

Врожденная гиперплазия коры надпочечников: новые подходы к диагностике, ведению женщин вне и во время беременности

Л.А. МАРЧЕНКО,
д.м.н., профессор,

Л.М. ИЛЬИНА,
к.м.н.

Научный центр акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. В.И. Кулакова

В последние годы значительно возрос интерес к изучению воздействия андрогенов у женщин. Во многом это связано с ростом числа заболеваний, сопровождающихся гиперандрогенией (ГА), способствующей нарушению овуляции, привычному невынашиванию беременности или бесплодию. Таким образом, появились принципиально новые подходы к диагностике надпочечниковой ГА и решению вопроса о целесообразности использования кортикостероидных препаратов в различных клинических ситуациях.

Андрогены играют важную роль в жизнедеятельности женского организма. Термин «андроген» в целом применим к классу С19 стероидов, которые образуются в гонадах и надпочечниках у лиц обоего пола и включают тестостерон (Т), дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-С), андростендион (А) и 5 α -дигидротестостерон (ДГТ) (см. рисунок) (1).

У женщин репродуктивного возраста приблизительно равное ко-

личество Т (25%) и А (50%) образуется в яичниках и надпочечниках, а остальная часть – на периферии, в основном в жировой ткани. Что касается так называемых Δ -андрогенов (дельта-андрогенов), – ДГЭА и ДГЭА-С, то около 70-80% от их общего количества продуцируется в надпочечниках, затем основная часть на периферии путем конверсии превращается в А, Т, ДГТ и эстрогены. Секреция андрогенов яичниками и надпочечниками, в дополнение к локальным внутрижелезистым механизмам, стимулируется ЛГ и АКТГ. По сравнению с другими андрогенными стероидами Т и ДГТ обладают самой мощной биологической активностью. У молодых здоровых женщин ежедневная продукция Т в организме составляет примерно 300 μ г (примерно 5% от таковой у мужчин), при этом около 98% этого гормона находится в связанном с белками состоянии, в основном с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), и только 2% – в свободном состоянии.

Продукция андрогенов яичниками и надпочечниками варьирует в течение менструального цикла,

максимальный пик отмечается в середине цикла (2).

Известно, что первичными половыми гормонами, которые синтезируются в женском организме, являются андрогены, из которых в процессе ароматизации в гранулезных клетках яичников образуются эстрогены. Ароматазная активность, ответственная за превращение андрогенов в эстрогены, активизируется уже к 20-й неделе беременности, и с этого времени концентрация эстрогенов у плодов женского пола и далее в постнатальный период у девочек выше, чем у мальчиков. В возрасте 6-7 лет у девочек происходит увеличение секреции ДГЭА, ДГЭА-С и А в надпочечниках. Эта фаза полового развития называется адренархе, затем в течение пубертатного периода уровень этих гормонов продолжает нарастать. Полагают, что андрогены надпочечникового происхождения принимают участие в активации пубертатного роста и созревания скелета, играют определенную роль в развитии полового оволосения, участвуют в половой дифференцировке мозга, контролируют циклическую регуляцию секреции гонадолиберина и половое поведение. Максимальная концентрация адреналовых андрогенов достигается в 3-м 10-летию жизни женщины.

Биосинтез половых гормонов обеспечивается активностью 6 ферментных систем, 3 из которых являются общими для начальных этапов стероидогенеза в надпочечниках и в яичниках: 21-гидроксилаза, 11-гидроксилаза, 3 β -ол-дегидрогеназа,

Основной целью назначения заместительной терапии глюкокортикоидами (Метипред® таблетки 4 мг) у пациенток с классической формой ВГКН является восполнение недостатка кортизола и альдостерона, избегая передозировки, направленное на снижение уровня надпочечниковых андрогенов, уменьшение вирилизации, обеспечение нормального роста и репродуктивной функции.

18-17-гидроксилазы, 20-22-десмолазы (3).

После диссоциации андрогенов и белка-носителя свободные гормоны проникают в клетку и связываются со специфическим белком – андрогенным рецептором, производя геномный эффект. Биологическое воздействие андрогенов осуществляется практически на все ткани, при этом основными органами-мишенями являются все гормонально-зависимые структуры репродуктивной системы (4). Помимо внутригонадного действия (участие в выборе доминантного фолликула), в норме андрогены оказывают влияние на центральную регуляцию репродуктивной системы, подавляя пульсирующую секрецию гонадолиберина и гонадотропина (ГТ) по принципу обратной отрицательной связи. В противоположность этому ГА оказывает множественное негативное влияние, проявляющееся в подавлении роста, созревания фолликулов и образования желтого тела; угнетении пролиферации эндометрия и развитии в нем атрофических процессов; в спазме капиллярных сосудов миометрия, нарушении кровообращения с последующей гипоплазией матки; в задержке ороговения влагалищного эпителия; атрофии железистой ткани молочных желез и подавлении лактации.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИКА

Ключевую роль в регуляции гонадной дифференцировки, развитии надпочечников и в процессах стероидогенеза играет стероидный фактор 1 (SF-1). В постнатальный период SF-1 продолжает экспрессироваться в тестикулах и в яичниках, регулируя в них процессы стероидогенеза. Генез врожденной надпочечниковой недостаточности может быть связан с мутацией в этом гене.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) – наследственное нарушение, вызванное ферментативными дефектами (чаще 21-гидроксилазы, реже – 11β-гидроксилазы), характеризу-

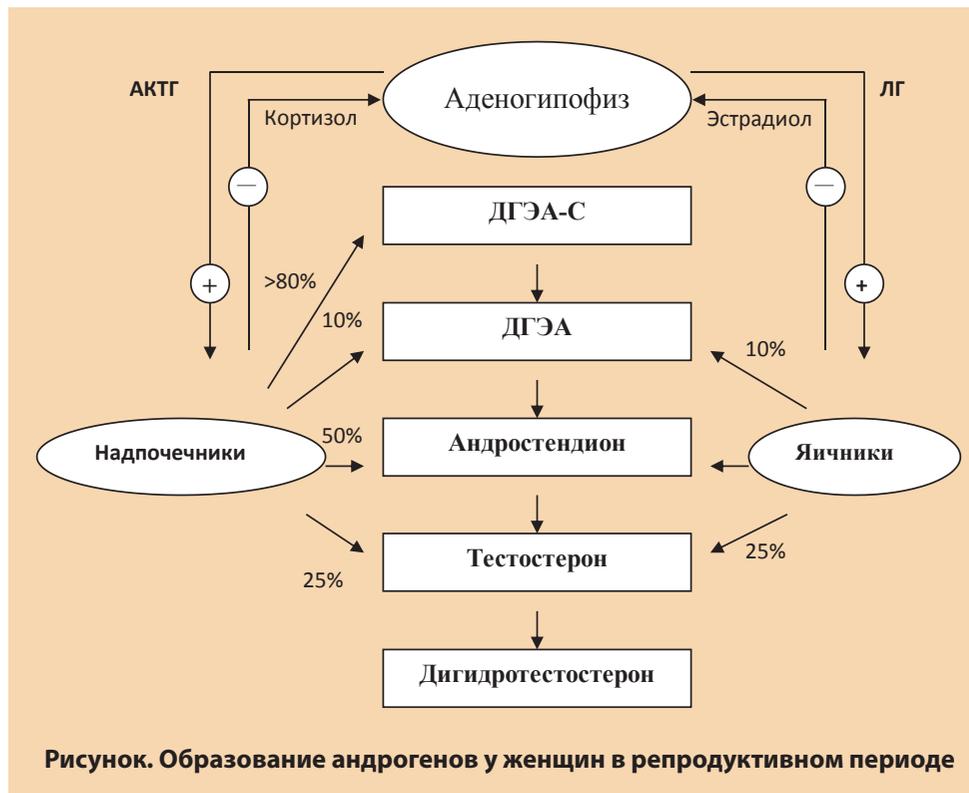


Рисунок. Образование андрогенов у женщин в репродуктивном периоде

ется снижением синтеза кортизола. За развитие недостаточности 21-гидроксилазы отвечает только один ген – CYP 21A2. Как следствие дефицита кортизола, повышается секреция АКТГ, накапливаются его предшественники, образующиеся непосредственно перед ферментативным «блоком», которые, в свою очередь, превращаются в ДГЭА и андростендион, а затем путем периферической конверсии – в тестостерон, что вызывает появление симптомов гиперандрогении.

В случае классической тяжелой формы ВГКН (полный «блок» – менее 1% активности 21-гидроксилазы) отмечается выраженная маскулинизация женских гениталий, и диагноз легко ставится при рождении девочки. Частота классической формы ВГКН в мире составляет 1 случай на 14 500 живорождений. В случае неклассической формы (НФ) ВГКН отмечается неполный «блок» – 20-50% ферментативной активности 21-гидроксилазы.

Симптомами НФ ВГКН являются: позднее менархе, гирсутизм и дру-

гие признаки ГА, появляющиеся обычно после окончания пубертатного периода или даже в возрасте 20-30 лет, например, нерегулярный менструальный цикл. В 60% случаев эта форма заболевания проявляется у взрослых женщин только с гирсутизмом, в 10% – сочетанием гирсутизма с нарушением менструального цикла и в 10% – только нарушением менструального цикла. Частота бесплодия без лечения достигает 50%. НФ ВГКН выявляется у 1-3% женщин с признаками ГА (5).

Недостаточность 21-гидроксилазы наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген CYP 21A2 расположен на расстоянии примерно 30000 пар нуклеотидов от функционально неактивного псевдогена CYP 21A2P, на коротком плече 6-й хромосомы (6 p 21.3), рядом с генами, кодирующими HLA (6). Благодаря высокой гомологии последовательностей генов CYP 21A2 и CYP 21A2P при рекомбинации возникают 2 типа мутаций: первый неравномерный кроссинговер во время мейоза, приводящий

Таблица. Молекулярно-генетические исследования, применяемые для диагностики недостаточности 21-гидроксилазы

Метод	Мутации	Частота выявления мутантных аллелей у больных
Выявление известных мутаций с помощью ПЦР-метода	A/C659G (мутация во 2-м интроне, приводящая к нарушению сплайсинга), делеции, включая полную делецию гена CYP 21A2 и делецию 8 нуклеотидных пар в 3-м экзоне, P30L, I172N, группа мутаций в шестом экзоне: V281L, F306 + t, Q318X, R356W, P453S *	≈ 80-90%

Примечание: * в разных лабораториях наборы исследуемых мутаций могут различаться

к делеции или удвоению гена CYP 21A2; замена (конверсия) между CYP 21A2 и CYP 21A2P с переносом инактивирующей мутации с CYP 21A2P на CYP 21A. Большинство больных с недостаточностью 21-гидроксилазы являются сложными гетерозиготными носителями. Распределение типичных мутаций при тяжелых классических формах ВГКН и при умеренных (неклассических) формах во взаимосвязи с уровнем ферментативной активности 21-гидроксилазы представлены в таблице.

В настоящее время доказано, что при тяжелых классических формах ВГКН при потере менее 1% ферментативной активности 21-гидроксилазы наиболее часто встречается мутация A/C659G; при потере 2-11% – мутация I172N; при умеренных (неклассических) формах ВГКН и потере ≈ 20-50% активности 21-гидроксилазы – мутации P30L, V281L, P453S.

У гомозиготных носителей мутации CYP 21A2 развивается сольтеряющая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников. На долю полной делеции гена CYP 21A2 и делеции 8 пар нуклеотидов в 3-м экзоне приходится еще 20% больных с сольтеряющей формой. Для выявления этих мутаций используется метод блоттинга по Саузерну (метод гибридизации ДНК на твердой подложке) (7).

Большинство родителей – гетерозиготы и «несут» один нормальный и один мутантный аллель. Приблизительно в 1% случаев мутации возникают *de novo*, в этом случае гетерозиготным носителем может быть только один из родителей.

Иногда у одного из родителей, который считал себя здоровым, диагностируют НФ ВГКН. Гетерозиготные носители мутации здоровы, у них только несколько повышен уровень 17-гидроксипрогестерона при проведении пробы с АКТГ.

Если оба родителя являются гетерозиготными носителями какого-либо варианта мутации в гене CYP 21A2, то в 25% у них рождается гомозиготный ребенок по дефекту этого гена, в 50% – гетерозиготный носитель и в 25% – здоровый ребенок.

Если у брата или сестры больного ребенка нет признаков заболевания, то в 2/3 случаев он является носителем. Если один из родителей болен, а второй является носителем, то с вероятностью 50% ребенок несет 2 мутантных аллеля и будет болен, а в 50% – будет только носителем.

Если у половой пары, являющейся носителями мутации гена CYP 21, рождается девочка с ВГКН, то вероятность рождения второго больного ребенка составляет 1:8. В случае если один из партнеров страдает классической формой ВГКН, а гене-

тический статус второго партнера в отношении CYP 21 не известен, то риск рождения девочки с врожденной формой АГС составляет 0,4% или 1:250. У матери с НФ ВГКН риск рождения девочки с классической формой ВГКН составляет 0,1% (1:1000) (8).

ДИАГНОСТИКА

Имеющиеся к настоящему времени молекулярно-генетические технологии в 95% случаев позволяют выявить наиболее часто встречающиеся мутации гена CYP 21A2, и эти исследования необходимо обязательно включать в обследование больных с ГА. Для пациенток со стертой НФ ВГКН характерен нормальный базальный уровень 17-гидроксипрогестерона, слабо выраженные признаки гирсутизма и относительно невысокое повышение уровня 17-гидроксипрогестерона на фоне пробы с аналогами АКТГ. При уровне 17-гидроксипрогестерона, умеренном в утренние часы и равном 8 нг/мл, диагноз НФ ВГКН не вызывает сомнений.

Уже в течение нескольких десятков лет при высоком риске рождения ребенка с недостаточностью 21-гидроксилазы проводят пренатальную диагностику, а с 1984 г. и лечение этого заболевания. Если у плода подозревают неклассическую форму заболевания, то пренатальное лечение не показано. На смену определению уровня 17-гидроксипрогестерона в околоплодных водах и типированию HLA с последующим анализом сцепления пришло молекулярно-генетическое исследование гена CYP 21A2. Разработан механизм пренатальной диагностики и лечения классической формы ВГКН. Цель пренатального лечения – уменьшить вирилизацию у плодов женского пола и тем

Метипред® таблетки используются в дозе 5-10 мг в 2 приема. Эффективность лечения контролируют по уровню 17-гидроксипрогестерона, андростендиона и тестостерона в ранние утренние часы, один раз в 3-6 месяцев. Терапия пациенток с классической формой ВГКН заключается в постоянном назначении кортикостероидов для купирования признаков гиперандрогении и восстановления регулярного менструального цикла.





Метипред

МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН

проверенный временем
высокоэффективный и
наиболее безопасный
глюкокортикоид для орального
и парентерального применения

**Форма выпуска таблетки 4 мг № 30 во флаконе
лиофилизированный порошок для инъекций**

250 мг + растворитель 4 мл

Фармакологическое действие

Синтетический глюкокортикоидный препарат. Оказывает противовоспалительное, иммунодепрессивное и противоаллергическое действие; воздействует на углеводный, белковый, липидный обмен.

Фармакокинетика

Всасывание: при приеме внутрь метилпреднизолон хорошо абсорбируется из ЖКТ.

Выведение: выводится в виде метаболитов, в основном с мочой. Т 1/2 составляет около 2 ч.

Показания

- коллагенозы (в т.ч. системная красная волчанка, ревматоидный артрит, серонегативный спондилоартрит, болезнь Шегрена, дерматополимиозит);
- аллергические реакции, анафилактический шок;
- бронхиальная астма тяжелого течения;
- язвенный колит;
- гломерулонефрит;
- вирусный гепатит;
- экзема и нейродермит, требующие лечения глюкокортикоидами;
- лейкопения, лимфома, миелома, рак легкого (в комбинации с цитостатиками);
- купирование тошноты и рвоты, возникающих на фоне цитостатической терапии.

Режим дозирования

Устанавливают индивидуально в соответствии со степенью тяжести заболевания.

Внутрь взрослым назначают в поддерживающей дозе 4-12 мг/сут. Начальная доза часто бывает значительно выше (16-96 мг/сут). При необходимости длительного лечения поддерживающую терапию проводят препаратом в минимальной эффективной дозе. Препарат рекомендуют принимать утром через день. В/м или в/в в назначают препарат в дозе 100-500 мг. При шоке и при реакции отторжения трансплантата дозы можно увеличивать до 30 мг/кг в течение короткого периода. При в/в вливаниях препарата в высоких дозах длительность вливания должна составлять не менее 35-40 мин. Для детей дозу Метипреда следует уменьшать, но при этом она должна составлять не менее 25 мг/сут.

Побочное действие

Со стороны эндокринной, пищеварительной, сердечно-сосудистой систем, ЦНС, иммунного статуса, обмена веществ (более подробно см. инструкцию по применению препарата).

Противопоказания

- туберкулез;
- острые и хронические бактериальные и вирусные инфекции (без должной химиотерапевтической защиты).

Условия отпуска из аптек

Препарат отпускается по рецепту.

Производитель: Орион Корпорейшн, Финляндия



самым избежать или уменьшить необходимость проведения феминизирующей пластики наружных половых органов (9).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НФ ВГКН С СПКЯ

НФ ВГКН часто характеризуется нарушением менструального цикла и ановуляцией, механизм которой сходен с таковым при СПКЯ. Повышенный уровень андрогенов способствует снижению ГСПС и, таким образом, некоторому повышению уровня биологически активных эстрогенов. Повышение эстрогенов стимулирует тоническое образование ЛГ, выработку андрогенов яичниками и локально подавляет рост фолликулов и овуляцию. Поэтому клиническая картина у женщин с НФ ВГКН может напоминать таковую при СПКЯ и включает постпубертатное появление гирсутизма, олигоменорею или аменорею и др. Но в отличие от СПКЯ у женщин с НФ ВГКН в анамнезе отмечается препубертатное акцелератное повышение роста (между 6 и 8 годами) с последующим замедлением роста, и в конечном счете рост оказывается невысоким. Такая характеристика динамики роста, семейный анамнез постпубертатного проявления гирсутизма, выявление умеренных признаков вирилизации являются индикаторами надпочечниковой ГА.

Дифференциальный диагноз между НФ ВГКН и СПКЯ включает измерение базального уровня (в утренние часы) 17-гидроксипрогестерона в сыворотке. Как уже отме-

чалось, если его показатели выше 8 нг/мл, можно ставить диагноз НФ ВГКН. Если его уровень выше нормы (от 2,5 до 3,3 нг/мл), но ниже 8 нг/мл, необходимо провести тест с АКТГ. Для этого измеряется базальный уровень 17-гидроксипрогестерона и вводится 0,25 мг синтетического аналога АКТГ в единой дозе. Через 1 час еще раз определяют уровень 17-гидроксипрогестерона, если он выше 10 нг/мл – устанавливается диагноз НФ ВГКН. Однако наиболее объективным тестом является обнаружение мутации в гене CYP 21A2 (7).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ВГКН глюкокортикостероидами впервые было предложено Wikins в начале 50-х годов прошлого века. Наряду с заместительным гормональным эффектом глюкокортикостероиды – мощные противовоспалительные средства, широко используемые при острых и хронических ВЗОМТ. Обладая иммуносупрессивным действием, глюкокортикостероиды нашли широкое применение при привычном невынашивании беременности. Молекулярные механизмы действия глюкокортикостероидов реализуются путем регуляции супрессии ряда генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, а также в негеномных эффектах, которые возникают при использовании высоких доз препаратов. В низких концентрациях (> 10-12 ммоль/л) глюкокортикостероиды реализуют свое действие только за счет так называемых геномных эффектов, для развития

которых требуется 30 мин. и более. Глюкокортикостероиды подавляют синтез и секрецию АКТГ гипофизом и вторично – глюкокортикостероидов надпочечниками. Оказывают противовоспалительное, противоаллергическое, десенсибилизирующее, противошоковое, иммунодепрессивное действие. Основной целью назначения заместительной терапии глюкокортикоидами (Метипред® таблетки 4 мг) у пациенток с классической формой ВГКН является восполнение недостатка кортизола и альдостерона, избегая передозировки, направленное на снижение уровня надпочечниковых андрогенов, уменьшение вирилизации, обеспечение нормального роста и репродуктивной функции. Метипред® таблетки используются в дозе 5-10 мг в 2 приема. Эффективность лечения контролируют по уровню 17-гидроксипрогестерона, андростендиона и тестостерона в ранние утренние часы, один раз в 3-6 месяцев. Терапия пациенток с классической формой ВГКН заключается в постоянном назначении кортикостероидов для купирования признаков гиперандрогении и восстановления регулярного менструального цикла. Однако большие с неклассической формой недостаточности 21-гидроксилазы не всегда нуждаются в медикаментозном лечении или им требуются меньшие дозы (Метипред® по 4 мг в 2 приема). Показанием для начала терапии является ускорение костного возраста, гирсутизм, нарушение менструального цикла, увеличение яичников и др. (10).

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

В случае наступления беременности у женщин с ГА любого генеза существенно увеличивается риск нарушения имплантации плодного яйца, нарушения кровообращения в матке, склерозирования сосудов миометрия и хориона, разрыва сосудов, образования ретрохориальных гематом, отслойки хориона, развития истмико-цервикальной недостаточности, кроме того,

Во время беременности для профилактики дистресс-синдрома из числа глюкокортикостероидных препаратов наиболее предпочтителен Метипред®. Этот препарат, быстро проходя через плаценту в биологически активных формах, обладает слабой иммуносупрессивной активностью, лишен минералокортикоидной активности и обладает более продолжительным периодом действия, чем кортизол. Биодоступность несинтетических глюкокортикостероидов плоду вторично снижается вследствие метаболизма в плаценте.

создаются предпосылки для внутриутробной вирилизации плода женского пола. С другой стороны, гестационный период может явиться провоцирующим стрессорным фактором, способствующим проявлению скрытой неполноценности ферментных систем стероидогенеза, в результате чего может развиваться НФ ВГКН. В связи с этим нередко возникает необходимость обследования беременных женщин на наличии ГА с целью последующей коррекции имеющихся гормональных и метаболических нарушений и профилактики нарушений со стороны плода.

Следует учитывать, что выбор лабораторных маркеров ГА у беременных должен проводиться с учетом особенностей гормональной секреции в период гестации. В организме беременной метаболизм ДГЭА-С имеет ряд особенностей в связи с наличием фетоплацентарного комплекса, синтезирующего эстрогены. Помимо материнских андрогенов, фетальная зона коры надпочечников плода секретует ДГЭА-С в количестве, на порядок превышающем его секрецию во взрослом организме, использующийся плацентой для образования эстриола.

Отсутствие корреляционной связи между повышением уровней ДГЭА-С и 17-гидроксипрогестерона не позволяет использовать уровень ДГЭА-С в качестве единственного диагностического критерия ВГКН у беременных, так как он превышает лабораторные показатели для беременных во всех триместрах беременности. При скрининговом обследовании беременных женщин отмечается повышение уровня ДГЭА-С относительно лабораторной нормы, установленной

для беременных женщин: уровень ДГЭА обратно коррелирует со сроком гестации, составляя в среднем в I триместре 4,3 мкг/мл, во II – 3,2 мкг/мл, а к III триместру отмечается его снижение примерно в 2 раза от исходного уровня до 2,5 при средней норме 1,3 мкг/мл. Содержание общего Т в сыворотке крови беременных женщин в несколько раз превышает его показатели вне периода гестации: в I триместре – 3,7 нмоль/л, во II – 4,6 нмоль/л и в III – 6,35 нмоль/л.

Во время беременности глюкокортикостероиды показаны при вирилизующей и сольтеряющей классической форме ВГКН и для профилактики вирилизации у плодов от гетерозиготных матерей с неклассической формой дисфункции.

В случае подтверждения НФ ВГКН при проведении генотипирования и выявления мутации в гене CYP 21 и женском поле плода средняя доза препарата Метипред® составляет 1 мг в сутки до конца беременности. При подтверждении мужского пола плода с помощью УЗИ или биопсии ворсин хориона в 9-11 недель или с помощью амниоцентеза в 15-18 недель прием Метипреда должен быть немедленно прекращен с целью минимизации потенциальных рисков со стороны матери и плода. Подобная тактика ведения беременности, по данным литературы, оправдана в 7 из 8 случаев у беременных с подозрением на НФ ВГКН. В настоящее время рассматриваются возможные риски неоправданного назначения кортикостероидов как по отношению к плоду, так и к матери. Риски по отношению к плоду: ряд врожденных уродств – гипертрофия межсердечной перегородки, гидроцефалия, синдром задержки развития плода, необъ-

яснимая гибель плода (до 2%). В последствии у этих детей наблюдается задержка умственного развития, низкорослость, выраженная лабильность АД. Со стороны матери: развитие синдрома Иценко-Кушинга, гипертензия, гипогликемия, появление отекающего синдрома и признаков ятрогенной ГА. Частота развития этих осложнений может достигать 10%.

Массовые обследования новорожденных на недостаточность 21-гидроксилазы позволяют выявить больных с классическими формами заболевания, угрожаемых по развитию синдрома потери соли, и уточнить диагноз у девочек с неправильным строением наружных гениталий. Это обследование в большинстве случаев позволяет выявить НФ ВГКН. В ряде штатов США проводятся обязательные массовые обследования новорожденных на недостаточность 21-гидроксилазы путем определения уровня 17-гидроксипрогестерона. К сожалению, в первые сутки жизни возможны ложноположительные результаты, особенно у маловесных и недоношенных детей, что необходимо учитывать.

Во время беременности для профилактики дистресс-синдрома из числа глюкокортикостероидных препаратов наиболее предпочтителен Метипред®. Этот препарат, быстро проходя через плаценту в биологически активных формах, обладает слабой иммуносупрессивной активностью, лишен минералокортикоидной активности и обладает более продолжительным периодом действия, чем кортизол. Биодоступность несинтетических глюкокортикостероидов плоду вторично снижается вследствие метаболизма в плаценте. 

Литература

- Burger H.G. Androgen production in women // *Fertil Steril*. 2002. Vol. 77: 3-5.
- Forges T., Monnier-Barnarino P., Faure G.C. et al. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology // *Hum Reprod Update*. 2004. Vol. 10: 163-75.
- Liu C.H., Laughlin G.A., Fischer U.G. et al. Marked attenuation of ultradian and circadian rhythms of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women: evidence for a reduced 17, 20 desmolase enzymatic activity // *J Clin Endocrinol Metab*. 1990. Vol. 71: 900-906.
- Tulandi N. Androgens and reproductive aging. 2006.
- Lobo R., Hyperandrogenism Physiology, Etiology, differential diagnosis, management in book // *Comprehensive Gynecology Fifth edition*, Copyright. 2007; 979-1001.
- Speiser P.W., New M.I., White P.C. Molecular genetic analysis of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency with HLA B14, DR1 // *N Engl J Med*. 1988; 319: 19.
- Speiser P.W. Molecular diagnosis of CYP 21 mutations in congenital adrenal hyperplasia: Implications for genetic counseling // *Review*. *Am J Pharmacogenomics*. 2001; 1: 101.
- Lobo R.A., Goebelsmann U. Adult manifestation of congenital adrenal hyperplasia due to incomplete 21-hydroxylase deficiency mimicking polycystic ovarian disease // *Am J Obstet Gynecol*. 1980; 138: 720.
- Mornet E., Crete P., Kuttan F. et al: Distribution of deletions and seven point mutations on CYP 21-Genes in three clinical forms of steroid 21-hydroxylase deficiency // *Am J Hum Genet*. 1991; 48: 79.
- Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Гинекология: национальное руководство // М.: Геотар-Медиа. 2007.