

# Дефицит 21-гидроксилазы и фертильность

М. М. Амирасланова, врач – акушер-гинеколог клиники акушерства и гинекологии имени В. Ф. Снегирева<sup>1</sup>

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф., рук. направления «гинекологическая эндокринология»<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Университетская клиническая больница № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», г. Москва

## 21-hydroxylase deficiency and fertility

M. M. Amiraslanova, I. V. Kuznetsova

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Higher Medical School; Moscow, Russia

### Резюме

Дефицит 21-гидроксилазы является самым распространенным генетически обусловленным дефектом стероидогенеза в надпочечниках. Одним из следствий заболевания, развивающегося в результате этого дефекта, – врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) – становится снижение фертильности в виде бесплодия или ранних потерь беременности. Проблема снижения фертильности, ассоциированного с ВДКН, до сих пор не преодолена ввиду отсутствия понимания причин негативных исходов беременности или происхождения бесплодия при сохраненной овуляторной функции яичников. Вероятным фактором снижения фертильности у больных ВДКН является гиперандrogenизм. Но попытки его терапии глюкокортикоидами не увенчались клиническим успехом. Таким образом, вопросы восстановления фертильности у женщин, больных ВДКН, остаются актуальными. На текущий момент единственным методом предотвращения привычного выкидыша и других осложнений беременности у больных ВДКН является использование прогестагенов при условии их раннего,преконцепционного назначения.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы, фертильность, бесплодие, беременность, привычный выкидыш, гиперандrogenизм, глюкокортикоиды, прогестагены.

### Summary

21-hydroxylase deficiency is the most common genetically determined adrenal steroidogenesis defect. One of the consequences of the disease developing as a result of this defect, congenital dysfunction of the adrenal cortex (CDAC), is a decrease in fertility in the form of infertility or early pregnancy loss. The problem of reducing the fertility associated with CDAC is still not overcome due to a lack of understanding of the causes of negative pregnancy outcomes or the origin of infertility with preserved ovulatory function of the ovaries. A likely factor in reducing fertility in patients with CDAC is hyperandrogenism. But attempts of his glucocorticoid therapy have not been clinically successful. Thus, the issues of fertility restoration in women with CDAC are still relevant. At the moment, the only method of preventing the usual miscarriage and other complications of pregnancy in patients with CDAC is the use of progestogens, subject to their early, preconception purpose.

Key words: congenital adrenal cortical dysfunction, 21-hydroxylase deficiency, fertility, infertility, pregnancy, miscarriage, hyperandrogenism, glucocorticoids, progestogens.

Одна из важнейших медицинских проблем, определяющих неблагополучную демографическую ситуацию, – снижение фертильности, обусловленное растущей распространенностью бесплодного брака и невынашивания беременности [1]. Согласно обновленным данным, во всем мире 8–12 % супружеских пар страдают бесплодием [2]. При этом, несмотря на снижение рождаемости, с одной стороны, и развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), с другой, частота инфертности во втором десятилетии ХХI века остается стабильно высокой [3, 4].

Среди причин снижения женской фертильности лидирующие позиции занимают эндокринные нарушения, в том числе синдром гиперандrogenации (СГА), который диагностируют у 10–20 % женщин репродуктивного возраста [5, 6]. В структуре СГА

чаще наибольшая доля принадлежит синдрому поликистозных яичников (СПКЯ), на втором месте находится гиперандrogenизм адреналового происхождения – врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН)SES/SC [7–10].

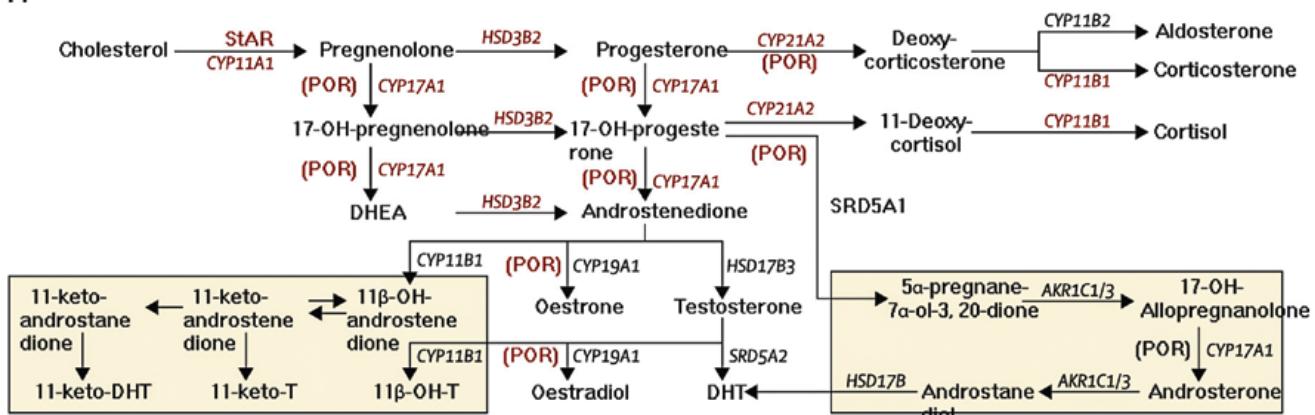
### Эпидемиология ВДКН

ВДКН представляет собой группу аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных недостаточностью ферментов, участвующих в синтезе кортизола [11, 12]. Выделяют следующие клинические варианты ВДКН: липоидную гиперплазию надпочечников (дефект белка StAR или дефицит P450scc); дефицит 3β-гидроксистероида дегидрогеназы (3β-HSD); дефицит P450c17 (17α-гидроксилаза/17,20-лиаза); дефицит P450c21 (21-гидроксилаза); дефицит P450c11 (11-β-гидроксилаза); дефицит P450OR (оксидоредуктаза). Более чем в 90 %

случаев ВДКН развивается вследствие дефицита фермента 21-гидроксилазы (21-ОН) [11, 13, 14].

ВДКН подразделяют на классическую (кВДКН) и неклассическую (нВДКН) формы [15]. Распространенность кВДКН при недостаточности 21-ОН варьирует в пределах от 1 случая на 14000 до 1 случая на 28000 [8, 16], нВДКН – от 1 случая на 500 до 1 случая на 1000 новорожденных [17], существенно отличаясь в различных регионах. По данным Российского общества эндокринологов, частота кВДКН на территории РФ составляет 1 случай на 9 500 новорожденных, нВДКН – 0,1–0,2 %, а в некоторых этнических группах достигает 1–2 % [11]. Наибольшая распространенность нВДКН отмечена среди евреев ашkenази, южных славян, коренного населения стран Средиземноморского региона, Кавказа и Закавказья, Латинской Америки.

A



Б

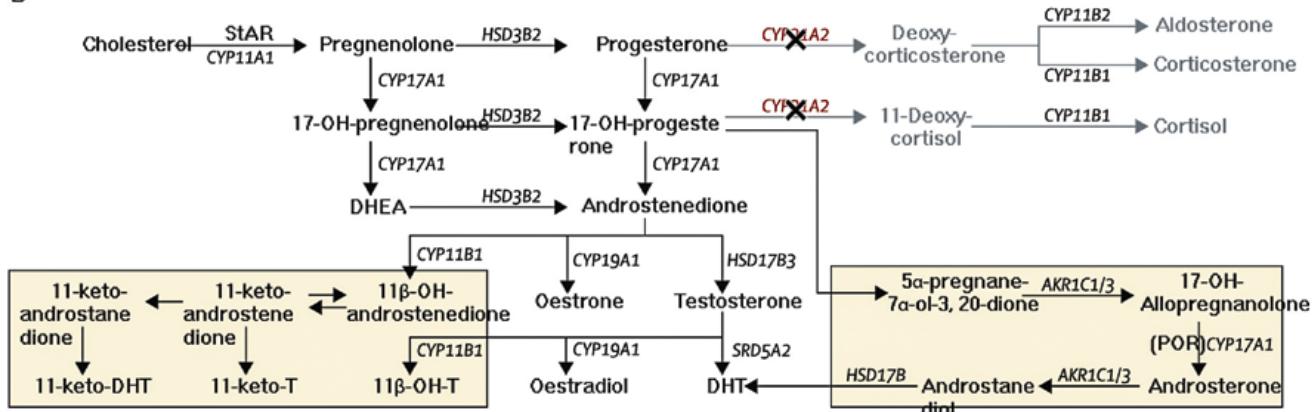


Рисунок 1. Классический и альтернативный пути синтеза андрогенов: А – в норме, Б – при дефиците 21-гидроксилазы [19]. Примечание: розовые блоки – альтернативные пути; POR –  $P_{450}$  – оксидоредуктаза; красным указаны гены, мутации которых ответственны за развитие ВДКН; светло-серым указаны гормоны, концентрация которых снижена ввиду нарушений на предыдущем этапе стероидогенеза.

### Этиология и патогенез ВДКН, ассоциированной с недостаточностью 21-гидроксилазы

Дефицит 21-ОН нарушает выработку 11-дезоксикортизола из 17-гидроксипрогестерона (17-OHP), формируя недостаточную продукцию кортизола и компенсаторное повышение секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) (рис. 1). Усиленный рост клеток коры надпочечников в случаях стимуляции АКТГ обуславливает избыточную продукцию стероидов по неповрежденному пути биосинтеза [18]. В результате при дефиците 21-ОН, как и при других вариантах ферментативной недостаточности, усиливается секреция надпочечниковых андрогенов, вызывающих маскулинизацию особей женского пола [19].

За экспрессию 21-ОН отвечает ген *CYP21A2* (*CYP21*, *CYP21B*), расположенный в локусе 6p21.3. К настоящему времени выявлено около ста различных мутаций *CYP21A2*, приво-

дящих к дефициту фермента. Степень андрогенизации или вирилизации, обусловленная уровнем избыточной секреции мужских половых гормонов, зависит от характера генетического полиморфизма и индивидуальной чувствительности наружных гениталий к андрогенам.

### Клинические признаки ВДКН, связанный с дефицитом 21-гидроксилазы

Клиническая картина дефицита 21-ОН складывается из двух основных составляющих: недостаточности надпочечников вследствие недостаточного синтеза кортизола и альдостерона; гиперандрогенемии, возникающей ввиду избыточной продукции незаблокированных половых стероидов. Клиническая картина кВДКН связана прежде всего с пренатальной вирилизацией.

У человека половая дифференцировка начинается с 6–7-й недели эмбриогенеза. Чувствительный к адренокортикотропному гормону

(АКТГ) биосинтез кортизола фетальной корой надпочечников определяется с 50–52-го дня после зачатия. С того же времени надпочечники плода начинают секретировать андрогены (андростендион и тестостерон), а у плодов с хромосомным набором 46XY под действием тестостерона яичек начинается развитие наружных половых органов по мужскому типу.

У плодов с хромосомным набором 46XX в отсутствии андрогенных влияний должен сформироваться женский фенотип. Если плод женского пола развивается в условиях избытка андрогенов, клитор и лабиоскrotальные складки вирилизируются уже в I триместре. Влияние тестостерона во время II и III триместра приводит к дальнейшему увеличению клитора, потемнению и огрубению лабиоскrotальных складок. Одновременно высокая внутриутробная концентрация тестостерона может влиять на мозг, определяя дальнейшее формирование гендерной идентификации.

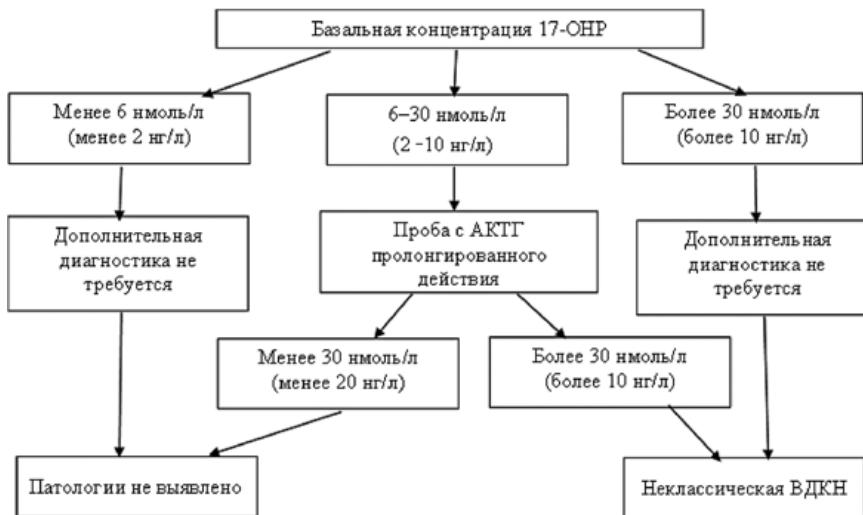


Рисунок 2. Диагностика неклассической формы ВДКН, ассоциированной с дефицитом 21-гидроксилазы [11].

Выраженная вирилизация наружных половых органов при кВДКН наблюдается с 20–25-й недели гестации. Именно в этот период под влиянием АКТГ в здоровых фетальных надпочечниках значительно повышается синтез кортизола. В условиях дефицита 21-ОН нарастает гиперсекреция андрогенов, происходит вирилизация наружных гениталий, драматичная для девочек [13].

В результате при осмотре новорожденной ее половые органы имеют бисексуальное строение, а иногда даже идентичны мужским – в таких случаях девочке ошибочно присваивают мужской пол и в последующем воспитывают как мальчика. Степень вирилизации у детей с недостаточностью 21-ОН варьирует и зависит от характера мутаций гена *CYP21A2*.

После рождения девочки продолжается постнатальная вирилизация. В раннем детстве наблюдается скачок роста с преждевременным закрытием зон роста, последующей относительной низкорослостью и формированием вирильного типа телосложения [20]. В пубертате возникают выраженный гирсутизм и различные нарушения менструального цикла. Далее к ним присоединяются нарушения репродуктивной и сексуальной функции, психоэмоциональные расстройства. При солтеряющей форме кВДКН у выживших пациенток повышен риск развития нарушений липидного обмена, инсулинерезистентности и сердечно-сосудистых заболеваний [21].

Клинические проявления нВДКН существенно мягче. Девочка рождается с половыми органами, сформированными соответственно генетическому полу [14, 22]. Для нВДКН, манифестирующей в детстве, характерны гетеросексуальное преждевременное половое развитие, гирсутизм, андрогидный тип телосложения, возможна небольшая вирилизация половых органов. Клинические проявления нВДКН, манифестирующей в пубертате, включают гирсутизм, акне, нарушения менструального цикла, изредка – гипертрофию клитора. В репродуктивном возрасте к ним присоединяются проблемы с наступлением и вынашиванием беременности. Установлено также, что при нВДКН у взрослых женщин повышена частота депрессии и сексуальных расстройств [23].

Основными механизмами снижения fertильности при ВДКН считается негативное воздействие гиперандrogenемии на овариальную функцию и имплантацию эмбриона. Частота спонтанной беременности и рождения доношенного ребенка у женщин с ВДКН вследствие недостаточности 21-ОН обратно коррелирует с тяжестью ферментного дефицита. По результатам проведенных исследований, частота спонтанных беременностей составила не более 10% при солтеряющей форме кВДКН и 33–60% при вирильной форме заболевания [24]. Но, отчасти, это может быть объяснено более низкой, по сравнению с общей популяцией, сексуальной

активностью женщин с кВДКН, несомненно, влияющей на показатели fertильности [25]. В литературе имеются сведения об улучшении репродуктивной функции пациенток с ВДКН с течением времени [26], но, к сожалению, за это время женщина может приобрести другие факторы субфертильности, в том числе возрастное снижение способности к зачатию, поэтому рассчитывать на спонтанное разрешение проблемы все же не стоит.

Несмотря на явную нормальную беременность в 90 % случаев, женщины с кВДКН имеют низкую плодовитость (0,25 живорождения у одной женщины в сравнении с 1,8 в общей популяции); при нВДКН 72% беременностей заканчиваются живорождением [27], что существенно ниже популяционной частоты данного показателя.

Крайне редко встречается носительство гетерозиготных *CYP21A2*, когда клиническая симптоматика отсутствует и fertильность сохранена. В этом случае диагноз нВДКН неправомочен, но при планировании беременности риск рождения детей с ВДКН возрастает при условии гетерозиготного носительства *CYP21A2* у обоих партнеров [13, 28].

## Диагностика ВДКН с недостаточностью 21-гидроксилазы

Ведение девочек с кВДКН лежит в зоне ответственности детских эндокринологов. В качестве основного метода выявления кВДКН в РФ принят неонатальный скрининг [11]. Скрининг исходного уровня 17-ОНР в сыворотке крови проводят ранним утром (до 8 часов утра), оптимально – с помощью жидкостной хроматографии или tandemной масс-спектрометрии. При пограничных результатах 17-ОНР рекомендуется дополнительно провести тест с кортикотропином. Генетическое тестирование проводится в том случае, если результат теста с кортикотропином неоднозначен или необходим для консультации с генетиком [13].

Акушер-гинеколог в своей практике сталкивается, как правило, с неклассической формой заболевания. Диагностика нВДКН проводится у женщин с признаками СГА (гирсу-

тизм, алопеция, акне, нарушения менструального цикла, бесплодие и [или] привычное невынашивание беременности) [11] и основана на результатах измерения утренней концентрации 17-OHP в сыворотке крови в раннюю фолликулярную fazу менструального цикла. При получении результата, превышающего 6 нмоль/л (2 нг/мл), следует выполнять диагностический тест с АКТГ [11, 13]. Трактовка результатов теста представлена на рис. 2.

При противоречивых результатах гормонального обследования, а также в случаях семейного генетического консультирования показано генотипирование. Генетическому консультированию в обязательном порядке подлежат родители ребенка с установленной ВДКН [11, 13]. Предимплантационная генетическая диагностика в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) может использоваться для принятия решения о последующем ведении беременности [29, 30], но с этим методом связаны собственные риски и этические противоречия [31].

Дифференциальную диагностику кВДКН проводят с заболеваниями, сопровождающимися XY-реверсией пола, – смешанная форма дисгенезии гонад (кариотип 45ХО/46ХY), неполная форма тестикулярной феминизации (кариотип 46ХУ) и истинный гермафродитизм (кариотип 46XX/46XY) – на основании кариотипа и повышения концентрации 17-OHP.

При постнатальном гиперандrogenизме необходимо исключить андроген-секретирующие опухоли. Подозрение на новообразование должно возникать при быстром прогрессировании гирсутизма и симптомов вирильного синдрома, а также при высоких (более чем на 2,5 SD превышающих референсные значения в повторных пробах) уровнях одного или нескольких андрогенов или прогестагенов. Диагностика опухолей яичников основана на непрямой визуализации образования с помощью УЗИ, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), для диагностики опухолей надпочечников наиболее подходящим методом признана КТ.

У пациенток с нВДКН, особенно при неадекватной глюкокортикоидной терапии, встречаются доброкачественные гормонально неактивные опухоли надпочечников (инсиденталомы). Поэтому выносить диагностический вердикт следует только после изучения всех нюансов клинической картины и эндокринного профиля, включая результаты гормональных проб [11, 13].

### Принципы лечения ВДКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы

Основная цель терапии ВДКН – восполнение дефицита кортизола и подавление избыточного синтеза андрогенов. Пациенты с кВДКН должны постоянно принимать глюкокортикоиды под наблюдением эндокринолога [11, 13] и иметь при себе браслет или документы с указанием на болезнь в случае необходимости оказания неотложной помощи при развитии надпочечниковой недостаточности [11, 13]. Больных кВДКН обеспечивают набором для инъекций глюкортикоида на экстренный случай и обучают самостоятельному парентеральному введению препаратов [13].

Позиции по терапии женщин с нВДКН не так однозначны. Гормональная терапия в настоящее время носит экспериментальный характер, большинство экспертов рекомендуют назначать глюкокортикоиды лишь при наличии клинически значимых симптомов СГА и бесплодия [11, 13]. Бессимптомное течение нВДКН не требует лечения. Пациентки, получающие глюкокортикоиды, должны находиться под постоянным наблюдением лечащего врача во избежание развития ятрогенного синдрома Кушинга [11, 13]. Если женщина с нВДКН получала терапию для купирования симптомов СГА, лечение прекращают при их устранении. Поскольку достичь целевых значений гормональных показателей с помощью глюкокортикоидов намного проще, чем обеспечить регресс гирсутизма, пациентам с андрогензависимыми дерматопатиями целесообразно дополнительное назначение гормональных контрацептивов и (или) нестероидных антиандрогенов.

Терапия глюкокортикоидами во время беременности рекомендуется женщинам, ранее родившим от того же партнера ребенка с ВДКН. Риск ВДКН у плода в таких случаях соответствует 1:4, вероятность рождения девочки – 1:2; таким образом, риск рождения плода женского пола с ВДКН будет равен 1:8.

Лечение должно быть начато не позднее 6–7 недель гестации, так как в этот период начинается вирилизация половых органов плода. В отличие от кортизола и преднизолона, дексаметазон не инактивируется плацентарной 11b-гидроксистероид-дегидрогеназой второго типа, поэтому в рекомендациях по пренатальному лечению ВДКН упоминается только этот глюкокортикоид (в дозе от 20 мкг/кг массы тела вне беременности, максимум до 1,5 мг в сутки).

Поскольку генетическая диагностика с помощью биопсии ворсин хориона не может быть выполнена до 10–12 недель, лечению подвергаются все беременные с риском развития ВДКН, хотя терапия направлена только на одного из восьми плодов. Определение пола по ДНК Y-хромосомы плода в материнской крови [32] позволяет вдвое сократить число беременных, нуждающихся в назначении глюкокортикоидов. В исследовании, проведенном с 2002 по 2011 год, пренатальное лечение было рекомендовано 258 плодам с риском развития ВДКН, и тестирование Y-хромосомы ДНК в материнской крови предотвратило назначение дексаметазона у 68% плодов мужского пола [33]. Было бы целесообразным включить определение пола во все протоколы пренатального лечения, однако в некоторых странах, выступающих против искусственного прерывания беременности, пренатальное определение пола считается незаконным [34].

За последние годы опубликованы два отчета о результатах крупных проспективных исследований, посвященных пренатальному лечению ВДКН. В одном из них, продолжавшемся с 1978 по 2011 год, диагноз ВДКН был поставлен 719 плодам. Оценка состояния новорожденных женского пола показала, что прием дексамета-

зона матерью, начатый до 9 недель беременности, ассоциировался с существенным снижением риска вирлизации половых органов: средний балл по шкале Прадера составил 1,70 у девочек, получавших дексаметазон внутриутробно, по сравнению с 3,73 у новорожденных, не получавших лечения [35].

Другое исследование оценивало исходы раннего назначения дексаметазона 258 женщинам с риском развития ВДКН у плода. Прием глюкокортикоида отменялся при диагностировании мужского пола плода или отсутствии ВДКН у плода женского пола. За 10 лет исследования диагноз кВДКН был поставлен 17 плодам (14–21-ОН дефицит, 3–11β-ОН дефицит). Из 17 новорожденных девочек 12, начавших получать дексаметазон до 6 недель внутриутробного развития, имели нормальное строение женских половых органов, 3 (прием дексаметазона матерью начат в 6–7 недель гестации) – незначительную вирлизацию. Предотвратить внутриутробную вирлизацию не удалось в двух наблюдениях, когда терапия дексаметазоном была инициирована после 7 недель беременности [35]. Таким образом, пренатальное лечение дексаметазоном эффективно в профилактике вирлизации половых органов, но только при условии раннего назначения. Плохие результаты связывают с поздним началом терапии или несоблюдением ее режима [36].

Другим показанием к назначению глюкокортикоидов больным ВДКН является предотвращение материнских осложнений. Ведение беременных с кВДКН целесообразно осуществлять совместно акушером и эндокринологом [11, 13]. Если женщина на прегравидарном этапе принимала дексаметазон, она должна продолжить его использование в той же дозе; другие глюкокортикоиды следует заменить на эквивалентную дозу дексаметазона не позднее 5 недель беременности в интересах плода. Лечение продолжается на протяжении всего периода гестации. При появлении симптомов глюкокортикоидной недостаточности дозу корректируют. К моменту родоразрешения дозу необходимо повышать, учитывая высокую стрессовую нагрузку, переживаемую женщиной

в процессе родов. Корректировку глюкокортикоидной терапии и подбор стрессовой дозы осуществляют эндокринолог. Другой задачей эндокринолога является мониторирование толерантности к углеводам, поскольку беременные с ВДКН относятся к группе риска по развитию гестационного диабета [11, 13].

Применение глюкокортикоидов во время беременности у женщин с нВДКН ограничено в связи с отсутствием доказательств преобладания пользы такой терапии над рисками [37]. Если беременность наступает на фоне применения глюкокортикоидов, назначенных с целью регуляции менструального цикла и восстановления овуляции, препараты следует отменить до окончания II триместра беременности. Исключение составляют случаи подтвержденной ВДКН у плода женского пола, когда терапия глюкокортикоидами имеет целью предотвращение внутриутробной вирлизации [13].

Пациенткам с нВДКН, заберемневшим без глюкокортикоидов, терапия не требуется. Однако применение глюкокортикоидов у женщин со сниженной fertильностью может быть полезным. В ретроспективном исследовании [38] оценивались исходы беременности у больных нВДКН, получавших глюкокортикоиды с целью снижения риска самопроизвольного выкидыша: частота выкидышей при отсутствии глюкокортикоидной терапии составила 25% по сравнению с 6% выкидышей у пациенток, получавших глюкокортикоиды. В другом исследовании не было обнаружено различий в частоте выкидышей между женщинами, получавшими глюкокортикоиды и не получавшими лечение, но время до наступления зачатия у женщин, принимавших препараты, оказалось меньше [27]. Таким образом, у женщин со снижением репродуктивной функции лечение глюкокортикоидами может укорачивать период до зачатия и быть полезным для поддержания беременности.

История применения глюкокортикоидов с целью профилактики и терапии гестационных осложнений гиперандрогенемии начинается со второй половины 50-х годов

прошлого столетия, когда эту группу препаратов расценивали как безопасный и эффективный метод лечения угрозы самопроизвольного выкидыша. Однако последующий анализ результатов терапии не подтвердил ее эффективность. В одном из наиболее крупных исследований были проанализированы исходы 203 беременностей у 101 женщины с доказанным дефицитом 21-ОН [39]. У женщин, получавших и не получавших глюкокортикоиды, число доношенных беременностей и самопроизвольных выкидышей существенно не отличалось: 75 и 82%, 15 и 13,6% соответственно. Отсутствие доказанного улучшения течения беременности и прежде всего предотвращения самопроизвольного выкидыша при использовании глюкокортикоидов стало причиной прекращения исследований в этой области.

В РФ использование глюкокортикоидов при угрозе выкидыша обосновывалось тем, что в спектре гормональных нарушений, приводящих к невынашиванию беременности, значительное место занимает избыток андрогенов. При неклассических формах врожденной ферментопатии клинические симптомы минимальны, а наступившая беременность является сильнейшим провоцирующим фактором, впервые выявляющим скрытую дисфункцию стероидогенеза. Клиническая манифестация нВДКН, действительно, может провоцироваться стрессовыми факторами, в том числе беременностью. Но оценить концентрации надпочечниковых гормонов во время беременности в контексте диагностики ВДКН невозможно, потому что в синтез гормонов включаются еще две железы внутренней секреции – плацента и надпочечники плода. Практика неверной интерпретации биохимических маркеров СГА у беременных приводит к гипердиагностике так называемой надпочечниковой гиперандрогенемии, основанной на обнаружении уровней ДГЭА-С или 17-ОНР, превышающих референсные значения небеременных женщин.

Более того, даже убедившись в наличии гиперандрогенемии, врач не может воспользоваться ни одним из методов редукции синтеза андрогенов. Применение глюкокортикоидов

здесь неуместно по той причине, что с самых ранних стадий своего функционирования вклад в повышение уровней андрогенов вносит плацента. Стероидогенез в плаценте отличается от такового в надпочечниках отсутствием фермента 17,20-лиазы и соответственно разобщением биосинтеза глюкокортикоидов и андрогенов [40]. Физиологическим обоснованием этого феномена служит необходимость накопления прогестагенов, в первую очередь прогестерона, без сопутствующего увеличения андрогенного биосинтеза. Данная особенность плацентарного стероидогенеза обесценивает роль экзогенных глюкокортикоидов в терапии избыточной продукции андрогенов.

Тем не менее в клинической практике сохраняется тенденция к назначению терапии, которую можно определить, пользуясь бытовым лексиконом, «на всякий случай» и «хуже не будет». Но глюкокортикоиды – мощные регуляторы гомеостаза – не могут считаться безопасными лекарственными средствами. Дексаметазон, согласно классификации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), относится к препаратам категории C. Прием дексаметазона связывали с дисплазией почек, снижением количества В-клеток поджелудочной железы, нарушением толерантности к глюкозе, артериальной гипертензией и нарушением развития щитовидной железы с уменьшением количества фолликулярных клеток и С-клеток [41, 42].

Возможно, страхи применения дексаметазона во время беременности преувеличены, потому что крупные клинические исследования не подтверждают увеличение риска врожденных пороков развития у детей, матери которых принимали препарат в гестационный период (отношение шансов [ОШ] = 1,0; 95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,7–1,4) [43]. Были опубликованы клинические наблюдения рото-лицевой расщелины [44] и острой энцефалопатии у младенцев, подвергшихся внутриутробному действию дексаметазона, но связь этих исходов с пренатальными эффектами стероидов неочевидна [45]. Таким образом, тератогенное действие декса-

метазона не доказано и потенциальная выгода его приема беременными женщинами может превышать риск [46], но это относится только к женщинам с установленной ВДКН.

Многократные дозы антенатального бетаметазона улучшают исход созревания легких у недоношенных младенцев, но связаны с уменьшением веса, длины тела и окружности головы новорожденного; аналогичное действие демонстрирует длительное использование дексаметазона [47]. Низкий вес при рождении ассоциирован с риском развития хронических заболеваний во взрослой жизни, среди которых артериальная гипертензия, сахарный диабет второго типа и сердечно-сосудистые заболевания [48]. Одной из причин недостаточного набора массы тела в периоде внутриутробной жизни может стать воздействие глюкокортикоидов, опосредуемое механизмами эпигенетической регуляции [49].

Антенатальный прием глюкокортикоидов с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных повышает риск бронхиальной астмы: среди 24 недоношенных новорожденных, матери которых получали глюкокортикоиды накануне преждевременных родов, частота астмы и аллергических заболеваний оказалась достоверно выше в возрасте от 2 до 5 лет, чем среди 16 детей контрольной группы [50]. Приведенные данные вызывают обеспокоенность по поводу возможного пренатального программирования хронических заболеваний под влиянием глюкокортикоидов, применяемых беременными женщинами [51, 52].

В исследованиях на животных и людях были описаны побочные эффекты глюкокортикоидов в отношении развития головного мозга [53, 54], среди которых снижение вербальной рабочей памяти, компетентности самовосприятия и повышенная тревожность у детей, подвергшихся пренатальному воздействию дексаметазона. У мальчиков, получавших пренатальное лечение, было снижено мужское поведение, что свидетельствует о неожиданном влиянии глюкокортикоидов на гендерную самоидентификацию [54].

В практическом руководстве 2010 года Эндокринного общества рекомендовалось рассматривать «пренатальную терапию дексаметазоном, по-прежнему, как экспериментальную» [55]. В Швеции назначение глюкокортикоидов из-за «возможных побочных эффектов» прекращено [56]. Немецкое общество детской эндокринологии и диабетологии вместе с пятью другими немецкими медицинскими обществами также пришло к выводу, что «пренатальная терапия ВДКН до сих пор является экспериментальной» [57]. Американские эксперты считают, что для пренатальной терапии глюкокортикоидами «риски превышают преимущества» [58].

Постулируется, что лечение беременных с ВДКН должно быть индивидуальным, но до сих пор не существует ни рекомендаций по назначению глюкокортикоидов во время беременности, ни доз, в которых они должны применяться. Подходить к терапии глюкокортикоидами надозвешенно, потому что она небезопасна. У женщин с ВДКН длительный прием данной группы препаратов ассоциирован с повышением риска гестационного диабета. Вероятность отсроченных негативных последствий для ребенка, подвергшегося внутриутробному действию глюкокортикоидов, также заслуживает внимания.

Делать однозначные выводы о необходимости или недопустимости терапии глюкокортикоидами у беременных женщин с ВДКН рано. За рамками утвержденных показаний лечение может принести пользу пациенткам с бесплодием или привычным выкидышем, но очевидно, что глюкокортикоиды не могут претендовать на первую линию терапии.

## Профилактика осложнений беременности у женщин с ВДКН

Основным осложнением беременности у больных ВДКН является самопроизвольный выкидыш [38], причинами которого могут быть как гиперандrogenизм и гиполютеинизм, так и относительная недостаточность глюкокортикоидов. В миометрии обнаружена экспрессия рецепторов глюкокортикоидов, выраженная, правда, существенно в меньшей степени, чем

экспрессия прогестероновых рецепторов [59]. Было показано, что некоторые противовоспалительные эффекты прогестерона, например репрессия циклооксигеназы второго типа или интерлейкина 1 $\beta$ , могут опосредоваться рецепторами глюкокортикоидов [60]. Следовательно, даже при нормальной функции желтого тела у больных ВДКН повышается вероятность избыточного воспалительного ответа, лежащего в основе спонтанного прерывания беременности в I триместре.

Локальная иммунная реакция на здоровый продукт зачатия определяется балансом провоспалительных и противовоспалительных тканевых факторов. Причиной избыточного воспаления признается недостаточность прогестерона, как абсолютная при гипоплутенизме, так и относительная при нормальной, но неадекватной для преодоления воспалительной реакции секреции гормона. При ВДКН следует принимать во внимание и дополнительную возможность персистенции избыточной воспалительной реакции, связанную с глюкокортикоидной недостаточностью.

В I триместре повреждение, сопровождающее отслойку хориона, инициирует воспалительный каскад, который приводит к отторжению плодного яйца и потере беременности [61]. В дальнейшем в случаях преодоления угрозы выкидыша дисбаланс воспалительных и противовоспалительных факторов существенно повышает вероятность развития так называемых больших акушерских синдромов – преэклампсии, задержки развития плода, преждевременных родов. Пережитая угроза самопроизвольного выкидыша связана с достоверным повышением рисков гестационной гипертензии (ОР = 2,1; 95 % ДИ: 1,5–2,9), преэклампсии (ОР = 4,4; 95 % ДИ: 2,4–6,7), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ОР = 5,6; 95 % ДИ: 2,8–11,1), низкого гестационного возраста (ОР = 2,4; 95 % ДИ: 1,4–4,1), преждевременных родов (ОР = 2,3; 95 % ДИ: 1,6–3,2), дистресс-синдрома новорожденного (ОР = 2,6; 95 % ДИ: 1,9–3,5), антенатальной гибели плода (ОР = 2,8; 95 % ДИ: 1,7–3,4) [62]. Угрожающий самопроизвольный выкидыш и его возможные отдаленные последствия

не должны игнорироваться. Некогда бытовавший в западных странах наблюдательный подход к кровотечениям в I триместре беременности теперь кардинально пересмотрен в сторону назначения терапии прогестагенами.

Функции эндогенного прогестерона в осуществлении беременности многообразны: подготовка эндометрия к имплантации, регуляция клеточного иммунитета, снижение сократимости гладких мышц матки, влияние на эндотелий сосудов и кровоток в эндометрии [63]. Принципиально важным для терапии угрожающего выкидыша свойством гормона является его местное противовоспалительное действие, которое связано со снижением экспрессии матриксных металлопротеиназ, фактора некроза опухоли, некоторых интерлейкинов. Прогестерон влияет на локальную воспалительную реакцию через иммунные механизмы, повышая выработку прогестерон-индуцируемого блокирующего фактора и переключая Th-1-агgressивный на Th-регуляторный толерантный клеточный ответ.

Экзогенные прогестагены обладают перечисленными свойствами прогестерона и на этом основании используются для терапии угрожающего выкидыша. Лекарственная группа прогестагенов, применяемых во время беременности, представлена прогестероном, 17-оксипрогестероном и дидрогестероном. У больных ВДКН, нуждающихся в терапии угрожающего выкидыша и профилактике потери беременности при привычном выкидыше, преимущества может иметь прогестерон, обладающий небольшой, но клинически значимой активностью в отношении рецепторов глюкокортикоидов [64]. В контексте патофизиологии ВДКН, предполагающей недостаточность синтеза собственных глюкокортикоидов, это свойство эндогенного прогестерона и его лекарственных аналогов особенно ценно.

Микронизированный прогестерон назначается при симптомах угрожающего выкидыша в суточной дозе 400 мг до купирования симптомов с дальнейшим переходом на суточную дозу 200–400 мг, постепенным снижением дозы и отменой, если не возникает потребности в продолжении лечебного курса. Вагинальный

прогестерон (Праджисан) показал эффективность в клинических исследованиях. Терапия в описанном выше режиме до 16 недель беременности приводила к прекращению кровяных выделений из половых путей и боли внизу живота, уменьшению размеров и исчезновению ретрохориальной гематомы, нормализации тонуса миометрия. Из 43 пациенток у 97,7% беременность пролонгировалась до окончания периода наблюдения [65]. Другое исследование продемонстрировало прекращение кровяных выделений на 4–5-е сутки и разрешение ретрохориальных гематом через 2–4 недели лечения у 30 пациенток с угрожающим выкидышем, получавших Праджисан 400 мг в сутки в два приема [66].

Важной частью стратегии улучшения исходов беременности и снижения рисков невынашивания беременности является профилактика привычного выкидыша. Диагноз «привычный выкидыш» (устаревший термин – «привычное невынашивание беременности») может быть поставлен в соответствии с действующим клиническим протоколом при наличии трех и более самопроизвольных выкидышей. Однако вероятность потери беременности существенно повышается уже после двух последовательных выкидышей, и такие женщины нуждаются в проведении мероприятий для снижения риска потерь беременности. У пациенток с эндокринопатиями, повышающими риск гестационных неудач, инициировать профилактику самопроизвольного выкидыша следует уже после первой потери беременности.

Назначение прогестерона по факту отслойки хориона у женщин с привычным выкидышем или его высокой вероятностью является запоздалым и не улучшает клинических исходов, поэтому должно начинаться заблаговременно – оптимально на этапе преконцепционной подготовки [67]. Праджисан по данному показанию назначается после овуляции в потенциально fertильном цикле в дозе 200–300 мг с прекращением приема в случае наступления менструации или отрицательного теста на беременность при задержке менструации. В случае наступления беременности вагинальное применение прогестеро-

Таблица

Состав витаминно-минерального комплекса Митеравел

Содержание в мягкой желатиновой капсуле	Содержание в капсуле	Процент от рекомендуемого суточного потребления		
		Для женщин детородного возраста и первой половины беременности	второй половины беременности	Для кормящих женщин
Сумма омега-3 ПНЖК, в т. ч.	300 мг	15	15	15
Докозагексаеновая кислота	240 мг	34	34	34
Эйкозапентаеновая кислота	60 мг	10	10	10
Фолиевая кислота	500 мкг	120	83	100
Витамин В <sub>1</sub>	1,4 мг	93	82	78
Витамин В <sub>2</sub>	1,4 мг	78	70	67
Витамин В <sub>3</sub>	10 мг	50	45	43
Витамин В <sub>6</sub>	1,9 мг	90	87	80
Витамин В <sub>12</sub>	2,6 мкг	87	74	74
Витамин С	70 мг	78	70	58
Витамин D <sub>3</sub>	5 мкг	50	40	40
Витамин Е	15 мг	59	52	47
Биотин	30 мкг	60	60	60
Бета-каротин	2 мг	40	40	40
Железо	20 мг	111	61	111
Медь	1 мг	100	91	71
Йод	140 мкг	93	64	48
Магний	90 мг	23	20	20
Селен	30 мкг	54	46	46
Цинк	11 мг	92	73	73
Хром	10 мкг	20	20	20
Молибден	30 мкг	43	43	43

и во время беременности прекращены и ведутся только по поводу преимуществ использования тех или иных комплексов либо отдельных компонентов. В пользу применения готовых витаминно-минеральных комплексов (ВМК) свидетельствует несколько фактов.

Во-первых, во время беременности и лактации женщина нуждается в дополнительной дотации многих витаминов и минеральных веществ [71]. Дополнительные микронутриенты теоретически можно получить из пищевых продуктов, тщательно вымеряя их необходимые количества и увеличивая потребление в зависимости от статуса «до беременности» или «во время беременности», но в реальной жизни подобный подход неосуществим. Поэтому нормальной практикой считаетсяпреконцепционное насыщение организма микронутриентами и продолжение этой поддержки во время беременности исходя из норм потребления питательных веществ.

Во-вторых, в сбалансированных ВМК разные молекулы поддерживают действие друг друга и помогают всем компонентам комплекса лучше усвоиться. Аскорбиновая кислота восстанавливает витамин Е и фолиевую кислоту до активной формы, защищает витамины В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> от преждевременного разрушения. Пиридоксин лучше и быстрее действует в комбинации с витамином В<sub>2</sub>, наиболее эффективен в комбинации с витаминами В<sub>12</sub> и В<sub>1</sub>. Функционирование цикла однокарбоновых кислот невозможно без фолатов, которые поддерживаются цианокобаломином и пиридоксином, оптимально усваиваются только в комбинации с витамином В<sub>12</sub> и нуждаются в витамине С для сохранения в тканях. Железо сохраняется в двухвалентной

на продолжается в дозе 200–400 мг в течение I и, при необходимости, II триместра беременности.

Клинические исследования подтверждают эффективность преконцепционного назначения вагинального прогестерона у женщин с привычным выкидышем. В одной из крупных работ 116 женщин с необъяснимым привычным выкидышем были разделены на две группы: в основную вошли пациентки с высокой экспрессией ядерного циклина Е в железистом компоненте эндометрия; пациентки с уровнем ядерного циклина Е ниже 20 % составили контроль [68]. Прогестерон назначался пациенткам основной группы в дозе 100–200 мг через каждые 12 часов через три дня после пика ЛГ; результат оценивался по пролонгации беременности более 10 недель. Положительный исход был отмечен в 68 % наблюдений группы исследования, 51% – группы контроля (ОШ = 2,1; 95 % ДИ: 1,0–4,4) [68].

Еще одно большое (700 участниц) двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование оценило эффективность вагинального прогестерона (400 мг дважды в день), назначаемого женщинам с необъяснимым привычным выкидышем, начиная с лютенизированной фазы и вплоть до 28 недель беременности [69]. Самопроизвольное прерывание беременности у пациенток, получавших прогестерон, встречалось достоверно реже, чем в группе плацебо (12,4 против 23,3%;  $p = 0,001$ ), а частота пролонгирования беременности более 20 недель и рождения живого ребенка оказалась достоверно выше (87,6 против 76,7 и 91,6 против 77,4 соответственно;  $p < 0,050$ ).

Применение вагинального прогестерона в III триместре беременности можно продолжать с целью профилактики преждевременных родов [70], риск которых повышен у пациенток с ВДКН. Данное показание предусматривает использование вагинального прогестерона в дозе 200 мг раз в день

### Микронутриентная подготовка у женщин с ВДКН

Дискуссии о необходимости применения витаминов и минералов на этапе прегравидарной подготовки

форме и оптимально всасывается только в присутствии аскорбиновой или фолиевой кислоты.

Клинические исследования, посвященные эффектам применения ВМК, демонстрируют снижение риска преждевременных родов, уменьшение частоты внутриутробных пороков развития, сокращение доли детей, рожденных с низкой массой тела, уменьшение перинатальной смертности и другие положительные исходы как среди здоровых женщин, так и в группах риска [72, 73]. Выбор ВМК должен основываться на индивидуальных потребностях женщины. Для пациенток с ВДКН предпочтительным может быть использование ВМК Митревел Плюс (см. табл.).

Внутриутробная нейропротекция и снижение риска функциональных нарушений развития головного мозга, что особенно актуально у женщин, принимающих глюкокортикоиды, обеспечиваются, помимо прогестерона и в помощь прогестерону, рядом микронутриентных кофакторов, среди которых витамины группы В, витамин С, магний, кальций, цинк, марганец, железо, молибден, медь [74]. Все перечисленные витамины и минералы входят в состав указанного ВМК.

Вторым значимым аспектом ведения беременных ВДКН является профилактика возможных метаболических нарушений в период гестации, в частности нарушения толерантности к углеводом, которое обуславливается как самим заболеванием, так и применяемым по его поводу лечением. В этой связи представляет интерес дотация таких микронутриентов, позволяющих предотвратить метаболические расстройства у матери и нарушения массы тела новорожденного, как витамины группы В [75], магний [76], хром [77], кальций и витамин D [78]. В перечисленном ряду микронутриентов особое внимание следует уделить хрому, поскольку этот минерал нечасто включается в состав ВМК. Между тем клинические исследования свидетельствуют о редукции уровней глюкозы натощак, постпрандиальных концентраций глюкозы и гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом второго типа, получающих пищевые добавки

с хромом [77]. Преимущества ВМК Митревел Плюс, содержащего хром, у пациенток с ВДКН, имеющих повышенный риск гестационного диабета, в этой связи становятся очевидными.

Отдельного обсуждения заслуживают омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), также включенные в состав ВМК Митревел Плюс. Будучи мощными нейропротекторами и модуляторами метаболических процессов, омега-3 ПНЖК способны полностью предотвратить негативный сценарийпренатального программирования, свойственный ВДКН и применению глюкокортикоидов [79]. Более того, омега-3 ПНЖК оказывают положительное влияние на процесс имплантации и ранней гестации, позволяя снизить риски как ранних осложнений беременности, так и больших акушерских синдромов – преэклампсии, преждевременных родов и синдрома задержки роста плода, причем важным условием их эффективности является инициация приема в период преконцепции или I триместре беременности [80].

Таким образом, назначение ВМК Митревел Плюс представляется оптимальным вариантом выбора как для беременных с ВДКН, так и для других категорий пациентов с повышенным риском гестационных осложнений либо нуждающихся в назначении гормональной терапии стероидными гормонами – глюкокортикоидами (снижение риска негативных эффектов), прогестагенами (повышение эффективности воздействия).

## Заключение

Проблема ВДКН сохраняет актуальность несмотря на относительно невысокую распространенность и достижения молекулярно-генетических методов исследования. Клиническая диагностика ВДКН остается, к сожалению, неразрешенной проблемой. Остаются также неясными вопросы о целесообразности применения глюкокортикоидов во время беременности и их влиянии на акушерские исходы у женщин с привычным выкидышем. Очевидно, что достичь успеха в осуществлении задач повышения качества жизни, восстановления fertильности и профилактики неблаго-

приятных последствий заболевания у пациенток с ВДКН можно только в условиях четко установленного диагноза, понимания персональных особенностей нарушения стероидогенеза и индивидуального подхода к терапии в рамках существующих клинических рекомендаций.

## Список литературы

- Шмидт А. А., Замятин С. А., Гончар И. С., Коровин А. Е., Городнюк И. О., Коцур А. В. Эпидемиология бесплодия в России и за рубежом. Клиническая патофизиология. 2019; 25 (1): 9–12.
- Inhorn MC, Patrizio MC. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. Hum Reprod Update. 2015; 21 (4): 411–426.
- Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clinical Biochemistry. 2018; 62: 2–10.
- Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat. World Population Prospects: The 2012 Revision. New York, 2013: 18 p.
- Третьякова О. С., Заднепряный И. В. Гиперандrogenия как базис формирования бесплодия и акне у женщин репродуктивного возраста. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2015; 5 (3): 65–71.
- Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II study: baseline characteristics and effects of obesity from a multicenter randomized clinical trial. Fertil Steril. 2014; 101 (1): 258–269.
- Nascimento ML, Cristiano ANB, de Campos T. Ten-year evaluation of a Neonatal Screening Program for congenital adrenal hyperplasia. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2014; 58 (7): 765–771.
- Koracek C, de Castro SM, Prado MJ, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: a population based study with 108,409 infants. BMC Pediatrics. 2017; 17 (1): 22.
- Tsuji A, Konishi K, Hasegawa S, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Tokyo, Japan from 1989 to 2013: a retrospective population-based study. BMC Pediatrics. 2015; 15: 209.
- Kaur G, Thakur K, Kataria S, et al. Current and future perspective of newborn screening: an Indian scenario. JPEM. 2016; 29 (1): 5–13.
- Мельниченко Г. А., Трошина Е. А., Молашенко Н. В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов в взрослом возрасте. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 8–19.
- Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015; 44: 275–296.
- Trapp CM, Oberfield SM. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): an update. Steroids. 2012; 77 (4): 342–346.
- New MI, Abraham M, Gonzalez B, et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Proc Natl Acad Sci. 2013; 110 (7): 2611–2616.
- Speiser PW, Aritt W, Auchus RJ, et al. White Guidelines on Congenital Adrenal Hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103 (11): 4043–4088.
- Sarafoglou K, Banks K, Gaviglio A, et al. Comparison of one-tier and two-tier newborn screening metrics for congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics. 2012; 130(5): e1261–1268.
- Hannah-Shmouni F, Morissette F, Sinaii N, et al. Revisiting the prevalence of nonclassic congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and Caucasians. Genetics Med. 2017; 19 (11): 1276–1279.
- Kamrath C, Hochberg Z. Increased activation of the alternative “backdoor” pathway in patients with 21-hydroxylase deficiency: evidence from urinary steroid hormone analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97 (3): E367–375.

# Митеравел®

## плюс +

с омега-3, витаминами  
и минералами

Будущее  
маленького гения  
зависит от Вас

Почему  
Митеравел плюс?

- развитие глазок, ушек\*  
и нервной системы будущего умницы\*
- помогает хорошему самочувствию мамы  
во время беременности\*
- дополнительные компоненты, необходимые к рациону  
питания: омега-3, 11 витаминов, 8 минералов\*



B<sub>9</sub>

I<sub>2</sub>

Se

Mo

Cr

1  
капсула  
в день

удобство  
приема!

[www.Митеравел.рф](http://www.Митеравел.рф)

\* Листок вкладыш к продукту Митеравел плюс.

Регистрационное свидетельство № RU.77.99.11.003.E.001430.04.19



Представительство компании с ограниченной ответственностью "Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед" (Индия) г. Москва. Адрес: 107023, Москва, Электрозаводская ул., д. 27, стр. 8, пом. 14/1. Тел. +7 (495) 234-56-11

При возникновении возможных нежелательных реакций (НР) на препараты компании Сан Фарма просьба информировать об этом нашего регионального представителя, а также медицинский отдел представительства компании Сан Фарма в России по телефону: +7(495) 234 56 11 (доб.4) или по электронной почте [drugsafety.russia@sunpharma.com](mailto:drugsafety.russia@sunpharma.com)

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



РЕКЛАМА

MITER-HEALTH-02-04-2020

АПРЕЛЬ 2020

19. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017; 390 (10108): 2194–2210.
20. Sharma R, Seth A. Congenital adrenal hyperplasia: issues in diagnosis and treatment in children. *Ind J Pediatr*. 2014; 81 (2): 178–185.
21. Trapp CM, Speiser PW, Oberfield SE. Congenital adrenal hyperplasia: an update in children. *Curr Opin Endocrinol Diabet Obes*. 2011; 18 (3): 166–170.
22. 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.
23. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103 (4): 1233–1257.
24. Yu H, Bian J, Liu X, et al. Pregnancy outcomes of eight pregnant women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2012; 47 (9): 651–654.
25. Arlt W, Willis DS, Wild SH, et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (11): 5110–5121.
26. Lekarev O, Lin-Su K, Vogiatzi M. G. Infertility and Reproductive Function in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metabol Clinics of North America*. 2015; 44 (4): 705–722.
27. Eyal O, Ayalon-Dangur I, Segev-Becker A, Schachter-Davidov A, Israel S, Weinrob N. Pregnancy in women with nonclassic congenital adrenal hyperplasia: time to conceive and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017; 87 (5): 552–556.
28. Nasir H, Ali SI, Haque N, et al. Compound heterozygosity for a whole gene deletion and p.R124C mutation in CYP21A2 causing nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018; 23 (3): 158–161.
29. Sparrow R. Gender eugenics? The ethics of PGD for intersex conditions. *Am J Bioeth*. 2013; 13 (10): 29–38.
30. Simpson JL, Rechitsky S. Preimplantation diagnosis and other modern methods for prenatal diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017; 165 (Pt A): 124–130.
31. Soto-Lafontaine M, Dondorp W, Provoost V, de Wert G. Dealing with treatment and transfer requests: how PGD-professionals discuss ethical challenges arising in everyday practice. *Med Health Care Philos*. 2018; 21 (3): 375–386.
32. Hill M, Fanning K, Martin P, Hogg J, Meaney C, Norbury G, Daniels G, Chitty LS. Non-invasive prenatal determination of fetal sex: translating research into clinical practice. *Clin Genet*. 2011; 80 (1): 68–75.
33. Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa J-M, et al. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002–2011). *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99 (4): 1180–1188.
34. Eunice M, Ammini AC. Prenatal treatment of mothers with fetuses at risk for congenital adrenal hyperplasia: how relevant is it to Indian context? *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17 (3): 373–375.
35. New MI, Abraham M, Yuen T, Lekarev O. An update on prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Semin Reprod Med*. 2012; 30 (5): 396–399.
36. Gordza D, Tardy-Guidollet V, Robert E, et al. Late prenatal dexamethasone and phenotype variations in 46, XX CAH: concerns about current protocols and benefits for surgical procedures. *J Pediatr Urol*. 2014; 10 (5): 941–947.
37. Kemp MW, Newnham JP, Challis JG, et al. The clinical use of corticosteroids in pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2016; 22 (2): 240–259.
38. Moran C, Azziz R. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (9): 3451–3456.
39. Mesiano S, Jaffe RB. The Endocrinology of Human Pregnancy and Fetal-Placental Neuroendocrine Development. In Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management, 7th ed, Philadelphia: Elsevier/Saunders 2014; 327–366.
40. Manojlović-Stojanović MN, Filipović BR, Nestorović NM, Šožić-Jurjević BT, Ristić NM, Trifunović SL, Mišović VJ. Morphofunctional characteristics of rat fetal thyroid gland are affected by prenatal dexamethasone exposure. *Steroids*. 2014; 84: 22–29.
41. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (9): 4133–4160.
42. Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C, et al. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014; 100 (6): 499–506.
43. Rijk Y, van Alfen-vander Velden J, Claahsen-vander Grinten HL. Prenatal Treatment with dexamethasone in suspected congenital adrenal hyperplasia and/or orofacial cleft: a case report and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2017; 15 (1): 21–25.
44. Grunt S, Steinlin M, Weistanner C, Schonung M, Mullis PE, Fluck CE. Acute encephalopathy with unilateral cortical-subcortical lesions in two unrelated kindreds treated with glucocorticoids prenatally for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: established facts and novel insight. *Horm Res Paediatr*. 2013; 80 (1): 57–63.
45. Food and Drug Administration, Health and Human Services. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products: requirements for pregnancy and lactation labeling. *Fed Regist*. 2014; 79 (233): 72063–72103.
46. Braun T, Challis JR, Newnham JP, Sloboda DM. Early-life glucocorticoid exposure: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, placental function, and long-term disease risk. *Endocr Rev*. 2013; 34 (6): 885–916.
47. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental Origins of Chronic Disease. *Physiol Rev*. 2016; 96 (4): 1509–1565.
48. Harris A, Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm Behav*. 2011; 59 (3): 279–289.
49. Tseng WN, Chen CC, Yu HR, Huang LT, Kuo HC. Antenatal dexamethasone exposure in preterm infants is associated with allergic diseases and the mental development index in children. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13 (12): E1206.
50. Moisiadis VG, Matthews SG. Glucocorticoids and fetal programming part 1: outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10 (7): 391–402.
51. Damsted SK, Born AP, Paulson OB, Uldall P. Exogenous glucocorticoids and adverse cerebral effects in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011; 15 (6): 465–477.
52. Peffer ME, Zhang JY, Umfrey L, Rudine AC, Monaghan AP, DeFranco DB. Minireview: the impact of antenatal therapeutic synthetic glucocorticoids on the developing fetal brain. *Mol Endocrinol*. 2015; 29 (5): 658–666.
53. Hirvikoski T, Lindholm T, Lajic S, Nordenstrom A. Gender role behaviour in prenatally dexamethasone-treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia – a pilot study. *Acta Paediatr*. 2011; 100 (9): e112–e119.
54. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (9): 4133–4160.
55. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Wedell A, Ritzen M, Lajic S. Prenatal dexamethasone treatment of children at risk for congenital adrenal hyperplasia: the Swedish experience and standpoint. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 (6): 1881–1883.
56. Dorr HG, Binder G, Reisch N, Gembrych U, Oppelt PG, Wieacker P, Kratzsch J. Experts' opinion on the prenatal therapy of congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency – guideline of DGK in cooperation with DGGG (S1 level, AWMF registry no.174/013, July 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015; 75 (12): 1232–1238.
57. Miller WL, Witchell SF. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: risks out weigh benefits. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208 (5): 354–359.
58. Bidet M, Bellanne-Chantelot C, Galand-Portier M-B, et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (3): 1182–1190.
59. Georgiou EX, Lei K, Lai PF, et al. The study of progesterone action in human myometrial explants. *Mol Hum Reprod*. 2016; 22: 877–889.
60. Whirledge SD, Oakley RH, Myers PH, Lydon JP, DeMayo F, Cidlowski JA. Uterine glucocorticoid receptors are critical for fertility in mice through control of embryo implantation and decidualization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112: 15166–15171.
61. Matsuzaki S, Darcha C, Maleysson E, Canis M, Mage G. Impaired down-regulation of E-cadherin and beta-catenin protein expression in endometrial epithelial cells in the mid-secretory endometrium of infertile patients with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (7): 3437–3445.
62. Jauniiaux E, Van Oppenraaij RH, Burton GJ. Obstetric outcome after early placental complications. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010; 22(6):452–457.
63. Solano ME, Arck PC. Steroids, Pregnancy and Fetal Development. *Front Immunol*. 2019; 10: 3017.
64. Hierweger AM, Engler JB, Friese MA, Reichardt HM, Lydon J, DeMayo F, et al. Progesterone modulates the T-cell response via glucocorticoid receptor-dependent pathways. *Am J Reprod Immunol*. 2019; 81: e13084.
65. Радзинский В.Е. Угроза спонтанного абортов: старые контроверсии – новые возможности. *Status Praesens* 2014; 6 (17): 25–31.
66. Мальцева Л.И., Никогосян Д.М. Эффективность микронизированного прогестерона для профилактики невынашивания беременности. *Гинекология* 2015; 17 (2): 56–59.
67. Toth B, Jeschke U, Roggenhofer N, et al. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *J Reprod Immunol*. 2010; 85: 25–32.
68. Stephenson MD, McQuenn D, Winter M, Kliman HJ. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2017; 107 (3): 684–690.
69. Ismail AM, Abbas AM, Ali MK, Amin AF. Periconceptional progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31 (3): 388–394.
70. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, et al. Vaginal Progesterone for Preventing Preterm Birth and Adverse Perinatal Outcomes in Singleton Gestations with a Short Cervix: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Nov 16.
71. Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Значение витаминно-минеральных комплексов в обеспечении нормального течения беременности и развития плода. *Гинекология*. 2015; 17 (1): 60–64.
72. Catov JM, Bodnar LM, Olsen J, Olsen S, Nohr EA. Periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births in the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94 (3): 906–912.
73. Wallenstein M. B., Shaw G. M., Yang W., Carmichael S. L. Periconceptional nutrient intakes and risks of orofacial clefts in California. *Pediatr Res*. 2013; 74 (4): 457–465.
74. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тапильская Н.И., Галустян А.Н. Системно-биологический анализ синергического воздействия прогестерона, витаминов и микроэлементов на нейропротекцию и развитие мозга плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 19 (6): 65–75.
75. Yajnik CS, Deshmukh US. Fetal programming: Maternal nutrition and role of one-carbon metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012; 13: 121–127.
76. Wang J, Persutte G, Olendzki BC, et al. Dietary magnesium intake improves insulin resistance among non-diabetic individuals with metabolic syndrome participating in a dietary trial. *Nutrients* 2013; 5 (10): 3010–3019.
77. Paivaan AN, Lima JG, Medeiros ACQ, et al. Beneficial effects of oral chromium picolinate supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical study. *J Trace Element Med Biol* 2015; 32: 66–72.
78. Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia* 2014; 57 (9): 1798–1806.
79. Bradbury J, Docosahexaenoic acid (DHA): An ancient nutrient for the modern human brain. *Nutrients* 2011, 3, 529–554.
80. Burchakov DI, Kuznetsova IV, Uspenskaya YB. Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids and Preeclampsia: Trials Say "No", but Is It the Final Word? *Nutrients*. 2017; 9 (12): 1364–1380.

**Для цитирования:** Амирасланова М.М., Кузнецова И.В. Дефицит 21-гидроксилазы и fertильность. Медицинский алфавит. 2020; (4): 16–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-16-26>

**For citation:** Amirasanova M.M., Kuznetsova I.V. 21-hydroxylase deficiency and fertility. Medical alphabet. 2020; (4): 16–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-16-26>

