адреногенитального синдрома, развивается преждевременное половое развитие по гетеросексуальному типу (увеличение в размерах и напряжение клитора, ускорение темпов роста, быстрое прогрессирование костного возраста, преждевременное adrenarhe), результатами которого являются низкий конечный рост, гирсутизм, социальная дезадаптация и бесплодие. Хотя в литературе [23—26] есть описания спонтанных беременностей и родов у женщин с этим заболеванием, не получавших лечения, считается, что подавление надпочечниковых андрогенов является основным способом повышения фертильности пациенток с ВДКН. Задачами современного лечения ВДКН являются адекватное замещение глюкокортикоидной и при необходимости минералокортикоидной недостаточности, а также подавление избыточной секреции АКТГ с целью нормализовать уровень циркулирующих в крови надпочечниковых андрогенов и их предшественников. Подавление секреции надпочечниковых андрогенов является намного более сложной задачей, чем предотвращение сольтерных кризов. При лечении глюкокортикоидными препаратами синдром Кушинга и гиперандрогения могут развиваться одновременно [16—20], влияя на фертильность пациенток.

В большинстве случаев для воссоздания правильной структуры наружных половых органов и обеспечения возможности половой жизни пациенткам с ВДКН, помимо консервативной терапии, показано хирургическое лечение (феминизирующая пластика), которое осуществляется в один или несколько этапов в зависимости от степени вирилизации гениталий. Адекватная хирургическая коррекция наружных гениталий у девочек с ВДКН тесно сопряжена с компенсацией заболевания и в особенности с достаточной эстрогенизацией тканей перед оперативным лечением, что достаточно трудно достижимо в период полового созревания.

Особенности течения пубертата у девочек с ВДКН

В литературе [27—29] имеются разные данные о сроках начала пубертата и возрасте менархе у девочек с ВДКН. У многих пациенток с классическими вариантами 21-гидроксилазной недостаточности, получавших адекватную заместительную терапию с

раннего детства, возраст начала полового созревания не отличается от популяционного и одинаков у девочек с сольтерной и вирильной формами заболевания. L. Trinh и соавт. [29] показали, что возраст начала пубертата у девочек с ВДКН соответствует $9,3 \pm 1,7$ года, средний возраст менархе также соответствует популяционным показателям ($12,7 \pm 1,8$ года). Такие же данные получены I. Manoli и соавт. [30]: возраст начала пубертата у девочек с сольтерным вариантом заболевания $9,9 \pm 0,7$ года, менархе — $12,5 \pm 1,5$ года. Однако имеются данные как о более раннем начале пубертата, так и отсроченном пубертате у пациенток с ВДКН, что часто является следствием неудовлетворительной компенсации заболевания. Ускоренное половое созревание встречается у девочек с поздним началом терапии при значительном опережении костного возраста. Наоборот, задержка полового развития у декомпенсированных пациенток с ВДКН может быть связана с тем, что избыток надпочечниковых андрогенов, ароматизированных в эстрогены, тормозит секрецию гонадотропинов [31]. При сравнении двух групп пациенток с ВДКН (компенсированных и декомпенсированных в период полового созревания) у последних отмечался более поздний возраст менархе (13 и 16 лет соответственно) [32]. У пациенток с неудовлетворительной компенсацией заболевания подавление ЛГ и ФСГ надпочечниковыми андрогенами приводит к супрессии гонадной активности и, следовательно, к низкой продукции эстрогенов яичниками, что в свою очередь обуславливает задержку развития женских половых признаков (отсутствие увеличения молочных желез, матки, первичная аменорея). В недавнем исследовании [33] было проанализировано течение пубертата у 13 девочек с ВДКН, лечение которых было начато позже 8 лет. Только у 6 из них отмечалось слабое развитие грудных желез с возраста 11—16 лет и только у 2 имелись спонтанные менструалоподобные реакции в возрасте 11—17 лет. Тем не менее более поздний возраст менархе возможен и у пациенток с хорошей компенсацией. Вероятно, это объясняется внутриутробной гиперандрогенией. В экспериментах на животных было показано, что у особей женского пола избыток андрогенов на ранних сроках гестации приводит к задержке менархе, а при гиперандрогении на более поздних сроках гестации отмечается нормальный возраст менархе [34].

Гипоэстрогения в период пубертата проявляется уменьшением размеров матки [35, 36]. Недостаточное развитие матки может способствовать низкой фертильности у женщин с ВДКН [12, 13], а также объяснять высокую распространенность у них выкидышей и преждевременных родов. Интересно, что размеры матки у женщин с этим заболеванием остаются меньше популяционной нормы даже после нормально протекавшей беременности и родов

[35]. Причиной таких изменений может быть дисбаланс андрогенов и эстрогенов в период полового созревания. Однако даже у пациенток с удовлетворительной компенсацией отмечаются аналогичные результаты. По данным Т. Johannsen и соавт. [35], корреляция между размерами матки и уровнем андрогенов отсутствует. Предполагают, что избыточная продукция андрогенов корой надпочечников уже в пренатальном периоде может оказывать влияние на дальнейшее развитие матки. В настоящий момент в литературе нет данных о механизме влияния внутриутробной гиперандрогении на состояние эстрогенчувствительных тканей.

Удовлетворительная компенсация заболевания необходима для нормального течения пубертата и повышения фертильности пациенток с адреногенитальным синдромом. Клинический опыт показывает, что в период полового созревания часто труднее добиться адекватной компенсации гиперандрогении, несмотря на оптимальную и регулярную заместительную терапию [37]. Изменения в эндокринной системе в период полового созревания могут влиять на фармакокинетику гидрокортизона, который используется в качестве заместительной терапии. В недавних работах отмечены значительное увеличение клиренса кортизола в период полового созревания и более короткий период полувыведения свободного кортизола у пубертатных девочек по сравнению с мальчиками, что ведет к декомпенсации заболевания. Возникающий гипокортизолизм объясняется снижением активности фермента 11β -гидроксистероиддегидрогеназы-1 (11β -ГСД1) в ответ на возрастание концентраций гормона роста и его посредника — инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [38–42]. Печеночный фермент 11β -ГСД1 катализирует превращение кортизона в кортизол, и снижение его активности приводит к снижению уровня гидрокортизона. Помимо влияния на активность 11β -ГСД1, гормон роста и ИФР-1 способствуют ускорению клиренса кортизола за счет увеличения его экскреции почками [38]. Кроме того, возрастание концентраций гормона роста и ИФР-1 в период полового созревания [43, 44] приводит к инсулинорезистентности и гиперинсулинизму [45], что еще больше усугубляет гиперандрогению за счет яичниковой фракции [46–48].

Таким образом, у большинства девочек, даже при использовании супрафизиологических доз глюкокортикоидных препаратов, адекватного контроля гиперандрогении в период полового созревания добиться чрезвычайно сложно.

Помимо задержки полового созревания и полового инфантилизма, гипоестрогенемия может сказываться на результатах хирургического лечения вирилизированных наружных гениталий, в частности, интроитопластики.

Феминизирующая пластика

Феминизирующая пластика помогает решить несколько задач: самоидентификацию девочки в женском поле, возможность социализации ребенка во избежание тяжелых психических травм, возможность реализации менструальной функции и возможность ведения половой жизни.

Реконструктивное хирургическое лечение выполняется в раннем детском возрасте (1–2 года) и заключается в резекции клитора с сохранением нервно-сосудистого пучка, головки и препуциальной кожи, а также в рассечении уrogenитального синуса. Вопрос о сроках выполнения вагинопластики до сих пор остается спорным. Проведение одноэтапной реконструкции входа во влагалище в сочетании с клиторопластикой в раннем возрасте дает хорошие результаты при небольшой степени вирилизации (I–III по шкале Прадера), что связано с «низким» расположением влагалища (которое соединяется с уrogenитальным синусом дистально по отношению к внешнему уретральному сфинктеру). Одноэтапные операции при выраженной вирилизации (IV–V по Прадеру: влагалище соединяется с уrogenитальным синусом проксимальнее наружного сфинктера) [49, 50] в большом проценте случаев приводят к развитию вагинального стеноза, требующего бужирования или повторных хирургических вмешательств (по разным данным [51–53], 50–80% случаев). В настоящее время ряд хирургов [54–57] считают целесообразным проведение интроитопластики у девочек с высокой степенью вирилизации в период пубертата через 1–2 года после менархе. Основным аргументом является повышение секреции эстрогенов в это время, что приводит к эстрогенизации ткани промежности и повышению ее эластичности.

У ряда пациенток результаты интроитопластики достаточно хороши, но диаметр влагалища остается слишком узким для возможности полового акта. В основном это обусловлено высокой частотой рубцевания постоперационной поверхности, что приводит к вагинальному стенозу. Частота этого осложнения высока и, по данным разных авторов [35, 51, 58], колеблется в пределах 36–100%. Увеличение частоты вагинального стеноза отмечается у пациенток, у которых вагинопластика была выполнена в раннем возрасте. По данным М. Bailez и соавт. [52], повторные реконструктивные операции и многократные бужирования в таких случаях необходимы в 78,5% случаев. Из 44 девочек-подростков с ВДКН (средний возраст 15 лет) у 98% потребовались дополнительные процедуры по реконструкции влагалища перед началом использования тампонов и ведения половой жизни [57]. У 10 девушек использовались дилататоры, остальным 33 пациенткам были проведены повторные хирургические вмешательства.

ства. Из них у 31% девочек — две и более вагинопластики.

Одной из причин вагинального стеноза является снижение эстрогенизации тканей гениталий. Эстрогены влияют на заживление раневой поверхности, потенцируют эпителизацию (стимулируют моторику кератиноцитов, усиливают ангиогенез, стимулируют вазодилатацию), предотвращают избыточное образование коллагеновой ткани [59—62]. Поэтому большинство авторов связывают неудовлетворительные результаты интроитопластики с декомпенсацией заболевания в период пре- и пубертата. Однако, по данным Т. Johannsen и соавт. [35], исследовавших долгосрочные последствия хирургического лечения наружных гениталий у женщин с ВДКН, корреляция между уровнем андрогенов и результатами вагинопластики отсутствует. Авторы объясняют это тем, что изучаемые параметры больше зависят от уровня андрогенов в пренатальном или раннем постнатальном периодах, а также от длительности периода компенсации заболевания. До конца не ясно, является ли сниженная эстрогенизация тканей промежности у пациенток с адреногенитальным синдромом (АГС) следствием только неудовлетворительной компенсации заболевания или действия избыточной продукции надпочечниковых андрогенов в пренатальном периоде, возможно, затрагивающей рецепторные механизмы.

У женщин с ВДКН отмечается сниженная фертильность [8—15]. Среди множества факторов, отрицательно влияющих на репродуктивную функцию пациенток с АГС (хроническая ановуляция, синдром поликистозных яичников, нарушение менструальной функции и имплантации вследствие повышенного уровня прогестерона, психологические аспекты [63]), особое место занимают последствия гипоестрогенизма (задержка полового созревания, малые размеры матки, осложнения после проведения хирургической коррекции наружных половых органов). Как уже отмечалось, недоразвитие матки приводит к увеличению частоты невынашивания беременности и преждевременных родов. По данным ряда авторов [11], у женщин с ВДКН отмечается снижение частоты родов, при этом частота наступления беременностей схожа с аналогичным показателем в общей популяции. Прогноз фертильности и рождаемости особенно низкий у пациенток с сольтеряющей формой 21-гидроксилазной недостаточности [9]. Частота живорожденных при наличии сольтеряющей формы у матери составляет

0—10% в отличие от 33—50% при вирильной форме [12]. Около 10% беременностей заканчиваются самопроизвольным абортom и 10% — медицинским [10]. По другим данным [64], частота прерывания беременности у пациенток с ВДКН составляет 6%.

У большого числа женщин с ВДКН снижена сексуальная функция, что наиболее часто отмечается у пациенток с высокой степенью вирилизации наружных гениталий [13]. Причинами сниженной сексуальной активности являются нарушения чувствительности и сужение интроитуса после генитопластики. По данным одного из исследований [13], 81% женщин с ВДКН отмечали боли во время полового акта; 50% из них имели различной степени выраженности стеноз интроитуса. После феминизирующей пластики у женщин отмечается снижение как клиторальной, так и вагинальной чувствительности [65].

Принято считать, что основной причиной снижения фертильности при АГС является недостаточный контроль гиперандрогении [66], и при адекватной и регулярной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами этот показатель значительно повышается [67], даже в случаях поздно начатого лечения [68]. По данным G. Conway и соавт. [15], из 106 женщин с компенсированной ВДКН, только 23 пытались забеременеть; у 21 пациентки отмечены 34 (91,3%) беременности; это незначительно отличается от соответствующего показателя у здоровых женщин (95%). Тем не менее общий коэффициент фертильности был значительно ниже, чем в общей популяции (0,25 против 1,8).

Заключение

Оценка состояния репродуктивной системы у женщин с ВДКН до сих пор остается актуальной, несмотря на оптимизацию диагностики и медикаментозного контроля заболевания. Критическим периодом является половое созревание, поэтому регулярное наблюдение и коррекция заместительной терапии в это время особенно важны. Компенсация заболевания в период пубертата является основным, хотя, возможно, не единственным фактором, влияющим на уровень фертильности пациенток с ВДКН. Остается неясным, является ли снижение эстрогенизации тканей у пациенток с ВДКН результатом только плохой компенсации или обусловлено также действием андрогенов в пренатальный период.

ЛИТЕРАТУРА

1. DeCrecchio L. Sopra un caso di apparenzi virili in unadonna. *Morgagni* 1865; 7: 154—188.
2. Steiger M., Reichstein T. Desoxycorticosterone (21-oxyprogesterone aust-3-oxy-atio cholensaure). *Helv Chim Acta* 1937; 20: 1164—1179.

3. Kendall E., Mason H., McKenzie B., Myers C.S., Koelsche G. Isolation in crystalline form of the hormone essential to life from the suprarenal cortex: Its chemical nature and physiologic properties. *Trans Ass Am Phys* 1934; 49: 147—152.
4. Wilkins L., Lewis R.A., Klein R., Rosemberg E. The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1950; 86: 249—252.
5. Bartter F.C., Forbes A.P., Leaf A. Congenital adrenal hyperplasia associated with the adrenogenital syndrome: an attempt to correct its disordered hormonal pattern. *J Clin Invest* 1950; 29: 797.
6. Cooper D.Y., Levin S., Narasimulu S., Rosenthal O. Photochemical action spectrum of the terminal oxidase of mixed function oxidase systems. *Science* 1965; 147: 400—402.
7. Miller W.L. Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocrinol Rev* 1988; 9: 295—318.
8. Mulaikal R.M., Migeon C.J., Rock J.A. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *New Eng J Med* 1987; 316: 4: 178—182.
9. Jaaskelainen J., Hippelainen 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—692.
10. Lo J.C., Grumbach M.M. Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2001; 30: 1: 207—229.
11. Krone N., Wachter I., Stefanidou M., Roscher A.A., Schwarz H.P. Mothers with congenital adrenal hyperplasia and their children: outcome of pregnancy, birth and childhood. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 4: 523—529.
12. Stikkelbroeck N.M.M.L., Hermus A.R.M.M., Braat D.D.M., Otten B.J. Fertility in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58: 4: 275—284.
13. Gastaud F., Bouvattier C., Duranteau L., Brauner R., Thibaud E., Kuttan F., Bougneres P. Impaired sexual and reproductive outcomes in women with classical forms of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007; 92: 4: 1391—1396.
14. Hagenfeldt K., Janson P.O., Holmdahl G., Falhammar H., Filipsson H., Frisen L., Thoren M., Nordenskjold A. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod* 2008; 23: 7: 1607—1613.
15. Conway G.S., Casteras A., De Silva P., Rumsby G. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 6: 833—837.
16. Speiser P.W., White P.C. Congenital adrenal hyperplasia. *New Eng J Med* 2003; 349: 776—788.
17. 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 Int Med* 2002; 136: 320—334.
18. Merke D.P., Cutler G.B. Jr. New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2001; 30: 121—135.
19. White P.C., Speiser P.W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrin Rev* 2000; 21: 245—291.
20. Newfield R.S., New M.I. 21-Hydroxylase deficiency. *Ann New York Acad Sci* 1997; 816: 219—229.
21. Goto M., Piper Hanley K., Marcos J. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. *J Clin Inv* 2006; 116: 953—960.
22. Prader A., Gurtner H.P. The syndrome of male pseudohermaphroditism in congenital adrenocortical hyperplasia without overproduction of androgens (adrenal male pseudohermaphroditism). *Helv Paediat Acta* 1955; 10: 397—412.
23. Riddick D.H., Hammond C.B. Adrenal virilism due to 21-hydroxylase deficiency in the postmenarchial female. *Obstet Gynecol* 1975; 45: 21—24.
24. Faglia G., Travaglini P., Neri V., Farrari C., Gattinoni L., Acerbi L. Occurrence of a virilizing syndrome with 21-hydroxylase deficiency after pregnancy. *J Clin Endocrinol Metabol* 1969; 29: 1325—1329.
25. Southren A.L., Saito A., Laufer A., Soffer L.F. Urinary hormone studies in untreated congenital adrenal hyperplasia during and after pregnancy. *J Clin Endocrinol Metabol* 1961; 21: 675.
26. Leichter S.B., Jacobs L.S. Normal gestation and diminished androgen responsiveness in an untreated patient with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metabol* 1976; 42: 575—582.
27. Jones H., Verkauf B. Congenital adrenal hyperplasia: age at menarche and related events at puberty. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 109: 292.
28. Ghali I., David M., David L. Linear growth and pubertal development in treated congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1977; 6: 425—436.
29. Trinh L., Nimkarn S., New M.I., Lin-Su K. Growth and pubertal characteristics in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2007; 20: 883—891.
30. Manoli I., Kanaka-Gantenbein Ch., Voutetakis A., Maniati-Christidi M., Dacou-Voutetakis C. Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 669—676.
31. Klingensmith G., Garcia S., Jones H. Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effects on height, sexual maturation, and fertility. *J Pediatr* 1977; 90: 996—1004.
32. Hoimes-Walker D.J., Conway G.S., Honour J.W., Rumsby G., Jacobs H.S. Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 291—296.
33. Kulshreshtha B., Eunice M., Ammini A.C. Pubertal development among girls with classical congenital adrenal hyperplasia initiated on treatment at different ages. *Ind J Endocrinol Metabol* 2012; 16: 599—603.
34. Goy R.W., Uno H., Sholl S.A. Psychological and anatomical consequences of prenatal exposure to androgens in female rhesus. In: *Toxicity of Hormones in Perinatal*. Eds. T. Mori, H. Nagasawa. Life 1989; 127—142.
35. Johannsen T.H., Ripa C.P.L., Carlsen E., Starup J., Nielsen O.H., Schwartz M., Drzewiecki K.T., Mortensen E.L., Main K.M. Long-term gynecological outcomes in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Int J Pediatric Endocrinol* 2010; 127—133.
36. Saldary S., Orsini L.F., Cacciari E., Partesotti S. Pelvic ultrasonography in girls with precocious puberty, congenital hyperplasia, obesity, or hirsutism. *J Pediatr* 1988; 112: 6: 880—887.
37. Charmandari E., Brook C.G.D., Hindmarsh P.C. Classic congenital adrenal hyperplasia and puberty. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 77—82.
38. Charmandari E., Hindmarsh P.C., Johnston A., Brook C.G. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 2701—2708.
39. Low S.C., Chapman K.E., Edwards C., Wells T., Robinson I.C., Seckl J.R. Sexual dimorphism of hepatic 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the rat: the role of growth hormone patterns. *J Endocrinol* 1994; 143: 541—548.
40. Gelding S.V., Taylor N.F., Wood P.J., Noonan K., Weaver J.U., Wood D.F., Monson J.P. The effect of growth hormone replacement therapy on cortisol-cortisone interconversion in hypopituitary adults: evidence for growth hormone modulation of extrare-

- nal 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1998; 48: 153–162.
41. Moore J.S., Monson J.P., Kaltsas G., Putignano P., Wood P.J., Sheppard M.C., Besser G.M., Taylor N.F., Stewart P.M. Modulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by growth hormone- and insulin-like growth factor: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84: 4172–4177.
 42. Toogood A.A., Taylor N.F., Shalet S.M., Monson J.P. Modulation of cortisol metabolism by low-dose growth hormone replacement in elderly hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85: 1727–1730.
 43. Miller J.D., Tannenbaum G.S., Colle E., Guyda H.J. Daytime pulsatile growth hormone secretion during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metabol* 1982; 55: 989–994.
 44. Blum W.F., Albertson-Wikland K., Rosberg S., Ranke M.B. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metabol* 1993; 76: 1610–1616.
 45. Cutfield W.S., Bergman A.N., Menon R.K., Sperling M.A. The modified minimal model application to measurement of insulin sensitivity in children. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 70: 1644–1650.
 46. Mesiano S., Katz S.L., Lee J.Y., Jaffe R.B. Insulin-like growth factors augment steroid production and expression of steroidogenic enzymes in human fetal adrenal cortical cells: implications for adrenal androgen regulation. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 82: 1390–1396.
 47. Moghetti P., Castello R., Negri C., Tosi F., Spiazzi G.G., Brun E., Balducci R., Toscano V., Muggeo M. Insulin infusion amplifies 17 α -hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996; 81: 881–886.
 48. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., de Vargas A.F., Brik C., Quintero N., Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 83: 2001–2005.
 49. Passerini-Glazel G. A new 1-stage procedure for clitorovaginoplasty in severely masculinized female pseudohermaphrodites. *J Urol* 1989; 142: 565–568.
 50. Gonzalez R., Fernandez E.T. Single-stage feminization genitoplasty. *J Urol* 1990; 143: 776–778.
 51. Alizai N.K., Thomas D.F., Lilford R.J., Batchelor A.G., Johnson N. Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: what happens at puberty? *J Urol* 1999; 161: 1588–1591.
 52. Bailez M.M., Gearhart J.P., Migeon C., Rock J. Vaginal reconstruction after initial construction of the external genitalia in girls with salt-wasting adrenal hyperplasia. *J Urol* 1992; 148: 680–684.
 53. Creighton S.M. Long-term outcome of feminization surgery: the London experience. *BJU Int* 2004; 93: 3: 44–46.
 54. Duckett J.W., Baskin L.S. Genitoplasty for intersex anomalies. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 80–84.
 55. Kogan S.J. Feminizing genital reconstruction for male pseudohermaphroditism. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 85–87.
 56. Фомина М.А., Бижанова Д.А., Арзамасцева Л.В., Протасов А.А., Карманов М.Е., Дядик Т.Г. Оценка результатов феминизирующей пластики у девочек-подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников в отдаленном послеоперационном периоде. *Детская больница* 2010; 2: 35–39.
 57. Escala J.M., Cadena Y., Lopez P.-J., Angel L., Retamal M.G., Letelier N., Zubieta R. Feminizing genitoplasty in adrenal congenital hyperplasia: one or two surgical steps? *Arch Esp Urol* 2009; 62: 9: 724–730.
 58. Kreye S., Walz K.H., Hauffa B.P., Korner I., Rubben H. Long-term follow-up of female patients with congenital adrenal hyperplasia from 21-hydroxylase deficiency, with special emphasis on the results of vaginoplasty. *BJU Int* 2000; 86: 253–259.
 59. Merlo S., Frasca G., Canonico P.L., Sortino M.A. Differential involvement of estrogen receptor α and estrogen receptor β in the healing promoting effect of estrogen in human keratinocytes. *J Endocrinol* 2009; 200: 189–197.
 60. Florian M., Lu Y., Angle M., Magder S. Estrogen induced changes in Akt-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase and vasodilation. *Steroids* 2004; 69: 637–645.
 61. Ashcroft G.S., Ashworth J.J. Potential role of estrogens in wound healing. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 737–743.
 62. Pirila E., Ramamurthy N., Maisi P., McClain S., Kucine A., Wahlgren J. Wound healing in ovariectomized rats: effects of chemically modified tetracycline (CMT-8) and estrogen on matrix metalloproteinases-8, -13 and type I collagen expression. *Curr Med Chem* 2001; 8: 281–294.
 63. Claahsen-van der Grinten H.L., Stikkelbroeck N.M.M.L., Sweep C.G.J., Hermus A.R.M.M., Otten B.J. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2006; 19: 5: 677–685.
 64. Dumic M., Janjanin N., Ille J. Pregnancy outcomes in women with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2005; 18: 9: 887–895.
 65. Crouch N.S., Minto C.L., Laio L.M., Woodhouse C.R., Creighton S.M. Genital sensation after feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: pilot study. *BJU Int* 2004; 93: 135–138.
 66. Meyer-Bahlburg H.F.L. What causes low rates of childbearing in congenital adrenal hyperplasia? *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84: 6: 1844–1847.
 67. Hoepffner W., Schulze E., Bennek J., Keller E., Willgerodt H. Pregnancies in patients with congenital adrenal hyperplasia with complete or almost complete impairment of 21-hydroxylase activity. *Fertil Steril* 2004; 81: 5: 1314–1321.
 68. Kulshreshtha B., Marumudi E., Khurana M.L., Kriplani A., Kinra G., Gupta D.K., Kucheria K., Khadgawat R., Gupta N., Seith A., Ammini A.C. 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: 267–272.