

ЗНАЧЕНИЕ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ СИНДРОМА ПОТЕРИ ПЛОДА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ

Гиперандрогения является ведущим фактором, осложняющим течение беременности. Коррекция гиперандрогении позволит восстановить гормональный профиль у женщин до наступления беременности и снизить частоту ее осложнений. **Цель исследования:** изучить течение и исходы беременности у женщин с гиперандрогенией после проведения прегравидарной коррекции гиперандрогенного состояния. **Методы:** у женщин с гиперандрогенией до наступления беременности и через шесть месяцев после проведения прегравидарной подготовки определяли уровень тестостерона, андростендиона и дигидротестостерона. Прегравидарная подготовка включала применение комбинированных оральных гормональных препаратов, содержащих гестагены (диеногест, дроспиренон). С целью гормональной поддержки лютеиновой фазы менструального цикла назначались натуральный микронизированный прогестерон и аналог эндогенного прогестерона — дидрогестерон. Для уменьшения проявлений андрогензависимой дерматопии, а также для коррекции гормональных нарушений, проводилась терапия дексаметазоном в дозе 0,125–0,5 мг/сут. Эффективность лечения оценивалась по частоте возникновения осложнений беременности у женщин с гиперандрогенией и беременных без гиперандрогении. **Результаты:** коррекция гиперандрогенного состояния на этапе прегравидарной подготовки позволила добиться снижения уровня общего тестостерона (с $3,75 \pm 0,31$ до $2,16 \pm 0,24$ нмоль/л), свободного тестостерона (с $3,85 \pm 0,09$ до $1,54 \pm 0,07$ пг/мл), андростендиона (с $13,2 \pm 4,6$ до $10,5 \pm 2,1$ нмоль/л) и дигидротестостерона (с $447,1 \pm 11,5$ до $182,5 \pm 40,6$ пг/мл). Достигнутые значения концентрации андрогенов соответствовали их уровню у беременных без гиперандрогении. Частота осложнений I триместра беременности у женщин с гиперандрогенией даже после проведения прегравидарной подготовки была выше, чем у беременных без гиперандрогении (угроза прерывания беременности у 90 и 71% женщин, $p = 0,009$; токсикоз первой половины беременности у 47 и 21% соответственно, $p < 0,01$). Вместе с тем в группе пациенток с гиперандрогенией, прошедших прегравидарную подготовку для профилактики синдрома потери плода, не было зафиксировано ни одного случая потери беременности. **Заключение:** своевременная коррекция гиперандрогении приводит к существенному снижению уровня андрогенов в I триместре беременности и, в итоге, позволяет предупредить развитие синдрома потери плода.

Ключевые слова: беременные, гиперандрогения, бесплодие, синдром потери плода, профилактика.

Key words:

**Р.А.Саидова,
З.С.Гусейнова**
Первый Московский
государственный
медицинский универси-
тет им. И.М.Сеченова



**для
КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Саидова
Равзат Абдулатиповна,**
д.м.н., проф. кафедры
акушерства и гинеколо-
гии медико-профилакти-
ческого факультета
Первого МГМУ им.
И.М.Сеченова
Адрес: 119991, Москва,
ул. Трубецкая, дом 8,
стр. 1, тел.: (499) 248-
05-53. E-mail:
saidova.ra@gmail.com

Среди гормональных нарушений, приводящих к невынашиванию беременности, значительное место занимает гиперандрогения. Это патологическое состояние обусловлено изменением секреции и метаболизма андрогенов. В той или иной степени с гиперандрогенией связаны 46–77% нарушений менструального цикла, 60–74% случаев эндокринного бесплодия и 21–32% — невынашивания беременности [1]. В период гестации в связи с формированием фетоплацентарного комплекса невозможно проведение функциональных проб для выявления скрытых дефектов стероидогенеза и изменений метаболизма стероидов. В этой связи определение источника избыточного синтеза андрогенов у беременных часто представляет определенные трудности [2–4]. Именно поэтому современные подходы к дифференциальной диагностике гиперандрогений предполагают проведение полного обследования и верификации диагноза еще на этапе планирования беременности.

При неклассической врожденной дисфункции коры надпочечников — наиболее частой причины адренолютеальной гиперандрогении, клинические проявления минимальны. Мощным фактором, провоцирующим появление явных признаков гиперандрогении, является наступившая беременность [5, 6]. При этом наступление беременности у женщины с гиперандрогенией любого генеза сопровождается существенным увеличением риска нарушения имплантации плодного яйца, кровообращения в матке, склерозирования сосудов миометрия и хориона, разрыва сосудов, образования ретрохориальных гематом, отслойки хориона, развития истмико-цервикальной недостаточности, а также создаются предпосылки для внутриутробной вирилизации плода женского пола [7–9]. По мнению большинства авторов, своевременная диагностика гиперандрогенной дисфункции репродуктивной системы и патогенетически обоснованная терапия позволяют сократить репродуктивные потери на ранних сроках гестации вследствие гиперандрогенного воздействия на хорион [1, 10, 11]. Учитывая тот факт, что гиперандрогения оказывает существенное негативное влияние на репродуктивное здоровье женщины и течение беременности, возникает необходимость обследования беременных женщин на наличие гиперандрогении и коррекции имеющихся метаболических нарушений во время подготовки к беременности.

Целью настоящего исследования явилось изучение течения и исходов беременности у женщин с гиперандрогенией после проведения предгравидарной профилактики синдрома потери плода.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное наблюдение с группой контроля.

Место проведения

Исследование проведено на базе гинекологического отделения Городской клинической больницы № 67 г. Москвы и в Медицинском женском центре г. Москвы в период с 2005 по 2010 г.

Участники исследования

В исследование включали беременных с установленной гиперандрогенией. Критериями гиперандрогении являлись:

- клинические признаки андрогензависимой дерматопии (гирсутизм, акне, себорея, алопеция), возникшие в раннем возрасте или с начала периода полового созревания;

- повышение концентрации общего тестостерона ($T_{общ}$) $\geq 3,0$ нмоль/л, свободного тестостеро-

на ($T_{св}$) $\geq 2,5$ пг/мл, андростендиона $\geq 10,0$ нмоль/л и дигидротестостерона ≥ 350 пг/мл.

В исследование не включали беременных с выраженными нарушениями функции щитовидной железы, гиперпролактинемией, болезнью Иценко-Кушинга, гормонально-активными андрогенпродуцирующими опухолями яичников и надпочечников, тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями, приводящими к нарушению гормонального гомеостаза, с патологией системы гемостаза (врожденными или приобретенными формами тромбофилии).

Клинические группы

В настоящем исследовании по результатам гормонального исследования все пациентки были распределены в три клинические группы. Первую группу составили беременные с гиперандрогенией, выявленной еще до наступления беременности. Пациентки этой группы в ходе комплексной предгравидарной подготовки получали, помимо метаболической терапии, патогенетически обоснованную терапию с целью коррекции гиперандрогении, после отмены которой беременность наступила в течение 3–6 месяцев. Во время беременности критериями гиперандрогении считались уровень $T_{общ} \geq 3,0$ нмоль/л и/или отношение $T_{общ}/эстрадиол (E_2) > 2$. Во вторую группу вошли беременные с неразвивающейся беременностью — с невынашиванием беременности в анамнезе в сочетании с гиперандрогенией и не получавшие предгравидарную подготовку. У женщин этой группы признаки гиперандрогении ($T_{общ} > 3,0$ нмоль/л и/или отношение $T_{общ}/E_2 > 2$), а также другие гормональные критерии гиперандрогении при исключении прочих причин неразвивающейся беременности, таких как антифосфолипидный синдром, анатомические факторы, генетические мутации эмбриона/плода, во время беременности были выявлены впервые. Третью группу (группу сравнения) составили беременные без гиперандрогении ($T_{общ} < 3,0$ нмоль/л и/или отношение $T_{общ}/E_2 \leq 2$).

Определение гормонального статуса

Определение уровня пептидных (лютеинизирующий гормон — ЛГ, фолликулостимулирующий гормон — ФСГ, пролактин) и стероидных (E_2 , $T_{общ}$, $T_{св}$, андростендион, 17-оксипрогестерон — 17ОНП, дегидроэпиандростерон-сульфат — ДГЭА-С и дигидротестостерон — ДГТ, кортизол) половых гормонов проводилось в лаборатории ИНВИТРО (Москва). Определение концентрации гормонов осуществлялось на 5–7 и 21–23 дни менструального цикла и в ранние сроки беременности (5–8 неде-

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика участников

Всего в исследование были включены 119 беременных, из них 1-ю группу составили 73 женщины в возрасте от 21 до 37 лет, 2-ю группу — 12 женщин в возрасте от 24 до 43 лет, 3-ю группу — 34 женщины в возрасте от 20 до 43 лет. Все обследованные нами женщины имели равное социально-экономическое положение и не отмечали вредных условий работы. Анамнестическая клиническая характеристика женщин в сравниваемых группах представлена в *таблице 1*. По данным гинекологического анамнеза у беременных с гиперандрогенией чаще, чем у обследованных 3-й (контрольной) группы, отмечалась дисфункция яичников и синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Одинаково часто у женщин в сравниваемых группах в анамнезе имели место инфекции, передаваемые половым путем (у около 40% женщин), и эрозия шейки матки. Не было установлено достоверных различий между сравниваемыми группами по частоте встречаемости заболеваний щитовидной железы, хронического тонзиллита, хронического пиелонефрита.

При изучении репродуктивной функции выявлено, что бесплодие в анамнезе (как первичное, так и вторичное) чаще отмечалось у женщин с гиперандрогенией, чем у женщин группы сравнения (*табл. 2*). Кроме того, у пациенток с гиперандрогенией чаще отмечались такие состояния, как самопроизвольный выкидыш до 12 недель, неразвивающаяся беременность, синдром потери плода. Хотя

Таблица 1

Клиническая характеристика женщин,
включенных в исследование

Показатели	1-я группа (n = 73)	2-я группа (n = 12)	3-я группа (n = 34)
Возраст, годы	28 ± 5	30 ± 6	29 ± 5
Гинекологический анамнез:			
– дисфункция яичников	41 (57)	29 (41)	26 (40)
– ИППП	24 (34)	8 (67)	5 (42)
– эрозия шейки матки	4 (33)	5 (42)	12 (35)
– СПКЯ	13 (38)	8 (24)	–
Заболевание щитовидной железы	10 (14)	–	8 (24)
Хронический тонзиллит	12 (17)	3 (25)	7 (21)
Хронический пиелонефрит	12 (17)	1 (8)	6 (18)

Примечания: ИППП — инфекции, передаваемые половым путем, СПКЯ — синдром поликистозных яичников.

ля гестации). Забор крови для анализа проводили в 8–10 часов утра натощак из локтевой вены. Концентрацию гормонов определяли иммунохемилюминесцентным методом, с использованием реактивов Abbott (США), на автоматическом анализаторе Architect c8000 (США). Кроме определения количественных показателей перечисленных гормонов, рассчитывались качественные показатели, в частности, соотношения ЛГ/ФСГ, $T_{\text{общ}}/E_2$, $E_2/T_{\text{св}}$, ДГТ/ E_2 . Для того, чтобы исключить патологию щитовидной железы, определялся уровень тиреоидных гормонов в крови (тиреотропного гормона, свободных фракций T_3 и T_4).

Медицинское вмешательство

С целью коррекции нарушений менструальной и генеративной функций, а также первым этапом стимуляции овуляции (достижение ребаунд-эффекта) при гиперандрогении проводилась терапия комбинированными оральными контрацептивами, содержащими гестагены с доказанным антиандрогенным эффектом: диеногест (Жаннин) и дроспиренон (Джес, Bayer Shering Pharma, Германия). Для гормональной поддержки лютеиновой фазы менструального цикла назначали натуральный микронизированный прогестерон — Утрожестан 100 мг (Laboratoires BESINS INTERNATIONAL, Франция) в суточной дозе 200–300 мг и аналог эндогенного прогестерона дидрогестерон (Дюфастон, Solvay Pharma, Нидерланды) в режиме 10–14 дней в дозе 10–20 мг/сут. Для уменьшения проявлений андрогензависимой дерматопии, а также для коррекции гормональных нарушений проводилась терапия дексаметазоном в дозе 0,125–0,5 мг/сут, дозировку препарата выбирали индивидуально в зависимости от степени выраженности клинических проявлений гиперандрогении. Результаты лечения оценивались через 3–6 месяцев лечения в циклах до наступления беременности. Также оценивались признаки угрозы прерывания беременности (болевого синдром, наличие тонуса миометрия при УЗИ органов малого таза, кровяные выделения из половых путей).

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью пакета программ SPSS 9.0 (SPSS Inc, США). Описание количественных показателей выполнено с помощью среднего арифметического значения ± стандартное отклонение. Различия количественных показателей оценивалось с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок и *t*-критерия Стьюдента для парных сравнений. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 2

**Частота нарушений репродуктивной функции
у женщин в сравниваемых группах**

Показатели	1-я группа (n = 73)	2-я группа (n = 12)	3-я группа (n = 34)
Бесплодие	31 (42)***	5 (42)**	2 (6)
– первичное	19 (26)*	2 (17)	2 (6)
– вторичное	12 (16)*	3 (25)*	–
Репродуктивные потери	23 (32)	8 (67)*	10 (29)
Синдром потери плода до 12 недель			
– самопроизвольные выкидыши	6 (8)	2 (17)	2 (9)
– неразвивающаяся беременность	13 (18)	4 (33)	6 (18)
Синдром потери плода после 12 недель	4 (5)	2 (17)	2 (6)
Хотя бы одно нарушение репродуктивной функции	54 (74)***	11 (92)***	12 (35)

Примечание: * $p < 0,05$ **, $p < 0,01$ ***, $p < 0,001$ – по сравнению с показателем в 3-й (контрольной) группе.

бы одно из числа проанализированных нарушений репродуктивной функции отмечалось у большинства беременных с гиперандрогенией (при сравнении с группой контроля в обоих случаях $p < 0,001$).

Анализ гормонального статуса

У женщин с гиперандрогенией (1-я и 2-я группы) до наступления беременности уровень всех гормонов был выше, чем у беременных группы сравнения (табл. 3). Предгравидарная подготовка (беременные в 1-й группе) привела к существенному снижению уровня тестостерона, ДГТ и 17-ОНП. Средний уровень этих гормонов после проведенной коррекции соответствовал аналогичным значениям у беременных без гиперандрогении. Снижение уровня андростендиона и ДГЭА-С у бере-

менных с гиперандрогенией на фоне коррекции было менее значительным (см. табл. 3)

Исходы беременности

Наиболее частым осложнением I триместра беременности явилась угроза прерывания беременности – у 66 (90%) в 1-й группе, у 9 (75%) – во 2-й группе и у 24 (71%) – в 3-й группе (при сравнении 1-й и 3-й групп $p = 0,009$). Токсикоз первой половины беременности встречался достоверно чаще ($p < 0,01$) в группе с гиперандрогенией и развивающейся беременностью по сравнению с группой без гиперандрогении: у 34 (47%), 2 (17%) и 7 (21%) женщин соответственно. Несоответствие между менструальным и сонографическим возрастом также выявлено достоверно чаще ($p < 0,001$) у 13 (18%) и 8 (67%) пациенток в 1-й и 2-й группах по сравнению с 3-й группой, в которой это несоответствие обнаружено не было. Следует отметить, что в конце I триместра у пациенток с гиперандрогенией, прошедших предгравидарную подготовку для профилактики синдрома потери плода, наблюдалось меньшее число осложнений беременности, не были зафиксированы потери беременности. Из 85 беременных у 12 (14%) пациенток, не получавших предгравидарную патогенетическую терапию для коррекции гиперандрогении, была диагностирована неразвивающаяся беременность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что осложнения во время беременности отмечались у значительного числа женщин с гиперандрогенией: угроза прерывания беременности в I триместре (5–12 неделя) в 90% случаев, ранний токсикоз – у каждой второй, несоответствие между менструальным и сонографическим возрастом – у каждой четвертой пациентки. В то же время, по данным ряда авторов, наиболее частым осложнением I триместра беременности у пациенток с гиперандрогенией яв-

Таблица 3

Показатели андрогенов у беременных с ГА после проведения прегравидарной подготовки

Показатели	1-я группа (n = 73)		2-я группа (n = 12)	3-я группа (n = 34)
	Исходно	После лечения (6 месяцев)		
Т _{общ} , нмоль/л	3,75 ± 0,31	2,16 ± 0,24	4,27 ± 1,04	1,56 ± 0,09
Т _{св} , пг/мл	3,85 ± 0,09	1,54 ± 0,07	6,03 ± 1,12	1,70 ± 0,18
ДГТ, пг/мл	447,1 ± 11,5	182,5 ± 40,6	504,5 ± 38,5	238,3 ± 5,2
Андростендион, нмоль/л	13,2 ± 4,6	10,5 ± 2,1	17,7 ± 2,9	4,8 ± 0,9
ДГЭА-С, мкмоль/л	7,18 ± 0,24	5,1 ± 0,5	5,5 ± 0,7	2,9 ± 0,2
17-ОНП, нмоль/л	16,1 ± 1,2	4,8 ± 1,7	16,0 ± 3,0	4,1 ± 0,3

ляется угроза прерывания беременности, частота которой варьирует от 65 до 95% [3, 10, 13]. Частота неразвивающейся беременности составляет по разным данным от 1,6 до 10,2%; анэмбрионии — 2,6; частота самопроизвольного выкидыша — 1,4; частота токсикоза первой половины беременности — 9–26% [3, 10, 13]. По данным нашего исследования, сохранить беременность не удалось у 14% пациенток, которые не получали предгравидарную патогенетическую терапию для коррекции гиперандрогении.

При проведении профилактики гиперандрогении отмечено снижение частоты гестоза (нефропатия в 2,9% случаев, отеки — у 22% женщин) до уровня, отмеченного в группе беременных без гиперандрогений. Выявлена относительно малая выраженность симптоматики течения гестоза. По-видимому, это можно объяснить тем, что обследованные беременные регулярно обследовались, и им проводилась терапия с целью профилактики гипоксии плода и плацентарной недостаточности в амбулаторных и стационарных условиях. Известно, что одним из патогенетических звеньев плацентарной недостаточности независимо от ее генеза является нарушение маточно-плацентарного кровотока на уровне микроциркуляции, которое во многом обусловлено изменением реологических и коагуляционных свойств крови матери [1, 11]. По данным ряда авторов, основными осложнениями II триместра беременности с гиперандрогенией являются угрожающее прерывание беременности (25–69%) и развитие истмико-цервикальной недостаточности (у 7–48% беременных). У 40% пациенток в течение беременности возникает функциональная истмико-цервикальная недостаточность или фиксируется низкое предлежание плаценты.

Наиболее частыми осложнениями III триместра беременности являются развитие плацентарной недостаточности (8–64%), гестозов (18–48%), возникает угроза преждевременных родов (6–70%) [7, 10, 14]. Известно, что избыток андрогенов во время беременности ведет к стазу и склеротическим изменениям в микроциркуляторном русле, повышению ломкости сосудов миометрия и плаценты, что неблагоприятно сказывается на состоянии маточно-плацентарного кровотока и приводит к нарушению функционирования фетоплацентарной системы, развитию плацентарной недостаточности и внутриутробному страданию плода [8, 9].

Оценкой эффективности проводимой коррекции гиперандрогении является благополучное течение беременности. В нашем исследовании синдром задержки плода в группе с гиперандрогенией

отмечался в 2,7% случаев, что было в 2,2 раза меньше, чем в группе сравнения (5,9%). Угроза преждевременных родов и фетоплацентарная недостаточность также развивались относительно редко, не наблюдались случаи истмико-цервикальной недостаточности. Шансы развития этих осложнений без проведения профилактики были бы значительно выше, чем при ее проведении. Тем не менее низкая плацентация была выявлена у 8,5% пациенток с гиперандрогенией, что в 2,9 раза выше, чем в группе сравнения (в 2,9%). Согласно ранее проведенным исследованиям, повышенный уровень продукции андрогенов приводит к развитию гестационных осложнений — формированию первичной плацентарной недостаточности и, как следствие, к нарушению кровоснабжения плода и спонтанным выкидышам (1,4–2,0%) [1, 10].

При выявлении повышенного уровня андрогенов в крови целесообразна профилактика не только ранних, но и поздних осложнений беременности. При сохранении беременности у женщин с гиперандрогенией на фоне плацентарной недостаточности во II и III триместрах беременности гестозы развиваются с частотой 28–48% (ранние — с частотой 18–6%, поздние — с частотой 26–46%); преэклампсия развивается в 2,5% случаев, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — у 8,4% женщин. Развиваются также следующие осложнения родов: слабость родовой деятельности (19–48%), несвоевременное излитие околоплодных вод (19–40%), преждевременные роды (5–25%). Осложнения со стороны плода отмечаются в 17–76% случаев, в том числе у 38–76% — хроническая внутриутробная гипоксия плода, у 5–30% — синдром задержки развития плода [4, 9–12].

Многочисленные исследования показывают, что количество оперативных родов (кесарево сечение) при гиперандрогении оказывается выше, чем при физиологической беременности, и по данным разных авторов оперативное родоразрешение у женщин с гиперандрогенией проводится в 20–54% случаев [6, 7, 13]. Это объясняется отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (поздний репродуктивный возраст, бесплодие или привычное невынашивание беременности), большой частотой плацентарной недостаточности, а также повышенной частотой аномалий родовой деятельности в сочетании с гипоксией плода. В нашем исследовании по результатам анализа методов родоразрешения у женщин с гиперандрогенией операция кесарева сечения проводилась в 22% случаев, что практически не отличается от частоты этой операции (27%) в группе сравнения. Следует отме-

титель, что высокая частота гестационных осложнений при гиперандрогении диктует необходимость разработки мероприятий по их профилактике уже с ранних сроков беременности, а также на этапе предгравидарной подготовки.

Прегравидарная профилактика развития синдрома потери плода у женщин с гиперандрогенией способствовала снижению уровня андрогенов до нормального уровня. Критерием коррекции имевшихся гормональных нарушений являлось приведение к 9–10 неделям гестации уровня тестостерона, прогестерона, E_2 — к значениям, соответствующим нормальной беременности. О восстановлении полноценной гормональной функции плаценты у женщин с угрозой прерывания беременности свидетельствует нормальный уровень хорионического гонадотропина в сроке 9–11 недель беременности [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференцированная предгравидарная подготовка у женщин с гиперандрогенией должна проводиться с учетом факторов, осложняющих течение гестационного процесса. В первую очередь ввиду чрезвычайной важности в патогенезе тяжелых акушерских и перинатальных осложнений показано (как на этапе предгравидарной подготовки, так на протяжении беременности) исследование системы гемостаза с целью обнаружения генетической и врожденной тромбофилии, антифосфолипидного синдрома. Кроме того, необходимо проведение тестов для обнаружения инфекционных факторов (ИППП, вирусные инфекции, хронические воспалительные заболевания), являющихся важными факторами риска возникновения осложнений беременности и развития плода. Важным компонентом специфической профилактики синдрома потери плода до беременности является предгравидарная коррекция гиперандрогении. Такая тактика подготовки к беременности позволяет снизить число осложнений на протяжении всей гестации, а также потребность в оперативном родоразрешении. В этой связи актуальным представляется проведение своевременной диагностики гиперандрогении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада X, 2005; 304.
2. Подтетнев А.Д., Братчикова Т.В., Орлов Е.Н. Стероидные гормоны и их роль в течение беременности и родов. М., 2000; 222.
3. Семенова Ю.И. Основные принципы профилактики синдрома потери плода у больных с эндокринными формами невынашивания беременности: Автореф. ...дис. к.м.н. М., 2006; 25.
4. Ugele B., St-Pierre M.V., Pihusch M., et al. Characterization and identification of steroid sulfate transporters of human placenta. *Av J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284(2): 390–8.
5. Goto M., Brickwood S., Wilson D.I., et al. Steroidogenic enzyme expression within the adrenal cortex during early human gestation. *Endocr Res* 2002; 28(4): 641–5.
6. Абдурахманова Р.А., Омаров С.-М.А. Особенности течения беременности и родов у женщин с гиперандрогенией. Материалы II Российского форума «Мать и дитя». М., 2000.
7. Ляшко Е.С. Клинико-патогенетические особенности гестационного периода у женщин с гиперандрогенией различного генеза. Автореф. ...дис. д.м.н. М., 2000; 40.
8. Саидова Р.А., Арутюнян Э.М., Першина Е.В., Мамардашвили Р.Т., Исламова Ш.Н. Основные принципы лечения больных с различными формами гиперандрогении. *Журнал акушерства и женских болезней* 2009; LVIII(выпуск 1): 84–93.
9. Серов В.Н., Сидельникова В.М., Агаджанова А.А., Тетруашвили Н.К. Плацентарная недостаточность в клинике невынашивания беременности. *Российский медицинский журнал* 2001; 16: 938–9.
10. Габитова Н.А. Плацентарная недостаточность при гиперандрогении (новые аспекты патогенеза). Автореф. ...дис. д.м.н. Иркутск, 2010; 43.
11. Качалина Т.С. Гиперандрогения и невынашивание беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2004; 3: 61–4.
12. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии: руководство для врачей. М.: Триада-X, 2008; 152.
13. Селедцова Н.В. Характеристика и механизмы иммунных нарушений у беременных с надпочечниковой гиперандрогенией. Автореф. дис. ...к.м.н. Новосибирск, 2009; 21.
14. Пасман Н.М., Дударева А.В., Демина С.Г. и др. Опыт применения поливитаминного комплекса «Элевит Пронаталь» в предгравидарной подготовке и во время беременности с целью профилактики гестационных осложнений при гиперандрогенных состояниях. *Гинекология* 2005; 7(1): 1–6.
15. Балаболкин М.И., Клабанова Е.М., Кремская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство. М.: Медицина, 2002; 635–40.