

Восстановление фертильности у больных с неклассической формой врожденной гиперплазии коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы

© Е.А. Соболева^{1*}, Н.С. Осиновская², Н.Н. Ткаченко², В.С. Баранов², М.А. Тарасова²

¹АО «Международный центр репродуктивной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Изучению репродуктивной функции у женщин с неклассической формой врожденной гиперплазии коры надпочечников (НФ ВГКН) вследствие дефицита 21-гидроксилазы посвящено очень ограниченное число исследований. Без применения глюкокортикоидов часто наблюдается невынашивание беременности. Поэтому оценка фертильности при НФ ВГКН и изучение возможности коррекции нарушений репродуктивной функции крайне важны.

Цель исследования — оценить репродуктивную функцию у больных НФ ВГКН и выяснить возможность коррекции ее нарушений.

Материал и методы. В исследуемую группу вошли 60 пациенток с НФ ВГКН в возрасте от 18 до 33 лет. Диагноз НФ ВГКН устанавливали на основании либо утреннего уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) в крови более 30 нмоль/л или стимулированного в ходе пробы с АКТГ >26 нмоль/л, либо наличия мутаций в гене 21-гидроксилазы (CYP21A2). В фолликулярную фазу цикла проводили УЗИ матки и яичников. Определяли уровни общего тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), андростендиона, 17-ОНП, пролактина и прогестерона в крови.

Результаты. Нарушение менструального цикла выявили у 60% женщин, бесплодие — у 28%, гирсутизм — у 63%. До постановки диагноза НФ ВГКН у 34 женщин было бесплодие или невынашивание. У 17 (50%) женщин имели место выкидыши; в дальнейшем у 5 из них развилось вторичное бесплодие. У 2 пациенток после установления диагноза и терапии глюкокортикоидами беременность наступила самостоятельно и закончилась родами. Терапию глюкокортикоидами получали 58 женщин. Беременность наступила у 39 (67%) из них. Частота невынашивания у больных, получавших терапию глюкокортикоидами, была значительно меньше, чем у женщин без лечения (50% против 10,3%; $p < 0,001$). Не выявлено различий в частоте невынашивания между больными, получавшими или прекратившими терапию глюкокортикоидами во время беременности.

Заключение. Терапия глюкокортикоидами является высокоэффективным методом восстановления фертильности у больных НФ ВГКН. Применение глюкокортикоидов на этапе планирования беременности достоверно уменьшает частоту невынашивания. Отсутствие различий в исходах беременности между больными, получавшими и не получавшими терапию глюкокортикоидами во время беременности, может указывать на целесообразность отмены лечения после наступления беременности.

Ключевые слова: НФ ВГКН, беременность, невынашивание, глюкокортикоиды, ген 21-гидроксилазы.

Fertility recovery in patients with non-classical congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency

© Elena L. Soboleva^{1*}, Natalia S. Osinovskaya², Natalia N. Tkachenko², Vladislav S. Baranov², Marina A. Tarasova²

¹International Center of Reproductive Medicine, Saint Petersburg, Russia; ²D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Saint Petersburg, Russia

Background. Very little research has been devoted to the studying fertility problem in nonclassical congenital adrenal hyperplasia (NCAH) due to 21-hydroxylase deficiency. It is difficult to draw definitive conclusions regarding the need for glucocorticoid therapy in NCAH women based on limited data. Therefore, evaluating fertility in patients with NCAH and exploring the possibility of correcting its disturbances seemed to us to be a matter of importance.

Aims — to evaluate the reproductive function of patients with NCAH and explore potential treatments for this disorder.

Materials and methods. The study group included 60 patients with NCAH aged between 18 and 33 years old. NCAH was diagnosed based on early-morning serum 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) levels above 30 nmol/l or 17-hydroxyprogesterone levels after ACTH stimulation above 26 nmol/l and/or characterized by molecular analysis of the CYP21A2 gene. Ultrasonography of the uterus and ovaries were performed in the cycle's follicular phase. Total testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), Androstenedione, 17-OHP and Progesterone was measured.

Results. Overall, the patients complained of menstrual cycle disorders (60%), infertility — (28%), hirsutism — (63%). Prior to being diagnosed with NCAH, Thirty-four women sought care because of infertility or recurrent miscarriages. Seventeen women (50%) had miscarriages; later on, five of them developed secondary infertility. Two patients became pregnant without treatment being already diagnosed and progressed to delivery. Once the diagnosis of NCAH was made, 58 women started receiving glucocorticoid therapy, Thirty nine (67%) women became pregnant while on glucocorticoid therapy. Thus glucocorticoid therapy reduced the miscarriage rate from 50 to 10.3%; $p < 0.001$. There was no difference in the miscarriage rate between patients who received or quit glucocorticoid therapy during pregnancy.

Conclusions. Glucocorticoid therapy is a highly efficacious method of fertility restoration in NCAH patients. Use of glucocorticoids during pregnancy planning significantly reduced the miscarriage rate. No difference in pregnancy outcome between the patients who received glucocorticoid therapy during pregnancy as opposed to those who did not indicates the advisability of treatment discontinuation once pregnancy is determined.

Keywords: NCAH, pregnancy, miscarriage, glucocorticoids, CYP21A2.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) — группа аутосомно-рецессивных наследственных болезней, обусловленных генетическими дефектами ферментов стероидогенеза. Наиболее часто (95%) ВГКН является следствием дефицита 21-гидроксилазы, кодируемой геном *CYP21A2* [1]. Ген *CYP21A2* и его нефункциональная копия *CYP21A1P* картированы в пределах комплекса генов, кодирующих белки гистосовместимости на хромосоме 6p21.3 [2]. К настоящему времени в действующем гене описано более 127 мутаций, приводящих к различным нарушениям активности фермента. Неклассическая форма (НФ) ВГКН развивается в случае снижения активности фермента до 30—50% от нормальной. Наиболее частой при НФ ВГКН является мутация V281L в экзоне 7 гена *CYP21A2* [3, 4]. Другими часто встречающимися мутациями, характерными для НФ ВГКН, являются P30L, P453S и R339H. От $\frac{1}{2}$ до $\frac{2}{3}$ больных НФ ВГКН являются компаунд-гетерозиготами [5, 6]. Вопросы диагностики и лечения НФ ВГКН до настоящего времени являются предметом постоянных дискуссий [7]. Это связано с отсутствием четких клинических проявлений заболевания, вариабельностью гормональной картины и нечеткостью критериев оценки данных молекулярно-генетического исследования. Основным признаком, позволяющим заподозрить наличие НФ ВГКН, являются симптомы андрогенизации или повышенный уровень андрогенов в крови [7]. Однако НФ ВГКН является достаточно редко встречающимся гиперандрогенным заболеванием по сравнению с синдромом поликистозных яичников (СПЯ). Различий в клинической картине этих двух заболеваний нет, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику. Согласно рекомендациям Роттердамского консенсуса [8], диагноз СПЯ устанавливается после исключения НФ ВГКН. Следовательно, необходимы очень четкие критерии диагностики НФ ВГКН. В руководстве Эндокринной ассоциации по вопросам диагностики и лечения ВГКН (2010) [6] были представлены лабораторные критерии диагностики НФ ВГКН. Отмечалось, что изучению фертильности при НФ ВГКН посвящены лишь единичные работы [9—11]. Все рекомендации экспертов основывались на данных нескольких работ, опубликованных за все время изучения заболевания. Рекомендации по применению глюкокортикоидов носили расплывчатый характер; оставался неясным вопрос об их применении в терапии бесплодия или невынашивания у пациенток с НФ ВГКН. Отечественные авторы предлагают проводить лечение НФ ВГКН длительно, включая весь период беременности [12—14].

Цель исследования — оценить репродуктивную функцию у больных НФ ВГКН и выяснить возможность коррекции ее нарушений.

Материал и методы

Набор больных осуществлялся в период с 1997 по 2014 г. на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. Протокол исследования №54 был утвержден Этическим комитетом 13.11.97. Все женщины перед включением в исследование подписывали информированное согласие.

Определение уровня гормонов в крови проводилось в лаборатории эндокринологии ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта». Уровень прогестерона, тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) в крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «Алкор-Био» (Россия). Уровень андростендиона, свободного тестостерона, дигидротестостерона, 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) определяли иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «DRG-Diagnostics» (Германия). УЗИ органов малого таза проводили на аппарате MedisonSA-8000 в фолликулярную фазу цикла.

Генетическое исследование выполнялось в лаборатории пренатальной диагностики наследственных заболеваний человека ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта». Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ) исследован спектр 10 наиболее частых мутаций в гене *CYP21A*. Делеция гена *CYP21A2* (delA2) исследована методом ПЦР в реальном времени с использованием праймеров для амплификации аллелей гена и псевдогена [16]. Остальные мутации (P30L, I2splice, del8, I172N, кластер мутаций в экзоне 6, V281L, Q318X, R356W, P453S) идентифицировались методом двухступенчатой ПЦР с последующим ПДРФ-анализом [17, 18]. Полученные продукты анализировали в 7,5% полиакриламидном геле с окраской этидиумбромидом и визуализацией в ультрафиолетовом свете.

Пробу с синтетическим аналогом АКТГ продленного действия — тетракозактидом (синактен-депо, «Novartis Pharma», Швейцария) проводили на 5—8-й день менструального цикла. В 9 ч утра брали пробу крови для определения уровня 17-ОНП, после чего внутримышечно вводили 1 мл (1 мг) синактена-депо. Повторный забор крови для определения уровня 17-ОНП проводили в 18 ч. Оценку результатов пробы проводили согласно разработанным нами критериям [15]. Диагноз НФ ВГКН устанавливали при базальном уровне 17-ОНП >30 нмоль/л и/или стимулированного АКТГ уровня 17-ОНП >26 нмоль/л [15], а также на основании данных молекулярно-генетического исследования гена *CYP21A2* [6].

Обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной (дескриптивная) статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD) для признаков, имеющих непрерывное распределение; а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Для оценки межгрупповых различий признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли ранговый U -критерий Манна—Уитни, а при сравнении частотных величин — критерий Пирсона. Статистическая обработка материала выполнялась на персональном компьютере с использованием стандартного пакета прикладных программ (Statistica for Windows v. 7.0). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследуемую группу вошли 60 больных НФ ВГКН в возрасте 18—33 лет. Пациентки, включенные в исследование до 2000 г., получали терапию дексаметазоном в дозе 0,5—1 мг/сут в 2 приема. Остальные получали преднизолон в дозе 5—10 мг/сут в 2 приема. Контрольную группу составили 35 здоровых женщин репродуктивного возраста (средний возраст $25,5 \pm 0,3$ года) с регулярным овуляторным менструальным циклом без симптомов андрогенизации. У больных исследуемой группы возраст наступления менархе находился в пределах 11—18 лет (в среднем в $13,2 \pm 0,1$ года) и не отличался от такового в контрольной группе ($p > 0,1$). Жалобы на нарушение менструального цикла предъявляли 36 (60%) больных. Нарушения цикла отмечались в среднем с $15,3 \pm 0,5$ года. Олигоменорея была у 31 пациентки, вторичная аменорея — у 2, первичная аменорея — у 3. У 24 женщин сохранялся регулярный менструальный цикл, у 10 из них цикл был овуляторным. Акне были выявлены у 32 больных. Гирсутизм был диагностирован у 38 женщин. Избыток массы тела встречался относительно редко — у 11 больных. У 34 женщин причиной обращения было бесплодие или невынашивание. Невынашивание было у 17 женщин с последующим вторичным бесплодием у 5 из них. Первичное бесплодие отмечалось у 12 пациенток. Таким образом, частота бесплодия составила 28%. На этапе планирования беременности в связи с нарушением менструального цикла и симптомами андрогенизации обратились 26 женщин. При оценке гормональных показателей (табл. 1) у больных НФ ВГКН регистрировалось значительное повышение в крови уровней ДГЭА-С, 17-ОНП, тестостерона, андростендиона и дигидротестостерона, а также повышение индекса свободного андрогена (ИСА) по сравнению с аналогичными показателями в кон-

трольной группе. Содержание 17-ОНП в крови колебалось от 1,5 до 179,3 нмоль/л (в среднем $13,2 \pm 2,0$ нмоль/л). У 12 больных уровень 17-ОНП в крови превышал 30 нмоль/л. При стимуляционном тесте с АКТГ средний уровень 17-ОНП в крови составил $45,0 \pm 4,1$ нмоль/л. У 9 женщин отмечался высокий уровень прогестерона в фолликулярную фазу цикла ($13,7—55,7$ нмоль/л) на фоне ановуляции.

При УЗИ поликистоз яичников (12 фолликулов в яичнике и более) был обнаружен у 12 (20%) больных, объем яичников более 10 см³ — у 4 из них.

Основные результаты исследования

После установления диагноза НФ ВГКН у 2 женщин до начала терапии глюкокортикоидами наступила беременность, закончившаяся родами, в связи с чем они были исключены из исследования. Терапию глюкокортикоидами получили 58 больных. Исследование гена *CYP21A2* на наличие мутаций проводилось мужьям всех пациенток. Был выявлен только один гетерозиготный носитель с мутацией Q318X. Его жена оказалась компаунд-гетерозиготой V281L/V237E. Беременность на фоне применения глюкокортикоидов наступила у 39 (67%) женщин. Четверем из них на фоне терапии глюкокортикоидами было проведено ЭКО в связи с мужским или трубным фактором бесплодия. Одной больной была добавлена стимуляция овуляции кломифена цитратом из-за отсутствия овуляции на фоне терапии глюкокортикоидами. Родами закончились 35 (89,7%) беременностей. Из 34 больных с отягощенным гинекологическим анамнезом у 28 наступила беременность, которая закончилась родами у 26. У одной женщины родился мальчик с НФ ВГКН (V281L/Q318X), умерший от порока развития почек. Повторная беременность завершилась рождением здорового ребенка. Невынашивание в виде неразвивающейся беременности или самопроизвольного выкидыша имело место у 3 из 39 больных; одна беременность была внематочной. Причиной неразвивающейся беременности у одной больной была хромосомная патология плода. Таким образом, на фоне применения глюкокортикоидов частота невынашивания снизилась с 50 до 10,3%. При повторном назначении глюкокортикоидов у 2 женщин наступила беременность, закончившаяся родами. У всех 39 пациенток беременность наступила на фоне терапии глюкокортикоидами. Больных разделили на две группы (табл. 2). В 1-ю группу вошли 26 женщин, у которых терапия глюкокортикоидами продолжалась во время беременности. Лечение отменяли при сроке беременности 18—20 нед. Во 2-ю группу вошли 13 женщин, у которых терапия глюкокортикоидами была отменена сразу после наступления беременности. В 1-й группе самопроизвольный выкидыш на раннем сроке произошел у 2 женщин, у одной была внематочная беременность. Во 2-й группе только у

Таблица 1. Гормональная характеристика больных с НФ ВГКН

Гормон	НФ ВГКН	Контроль	p
ДГЭА-С, мкмоль/л	9,6±0,6	4,4±0,4	<0,001
17-ОНП-0, нмоль/л	13,2±2,0	3,4±0,3	<0,001
17-ОНП-1, нмоль/л*	45,0±4,1	15,9±1,4	<0,001
Тестостерон, нмоль/л	3,0±0,3	1,4±0,1	<0,001
SHBG, нмоль/л	60,3±5,9	68,8±3,9	нд
ИСА, %	6,6±1,1	2,3±0,3	<0,001
Андростендион, нмоль/л	12,3±1,0	7,0±0,8	<0,001

Примечание. * — концентрация 17-ОНП в крови после стимуляции АКГГ.

Таблица 2. Исход беременностей у больных НФ ВГКН в зависимости от времени отмены терапии глюкокортикоидами во время беременности

Показатель	1-я группа (n=13)			2-я группа (n=26)	
	только ГК	ГК+ кломифен	ГК+ЭКО	только ГК	ГК+ ЭКО
Всего беременностей	9	1	3	25	1
Роды	8	1	3	22	1
Внематочная беременность	0	0	0	1	0
Выкидыши	1	0	0	2	0
		1 (10%)		3 (10,3%)	

Примечание. 1-я группа — беременные с отменой глюкокортикоидов при диагностировании беременности; 2-я группа — беременные с отменой глюкокортикоидов на сроке 18—20 нед беременности; ГК — глюкокортикоиды.

одной женщины была зарегистрирована неразвивающаяся беременность (вследствие хромосомной патологии плода). Значимых различий в частоте невынашивания между двумя группами выявлено не было.

Обсуждение

Состояние репродуктивной функции у больных НФ ВГКН до настоящего времени изучено недостаточно. Это связано с небольшой частотой данной патологии и сложностями ее дифференциальной диагностики. Известно, что у женщин с НФ ВГКН могут иметь место ановуляция и лютеиновая недостаточность, приводящие к бесплодию или невынашиванию беременности [7]. Частота бесплодия при НФ ВГКН, по данным нашего исследования, составила 28%, что совпадает с наблюдениями других авторов. В то же время достаточно часто у больных НФ ВГКН нарушения овуляции отсутствуют, о чем свидетельствуют самостоятельные беременности в анамнезе некоторых больных, а также наличие овуляторных циклов при обследовании. При этом невынашиванием закончились 51,4% беременностей. По данным литературы [9], частота невынашивания беременности у больных НФ ВГКН составляет 20—30%. Столь высокий процент невынашивания указывает на то, что наличие овуляторного цикла не является предиктором благополучного исхода беременности. У больных НФ ВГКН имеет место

гиперсекреция надпочечниковых андрогенов, которые могут ингибировать активность гипофизарно-овариальной системы и фолликулогенез в яичниках (за счет угнетения ароматазной активности в клетках гранулезы), что и приводит к нарушению овуляции [21, 22]. Кроме того, персистенция высокого уровня прогестерона в крови может изменять частоту и амплитуду секреции ГнРГ и влиять на развитие эндометрия в фолликулярную фазу, приводя к нарушению имплантации [19, 20]. У 9 наших пациенток отмечался высокий уровень прогестерона в крови в фолликулярную фазу цикла. К настоящему времени эффективность глюкокортикоидов при лечении бесплодия и невынашивания у больных ВГКН изучалась лишь в единичных исследованиях [9—11]. Полученные нами данные о высокой частоте наступления беременности (67,2%) на фоне лечения глюкокортикоидами указывают на целесообразность применения такой терапии для восстановления фертильности у этих больных. В работах М. Bidet и соавт., а также S. Feldman [10, 11] были получены данные о снижении частоты невынашивания беременности у больных НФ ВГКН при применении глюкокортикоидов на этапе планирования беременности. В то же время, по данным С. Moran и соавт. [9], глюкокортикоиды не меняли частоты невынашивания. В нашем исследовании применение глюкокортикоидов на этапе планирования беременности привело к существенному снижению частоты невынашивания беременности с 50 до 10,3%. Из-

вестно, что гиперандрогенемия обуславливает недостаточность желтого тела, нарушает развитие эндометрия и имплантацию плодного яйца, что и ведет к невынашиванию беременности [23]. Применение глюкокортикоидов снижает секрецию андрогенов надпочечниками, улучшая исход беременности. Мы не обнаружили в литературе [6] четких рекомендаций по применению глюкокортикоидов у больных НФ ВГКН во время беременности. Имеются указания на необходимость взвешенного отношения к терапии НФ ВГКН во время беременности [6]. М. Bidet и соавт. [10] у всех больных НФ ВГКН во время беременности применяли гидрокортизон. Российские авторы считают, что применение глюкокортикоидов следует продолжать при наступлении беременности [6]. В работе С. Moran и соавт. [9] не показано различий в исходе беременности между 16 больными, получавшими терапию глюкокортикоидами во время беременности, и 49, оставленными без лечения. В нашем исследовании 26 больных получали терапию глюкокортикоидами во время беременности, а у 13 больных терапия была отменена после наступления беременности. Отсутствие различий в исходах беременности между обеими группами позволяет предположить, что применение глюкокортикоидов на этапе планирования беременности является необходимым для полноценного развития эндометрия и имплантации плодного яйца, снижая тем самым частоту невынашивания. В то же время подавление гиперандрогенемии во время беременности уже не оказывает существенного влияния на ее исход. Необходимо дальнейшее исследование данного вопроса.

Заключение

При НФ ВГКН нарушение репродуктивной функции не всегда связано с отсутствием овуляции. В представленном исследовании бесплодие имело место только у 28% пациенток. Однако 50% беременностей до применения глюкокортикоидов закончились невынашиванием. Патогенетическая терапия глюкокортикоидами способствовала восстановлению овуляторного цикла и наступлению беременности. При этом достоверно снизилась частота невынашивания беременности (с 50 до 10,3%). Полученные данные указывают на целесообразность применения глюкокортикоидов как для лечения бесплодия, так и для снижения частоты невынашивания беременности. Различия в исходах беременности между больными, получавшими или не получавшими глюкокортикоиды во время беременности отсутствовали. Это позволяет предположить, что пролонгирование терапии глюкокортикоидами во время беременности не обязательно, так как не улучшает исход беременности. Решение данного вопроса требует дальнейших исследований.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проводилось по заданию работодателя — ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

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

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Соболева Е.Л., сбор и обработка материала — Соболева Е.Л., Осиновская Н.С., выполнение лабораторных исследований — Ткаченко Н.Н., Осиновская Н.С., анализ полученных данных, написание текста — Соболева Е.Л., Осиновская Н.С., редактирование текста — Баранов В.С., Тарасова М.А.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000;21(3):245-291. doi: 10.1210/edrv.21.3.0398
2. White PC, New MI, Dupont B. Structure of human steroid 21-hydroxylase genes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83(14):5111-5115. doi: 10.1073/pnas.83.14.5111
3. Wedell A, Thilen A, Ritzen EM, et al. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(5):1145-1152. doi: 10.1210/jcem.78.5.8175971
4. Krone N, Braun A, Roscher AA, et al. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1059-1065. doi: 10.1210/jcem.85.3.6441
5. Witchel SF, Azziz R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:625105. doi: 10.1155/2010/625105
6. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4133-4160. doi: 10.1210/jc.2009-2631
7. New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4205-4214. doi: 10.1210/jc.2006-1645
8. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-47. doi: 10.1093/humrep/deh098
9. Moran C, Azziz R, Weintrob N, et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3451-3456. doi: 10.1210/jc.2006-0062
10. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier M-B, et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1182-1190. doi: 10.1210/jc.2009-1383

11. Feldman S. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(3):635-639. doi: 10.1210/jc.74.3.635
12. Чагай Н.Б., Фадеев В.В. Сложности дифференциальной диагностики и терапии неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников у пациенток репродуктивного возраста. // *Проблемы репродукции*. — 2009. — № 3. — С. 93-98. [Chagai NB, Fadeyev VV. Slozhnosti differentsial'noi diagnostiki i terapii neklassicheskoi formy vrozhdennoi disfunktsii kory nadpochechnikov u patsientok reproduktivnogo vozrasta. *Modern reproductive technologies*. 2009;(3):93-98. (In Russ.)].
13. Терешенко И.В. Глюкокортикоидная терапия врожденной дисфункции коры надпочечников неклассической формы у женщин. // *Акушерство и гинекология*. — 2016. — № 4. — С. 101-106. [Tereshchenko IV. Glucocorticoid therapy for non-classic congenital adrenal hyperplasia in women. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;(4):101-106. (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2016.4.101-106
14. 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'nikhenko 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.)].
15. Соболева Е.Л. Дифференциальная диагностика и патогенетическая терапия врожденной гиперплазии коры надпочечников и синдрома поликистозных яичников: Дис. ... д-ра мед. наук. — Санкт-Петербург. 2011. [Soboleva EL. *Differentsial'naya diagnostika i patogeneticheskaya terapiya vrozhdennoi giperplazii kory nadpochechnikov i sindroma polikistoznykh yaichnikov* [dissertation]. Saint-Petersburg. 2011. (In Russ.)]. Доступно по <http://www.dissercat.com/content/differentsialnaya-diagnostika-i-patogeneticheskaya-terapiya-vrozhdennoi-giperplazii-kory-nad>
16. Parajes S, Quinterio C, Dominguez F, Loidi L. A simple and robust quantitative PCR assay to determine CYP21A2 gene dose in the diagnosis of 21-hydroxylase deficiency. *Clin Chem.* 2007;53(9):1577-1584. doi: 10.1373/clinchem.2007.087361
17. Lee HH, Chao HT, Ng HT, Choo KB. Direct molecular diagnosis of CYP21 mutations in congenital adrenal hyperplasia. *J Med Genet.* 1996;33(5):371-375. doi: 10.1136/jmg.33.5.371
18. Barbat B, Bogyo A, Raux-Demay MC, et al. Screening of CYP21 gene mutations in 129 French patients affected by steroid 21-hydroxylase deficiency. *Hum Mutat.* 1995;5(2):126-130. doi: 10.1002/humu.1380050205
19. Avey R, Honour C. Genotype-phenotype analysis in late onset 21-hydroxylase deficiency in comparison to the classical forms. *Clin Endocrinol.* 1998;48(6):707-711. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00402.x
20. Stikkelbroeck NM, Hermus AR, Braat DD, Otten BJ. Fertility in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Obstet Gynecol Surv.* 2003;58(4):275-284. doi: 10.1097/01.OGX.0000062966.93819.5B
21. Knobil E. The Neuroendocrine Control of the Menstrual Cycle. *Recent Prog Horm Res.* 1980;53-88. doi: 10.1016/b978-0-12-571136-4.50008-5
22. Jia XC, Kessel B, Welsh TH Jr, Hsueh AJ. Androgen inhibition of follicle-stimulating hormone-stimulated luteinizing hormone receptor formation in cultured rat granulosa cells. *Endocrinology.* 1985;117(1):13-22. doi: 10.1210/endo-117-1-13
23. Okon M. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril.* 1998;69(4):682-690. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00007-7

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Соболева Елена Леонидовна — д.м.н. [Elena L. Soboleva, MD, PhD]; адрес: Россия, 199350 Санкт-Петербург, Комендантский пр. 53, корпус 1 [address: 53, block 1 Komendantskiy avenue, St. Petersburg 199350, Russia]; телефон: +79112440365;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8913-3592>; eLibrary SPIN: 9585-0570; e-mail: doclena@inbox.ru

Осиновская Наталья Сергеевна — к.б.н. [Natalia S. Osinovskaya, Ph.D.]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7831-9327>; eLibrary SPIN: 3190-2307; e-mail: natosinovskaya@mail.ru

Ткаченко Наталия Николаевна — к.б.н. [Natalia N. Tkachenko, Ph.D.]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6189-3488>; eLibrary SPIN: 9633-6701; e-mail: liberin@mail.ru

Баранов Владислав Сергеевич — д.м.н., член-корр. РАН [Vladislav S. Baranov, MD, Ph.D., professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6518-1207>; eLibrary SPIN: 9196-7297; e-mail: baranov@vb2475.spb.edu

Тарасова Марина Анатольевна — д.м.н., проф. [Marina A. Tarasova, MD, Ph.D.]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8132-264X>; eLibrary SPIN: 8166-3356; e-mail: tarasova@ott.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 12.12.16. Одобрена к публикации: 16.06.17.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Соболева Е.Л., Осиновская Н.С., Ткаченко Н.Н., Баранов В.С., Тарасова М.А. Восстановление фертильности у больных с неклассической формой врожденной гиперплазии коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы. // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т. 64. — № 2. — С. 79-84. doi: 10.14341/probl8723

TO CITE THIS ARTICLE:

Soboleva EL, Osinovskaya NS, Tkachenko NN, Baranov VS, Tarasova MA. Recovery of fertility in patients with non-classical congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(2):79-84. doi: 10.14341/probl8723