

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.67-75>

УДК: 13058.616.453

Результаты лечения пациенток с впервые выявленными неклассическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников

Г.Т. Рапихова^{1,2}, А.В. Янковская²

¹НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан;

²ТОО «Клинико-диагностический реабилитационный центр «SANAD»», Караганда, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – это аутосомно-рецессивное заболевание, приводящее к нарушению репродуктивной функции, которое встречается достаточно часто. Неклассическая форма ВДКН (нфВДКН) представляет собой "мягкий" вариант течения болезни, который имеет гетерогенную клиническую картину, что затрудняет диагностику и дальнейшее ведение пациенток, что обуславливает актуальность данной проблемы. Проблема диагностики нефВДКН имеет несколько граней. Прежде всего, это скрытая клиническая картина и латентное течение симптомов, которая коррелирует со степенью дефицита фермента. Другая грань – это недостаточная информированность докторов о данной патологии и недооценка значения данной патологии в системе репродуктивных функций.

Цель исследования – проанализировать основные причины первичного обращения женщин с впервые выявленной нефВДКН, клиническую эффективность патогенетического подхода в комплексной терапии нефВДКН, а также возможную корреляцию уровня 17-ОН-прогестерона с клиническими симптомами.

Материалы и методы: Под наблюдением находилось 137 женщин, из которых 97 женщин с впервые выявленным диагнозом нефВДКН и группа контроля в количестве 40 пациенток, обследованных и пролеченных в КДРЦ «Sanad» (Караганда, Казахстан) с 2020 по 2022 гг. Все женщины получали лечение надпочечниковой гиперандрогении преднизолоном в дозах от 1,25 до 5 мг в сутки. Статистическую обработку данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых совокупностей, статистическую взаимосвязь определяли с помощью критерия корреляции Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты: В исследовании выраженность клинических проявлений зависела от уровня 17-ОН-прогестерона. Основными причинами обращаемости были: нарушение менструального цикла (МЦ), акне, прибавка массы тела, предменструальный синдром (ПМС). После терапии преднизолоном наблюдались улучшения со стороны кожи, нервной системы и антропометрических данных в 100% случаев; у 21 % пациенток наступила желанная беременность.

Заключение: Основными причинами обращения явились неспецифические для нефВДКН клинические проявления, такие как акне, нарушение МЦ, ПМС и бесплодие. У пациенток репродуктивного возраста с нарушением фертильности следует определять 17-ОН-прогестерон как маркер нефВДКН. Раннее направление к врачу-эндокринологу позволит выявить данное отклонение и добиться положительных результатов, в частности с помощью заместительной глюкокортикостероидной терапии.

Ключевые слова: неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (нфВДКН), бесплодие, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гиперандрогения.

Для цитирования: Рапихова Г., Янковская, А. Результаты лечения пациенток с впервые выявленными неклассическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников // Репрод. Мед. — 2023. — №4(57). — С. 78-87.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.67-75>

Treatment outcomes in patients with nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCAH)

G. T. Rapikhova^{1,2}, A. V. Yankovskaya¹

¹«Medical University of Karaganda» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;

²«Clinical Diagnostic Rehabilitation Center «SANAD» LLP, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive that quite often leads to impaired reproductive function. Nonclassic form of CAH (NCAH) is a «mild» variant of the disease with a heterogeneous clinical picture. Difficulties in diagnosis and further management of such patients determine the relevance of this problem. The problem of diagnosing nfCACD has several aspects. First, a hidden clinical picture and latent course of symptoms correlate with the degree of enzyme deficiency. Another aspect is the lack of awareness of doctors about this pathology and the underestimation of its importance for reproductive functions.

The study aimed to analyze the main reasons for the primary treatment of women with newly diagnosed nfCACD, evaluate the clinical effectiveness of the pathogenetic treatment approach in complex therapy in women with nfCACD, and reveal a possible correlation between 17-OH-progesterone levels and clinical symptoms.

Materials and methods: The study involved 137 women examined and treated at the Sanad Medical Center (Karaganda, Kazakhstan) from 2020 to 2022. Of them, 97 were first diagnosed with NCAH, and 40 made a control group. All women received prednisone 1.25 to 5 mg per for adrenal hyperandrogenism. Statistical data processing was done using the Student's t-test for independent populations; the statistical relationship was determined using the Pearson correlation criterion. The critical level of significance when testing statistical hypotheses was taken equal to 0.05.

Results: In the study, the severity of clinical manifestations depended on the 17-OH-progesterone level. Major complaints included menstrual cycle disorders, acne, weight gain, and premenstrual syndrome.

The prednisone therapy improved the skin and nervous system conditions and anthropometric data in 100% of cases; 21% of patients had a desired pregnancy.

Conclusion: Most clinical manifestations, such as acne, menstrual cycle disorders, premenstrual syndrome, and infertility, were non-specific for NCAH. Patients of reproductive age with impaired fertility shall be tested for 17-OH-progesterone as a NCAH marker. Early referral to an endocrinologist will help identify this abnormality and achieve positive results, e.g., using glucocorticosteroid replacement therapy.

Keywords: *nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCAH), infertility, polycystic ovary syndrome (PCOS), hyperandrogenemia*

How to cite: Rapikhova G, Yankovskaya A. Treatment outcomes in patients with non-classic congenital adrenal hyperplasia (NCAH).

Reprod. Med. 2023;(4):78-87.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.67-75>

Алғаш рет анықталған бүйрек үсті безінің қыртысының туа біткен дисфункциясының классикалық емес формалары бар науқастарды емдеу нәтижелері

Г.Т. Рапихова^{1,2}, А.В. Янковская²

¹«Қарағанды қаласының медициналық университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;

²«SANAD» клиникалық-диагностикалық емдеу орталығы» ЖШС, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: бүйрек үсті безінің қыртысының туа біткен дисфункциясы (БҮБҚТБД) - бұл жиі кездесетін репродуктивті функциясының бұзылысына әкелетін аутосомды-рецессивті ауру. БҮБҚТБД классикалық емес формасы-бұл аурудың ағымының "жеңіл" нұсқасы, ол гетерогенді клиникалық көрініске ие, бұл пациенттерді диагностикалауды және одан әрі басқаруды қиындатады, бұл осы мәселенің өзектілігін анықтайды. БҮБҚТБД диагностикасы проблемасының бірнеше аспектілері бар. Ең алдымен, бұл жасырын клиникалық көрініс және ферментативті жеткіліксіздік дәрежесімен байланысты белгілердің жасырын ағымы. Тағы бір аспект-дәрігерлердің бұл патология туралы жеткілікті хабардар болмауы және репродуктивті жүйеде берілген патологияның маңыздылығын бағаламау.

Зерттеудің мақсаты – алғаш рет анықталған БҮБҚТБД классикалық емес формасы бар әйелдерді бастапқы емдеудің негізгі себептерін, БҮБҚТБД классикалық емес формасы бар әйелдерде кешенді емдеудегі патогенетикалық тәсілдің клиникалық тиімділігін, сондай-ақ 17-ОН- деңгейінің ықтимал корреляциясын талдау болып табылады. клиникалық белгілері бар прогестерон.

Материалдар мен әдістері: 137 әйел бақыланды, оның ішінде БҮБҚТД классикалық емес формасы диагнозы алғаш рет анықталған 97 әйел және 2020 жылдан 2022 жылға дейін "Sanad" орталығында (Қарағанды, Қазақстан) қаралған және емделген 40 науқастан тұратын бақылау тобы. Барлық әйелдер тәулігіне 1,25-5 мг дозада преднизолонмен бүйрек үсті безінің гиперандрогенизмі бойынша ем алды. Мәліметтерді статистикалық өңдеу тәуелсіз популяциялар үшін Стьюденттің t-критерийі көмегімен жүзеге асырылды, статистикалық байланыстар Пирсонның корреляция критерийі арқылы анықталды. Статистикалық болжамдарды тексеру кезінде маңыздылықтың сыни деңгейі 0,05-ке тең қабылданды.

Нәтижелері: Зерттеуде клиникалық көріністердің ауырлығы 17-ОН-прогестерон деңгейіне байланысты болды. Қаралудың негізгі себептері: етеккір циклінің (ЕЦ) бұзылуы, безеу, салмақ қосу, етеккір алдындағы синдром (ЕАС).

Преднизолонмен терапиядан кейін 100% жағдайда терінің, жүйке жүйесінің және антропометриялық деректердің жақсаруы байқалды; Пациенттердің 21% қалаған жүктілікке қол жеткізді.

Қорытынды: Қаралудың негізгі себептері безеу, қан айналымының бұзылуы, етеккір алдындағы синдром және бедеулік сияқты БҮБҚТБД классикалық емес формасы үшін спецификалық емес клиникалық көріністер болды. Репродуктивті жастағы, құнарлылығы бұзылған емделушілерде 17-ОН-прогестерон зәр шығару жолдарының инфекциясының маркері ретінде анықталуы керек. Эндокринологқа ертерек жүгіну бұл ауытқуды анықтауға және оң нәтижелерге қол жеткізуге көмектеседі, атап айтқанда, глюкокортикоидты алмастыру терапиясының көмегімен.

Түйінді сөздер: *бүйрек үсті безінің қыртысының туа біткен дисфункциясының классикалық емес түрі (кеБҮБҚТБД), бедеулік, поликистозды аналық без синдромы (ПАБС), гиперандрогенемия*

Введение: Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) представляет собой наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования [1]. Существует множество патологий эндокринной системы, которые имеют прямую или косвенную связь с бесплодием и изменениями работы репродуктивной функции пациентов. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (нфВДКН) редко встречается на практике. В контексте наследственных эндокринных заболеваний занимает особое место, нефВДКН напрямую оказывает негативное влияние на работу репродуктивной системы, нарушая ее функционирование [2, 3]. При этой форме ВДКН отмечается частичная недостаточность 21-гидроксилазы, которая может протекать как отсроченная (постпубертатная) или асимптомная (скрытая) форма течения заболевания. При неклассической форме не наблюдается дефицит альдостерона, отсутствуют анатомические изменения при рождении, а также лабораторные биохимические изменения менее выражены, по сравнению с классическим врожденным дефицитом фермента 21-гидроксилазы.

Длительно существующее нарушение баланса стероидных гормонов надпочечникового геноза является основополагающим звеном патогенеза нефВДКН. Такое нарушение, при длительном его течении, оказывает влияние на регуляцию высших звеньев репродуктивной системы, что ведет за собой определенные последствия. А именно, влечет за собой развитие ряда нарушений, которые являются причиной бесплодия и невынашивания беременности [2]. Изначально были предположения о том, что гиперандрогения приводит к избытку эстрогена через периферическую ароматизацию, но в последующем проведено множество исследований изучающих прямое влияние повышенных андрогенов на генератор импульсов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) [4].

Гиперандрогения в течение длительного времени подвывает в яичниках образования фолликулов. Подавленный фолликулогенез является одной из причин развития синдрома вторичных поликистозных яичников (СПКЯ) [5]. Адреногенитальный синдром постепенно способствует прогрессированию патологических изменений в различных звеньях репродуктивной системы. СПКЯ на фоне ВДКН имеет особенные отличия, которые заключаются в поражении сначала только одного яичника на фоне повышенного уровня андрогенов, уже позже происходит изменение структуры второго яичника [3].

Гиперпролактинемия способствует увеличению количества опиоидных нейропептидов – ингибиторных модуляторов, таких как эндорфинов и энкефалинов. Последние принимают участие в нарушении репродуктивной системы, снижая образование гонадолиберина в гипоталамусе и нарушая чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к эстрогенам [6].

Повышенный уровень 17-ОН-прогестерона действует на дофаминовую систему, снижая действие дофамина. Под воздействием стероидных гормонов надпочечников происходит ускоренный процесс обратного захвата дофамина, вследствие чего, повышенный уровень 17-ОН-прогестерона оказывает прямое влияние на увеличение образования пролактина при нефВДКН. Повышенный уровень пролактина, как гормон-антагонист, оказывает тормозное влияние на лютеинизирующий и фолликулостимулирующие гормоны, что может быть причиной развития недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла (МЦ). Данный процесс приводит к нарушению формирования желтого тела, снижением выработки прогестерона и уменьшением толщины эндометрия матки до <10 мм к концу второй фазы МЦ (при норме < 17 мм) [2].

Таким образом, сниженный уровень гонадолиберина имеет отрицательное влияние на продукцию ЛГ и ФСГ в

гипофизе. Пролактин, особенно при повышенном его значении, связывается с рецепторами гонадолиберина, которые находятся в яичниках.

Последнее приводит к снижению образования стероидных гормонов в яичниках, следовательно, к снижению уровня эстрогенов. Недостаток эстрогенов приводит к нарушению созревания фолликулов, а также к снижению образования желтого тела, что является причиной сниженного образования прогестерона. При длительно текущем процессе снижается чувствительность рецепторов яичников к ФСГ и ЛГ, последнее приводит к появлению ановуляторных циклов [7].

Анализ причин обращаемости, а также корреляции уровня 17-ОН-прогестерона и клинической картины позволит раньше заподозрить и диагностировать у пациентки нефВДКН. Отсутствие четких клинических рекомендаций затрудняет диагностический поиск и определение тактики лечения, поэтому вопрос выбора терапии и оценка ее эффективности на сегодняшний день представляет особую актуальность.

Цель исследования – проанализировать основные причины первичного обращения женщин с впервые выявленной нефВДКН, клиническую эффективность патогенетического подхода в комплексной терапии нефВДКН, а также возможную корреляцию уровня 17-ОН-прогестерона с клиническими симптомами.

Материалы и методы: Обследование проводилось на базе КДРЦ «Sanad» (Караганда, Казахстан) среди женщин, которые были обследованы и получили лечение в период с 2020 по 2022 гг. Обследовано 137 женщин, у 97 из них выявлены изменения в лабораторных показателях, такие как повышение 17-ОН-прогестерона, повышение уровня пролактина, инсулина. ТТГ, низко-нормальные уровни ЛГ и эстрадиола в фолликулярную фазу МЦ, а также высоконормальное содержание ДГЭА-сульфата в крови. Клиническая картина характеризовалась удлинением МЦ, периодическими головными болями, акне, повышением массы тела, бесплодием. По данным гинекологического осмотра отмечалось увеличение клитора, асимметрия больших половых губ, синюшность малых половых губ. Все вышеперечисленное характерно для нефВДКН. Остальные 40 пациенток были практически здоровыми и взяты в группу контроля.

Основную группу (n=97) составили женщины с впервые выявленным диагнозом нефВДКН в возрасте от 18 до 36 лет, медиана возраста – 26,2 года (18,2-36,4). Группу контроля составили здоровые женщины репродуктивного возраста (n=40), что было сопоставимо с исследуемой группой. Медиана возраста пациенток контрольной группы – 25,3 года (18,5-36,6). Главным критерием включения было отсутствие приема ГК терапии в связи с любым заболеванием.

Нормальная длительность МЦ – от 21 до 32 дней. Удлинением МЦ считалась его длительность более 32-х дней [8].

Для постановки диагноза нефВДКН оценивали базальный уровень 17-ОН-прогестерона, а также жалобы, анамнез жизни, заболевания, осмотр гинеколога, клиническое обследование и результаты лабораторных исследований ДГЭ-сульфат, ЛГ, ФСГ [9]. В наблюдаемой группе в результате обследований были выявлены отклонения в репродуктивном здоровье женщин на разных уровнях повышенной концентрации андрогенов. У всех участниц был отмечен ановуляторный МЦ. Отсутствие овуляции подтверждалось с помощью диагностических тест-полосок с целью качественного определения ЛГ в моче ежедневно на протяжении всего цикла [10]. Критерием диагноза СПКЯ являлось наличие в яичнике 12 и более фолликулов диаметром до 10 мм [11].

В результате анализа амбулаторных карт пациентки были разделены следующим образом: группа 1 – без нарушения МЦ, но с бесплодием (n=19), группа 2 – с нарушением МЦ и бесплодием (n=31), группа 3 – с нарушением МЦ, бесплодием и ожирением (n=47).

У пациенток европейского происхождения диагностировали повышенный ИМТ при показателях от 25 до 29,9 кг/м² и ожирение – при ИМТ >30 кг/м², у пациенток азиатского происхождения – повышенный ИМТ от 23 до 24,9 кг/м² и ожирением при ИМТ >25 кг/м².

Исследование углеводного обмена проводили путем оценки глюкозы венозной плазмы крови натощак, уровня инсулина в крови натощак, индекса НОМА-IR (индекс инсулинорезистентности) и орального глюкозотолерантного теста с 75 г водорастворимой глюкозы [11]. Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле: (инсулин 00×глюкоза 00) / 22,5, где показатель > 2,7 указывал на инсулинорезистентность. Нарушением толерантности к глюкозе считались результаты глюкоза крови натощак до 6,1 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкоза крови от 7,8 до 11.0 ммоль/л.

Антропометрические исследования включали измерение роста и веса (весы ВМЭН-200-50/100-Д1-А – «Норма-4» с механическим ростомером РП) и расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле m/h², где m — масса тела в килограммах, h — рост в метрах.

Данные гинекологического осмотра фиксировали по заключениям акушеров-гинекологов, также проводили сбор гинекологического анамнеза у участниц исследования.

Гормональные исследования включали определение уровня 17-ОПГ, ДГЭА-сульфата, тропных гормонов гипофиза: ЛГ, ФСГ, пролактин, ТТГ. Исследование макропролактина проводили для выявления феномена макропролактинемии, такие пациентки не включались в статистическую группу. Критерием гиперпролактинемии было повышение уровня пролактина выше 20 нг/мл.

Визуализацию структур головного мозга (гипофиза) проводили с помощью МРТ исследования с контрастированием (Дотагита - 15 мл) на высокопольном МР-томографе закрытого типа мощностью 1.5 Тесла.

Эхографию органов малого таза проводили на аппарате экспертного класса компании General Electric с использованием трансабдоминальных и эндовагинальных конвексных датчиков. Большим с лабораторным изменением уровня ТТГ проводилось УЗИ щитовидной железы.

Все женщины получали лечение надпочечниковой гиперандрогении преднизолоном в разных дозах от 1,25 до 5 мг в сутки, однократно после ужина. Доза заместительной терапии была подобрана по выраженности клинической картины и уровня 17-ОН-прогестерона. В группе № 1, с наивысшими результатами 17-ОН-прогестерона, составляющими 4,59 ± 0,17 нг/мл, где n= 62 (64,6%) женщины принимали 5 мг в день; в группе № 2 с уровнем 1,71 ± 0,03 нг/мл, где n=25 (26%) – 2,5 мг в день; в группе № 3 с уровнем 1,34 ± 0,02 нг/мл, где n=9 (9,3%) – 1,25 мг в день.

Статистическую обработку данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых совокупностей, статистическую взаимосвязь определяли с помощью критерия корреляции Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты: По результатам анализа причин обращаемости было выявлено, что на прием к эндокринологу в большинстве случаев (83 из 100, 83%) пациентки были направлены гинекологом после обследований по поводу нарушения цикла и бесплодия. При первичном осмотре чаще всего женщины жаловались на удлинение МЦ, на прибавку в весе, акне, периодические головные боли, предменструальный синдром (ПМС). Данные представлены на рисунке 1.

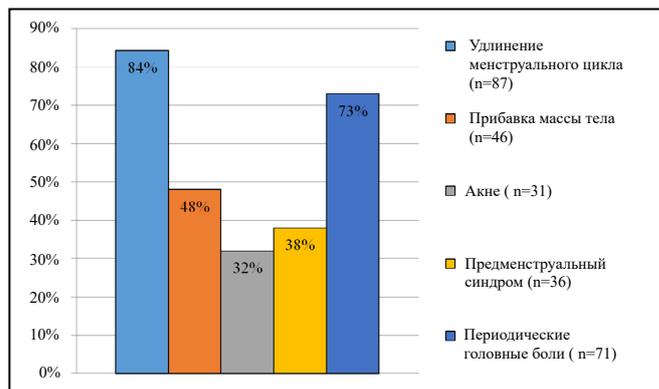


Рисунок 1 – Частота клинических симптомов при первичном обращении

Figure 1 – Frequency of clinical symptoms at initial visit

В группу наблюдения были взяты все женщины с повышенным 17-ОН прогестероном. У 52 из 97 наблюдаемых были на верхних границах и ДГЭА-сульфат в крови в раннюю первую фазу и незначительные еле заметные асимметрии половых губ, других отклонений лабораторных и клинических не было. Наряду с повышенным уровнем 17-ОН-прогестерона, у 25 пациенток были выявлены повышенные уровни ДГЭА-сульфата, пролактина, инсулина и ТТГ крови. Данные продемонстрированы на рисунке 2.

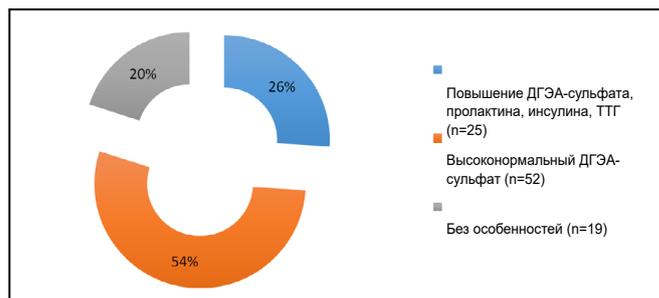


Рисунок 2 – Лабораторные показатели у обследованных женщин

Figure 2 – Laboratory parameters in examined women

У всех пациенток в раннюю фолликулярную фазу МЦ был повышен 17-ОН прогестерон, в зависимости от его уровня отмечалась характерная клиника и назначалась доза преднизолона.

Результаты обследования уровня 17-ОН-прогестерона продемонстрированы на рисунке 3. Вариация уровня 17-ОН-прогестерона составила от 1,24 до 6,1 нг/мл, при норме в фолликулярную фазу от 0,2-1,0 нг/мл. В зависимости от уровня 17-ОН-прогестерона пациентки разделены на 3 группы.

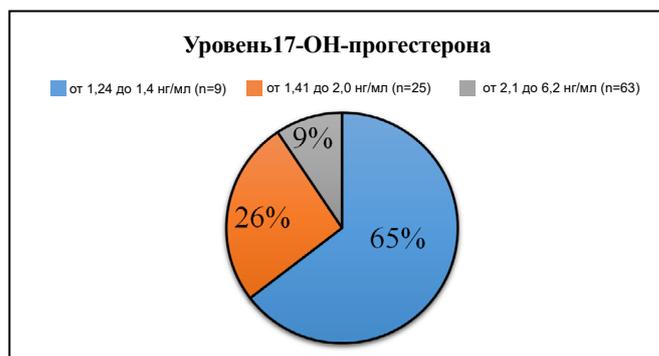


Рисунок 3 – Уровень 17-ОН-прогестерона у обследованных женщин

Figure 3 – Level of 17-OH-progesterone in examined women

Была отмечена корреляция между уровнем 17-ОН-прогестерона и клиническими, лабораторными отклонениями. Наблюдается статистически значимая положительная корреляция между 17-ОН-прогестероном и уровнем пролактина, инсулина и отрицательная корреляция между 17-ОН-прогестероном и уровнем ЛГ, а также эстрадиола первой фазе МЦ. Данные представлены в таблице 2.

Стоит отметить, что, чем выше был результат 17-он прогестерона, тем больше сопутствующих отклонений было выявлено в лабораторных показателях, таких как гиперпролактинемия, гиперинсулинемия. Для наглядности, пациентки исследуемой группы поделены на подгруппы в зависимости от уровня 17-ОН-прогестерона. Подгруппа 1 (n=9) уровень 17-ОН-прогестерона 1,34±0,03 нг/мл, подгруппа 2 (n=25) - 1,71±0,035 нг/мл, подгруппа 3 (n=57) - 4,59±0,168 нг/мл, подгруппа 4 (n=6) уровень - 5,38±0,214 нг/мл (таблица 1). При этом значения эстрадиола и ЛГ в 1 фазе цикла были близки к нижней границе нормы (таблица 2).

Таблица 1 – Значения пролактина и инсулина в зависимости от уровня 17-ОН-прогестерона

Table 1 – Prolactin and insulin values depending on the 17-OH-progesterone level

Подгруппы исследуемых	Показатели		
	17-ОН-прогестерон, нг/мл	Пролактин, нг/мл	Инсулин, мкМЕ/мл
1	1,34±0,03	13,63±1,021	13,63±1,02
2	1,71±0,035	16,03±0,306	15,47±0,39
3	4,59±0,168	16,38±0,256	14,55±1,517
4	5,38±0,214	51,06±6,51	46,23±1,012

Таблица 2 – Коэффициенты корреляции между уровнями 17-ОН-прогестерона, инсулина, пролактина, ЛГ и эстрадиола в первой фазе МЦ

Table 2 – Correlation between the levels of 17-OH-progesterone, insulin, prolactin, LH, and estradiol in the first phase of the menstrual cycle

Показатели	17-ОН-прогестерон, нг/мл	Инсулин, мкМЕ/мл	Пролактин, нг/мл	ЛГ, мМЕ/мл	Эстрадиол, пг/мл
Исследуемая группа, исходные данные	3,55±0,18	14,03±1,28	15,21±1,09	3,55±0,17	25,73±0,63
Коэффициент корреляции		r=0,56 (p<0,05)	r=0,58 (p<0,05)	r=-0,58 (p<0,05)	r=-0,76 (p<0,05)
Группа контроля	0,46±0,03	8,42±0,26	13,71±0,43	7,7±0,2	115,263±4,81
Коэффициент корреляции		r=0,37	r=-0,11	r=0,33	r=-0,12

Также отмечалась прямо пропорциональная связь клинических проявлений и длительности МЦ. Данные представлены в таблице 3.

В зависимости от удлинения менструального цикла пациентки были разделены на группы. Было отмечено, что повышение уровня 17-ОН-прогестерона коррелировало с удлинением МЦ (таблица 4).

Таблица 3 – Корреляция клинических проявлений в зависимости от длительности МЦ

Table 3 – Correlation of clinical manifestations and the duration of the menstrual cycle

Длительность МЦ	Клинические признаки			
	Акне (n=31)	Галакторея (n=6)	Головные боли (n=71)	Прибавка массы тела (n=46)
1 группа (32+1-20 дней)	1	0	4	2
2 группа (32+21-40 дней)	4	0	12	10
3 группа (32+41-60 дней)	6	0	23	14
4 группа (32+<60 дней)	20	6	32	20
Коэффициент корреляции	r=0,90	r=0,77	r=0,998	r=0,99

Таблица 4 – Длительность МЦ в зависимости от уровня 17-ОН-прогестерона

Table 4 - Duration of the menstrual cycle depending on the 17-OH-progesterone level

	17-ОН-прогестерон, нг/мл	Длительность МЦ, дни	p
Группа контроля (n=40)	0,46±0,03	25,93±0,6	
Исследуемая группа № 1	1,34± 0,02	25,22±0,5	p=0,39
Исследуемая группа № 2	1,71± 0,03	40,7±1,2	p<0,01
Исследуемая группа № 3	4,59 ±0,17	58,7±2,9	p<0,01

По данным УЗИ малого таза и осмотра гинекологов тоже отмечалась картина СПКЯ. Также были обнаружены изменения в разной степени выраженности наружных половых органах: увеличение клитора, асимметрия больших половых губ, синюшность малых губ.

На основании превышающего количества фолликулов диаметром до 10 мм, а также ановуляторного МЦ, данных УЗИ органов малого таза и заключения акушера-гинеколога СПКЯ выявлено у 19 женщин, что составило 19,8%.

При физикальном осмотре у 46 (48%) пациенток отмечался повышенный ИМТ.

Кроме этого, при осмотре была выявлена галакторея 1 степени у 6 пациенток, что составило 6,2%.

В 100% случаев лечение проводилось ГКС-преднизолоном в таблетках однократно, после ужина: 62 (64,6%) женщины принимали 5 мг в день, 25(26%) – 2,5 мг в день и 9 (9,3%) пациенток – 1,25 мг в день.

По данным УЗИ щитовидной железы изменений выявлено не было.

У исследуемых пациенток с гиперпролактинемией, после исключения у них феномена макропролактинемии, были проведены МРТ исследования гипофиза с контрастированием с целью исключения аденомы гипофиза. По результатам обследования образований гипофиза выявлено не было, поэтому гиперпролактинемия была расценена как функциональная (идиопатическая). Таким пациенткам был назначена симптоматическая терапия селективным агонистом дофаминовых рецепторов – каберголином в дозе 0,125 мг 2 раза в неделю на период 1-2 месяца.

Исследование углеводного обмена производилось всем пациенткам, у 25 человек глюкоза венозной плазмы

утром натощак составила от 6,1 ммоль/л до 6,9 ммоль/л, что соответствует нарушенной гликемии натощак. У всех пациенток данной группы ИМТ был повышен (выше 25 кг/м² у пациенток европеоидной расы и выше 23 кг/м² у женщин азиатской расы), также из них 19 женщин имели СПКЯ. Данной группе исследуемых пациенток был определен индекс НОМА-IR, который является информативным показателем нарушения углеводного обмена. У всех 25и пациенток был повышен индекс НОМА-IR (уровень более 2,7) и инсулин (более 9 мМЕ/мл). В связи с этим был проведен оральный глюкозотолерантный тест с 75 грамм сухой глюкозы. По результатам проведенного теста выявлена нарушенная толерантность к глюкозе у 24,25% пациенток. В связи с выявленным нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) пациенткам в схему лечения был добавлен Метформин в дозах от 500 до 1700 мг в сутки, разделенной на 2 приема. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели углеводного обмена
Table 5 – Indicators of carbohydrate metabolism

	Исследуемая группа с НТГ (n= 25)	Группа контроля (n=45)	p
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,3±0,08	4,93±0,08	p=0.0014
Глюкоза крови через 120 минут после нагрузки, ммоль/л	6,88±0,14	5,39±0,06	p=0.000
Инсулин, мкМЕ/мл	32,50±2,18	8,42±0,26	p=0.000005
Индекс НОМА-IR	9,18±0,68	1,83±0,06	p=0.00

Все наблюдаемые проходили контрольный осмотр через 1 месяц с фиксацией результатов 17-ОН-прогестерона, пролактина и ТТГ в 1 фазу МЦ. У 50% наблюдаемых женщин были положительные сдвиги в лабораторных данных, в основном – снижение уровня 17-ОН-прогестерона, пролактина, инсулина. Контроль проводился каждые 2 месяца – данные продемонстрированы в таблице 6.

В результате проведенного полного курса лечения получен клинически положительный ответ во всех группах женщин: нормализовался МЦ, улучшились лабораторные и клинические показатели, такие как улучшение кожи, нервной системы, антропометрических данных. После

достижения целевых результатов по лабораторным данным лечение ГКС препаратами завершилось, далее пациентки были направлены к акушер-гинекологу, где дальнейшая терапия осуществлялась препаратами прогестерона, комбинированными оральными контрацептивами. У 8 женщин из 38, которые не могли забеременеть, наступила запланированная беременность в естественном цикле, без применения вспомогательных репродуктивных технологий. Все беременности завершились благоприятно, живорожденными детьми в сроке 38-40 недель, родоразрешение проводилось через естественные родовые пути.

Таблица 6 – Результаты лечения пациенток с впервые выявленными неклассическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников

Table 6 – Outcomes in patients newly diagnosed with non-classical congenital adrenal dysfunction

Показатели	Группа контроля	Исследуемая группа, исходные значения	Результаты лечения исследуемой группы				
			через 1 месяц	через 2 месяца	через 4 месяца	через 6 месяцев	через 8 месяцев
17-ОН-прогестерон, нг/мл	0,46±0,03	1,34±0,03 (n=9) (p< 0,001)	1,26±0,04 (p< 0,001)	0,48±0,06 (p< 0,001)			
		1,71±0,035 (n=25) (p< 0,001)	1,49±0,027 (p< 0,001)	1,32±0,021 (p< 0,001)	0,6±0,038 (p<0,001)	0,6±0,038 (p<0,001)	
		4,59±0,168 (n=63) (p< 0,001)	3,27±0,145 (p< 0,001)	2,89±0,132 (p< 0,001)	2,36±0,114 (p<0,01)	0,93±0,07 (p<0,001)	0,62±0,032 (n=21) (p<0,001)
ТТГ, мкМЕ/л	1,83±0,067	11,35±0,32 (N=25) (p< 0,001)	7,84±0,16 (p< 0,001)	2,99±0,18 (p< 0,001)			
Пролактин, нг/мл	13,71±0,43	51,06±6,51 (N=25) (p< 0,001)	21,825±3,62 (p< 0,001)	15,74±0,64 (p< 0,001)			
Инсулин, мкЕд/мл	8,42±0,26	32,50±2,18 (n=25) (p< 0,001)	25,73±1,63 (p< 0,001)	18,89±0,87 (p< 0,001)	13,01±0,54 (p<0,001)	8,27±0,15 (p<0,001)	
ИМТ, кг/м ²	21,49±0,27	29,98±0,41 (n=47) (p< 0,001)	29,78±0,41 (p< 0,001)	29,67±0,42 (p< 0,001)	29,04±0,42 (p<0,001)	27,34±0,41 (p<0,001)	26±0,38 (p<0,001)

Обсуждение: По данным настоящего исследования, патогенетическая терапия глюкокортикостероидами при нфВДКН имеет достоверные результаты, в том числе у пациенток с бесплодием ($p < 0,001$).

НфВДКН встречается редко, точная частота встречаемости в настоящее время остается неизвестной. Поскольку частичная недостаточность фермента 21-гидроксилазы имеет не яркую клиническую картину и в каких-то случаях остается не диагностированной. В настоящее время не существует определенного алгоритма диагностики и общепринятых рекомендаций по ведению пациенток с нфВДКН. Ведение пациенток с данной патологией требует индивидуального подбора доз с целью поддержания равновесия между гиперандрогенией и приемом глюкокортикоидов. Во всем мире ведутся дискуссии по поводу необходимости лечения пациенток, не планирующих беременность ГКС препаратами, особенно при бессимптомном или легком течении.

В результате нашего клинического исследования выявлено 19,8% пациенток с СПКЯ. При данной патологии в отличие от СПКЯ манифестировавшей на фоне нфВДКН будет повышение уровня ЛГ в первую фазу МЦ. В исследуемой группе уровень ЛГ находился на нижней границе нормы, что позволило считать СПКЯ последствием нфВДКН. Доказано, что избыток мужских половых гормонов и инсулинорезистентность в купе имеют место быть при СПКЯ. Таким образом, женщины с повышенной массой тела имеют инсулинорезистентность, которая приводит к повышению уровня инсулина в крови и соответственно запускает процесс отложения жиров, уменьшая липолиз, тем самым усугубляя имеющееся ожирение [12]. Рецепторы инсулина имеются на стромальных клетках яичника и тека-клетках развивающегося фолликула. Мужские половые гормоны блокируют рецепторы инсулина, а также имеют возможность активировать синтез эстрогена в жировой ткани независимо от гонад. Влияние эстрогена на жировую ткань способствует пролиферации и гипертрофии жировых клеток, адипоцитов. Последнее, в свою очередь, приводит в конечном итоге к прогрессированию ожирения. Как известно, ожирение способно самостоятельно заблокировать инсулиновые рецепторы внутри клеток, что в итоге приводит к гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [13]. Воздействие андрогенов на мышечные ткани способно увеличивать количество мышечных волокон 2-го типа. Мышечные волокна 2-го типа имеют меньшую чувствительность к инсулину, что повышает резистентность к нему [14]. Гиперандрогения вследствие частичной недостаточности фермента 21-гидроксилазы запускает ряд механизмов нарушения репродуктивной системы. А именно, имеет место в развитии СПКЯ, увеличении уровня пролактина. Все это, вместе с повышенным уровнем 17-ОН-прогестерона, ведет к подавлению продукции гонадолиберина, соответственно, приводит к нарушению выработки ЛГ и ФСГ, снижению уровня эстрогенов и развитию соответствующей клинической картины в виде бесплодия, кожных проявлений (акне), нарушению МЦ, а также отсутствию овуляции и недостаточности лютеиновой фазы.

Гиперпролактинемия, выявленная у 6,2% пациенток является функциональной вследствие дисбаланса гормонального фона. Гиперпролактинемия отмечается у 25-30% бесплодных пар, это одна из наиболее частых причин эндокринного бесплодия у женщин. Повышенный уровень ПРЛ вызывает подавление нормальной пульсирующей секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), что в свою очередь запускает каскад в нарушении половых гормонов [15].

Согласно данным Мокрышевой с соавт., при легкой гиперандрогении или ее бессимптомном течении женщинам, не планиующим беременность, ГКС не показаны [1]. Необходимо помнить, что такие женщины имеют шанс самопроизвольной беременности, что представляет собой риск по дальнейшему вынашиванию плода. Поэтому ранняя диагностика нфВДКН необходима и ведение такой

категории пациентов, как беременные женщины должно проводиться совместно с врачом-эндокринологом. В исследовании Falhamma 57% беременностей были спонтанными без какого-либо лечения, а 83% забеременевших с нфВДКН забеременели в течение одного года [16]. Для диагностики данного состояния возможно использование 17-ОН-прогестерона в качестве скрининг-метода с соблюдением обязательных условий, таких как отсутствие приема ГКС перед обследованием, проведение исследования непосредственно в фолликулярную фазу МЦ и др.

В проспективном исследовании Azziz и соавт. также была определена польза скрининга уровня 17-ОН-прогестерона в качестве диагностики ВДКН [17]. Нам не встречались другие работы о проведении скрининга нфВДКН. В связи с этим внедрение диагностики ВДКН в стандарты диагностики для акушеров-гинекологов и эндокринологов показало бы успешные результаты в диагностике и лечении нфВДКН и его отдаленных последствий, таких как женское бесплодие.

По данным Гродницкой и соавт., 17-ОН-прогестерон обладает 100% чувствительностью и 100% специфичностью в качестве диагностического маркера нфВДКН [18].

Заключение: В ходе исследования проведен анализ основных жалоб пациенток, что может стать поводом для начала раннего диагностического поиска эндокринной патологии. Проведенное исследование показало положительные эффекты патогенетического подхода в лечении нфВДКН.

В исследовании была отмечена прямая взаимосвязь между уровнем 17-ОН-прогестерона и клиническими, лабораторными отклонениями. Наблюдается статистически значимая положительная корреляция между 17-ОН-прогестероном и уровнем пролактина ($r=0,58$), инсулина ($r=0,56$). Также отрицательная связь между уровнем ЛГ ($r=-0,58$) и уровнем эстрадиола ($r=-0,76$) в первой фазе МЦ. То есть, чем выше был результат 17-он прогестерона, тем больше сопутствующих отклонений было выявлено в лабораторных показателях. Так же отмечалась очень высокая корреляционная связь ($r > 0,77$) клинических проявлений и длительностью МЦ.

Чем выше уровень 17-ОН-прогестерона тем более выражены увеличение клитора, асимметрия больших половых губ, синошность малых губ, акне, нарушение МЦ в виде опсоменореи, а также повышение уровней пролактина, ТТГ, инсулина.

Снижение уровня 17-ОН-прогестерона привело к статистически значимой ($p < 0,001$) нормализации уровня инсулина, пролактина, ТТГ, а также способствовало наступлению беременности в 21% случаев у планирующих беременность пациенток с бесплодием в естественном цикле и установлению регулярности и нормальной продолжительности МЦ в 100% случаев. Также отмечены следующие улучшения: со стороны кожи – уменьшение проявлений акне в зоне ниже носогубного треугольника; со стороны нервной системы – уменьшение эмоциональной лабильности, раздражительности, симптомов ПМС; со стороны антропометрических показателей – снижение массы тела с ИМТ $29,98 \pm 0,41$ до $26 \pm 0,38$ кг/м² за 8 месяцев.

Из этого следует, что такие клинические симптомы у пациенток, как удлинение МЦ, ановуляторный МЦ, бесплодие, ПМС, акне, особенно с сопутствующим ожирением, должны быть обследованы и, в случае выявления отклонений, направлены как можно раньше к эндокринологу для совместного лечения с акушерами-гинекологами для достижения лучшего результата. У пациенток репродуктивного возраста с нарушением фертильности следует определять 17-ОН-прогестерон как маркер нфВДКН. Незначительное изменение его содержания в крови, начиная с уровня 1,2 нг/мл, может служить одной из причин вышеуказанных клинических проявлений.

Раннее направление к врачу-эндокринологу позволит выявить данные отклонения, заподозрить диагноз нфВДКН и добиться положительных результатов, в частности с помощью глюкокортикостероидной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамян Л.В., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Уварова Е.В., Есаян Р.М., Андреева Е.Н., Ужегова Ж.А., Карева М.А., Калинченко Н.Ю., Шифман Б.М., Фадеев В.В., Бирюкова Е.В., Анциферов М.Б., Суплотова Л.А., Киселева Т.П., Ярмолинская М.И., Сутурина Л.В. Клинические рекомендации «врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)» // Ожирение и метаболизм. – 2021. – №18(3). – С.345-382. [Mokrysheva N.G., Mel'nichenko G.A., Adamyan L.V., Troshina E.A., Molashenko N.V., Sazonova A.I., Uvarova E.V., Esayan R.M., Andreeva E.N., Uzhegova Zh.A., Kareva M.A., Kalinchenko N.Yu., Shifman B.M., Fadeev V.V., Biryukova E.V., Anciferov M.B., Suplotova L.A., Kiseleva T.P., Yarmolinskaya M.I., Suturina L.V. Klinicheskie rekomendacii «vrozhdennaya disfunkciya kory nadpochechnikov (adrenogenital'nyj sindrom)» // Ozhirenie i metabolizm. – 2021. – №18(3). – S. 345-382. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/omet12787>
2. Петров Ю.А., Купина А.Д. Влияние неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников на репродуктивное здоровье // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – №2. [Petrov Ju. A., Kupina A.D. Vlijanie neklassicheskoj formy vrozhdennoj disfunkcii kory nadpochechnikov na reproduktivnoe zdorov'e // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2019. – №2. (in Russ.)]. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28625>
3. Пшак В.П., Ризничук М.О. Адреногенитальный синдром: молекулярные механизмы развития // Межд. Эндокринолог. Ж. – 2017. – №2. – С. 195-200. [Pshak V.P., Riznichuk M.O. Adrenogenital'nyj sindrom: molekulyarnye mexanizmy razvitiya // Mezhd. E'ndokrinol. Zh. – 2017. – №2. – S. 195-200. (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/adrenogenitalnyy-sindrom-molekulyarnye-mehanizmy-razvitiya/viewer>
4. Абсатарова Ю.С., Евсеева Ю.С., Андреева Е.Н. Нейроэндокринные особенности патогенеза синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) // Проблемы эндокринологии. – 2023. – Т. 69, №5. – С. 107-114. [Absatarova Y.S., Evseeva Y.S., Andreeva E.N. // Problemy endokrinologii. – 2023. – T. 69, № 5. – S. 107-114. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl13350>
5. Манухин И.Б. Гинекологическая эндокринология: Клинические лекции. Пер. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 304. – ISBN 978-5-9704-4077-3. [Manuhin I.B. Ginekologicheskaya e'ndokrinologiya: Klinicheskie lekicii. Per. I dop. – M.: GE'OTAR-Media, 2017. – S. 304. – ISBN 978-5-9704-4077-3. (in Russ.)].
6. Басова Б.И., Савельева Г.М., Бреусенко В.Г. Гинекология: учебник. – Изд. 4-е, пер. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 432. [Baisova B.I., Savel'eva G.M., Breusenko V.G. Ginekologiya: uchebnik. – 4-eizd., pererab. idop. – M.: GE'OTAR-Media, 2018. (in Russ.)]. – ISBN9785970429945. <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970429945.html>
7. Себко Т.В., Хейдар Л.А., Конеева С.С. Гиперпролактинемия // Рос. Мед. Ж. – 2016. – Т. 22, №5. – С. 250-257. [Sebko T.V., Hejdar L.A., Koneeva S.S. Giperprolaktinemiya // Ros. Med. Zh. – 2016. – №22 (5). – S. 250-257 (in Russ.)]. <https://www.medlit.ru/journalsview/medicaljournal/view/journal/2016/issue-5/387-giperprolaktinemiya/>
8. Sekar Arum V.R., Yuniastuti A., Kasimi O.W. The Relationship of Nutritional Status, Physical Activity, Stress, and Menarche to Menstrual Disorder (Oligomenorrhea) // Public Health Perspectives Journal. – 2019. – Vol. 4(1). – P.37-47. <https://www.semanticscholar.org/paper/The-Relationship-of-Nutritional-Status%2C-Physical-to-Arum-Yuniastuti/80338374786bfd11e5f7601983e05feb59b443e3>
9. Jha S., Turcu A.F. Non-classic Congenital Adrenal Hyperplasia: What Do Endocrinologists Need to Know? // Endocrinology and metabolism clinics of North America. – 2021. – Vol. 50(1). – P. 151-165. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.10.008>
10. Подзолкова Н.М. Бесплодие. Диагностика, современные методы лечения. Перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 144. [Podzolkova N.M. Besplodie. Diagnostika, sovremennyye metody lecheniya. Pererab. i dop. – Moskva: G'EOTAR-Media, 2019. – S. 144. (in Russ.)]. ISBN 978-5-9704-5231-8. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970452318.html>
11. Трубникова Л.И., Вознесенская Н.В., Таджиева В.Д., Корнилова Т.Ю., Албутова М.Л., Тихонова Н.Ю. Актуальные вопросы гинекологии: учебно-методическое пособие. Ульяновск: УлГУ, 2019. – С. 409. [Trubnikova L.I., Voznesenskaja N.V., Tadzhiyeva V.D., Kornilova T.Ju., Albutova M.L., Tihonova N.Ju. Aktual'nye voprosy ginekologii: uchebno-metodicheskoe posobie. Ul'janovsk: UIGU, 2019. – S. 409. (in Russ.)]. <https://www.books-up.ru/en/book/aktualnye-voprosy-ginekologii-13661514/>
12. Коркан А., Туреханова А., Тугай Ю. Современные методы лечения синдрома поликистозных яичников: обзор литературы // Репродуктивная медицина. – 2020. – №1(42). – С. 27-34. [Korkan A., Tureханова A., Tyugaj Yu. Sovremennyye metody lecheniya sindroma polikistoznyh yaichnikov: obzorliteratury // Reproduktivnaya medicina. – 2020. – №1(42). – S. 27-34. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/rm2020-1-5>
13. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.Н. Гинекологическая эндокринология. – М.: Медпресс-Информ, 2015. – С. 512. [Serov V.N., Prilepskaya V.N., Ovsiannikova T.N. Ginekologicheskaya endokrinologiya. – M.: Medpress-Inform, 2015. – S. 512. (in Russ.)]. – ISBN 978-5-907504-67-7. https://profbook.com.ua/index.php?route=product/product/download&product_id=7176&download_id=460
14. Мишарина Е.В., Бородин В.Л., Главнова О.Б., Николаенков И.П., Потин В.В., Тарасова М.А. Инсулинорезистентность и гиперандрогенемия // Ж. Акуш. Жен. Бол. – 2016. – №1. – С. 75-86. [Misharina E.V., Borodina V.L., Glavnova O.B., Nikolaenkov I.P., Potin V.V., Tarasova M.A. Insulinorezistentnost' I giperandrogenemiya // Zh. Akush. Zhen. Bol. – 2016. – № 1. – S. 75-86. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD65175-86>
15. Астафьева Л., Локшин В., Сиднева Ю. Карибаева Ш. Гиперпролактинемия: клинические проявления, диагностика и методы лечения. Обзор современных данных литературы // Репродуктивная медицина. – 2019. – № 2 (39). – С. 63-69 [Astaf'eva L., Lokshin V., Sidneva Yu., Karibaeva Sh. Giperprolaktinemiya: klinicheskie proyavleniya, diagnostika I metody lecheniya. Obzor sovremennykh dannykh literatury // Reproduktivnaya amedicina. – 2019. – №2(39). – S. 63-69. (in Russ.)]. <https://repromed.kz/index.php/journal/article/view/103>
16. Falhammar H., Nordenström A. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome // Endocrine. – 2015. – Vol. 50(1). – P. 32-50. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0656-0>
17. Azziz R., Hincapie L.A., Knochenhauer E.S., Dewailly D., Fox L., Boots L.R. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study // Fertil. Steril. – 1999. – Vol. 5(72). – P. 915-925. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00383-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00383-0)
18. Гродницкая Е.Э., Курцер М.А. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников в практике акушера-гинеколога // Акуш. Гинекол. – 2016. – №5. – С. 33-37. [Grodnickaya E.E., Kurcer M.A. Neklassicheskaya forma vrozhdennoj disfunkcii kory nadpochechnikov v praktike akushera-ginekologa // Akush. Ginekol. – 2016. – №5. – S. 33-37. (in Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.5.33-37>

REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамян Л.В., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Уварова Е.В., Есаян Р.М., Андреева Е.Н., Ужегова Ж.А., Карева М.А., Калинин Н.Ю., Шифман Б.М., Фадеев В.В., Бирюкова Е.В., Анциферов М.Б., Суплотова Л.А., Киселева Т.П., Ярмолинская М.И., Сутурина Л.В. Клинические рекомендации «врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):345-382.
Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, Adamyan LV, Troshina EA, Molashenko NV, Sazonova AI, Uvarova EV, Esayan RM, Andreeva EN, Uzhegova ZhA, Kareva MA, Kalinchenko NYu, Shifman BM, Fadeev VV, Biryukova EV, Anciferov MB, Suplotova LA, Kiseleva TP, Yarmolinskaya MI, Suturina LV. Clinical recommendations, "Congenital dysfunction of the adrenal cortex (adrenogenital syndrome)." *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):345-382. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/omet12787>
2. Петров Ю.А., Купина А.Д. Влияние неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников на репродуктивное здоровье. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;2.
Petrov JuA, Kupina AD. The influence of a non-classical form of congenital adrenal cortex dysfunction on reproductive health. *Modern problems of science and education [Internet]*. 2019 Mar 11 [cited 2023 May 12];2. (in Russ.). Available from:
<https://science-education.ru/ru/article/view?id=28625>
3. Пшак В.П., Ризничук М.О. Адреногенитальный синдром: молекулярные механизмы развития. *Межд Эндокринолог Ж*. 2017;2:195-200.
Pshak VP, Riznichuk MO Adrenogenital syndrome: molecular mechanisms of development. *Vezhd Endocrinol Zh*. 2017;2:195-200. (In Russ.).
<https://cyberleninka.ru/article/n/adrenogenitalnyy-sindrom-molekulyarnye-mehanizmy-razvitiya/viewer>
4. Абсатарова Ю.С., Евсеева Ю.С., Андреева Е.Н. Нейроэндокринные особенности патогенеза синдрома поликистозных яичников (обзор литературы). *Пробл эндокринологии*. 2023;69(5):107-114.
Absatarova YS., Evseeva YS., Andreeva EN. Neuroendocrine features of the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (literature review). *Probl Endocrinol*. 2023;69(5):107-114. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/probl13350>
5. Манухин И.Б. *Гинекологическая эндокринология: Клинические лекции*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 304 с. ISBN 978-5-9704-4077-3.
Manuhin IB. *Gynecological endocrinology: Clinical lectures*. М.: GEOTAR-Media; 2017. 304 p. ISBN 978-5-9704-4077-3. (In Russ.)
6. Байсова Б.И., Савельева Г.М., Бреусенко В.Г. *Гинекология: учебник*. Изд. 4-е. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 432 с. ISBN 9785970429945.
Baisova BI, Savel'eva GM, Breusenko VG. *Gynecology: textbook*. Ed. 4. М.: GEOTAR-Media; 2018. 432 p. ISBN 9785970429945. (in Russ.).
<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970429945.html>
7. Себко Т.В., Хейдар Л.А., Конеева С.С. Гиперпролактинемия. *Рос. Мед. Ж*. 2016;5(22):250-257.
Sebko TV, Hejdar LA, Koneeva SS. Hyperprolactinemia. *Ros Med Zh*. 2016;5(22):250-257. (In Russ.).
<https://www.medlit.ru/journalsview/medicaljournal/view/journal/2016/issue-5/387-giperprolaktinemiya/>
8. Sekar Arum VR, Yuniastuti A, Kasimi OW. The Relationship of Nutritional Status, Physical Activity, Stress, and Menarche to Menstrual Disorder (Oligomenorrhea). *Public Health Perspect J*. 2019;4(1):37-47.
<https://www.semanticscholar.org/paper/The-Relationship-of-Nutritional-Status%2C-Physical-to-Arum-Yuniastuti/80338374786bfd11e5f7601983e05feb59b443e3>
9. Jha S, Turcu AF. Non-classic Congenital Adrenal Hyperplasia: What Do Endocrinologists Need to Know? *Endocrinol Metabol Clin N Am*. 2021;50(1):151-165.
<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.10.008>
10. Подзолкова Н.М. Бесплодие. *Диагностика, современные методы лечения*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 144 с. ISBN 978-5-9704-5231-8.
Podzolkova NM. Infertility. *Diagnostics, modern methods of treatment*. М.: GEOTAR-Media; 2019. 144 p. (In Russ.). ISBN 978-5-9704-5231-8.
<https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970452318.html>
11. Трубникова Л.И., Вознесенская Н.В., Таджиева В.Д., Корнилова Т.Ю., Албутова М.Л., Тихонова Н.Ю. *Актуальные вопросы гинекологии: уч.-метод. пособие*. Ульяновск: УлГУ; 2019. 409 p.
Trubnikova LI, Voznesenskaja NV, Tadzhiyeva VD, Kornilova TJu, Albutova ML, Tihonova NJu. *Current issues in gynecology: educational and methodological manual*. Ulyanovsk: UIGU; 2019. 409 p. (in Russ.).
<https://www.books-up.ru/en/book/aktualnye-voprosy-ginekologii-13661514/>
12. Коркан А., Туреханова А., Тюгай Ю. Современные методы лечения синдрома поликистозных яичников: обзор литературы. *Репрод мед*. 2020;1(42):27-34.
Korkan A, Turehanova A, Tyugaj Yu. Modern methods of treatment of polycystic ovary syndrome: a review of the literature. *Reprod Med*. 2020;1(42):27-34. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37800/rm2020-1-5>
13. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.Н. *Гинекологическая эндокринология*. М.: Медпресс-Информ; 2015. 512 с. ISBN 978-5-907504-67-7.
Serov VN, Prilepskaya VN, Ovsyannikova TN. *Gynecological endocrinology*. М.: Medpress-Inform; 2015. 512 p. ISBN 978-5-907504-67-7. (In Russ.).
https://profbook.com.ua/index.php?route=product/product/download&product_id=7176&download_id=460
14. Мишарина Е.В., Бородин В.Л., Главнова О.Б., Николаенков И.П., Потин В.В., Тарасова М.А. Инсулинорезистентность и гиперандрогенемия. *Ж Акуш Жен Бол*. 2016;1:75-86.
Misharina EV, Borodina VL, Glavnova OB, Nikolaenkov IP, Potin VV, Tarasova MA. Insulin resistance and hyperandrogenemia. *Zh Akush Zhen Bol*. 2016;1:75-86. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/JOWD65175-86>
15. Астафьева Л., Локшин В., Сиднева Ю. Карибаева Ш. Гиперпролактинемия: клинические проявления, диагностика и методы лечения. Обзор современных данных литературы. *Репрод мед*. 2019;2(39):63-69.
Astafieva L, Lokshin V, Sidneva Yu, Karibaeva Sh. Hyperprolactinemia: clinical manifestations, diagnosis and treatment methods. Review of current literature data. *Reprod Med*. 2019;2(39):63-69. (In Russ.).
<https://repromed.kz/index.php/journal/article/view/103>

16. Falhammar H., Nordenström A. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine*. 2015;50(1):32-50.
<https://doi.org/10.1007/s12020-015-0656-0>
17. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril*. 1999;5(72):915-925.
[https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00383-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00383-0)
18. Гродницкая Е.Э., Курцер М.А. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников в практике акушера-гинеколога. *Акуш Гинекол*. 2016;5:33-37.
Grodnickaya EE, Kurcer MA. A non-classical form of congenital dysfunction of the adrenal cortex in the practice of an obstetrician-gynecologist. *Akush Ginekol*. 2016;5:33-37. (In Russ.).
<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.5.33-37>

Данные авторов:

Рапихова Г.Т. (корреспондирующий автор) – ассистент кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет Караганды»; врач-эндокринолог высшей квалификационной категории; Многопрофильная больница №2 г. Караганды; Клинико-диагностический реабилитационный центр SANAD, Караганда, Республика Казахстан, тел.: 87004305954, e-mail: serikova-rapihov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-7535-5873>

Янковская А.В. – врач-резидент 2 курса, кафедра внутренних болезней НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел.: 87472591329 e-mail: a-galdak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-6506-9516>

Адрес для корреспонденции: Рапихова Г.Т., НАО «Медицинский университет Караганды», ул. Гоголя 40, Караганда 100000, Республика Казахстан.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в концепцию, научный дизайн, исполнение заявленного научного исследования, интерпретация заявленного научного исследования и создание научной статьи.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Authors' details:

Rapikhova G.T. (corresponding author) – Assistant of the Internal Medicine Department of Medical University of Karaganda» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan; endocrinologist of the highest qualification category, «Clinical Diagnostic Rehabilitation Center «SANAD» LLP, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87004305954, e-mail: serikova-rapihov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-7535-5873>;

Yankovskaya A.V. – 2nd year resident doctor, the Internal Medicine Department of «Medical University of Karaganda» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 87472591329, e-mail: a-galdak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-6506-9516>.

Address for correspondence: Rapikhova G.T., «Medical University of Karaganda» NCJSC, the Republic of Kazakhstan, Karaganda, 100000, Gogol str., 40.

Authors' input:

contribution to the study concept – Rapikhova G.T., Yankovskaya A.V.

study design – Rapikhova G.T., Yankovskaya A.V.

execution of the study – Rapikhova G.T., Yankovskaya A.V.

interpretation of the study – Rapikhova G.T., Yankovskaya A.V.

preparation of the manuscript – Rapikhova G.T., Yankovskaya A.V.

Funding: Authors declare no financing of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: Authors take full responsibility for the content of this manuscript.