

<sup>1</sup> Российский университет медицины

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

<sup>3</sup> Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

<sup>5</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Нарушение менструального цикла у девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН<sup>1,2</sup>, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1,3,4</sup>, Л.Г. Пивазян<sup>2</sup>, А.А. Закарян<sup>5</sup>, В.С. Ананьева<sup>5</sup>

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Нарушение менструального цикла у девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (6): 34–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-6-34-38

*Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) представляет собой группу нарушений биосинтеза кортизола, передаваемых по аутосомно-рецессивному типу, разной степени выраженности. Клинический фенотип обычно подразделяют на две формы – классическую (наиболее тяжелую) и неклассическую. Распространенность ВГКН в разных населенных пунктах изменчива, но усредненная частота классических форм ВГКН составляет один случай на 14 199 новорожденных. Симптомы и осложнения могут зависеть от фенотипа и причины заболевания. О гиперплазии свидетельствуют отсроченное начало менструального цикла и нарушения менструальной функции, что в долгосрочной перспективе способно существенно ухудшить качество жизни пациенток, а также привести к снижению фертильности и бесплодию. В статье проанализированы нарушения менструального цикла у девочек с ВГКН с целью выявления причин, механизмов и возможных методов лечения этого состояния. Проведен анализ международных и отечественных публикаций за период 2018–2023 гг. в базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library и Google Академия. В анализ включены шесть исследований, выполненных в течение последних пяти лет. Установлено, что у девочек с ВГКН в 64% случаев имеют место нерегулярные менструации. Менархе у них наступает в среднем в 16 лет. Низкая фертильность обусловлена избыточной продукцией андрогенов и прогестерона. Алгоритм ведения таких пациенток предусматривает мониторинг стероидов и рисков дексаметазона. Участие в принятии решений родителей, пациенток и врачей необходимо для успешного перехода от педиатрического к взрослому наблюдению.*

**Ключевые слова:** врожденная гиперплазия коры надпочечников, адреногенитальный синдром, девочки, менструальный цикл

## Введение

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) представляет группу аутосомно-рецессивных заболеваний, связанных с дефицитом ферментов в пути синтеза кортизола и альдостерона. Клинические проявления тесно связаны с тяжестью ферментативного дефицита. ВГКН подразделяют на две формы – классическую (сольтеряющую и вирильную) и неклассическую [1, 2]. При этом классическая форма чаще проявляется при рождении и/или в неонатальном периоде. Неклассическая представляет собой менее тяжелую форму расстройства, неопасна для жизни, проходит бессимптомно либо

с клинической симптоматикой в позднем детском, подростковом или взрослом возрасте [3]. Исходя из причины развития ВГКН, выделяют недостаточность 11-бета-гидроксилазы, 3-бета-гидрокси-стероидной дегидрогеназы, 17-альфа-гидроксилазы (с недостаточностью 17,20-лиазы и без нее), 20,22-десмолазы (липоидная гиперплазия коры надпочечников) и метилоксидазы 1-го и 2-го типов [4]. Дефицит 21-гидроксилазы из-за биаллельных патогенных вариантов в CYP21A2 считается наиболее частой формой – до 99% всех случаев ВГКН [5]. Общая заболеваемость ВГКН составляет 1:14 1999. В зависимости от фенотипа и причины

заболевания симптомы и осложнения варьируются. К проявлениям гиперплазии относятся позднее менархе и нарушения менструальной функции, что в долгосрочной перспективе способно ухудшить качество жизни пациенток, снизить фертильность и привести к бесплодию. В статье проанализированы нарушения менструального цикла у девочек с ВГКН с целью определения причин, механизмов и возможных методов лечения этого состояния [6].

## Материал и методы

Поиск работ (систематических обзоров, метаанализов, клинических исследований) осуществлялся в базах данных Cochrane Library, PubMed, Embase и Google Академия с использованием ключевых слов congenital adrenal hyperplasia, adrenogenital syndrome, girls, menstrual cycle. В обзор вошли работы, опубликованные за период 2018–2023 гг.

## Результаты

Обнаружено пять систематических обзоров и метаанализов, проанализировано пять клинических исследований. В настоящий обзор вошли шесть работ, опубликованных в течение последних пяти лет.

## Обсуждение

### Классические формы ВГКН

Классические формы встречаются у одного из 14–18 тыс. новорожденных и, по данным скрининга, характеризуются резко сниженной или отсутствующей активностью ферментов с нарушением выработки кортизола, клинически проявляющимся в неонатальном периоде. При наиболее тяжелой сольтеряющей форме классической ВГКН остаточная ферментативная активность практически отсутствует, что приводит к дефициту кортизола и альдостерона. Отсутствие отрицательной обратной связи с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью приводит к избыточной продукции андрогенов надпочечниками, поскольку повышенное количество стероидов-предшественников переходит в непораженные андрогенные пути. В отсутствие своевременного лечения у младенцев с такой формой ВГКН быстро развиваются потенциально фатальные «кризы солевого истощения» с гипонатриемией, гиперкалиемией, ацидозом и шоком. У младенцев, вырабатывающих несколько больше альдостерона, вероятность развития фатального «криза солевого истощения» ниже, но наблюдаются тяжелый дефицит кортизола и выраженное повышение продукции надпочечниковых андрогенов. В этом случае говорят о вирильной форме ВГКН, которая характеризуется остаточной ферментативной активностью – 1–5% нормы [7]. У девочек с классической ВГКН наблюдается разная степень вирилизации наружных половых органов [8]. Резко повышенная пренатальная продукция андрогенов надпочечниками приводит к вирилизации женских наружных половых органов [9], включая различную степень увеличения клитора и сращения половых губ. Мюллеровы протоки развиваются нормально, за исключением формирования урегитального синуса со сросшимися уретрой и влагалищем. Таким образом, на репродуктивный потенциал женщины атипичность наружных гениталий не влияет [7]. Центральное преждевременное половое развитие является

риском для пациенток с длительными периодами отсутствия гормонального контроля. У молодых женщин с хорошо контролируемой ВГКН обычно нормальное менархе [10]. Плохой контроль связан с акне, гирсутизмом у женщин, облысением у мужчин, изменением телосложения, нерегулярными менструациями и субнормальной фертильностью [11].

### Неклассическая форма ВГКН

Распространенность неклассической врожденной гиперплазии надпочечников в общей мировой популяции, по оценкам, составляет 1:1000 рождений. Неклассическая форма считается более легким аллельным вариантом ВГКН. Соответствующие аллели кодируют ферменты с остаточной активностью от 20 до 50%. У таких людей обычно нормальная базальная продукция кортизола и альдостерона, но умеренно повышенный уровень надпочечниковых андрогенов. При этом субоптимальный уровень кортизола после стимуляции адренокортикотропным гормоном (АКТГ) отмечается в 30% случаев. У детей могут наблюдаться симптомы, связанные с повышением уровня надпочечниковых андрогенов: преждевременное адренархе, акне, ускоренное скелетное созревание. У девочек-подростков и взрослых женщин могут иметь место гирсутизм, олигоменорея, акне и субнормальная фертильность [12]. Первое клиническое проявление неклассической ВГКН отмечается у 11% детей в возрасте до десяти лет и 80% – в возрасте от десяти до сорока лет. В подростковом и взрослом возрасте неклассическая форма ВГКН у женщин ассоциируется с возникновением гиперандрогенных симптомов, напоминающих синдром поликистозных яичников. Симптомы включают гирсутизм, акне, андрогенную алопецию, ановуляцию, менструальную дисфункцию и бесплодие.

В многоцентровом исследовании наиболее распространенными симптомами среди подростков и взрослых женщин были гирсутизм (59%), олигоменорея (54%) и акне (33%). У 161 женщины с неклассической ВГКН отмечались гирсутизм (78%), менструальная дисфункция (54,7%), снижение фертильности (12%) [13]. Кроме того, среди лиц с неклассической ВГКН олигоменорея встречается чаще, чем первичная аменорея. Например, С. Moran и соавт. установили, что у женщин в возрасте 10–19 лет с неклассической ВГКН олигоменорея присутствует в 56% случаев, у подростков с первичной аменореей – в 9% [14].

### Генетические аспекты

Нарушения полового развития зависят от пораженного гена, который вызывает ВГКН. Матирующий ген может быть причиной послеродовой вирилизации, дефицита половых стероидов, гипертонии и, например, дефектов скелета [15]. Тяжесть заболевания зависит от местоположения и уровня мутаций или делеций генов, которые приводят к сложным аллельным вариациям. Путь синтеза стероидов опосредован различными ферментами, включая 21-гидроксилазу, которая имеет решающее значение для производства всех стероидов, поскольку необходима для преобразования 17-гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизол (предшественник кортизола) и прогестерона в 11-дезоксикортикостерон (предшественник альдостерона) [16]. Примерно от 90

до 99% случаев ВГКН вызваны дефицитом 21-гидроксилазы, который кодируется геном цитохрома P450 семейства 21 подсемейства A2 (CYP21A2) [7]. Другие, более редкие формы заболевания включают дефицит стероидов 11-бета-гидроксилазы, дефицит 17-альфа-гидроксилазы, 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы, 17,20-лиазы и оксидоредуктазы P450. Дефицит любого из ферментов, необходимых для производства кортизола, приводит к перепроизводству АКТГ, хронической чрезмерной стимуляции коры надпочечников, накоплению предшественников кортизола и в итоге к увеличению производства андрогенов [17]. Наиболее распространенной причиной ВГКН считается дефицит 21-гидроксилазы – до 99% всех случаев ВГКН [7]. В 90% случаев ВГКН вызвана дефицитом фермента 21-гидроксилазы в результате мутаций в гене CYP21A2 на хромосоме 6p21.3. Тем не менее генотип CYP21A2 является основным, но не единственным детерминантом фенотипа у пациентов с дефицитом 21-альфа-гидроксилазы. У некоторых пациентов с подозрением на наличие дефицита 21-альфа-гидроксилазы в одном или обоих аллелях не выявлено никаких патогенных вариантов даже после полного секвенирования гена CYP21A2 [18]. У других пациентов имеются патогенетические варианты гена CYP21A2, но генотип не полностью соответствует фенотипу. Эти очевидные расхождения между генотипом и фенотипом свидетельствуют о наличии других генетических факторов, включая гены-модификаторы, способные модулировать клиническую экспрессию некоторых аспектов дефицита 21-альфа-гидроксилазы. Свыше 95% всех случаев дефицита 21-гидроксилазы обусловлено десятью распространенными патогенными вариантами в гене цитохрома P450 семейства 21 подсемейства A, член 2 (CYP21A2), которые возникают в результате межгенной рекомбинации с псевдогеном CYP21A1P [17]. В порядке убывания нарушения активности 21-гидроксилазы выделены четыре общие группы мутаций CYP21A2, позволяющие предсказать фенотип. Удаления, большие перестройки генов, нонсенс-мутации, сдвиги рамки считывания и миссенс-мутации, полностью отменяющие ферментативную активность, являются классическими аллелями сольтеряющей формы, составляющими группу мутаций 0 (null). Особенно часто встречается однонуклеотидная мутация, изменяющая сплайсинг интрона 2, – от 20 до 25% мутантных аллелей в большинстве популяций. Она наблюдается как у лиц с сольтеряющей формой, так и у лиц с вирильной формой, что свидетельствует о наличии небольшого количества нормально сплайсированной мРНК. Ее принято считать отдельной группой A (в первом анализе такого рода группы 0 и A названы группами A1 и A2) [19].

#### Нарушение менструальной функции

В исследовании с участием девочек с классической врожденной гиперплазией надпочечников у 64% из них были нерегулярные менструальные циклы. Несмотря на неоднозначность гениталий с рождения, многие пациентки обратились за медицинской помощью только в перипубертатном периоде из-за нарушения менструального цикла. Показано, что развитие молочных желез и менархе у девочек с ВГКН задерживается. В среднем менархе наступает в 16 лет. Традиционно при ВГКН отмечается низкая частота наступления беременности. Факторами, способствующими

нарушению фертильности, считаются избыточная продукция надпочечниками андрогенов и прогестерона, яичниковый гиперандрогенизм, ановуляция, хирургические вмешательства на половых органах, задержка психосексуального развития и снижение сексуальной активности. У девочек-подростков и женщин с ВГКН дисфункция гонад может приводить к аномальному пубертатному развитию и нерегулярным менструациям, включая аменорею. Поскольку повышенный уровень андрогенов и предшественников стероидов ассоциируется с нерегулярными менструациями, регулярные менструации, особенно овуляции, свидетельствуют о хорошем гормональном контроле. Однако нерегулярные менструации встречаются и в общей популяции. Дисфункция гонад у женщин с ВГКН может быть обусловлена несколькими факторами, в частности высоким уровнем андрогенов и предшественников стероидов в надпочечниках, поликистозом яичников, реже – остаточными опухолями яичников [20].

#### Фертильность

В способности и желании забеременеть могут играть роль такие факторы, как вирилизация гениталий и последующие операции на половых органах. Кроме того, женщины с ВГКН могут быть менее сексуально активны. Следует отметить, что многие женщины с ВГКН, особенно с сольтеряющей формой, никогда не пытаются забеременеть. Таким образом, доля матерей с ВГКН невелика [21, 22]. В недавнем эпидемиологическом исследовании 25,4% шведских женщин с ВГКН имели по крайней мере одного биологического ребенка по сравнению с 45,8% женщин соответствующих контрольных групп. Сравнение групп по фенотипу показало, что только 8,1% женщин с сольтеряющей формой имели ребенка, с вирильной – 41,8%, с неклассической – 40,8%. Иными словами, репродуктивные результаты были нарушены только у женщин с сольтеряющей формой ВГКН, что согласуется с данными других авторов [23].

Субфертильность обычно встречается при классических формах ВГКН, что в основном связано с нарушением менструального цикла, хронической ановуляцией и анатомическими деформациями. Уровень рождаемости оценивается в 17% по сравнению с 65% контрольного населения. Между тем, как показал анализ данных о фертильности у женщин с неклассической ВГКН, предполагаемая заболеваемость бесплодием составляет 11% [3].

#### Скрининг и лечение

Анализ уровня предшественника стероидов 17-гидроксипрогестерона является золотым стандартом диагностики дефицита 21-гидроксилазы. Неонатальный скрининг на дефицит 21-гидроксилазы сегодня доступен во многих странах мира, поэтому большинство случаев классической ВГКН (частота встречаемости 1:10 000–1:20 000) выявляется на первой неделе жизни. У всех лиц с ВГКН оптимальный гормональный контроль крайне важен в аспекте адекватной функции половых желез. Следует регулярно измерять уровни стероидов надпочечников и/или их метаболитов. Кроме того, необходимо оценивать маркеры гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. У женщин целесообразно оценивать регулярность менструального цикла [24].

В исследованиях выявлены риски, связанные с антенатальным лечением дексаметазоном. Неинвазивная пренатальная диагностика ВГКН в семьях с известными патогенными генотипами CYP21A2 проводилась с помощью анализа циркулирующей свободной фетальной ДНК в материнской крови в рамках доказательных исследований, но пока не получила широкого распространения. Реконструктивные операции на половых органах у пострадавших женщин уже не рассматриваются как экстренная процедура, а практика операций на половых органах в младенческом возрасте и вовсе поставлена под сомнение. В качестве модели оптимального лечения рассматривается участие в принятии решений родителей, пациенток, хирургов, эндокринологов, специалистов по охране психического здоровья и групп поддержки. Соотношение пользы и риска от отказа от операции, ранней или поздней генитальной хирургии для женщин с ВГКН еще предстоит определить. К сожалению, даже в развитых странах медицинской помощи при ВГКН уделяется недостаточно внимания, что повышает риск развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний вследствие неоптимальной терапии глюкокортикостероидами (ГКС). Важными задачами являются совершенствование методов перехода от педиатрического к взрослому медицинскому наблюдению, а также обучение пациентов и врачей [7]. После установления диагноза неклассической ВГКН необходимо рассмотреть несколько вопросов, связанных с последующими рекомендациями по лечению. Первоочередной вопрос, на который следует ответить, показана ли терапия ГКС? Такой подход заключается в том, что при достаточной концентрации кортизола ежедневные потребности в нем удовлетворяются, следовательно, стимуляция гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси будет суженной, что приведет к снижению выработки надпочечниками андрогенов. Общее правило, касающееся данного подхода, состоит в том, что ГКС даются в замещающих, а не фармакологических дозах. В то же время влияние возраста, пола, лабораторных данных, рекомендаций для конкретных пациентов и целей заместительной терапии ГКС принимается во внимание. Тем не менее следует помнить, что длительная заместительная терапия ГКС может привести к болезни Иценко – Кушинга, а значит, к неблагоприятным последствиям в отношении каждого аспекта метаболизма, особенно роста, распределения жира и инсу-

линорезистентности, а также психологического профиля. Еще одним основным недостатком этого подхода является отсутствие адекватного клинического индекса или биохимического маркера адекватной заместительной дозы, например, в отношении значений тиреотропного гормона при гипотиреозе [3].

## Заключение

Исследование девочек с классической врожденной гиперплазией надпочечников выявило, что у 64% из них менструальные циклы нерегулярные. Несмотря на атипичность гениталий с рождения, многие пациентки обращаются за медицинской помощью только в перипубертатном периоде из-за нарушений менструального цикла. Развитие молочных желез и менархе у девочек с ВГКН задерживается, в среднем менархе наступает в 16 лет.

Традиционно при ВГКН отмечается низкая частота беременности, обусловленная различными факторами, такими как избыточная продукция надпочечниками андрогенов и прогестерона, яичниковый гиперандрогенизм, ановуляция, хирургические вмешательства. Нерегулярные менструации встречаются как у женщин с ВГКН, так и в общей популяции.

Анализ концентрации предшественника стероидов 17-гидроксипрогестерона считается золотым стандартом. Неонатальный скрининг на дефицит 21-гидроксилазы теперь широко доступен, что обеспечивает раннее выявление большинства случаев классической формы заболевания.

Ведение девочек с ВГКН предполагает поддержание оптимального гормонального контроля с регулярным мониторингом уровней стероидов надпочечников и оценкой маркеров гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Проблема адекватного клинического индекса для определения дозы заместительной терапии остается актуальной. Обсуждаются также риски, связанные с антенатальным лечением дексаметазоном, и вопросы, касающиеся генитальной хирургии.

Важным представляется участие в принятии решений родителей, пациенток, врачей, эндокринологов и групп поддержки для достижения оптимального лечения. Акцент делается на улучшении перехода от педиатрического к взрослому медицинскому наблюдению и повышении внимания к вопросам медицинской помощи при ВГКН. ❧

## Литература

1. Turcu A.F., Auchus R.J. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2015; 44 (2): 275–296.
2. Gidlöf S., Falhammar H., Thilén A., et al. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1 (1): 35–42.
3. Livadas S., Bothou C. Management of the female with Non-classical Congenital Adrenal Hyperplasia (NCCAH): a patient-oriented approach. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019; 10: 366.
4. Адамьян Л.В., Богданова Е.А., Сибирская Е.В. и др. Становление менструального цикла у девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников. Проблемы репродукции. 2013; 1: 35–38.
5. Rasmussen Å.K., Andersen M., Main K.M., et al. Epidemiology and diagnostic trends of congenital adrenal hyperplasia in Denmark: a retrospective, population-based study. *Lancet Reg. Health Eur.* 2023; 28: 100598.
6. Navarro-Zambrana A.N., Sheets L.R. Ethnic and national differences in congenital adrenal hyperplasia incidence: a systematic review and meta-analysis. *Horm. Res. Paediatr.* 2022; 96 (3): 249–258.

7. Claahsen-van der Grinten H.L., Speiser P.W., Ahmed S.F., et al. Congenital adrenal hyperplasia-current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocr. Rev.* 2022; 43 (1): 91–159.
8. Nordenström A., Lajic S., Falhammar H. Long-term outcomes of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2022; 37 (4): 587–598.
9. Van der Straaten S., Springer A., Zecic A., et al. The External Genitalia Score (EGS): a European multicenter validation study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105 (3): dgz142.
10. Völkl T.M., Öhl L., Rauh M., et al. Adrenarche and puberty in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm. Res. Paediatr.* 2011; 76 (6): 400–410.
11. Gomes L.G., Bacheга T.A.S.S., Mendonca B.B. Classic congenital adrenal hyperplasia and its impact on reproduction. *Fertil. Steril.* 2019; 111 (1): 7–12.
12. Falhammar H., Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine.* 2015; 50 (1): 32–50.
13. Witchel S.F. Non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Steroids.* 2013; 78 (8): 747–750.
14. Moran C., Azziz R., Carmina E., et al. 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183 (6): 1468–1474.
15. Gusmano C., Cannarella R., Crafa A., et al. Congenital adrenal hyperplasia, disorders of sex development, and infertility in patients with POR gene pathogenic variants: a systematic review of the literature. *J. Endocrinol. Invest.* 2023; 46 (1): 1–14.
16. Momodu I.I., Lee B., Singh G. Congenital adrenal hyperplasia. 2023. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
17. Merke D.P., Auchus R.J. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (13): 1248–1261.
18. Riedl S., Röhl F.W., Bonfig W., et al. Genotype/phenotype correlations in 538 congenital adrenal hyperplasia patients from Germany and Austria: discordances in milder genotypes and in screened versus prescreening patients. *Endocr. Connect.* 2019; 8 (2): 86–94.
19. Auchus R.J. The uncommon forms of congenital adrenal hyperplasia. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2022; 29 (3): 263–270.
20. Kaur J., Walia R., Jain V., et al. Clinical indicators to define etiology in patients with primary amenorrhea: lessons from a decade of experience. *J. Family Med. Prim. Care.* 2020; 9 (8): 3986–3990.
21. Reisch N. Pregnancy in congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2019; 48 (3): 619–641.
22. Kim J.H., Choi S., Lee Y.A., et al. Epidemiology and long-term adverse outcomes in Korean patients with congenital adrenal hyperplasia: a nationwide study. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2022; 37 (1): 138–147.
23. Hirschberg A.L., Gidlöf S., Falhammar H., et al. Reproductive and perinatal outcomes in women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106 (2): e957–e965.
24. Gong L.F., Gao X., Yang N., et al. A pilot study on newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Beijing. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2019; 32 (3): 253–258.

### Disruption of the Menstrual Cycle in Girls with Congenital Adrenal Hyperplasia

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RASci<sup>1,2</sup>, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.<sup>1,3,4</sup>, L.G. Pivazyan<sup>2</sup>, A.A. Zakaryan<sup>5</sup>, V.S. Ananyeva<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine

<sup>2</sup> Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

<sup>3</sup> Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>4</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>5</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

*Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of disorders affecting cortisol biosynthesis, transmitted in an autosomal recessive manner, with varying degrees of severity. The clinical phenotype is typically divided into classical (more severe) and non-classical forms. The prevalence of CAH varies across populations, with a global average frequency of classical forms estimated at 1 case per 14,199 newborns. Symptoms and complications may vary depending on the phenotype and cause of the disease. One manifestation of hyperplasia is the delayed onset of menstrual cycles and menstrual dysfunction, which can significantly impact the quality of life in the long term, as well as lead to reduced fertility and infertility. The aim of this literature review is to examine and analyze menstrual cycle disorders in girls with CAH, with a focus on identifying the causes, mechanisms, and potential treatment methods for this condition. An analysis of international and domestic publications from 2018 to 2023 was conducted using PubMed, Embase, Cochrane Library, and Google Scholar. Six articles, representing the most relevant research in the last five years, were included. It was found that 64% of girls with congenital adrenal hyperplasia have irregular menstrual cycles, with menarche occurring at an average age of 16. Reduced fertility is attributed to excess androgen and progesterone production. Management of such patients includes monitoring steroid levels and the risks of dexamethasone. Informed decision-making involving parents, patients, and healthcare providers is crucial for a successful transition from pediatric to adult care.*

**Keywords:** congenital adrenal hyperplasia, adrenogenital syndrome, girls, menstrual cycle