

АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Сапорбаева И., Матризаева Г.Д.,

Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии.

✓ Резюме

В статье представлены современные литературные данные об этиологии и патогенезе, методах диагностики гиперандрогении у беременных. Освещаются современные клинические подходы к прегравидарной подготовке, методам профилактики и терапии гормонального невынашивания беременности ранних сроков. Подчеркивается важность правильной прегравидарной подготовки женщины для обеспечения нормального течения беременности. Последняя должна включать отсутствие (санацию) очагов инфекции, наличие или создание полноценного менструального цикла, отсутствие или компенсацию экстрагенитальной патологии. Авторы описывают разные точки зрения на эту проблему, приводят новые методы лечения. Так как гиперандрогения относится к факторам риска развития осложнений беременности, приводятся последние данные литературы о перинатальных исходах у таких пациенток.

Ключевые слова: гиперандрогения, плацентарная недостаточность, невынашивание беременности, глюкокортикоиды, гормональное невынашивание, прегравидарная подготовка.

GIPERANDROGENIYALI HOMILADOR AYOLLARDA AKUSHERLIK VA PERINATAL NATIJALAR (ADABIYOTLAR SHARHI)

Saporbayeva I., Matrizayeva G.D.,

Toshkent tibbiyot akademiyasi Urganch filiali.

✓ Rezyume

Maqolada etiologiya va patogenezga oid zamonaviy adabiyotlar, homilador ayollarda giperandrogeniya diagnostikasi usullari keltirilgan. Pregravidartayyorgarlikgazonaviyklinikoyondashuvlar, erta homiladorlik gormonal tushishining oldini olish va davolash usullari ta'kidlangan. Homiladorlikning normal davomiyligini ta'minlash uchun ayolni pregravid to'g'ri tayyorlash muhimligi ta'kidlangan. Mualliflar ushbu muammo bo'yicha turli nuqtai nazarlarni bayon qilishadi, davolashning yangi usullarini taklif qilishadi. Giperandrogenizm homiladorlik asoratlari rivojlanishining xavf omili bo'lganligi sababli, bunday bemorlarda perinatal natijalar haqidagi so'nggi adabiyotlar keltirilgan.

Kalitso'zlar: giperandrogenizm, platsenta etishmovchiligi, homiladorlik, glyukokortikoidlar, pregravid tayyorgarlik.

OBSTETRICS AND PERINATAL OUTCOMES AT PREGNANT WOMEN WITH HYPERANDROGENISM

Saporbayeva I., Matrizayeva G.D.,

Urganch branch Tashkent Medical Academy.

✓ Resume

The review represents the modern data on etiology, pathogenesis and diagnostics of pregnant hyperandrogenism. This article is devoted to modern clinical approaches for pregravidic preparation, prevention and therapy of hormonal miscarriage during early pregnancy. Importance of correct pregravidic preparation of woman for pregnancy is underlined. It should include sanitation of infection, creation of full value menstrual cycle, and compensation of extragenital pathologies. Different points of view are shown; new methods of treatment are given. As the hyperandrogenism is considered to be the risk factor for pregnancy complications, the latest data on pregnancy outcomes are represented.

Key words: hyperandrogenism, habitual miscarriage of pregnancy, placental insufficiency, glucocorticoids, hormonal miscarriage, pregravidic prepare.

Актуальность

Проблема гиперандрогения у беременных - до настоящего времени остается одной из наиболее терапевтически сложных и социально значимых в современном акушерстве. Среди эндокринных причин не вынашивания 32-48 % обусловлены избыточной продукцией андрогенов в надпочечниках [1,20,21]. Беременность является пусковым моментом, усугубляющим нарушения тероидогенеза у больных с гиперандрогенией (ГА) [20]. За последние годы достигнуты значительные успехи в изучении этой проблемы, предложены методы коррекции "стертых" форм гиперандрогении, методы хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности,

которая возникает у 40 % беременных с ГА. Однако, несмотря на это, внутриутробная гибель плода может произойти в критические сроки беременности - 12-13, 24-26, 28-32 недели, как следствие плацентарной недостаточности. После потери беременности приблизительно у 1/3 женщин с ГА усугубляются эндокринные нарушения, ухудшающие перинатальный прогноз последующих беременностей. - Определение уровня надпочечниковой гиперандрогении у беременных методом оценки ДГЭАС крови является на сегодняшний день более информативным, чем 17КС мочи. Нормализация показателей уровня ДГЭАС в сочетании с исчезновением клинических проявлений угрозы прерывания беременности (преждевременных родов) свидетельствует об

адекватности терапии, назначаемой по предложенной схеме.

Среди факторов, приводящих к осложненному течению беременности, перинатальной патологии, возросла роль эндокринных нарушений, в том числе гиперандрогенных состояний различного генеза [13,24,30]. Этиологическим фактором развития заболевания является генетически обусловленная, связанная с системой HLA, неполноценность ферментных систем в коре надпочечников или яичников, либо их одновременное нарушение. В результате наблюдается снижение уровня нормальных продуктов стероидогенеза и увеличение продукции андрогенов [8,24]. Одной из особенностей клинического проявления гиперандрогении является наличие так называемых "стертых форм". Беременность и роды могут проявить скрытую дисфункцию органов и систем [2,8,13,30]. В сложившихся условиях ферментативная неполноценность проявляется и влечет за собой целый ряд гестационных осложнений. Частота осложнений процесса гестации на фоне гиперандрогенных состояний составляет от 21 до 48% [2,13].

Клинические симптомы синдрома ГА немногочисленны (всего около десяти признаков), но в зависимости от тяжести процесса общий облик больных может существенно различаться. Необходимо помнить, что выраженность симптомов маскулинизации далеко не всегда отражает степень ГА, так как биологический эффект действия гормона зависит не только от его концентрации, но и от скорости превращения прогормонов в андрогены, а также от количества андрогенных рецепторов в клетках-мишенях [26,27]. В клинической практике значительно чаще встречаются больные с "мягкой", "латентной" формой ГА (формой "позднего начала"), симптомы которой проявляются после менархе в связи с активацией системы "гипоталамус - гипофиз - яичники" и надпочечников. Наступление беременности при стертых формах заболевания - не такой уж редкий факт, свидетельством этому является большой удельный вес ГА в структуре беременности с гиперандрогенией относятся к группе риска по развитию осложнений гестационного процесса. Обращает на себя внимание то, что 90% пациенток с гиперандрогенией имеют какую-либо экстрагенитальную патологию (заболевания желудочно-кишечного тракта, патологии верхних дыхательных путей, заболевания мочевыделительной системы, вегетососудистую дистонию). У беременных с гиперандрогенией достоверно чаще, чем у здоровых женщин, отмечаются стрессовые ситуации в семье и на работе, более высокий инфекционный индекс, увеличена частота оперативных вмешательств и травм [3,4,5,10]. Так, В.М. Сидельникова отмечает, что у каждой второй пациентки со смешанной формой гиперандрогении в жизни отмечены стрессовые ситуации, травмы, высокий инфекционный индекс. В.В. Васильева, изучавшая спектральные характеристики мозга у беременных с синдромом гиперандрогении, также указывает на имеющиеся изменения на электроэнцефалограммах и краниограммах у таких пациенток [6]. Многие авторы отводят средовым факторам (различные заболевания, инфекции, травмы, психоэмоциональный стресс) значительную роль в генезе нарушений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковых взаимоотношений на различных этапах развития женского организма [4, 6, 9,16,19]. Авто-

рами исследовалось состояние порфиринового обмена при ГА, имеются работы, посвященные особенностям психоэмоционального статуса беременных с ГА и репродуктивными потерями в анамнезе. При выявлении гиперандрогении любого генеза как во время, так и до планируемой беременности перед практиком врачом встает вопрос о необходимости коррекции этого состояния и тактике ведения беременности. Вопросы лечения данной патологии являются спорными в современном акушерстве. С одной стороны, негативное влияние ГА на течение беременности и исход родов не вызывает сомнений [1, 4, 14]. Имеются данные о морфологических изменениях плаценты при данной патологии. Зарубежные авторы указывают на уменьшение веса плаценты и новорожденных при ГА, а также на неблагоприятное влияние на потомство женского пола. С другой стороны, в литературе периодически появляются сообщения о неблагоприятном воздействии применяемых глюкокортикоидов на плод, которое выражается в угнетении функции надпочечников у плода, влиянии на артериальное давление и обмен веществ. Основным методом коррекции гиперандрогении при беременности служит применение глюкокортикоидных гормонов (дексаметазон, метипред). При недостаточности 21-гидроксилазы, связанной с дефицитом продукции кортизола, это заместительное лечение. При других формах надпочечниковой гиперандрогении применение кортикостероидов направлено на торможение кортикотропной функции гипофиза и является корригирующим [3,4,10,12]. Дexamетазон относится к длительно действующим синтетическим глюкокортикоидам. Этот препарат угнетает аденокортикотропную функцию гипофиза, не повышает артериальное давление и не вызывает образование отеков [4]. Если в работах десятилетней давности и более авторами настоятельно рекомендовалось длительное применение дексаметазона на протяжении практически всей беременности [4, 12], то в настоящее время приняты крайне ограниченные показания для применения глюкокортикоидов у беременных. Главным образом, это резко повышенный уровень андрогенов, увеличивающий риск вирилизации плода, а также наследственный дефект ферментов, отвечающих за синтез кортизола в надпочечниках. В последние годы в литературе появились рекомендации по применению инсулинсенситайзеров во время беременности, особенно у больных с яичниковой формой гиперандрогении (синдром поликистозных яичников, СПКЯ) [28,29]. В ряде исследований (несколько клинических случаев, когортные исследования, одно рандомизированное контролируемое исследование с общим числом пациенток с СПКЯ более 500), где метформин назначался в первом триместре беременности (в дозе 0,5-2,55 г/сут) или на протяжении всей беременности (1-2,55 г/сут), применение этого препарата не привело к увеличению числа врожденных аномалий плода и неблагоприятных перинатальных исходов. Однако для подтверждения этих данных необходимы результаты рандомизированных контролируемых исследований. Предполагается, что инсулинсенситайзеры снижают уровень метаболических осложнений (ожирение, гипертензия), а также частоту преждевременных родов и выкидышей в раннем сроке. Необходимо также учитывать тот факт, что частота инсулинорезистентности (ИР) в 2-5 раз выше, чем частота СПКЯ, т.е. у

женщин может наблюдаться ИР без СПКЯ или СПКЯ без ИР. В этом случае очень важен дифференцированный подход к назначению терапии. Если суммировать имеющиеся в современной литературе данные, то можно выделить ряд следующих наиболее распространенных осложнений беременности на фоне гиперандрогении: не вынашивание беременности, неразвивающаяся беременность, истмико-цервикальная недостаточность, плацентарная недостаточность, приводящая к хронической внутриутробной гипоксии плода, задержке внутриутробного развития вплоть до его антенатальной гибели [3,4,5,11,14].

Важность нормального течения первого триместра беременности обусловлена тем, что в этот период происходит закладка и формирование основных органов и систем плода, закладка и формирование плаценты, установление сложных взаимоотношений между матерью и плодом [31]. Андрогены в женском организме вырабатываются в надпочечниках (основная часть): дегидро-эпиандростерон (ДЭА), дегидроэпиандростерона сульфат (ДЭАС), андростерон. В яичниках вырабатываются более сильные андрогены (25%): тестостерон, дегидротестостерон. Существует экстрагональный путь продукции андрогенов - в тканях (жировая клетчатка, мышцы) путем конверсии из андростендиона в дегидроандростерон. Следует помнить, что андрогены образуются из прогестерона при участии ферментов цитохрома P 450. Так, холестерин метаболизируется в прегненолон с последующим последовательным образованием 17-ОН-прегненолона, ДЭА, ДЭАС. Другой путь метаболизма обеспечивает последовательное образование прогестерона, 17-гидроксипрогестерона, андростендиона, кортизола, альдостерона. Об этой особенности метаболизма следует помнить при назначении гестагенов, повторяющих формулу эндогенного прогестерона, небеременной и тем более беременной женщине с нарушенной функцией ферментных систем. Тестостерон синтезируется из холестерина животного происхождения, поступающего с пищей, или в печени. Он циркулирует в крови в свободном состоянии (2%) и связанном с белками (54% с альбуминами и 44% с глобулином - ГСПГ). Свободный и связанный с альбумином тестостерон является биологически активным [17,18,25]. Поэтому при обследовании пациентки важно определение Т-свободного, который способен соединяться с рецепторами и оказывать свое, свойственное ему действие.

Подготовка к беременности при адреногенитальном синдроме. На этом этапе применение кортикостероидов обязательно (дексаметазон 0,125-0,5 мг/с, преднизолон 5-20 мг, метипред 4 мг) под контролем 17-ОП и ДЭА. Нормализуется менструальный цикл или нормализуется вторая фаза цикла, наступает овуляция и беременность. Дополнительно рекомендуется фолиевая кислота 400 мкг/день. При отсутствии беременности в течение 3 циклов назначаются индукторы овуляции. Следует помнить, что пациентки с адреногенитальным синдромом имеют высокий уровень прогестерона. Альтернативный путь: КОК с антиандрогенным эффектом (из большого перечня этой группы препарат подбирается индивидуально) и дексаметазон с 1-го дня цикла непрерывно. При стертой и скрытой форме адреногенитального синдрома беременность наступает самопроизвольно или в 1-3-м цикле лечения непрерывно [18,23]. У пациенток с адреногенитальным синдромом проблема не столько в наступлении беременности, сколько в ее вынашивании.

Подготовка к беременности при яичниковой ГА. У пациенток с СПКЯ проблема прежде всего в преодолении бесплодия, а потом уже в вынашивании беременности. Принципиальная схема ведения этих пациенток выглядит следующим образом:

— снижение веса (редукционная диета, физическая нагрузка); медикаментозное лечение метаболических нарушений назначением метформина (класс бигуанидов, применяется при сахарном диабете 1000-1500 мг/сут в течение 3-6 мес.), механизм действия - снижение периферической инсулинорезистентности, улучшение утилизации глюкозы в печени, мышцах и жировой ткани, нормализация липидного профиля; применение метформина широко обсуждается на всех международных конгрессах гинекологов-эндокринологов, репродуктологов (Флоренция, 2012; Флоренция, 2014; Берлин, 2015);

— применение нестероидных антиандрогенов (флутамид) - обсуждается, но не имеет доказательной базы; КОК с антиандрогенным эффектом в течение 2-3 месяцев в контрацептивном режиме; дидрогестерон 10 мг 2 раза в сутки с 14-го по 25-й день цикла в течение 2-3 циклов; при отсутствии беременности - индукторы овуляции (кломифен, кломифен - 50-100-150 мг с 5-го по 9-й день цикла в течение 3 циклов). Увеличение дозы требует обязательного регулярного контроля размера яичников. С 1-го дня цикла - фемостон 2/10, к которому с 14-го дня добавляют 10 мг дуфастона; при неэффективности медикаментозного лечения рекомендуется оперативное лечение, суть которого состоит в том, чтобы убрать часть ткани яичника, продуцирующей андрогены, и уменьшить сопротивление белочной оболочки осуществлению овуляции. Эффективность - 65%.

Подготовка к беременности при смешанной форме адреногенитальном синдроме. Проводится по той же схеме, что и при СПКЯ, но с обязательным назначением кортикостероидов (дексаметазон 0,125-0,5 мг/сут) до нормализации уровня 17-ОП, ДЭА, уровень тестостерона при этом не снижается [18,23]. Обязательно назначаются гестагены (дуфастон 10 мг 2 раза в сутки с 14-го по 25-й день цикла). Дуфастон у пациенток с ГА является препаратом выбора потому, что не повторяет формулу эндогенного прогестерона, из которого в условиях нарушенной функции ферментных систем образуются метаболиты с андрогенными свойствами. Много дискуссий вызывает тактика ведения беременности при ГА разного генеза.

Принципиальным является вопрос: проводить ли кортикостероидную терапию? Кому? Когда? Какую? Принципы лечения должны формироваться в зависимости от генетических исследований и пола плода. Ведение беременности при надпочечниковой ГА. Адреногенитальный синдром - это врожденная патология. Заболевание возникает у 25% новорожденных, если мутантный ген есть у обоих родителей. 50% детей могут быть носителями мутантного гена, но могут его и не получить. Лечение проводится кортикостероидами с учетом возможного заболевания у плода. На этапе подготовки к беременности врач лечит будущую мать, а во время беременности он профилактирует заболевание у плода [23]. Принцип лечения, принятый в мировой практике: пренатальное лечение дексаметазоном, проводят всем беременным с первых недель беременности, если у матери и/или отца есть классический вариант адреногенитального синдрома и, если в анамнезе - рождение ребенка с адреногенитальным синдромом. Цель такого лечения - избежать

маскулинизации половых органов девочки, если у плода развивается аденогенитальный синдром (не андрогены матери действуют на ребенка, а мутантный ген и собственные антигены плода. Маскулинизация происходит под влиянием собственных андрогенов, вырабатываемых яичками плода). При наличии у родителей аденогенитальный синдром (рецессивный характер наследования) заболевание развивается у 1 из 4 плодов, и только 1 из 8 будет женского пола. Так как определить дефект гена в ранних сроках беременности сложно, то пренатальное лечение проводят с ранних сроков беременности дексаметазоном (только он проникает через плаценту) с 0,125-0,5 до 0,5-2 мг 1-3 раза в сутки. Следует как можно раньше определить пол плода и подтвердить либо отвергнуть наличие аденогенитального синдрома. При наличии плода женского пола лечение рекомендуется проводить до конца беременности, чтобы избежать не только маскулинизации, но и нарушения половой дифференциации мозга. Существует и такая точка зрения: плод обеспечивает мать во время беременности кортикостероидами. На фоне лечения у плода возможно развитие атрофии надпочечников. Увеличиваются риски гибели плода [23]. Особенности течения беременности и родов при аденогенитальном синдроме: о у 2/3 больных развивается функциональная истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), поэтому необходим контроль параметров шейки матки, цервикального канала (УЗИ), своевременное введение акушерского пессария;

— развитие плацентарной дисфункции (УЗИ, гормональный контроль, строгий контроль за состоянием плода); о угроза прерывания беременности, невынашивание.

Тактика ведения беременности при яичниковой смешанной форме ГА: рекомендован дуфастон до 20 нед. беременности, дексаметазон – не показан (!!!), т. к. нет мутантного гена; контроль шейки матки (ИЦН); возможна плацентарная дисфункция, анатомически узкий таз. Выбор метода родоразрешения зависит от акушерской ситуации. Однако, учитывая, что при СПКЯ путь к беременности очень сложный, выбор спланированного кесарева сечения нельзя осудить. Родоразрешение живым ребенком на фоне оптимальной терапии при ГА возможно в 92% (ВГКН) и 78% (при яичниковой и смешанной ГА [7]).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абдурахманова, Р.А. Особенности течения беременности, исход родов и становления лактации у женщин с гиперандрогенией / Р.А. Абдурахманова: Автореф. дис. канд. мед. наук. - М., 2002. - 18 с.
2. Агаркова, Л.А. Морфологические критерии эффективности терапии плацентарной недостаточности у беременных с гиперандрогенией / Л.А. Агаркова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2009. - №1. - С. 9-13.
3. Абдурахманова Р.А. Гиперандрогения - фактор риска развития акушерской и перинатальной патологии // III Региональный научный форум "Мать и дитя". М., 2009. 5 с
4. Бархатова Т.П., Ляшко Е.С., Фанченко Н.В. Надпочечниковая гиперандрогения как причинный фактор высокого риска невынашивания беременности и перинатальной патологии // Невынашивание беременности. М., 1984. 79-89.
5. Боткина Т.В. Комплексная оценка состояния репродуктивной системы у женщин с гиперандрогенией: автореф. дис.... канд. мед. наук. Новосибирск, 2001.
6. Васильева В.В. Спектральные характеристики биоэлектрической активности мозга у беременных с синдромом гиперандрогении в анамнезе // Валеология. 2010. (3). 14-18

7. В.Ф. Нагорная ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ КАК ПРИЧИНА НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ *Obstetrics. Gynecology. Genetics* 2015, No 2
8. Диш, О.Г. Новое в диагностике и терапии гиперандрогении надпочечникового генеза у беременных / О.Г. Диш [и др.] // Сибирский медико-фармацевтический журнал. - 2006. - №5. - Т. 21. - С. 115-118.
9. Дедов И.И. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение: методическое пособие для врачей. М., 2003. 42 с.
10. Дуриан Э.Р., Байрабина Г.В. Патогенез, дифференциальная диагностика и принципы лечения гиперандрогении // Акушерство и гинекология. 2002. (4). 62-64.
11. Диш О.Г. Клинико-морфологические аспекты формирования плацентарной недостаточности при смешанных формах гиперандрогении: автореф. дис.... канд. мед. наук. Томск, 2007.
12. Качалина Т.С. Гиперандрогения и невынашивание беременности // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2004. (3). 61-64.
13. Качалина, Т.С. Гиперандрогения и невынашивание беременности / Т.С. Качалина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2004. - №3. - С. 61-64.
14. Ляшко Е.С., Сонич М.Г., Тимофеев С.А. Влияние гиперандрогении на репродуктивную функцию женщины // Мед. помощь. 2000. (4). 22-25.
15. Магулария Т.Т. Характеристика гормональной функции яичников и надпочечников у женщин с гирсутизмом: автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 1993.
16. Манухина Е.И., Геворкян Е.М., Кузнецова Е.М. Современный взгляд на нарушения репродуктивной функции у пациенток с гиперандрогенией // Пробл. репродукции. 2011. 17. (2). 12-17.
17. Манухин И.Б., Гумилович И.Г., Геворкян М.А. и др. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. - М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2003. - 247 с
18. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Гинекологическая эндокринология. Руководство для врачей. - М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2008. - 280 с.
19. Нелидова Н.Э., Габитова Н.А., Агаркова Л.А. Психологическое состояние беременной женщины при гиперандрогении в первом триместре беременности // Клинико-биологические проблемы охраны психического здоровья матери и ребенка: тез. докл. Томск, 2009. 992
20. Н.А. Габитова, О.Г. Диш, Н.Г. Белова, Л.А. Агаркова, Г.Б. Дикке Клинико-лабораторное обоснование нового подхода к диагностике и терапии гиперандрогении надпочечникового генеза у беременных №2(25) 2006
21. Раисова, А.Т. Невынашивание беременности у женщин с гиперандрогенией / А.Т. Раисова: Автореф. дис.... докт. мед. наук. - М., 1990. - 39 с
22. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянников Т.В. Гинекологическая эндокринология. М., 2006. 488 с.
23. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. - М.: Трида-Х, 2010.
24. Унанян, А.Л. Синдром гиперандрогении: вопросы патогенеза, диагностики, клиники и терапии / А.Л. Унанян [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2014. - №2. - С. 101-106.
25. Чайка В.К., Демина Т.Н., Коломийцева А.Г. и др. Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения. - Севастополь: "Вебер", 2001. - 268 с.
26. Йен С.С.К. Физиология андрогенов у женщин // Репродуктивная эндокринология. 1998. (1). 617-684.
27. Androgen excess disorders in women: polycystic ovary syndrome and other disorders / Eds. R. Azziz, J.E. Nestler, D. Dewailly. 2nd edition. Totowa: Humana Press, 2006. 466 p
28. Bolton S., Cleary B., Walsh J. et al. Continuation of metformin in the first trimester of women with polycystic ovarian syndrome is not associated with increased perinatal morbidity // Eur. J. Pediatr. 2009. 168. 203-206. 3
29. Ghazeeri G.S., Nassar A.H., Younes Z., Awward J.T. Pregnancy outcomes and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome: an overview // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2012. 96. (6). 658-678
30. Escobar-Morreale, H.F. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs / H.F. Escobar-Morreale [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. - 2008. - №93. - P. 527-533.
31. Panq S. Congenital Adrenal Hyperplasia // Endocrinol. Metab. Clin. North. Amer. - 1997. - Vol. 26. - P. 853.

Поступила 09.09.2020