



ISSN 2729-8043



INTERNATIONAL JOURNAL OF  
**ORIGINAL MEDICINE**

Original Medicine is an open-access publication, providing authors with continuous publication of original research across a broad spectrum of medical, scientific disciplines and sub-specialties. The Original Medicine review process emphasizes submissions' scientific, technical and ethical validity. Novelty or potential for impact is not considered during the manuscript's evaluation or adjudication.

#### **Editorial Team**

**Surendar Veeramani** Internal Medicine

**Dr. Yunusov Abdushukur Abdulakhatovich** Tashkent Pediatric Medical Institute

**Parpiabayeva Dinora Ayupovna** Tashkent Medical Academy

**Zastrozhin M.S.**

MD (03/14/06 - Pharmacology, clinical pharmacology; 01/14/27 - Narcology)

Moscow Scientific and Practical Center for Narcology Leading Researcher

**Zubova E. Yu.**

MD (14.01.16 - Phthisiology; 14.01.06 - Psychiatry)

National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology. V.M. Bekhtereva, head of the educational department

**McKee M.**

Professor CBE MD DSc FMedSci (UK), London School of Hygiene & Tropical Medicine

**Mikhailov S.**

MBChB; MPH; MSc (UK) Manchester Health Science Centre, Clinical Trials

**Dr. Kuryazova Saodat Matkarimovna** Tashkent Medical Academy

**Dr. Ergasheva Nigora Nasriddinovna** Tashkent Pediatric Medical Institute

**Dr. Esamuratov Aybek Ibragimovich** Urganch branch of the Tashkent Medical Academy

**Dr. Bakhrudinov Shakhobidin** Tashkent Medical Academy

**Dr. Akhrarova Feruza Makhmudjanovna** Tashkent Pediatric Medical Institute

**Dr. Akhrarova Nigora Abdugaparovna** Tashkent Pediatric Medical Institute

**Dr. Alimukhamedova Mavjuda** Tashkent Medical Academy

**Dr. Dadayev Shirin**, DSci, professor, Tashkent Pediatric Medical Institute

**Dr. Ashurmetov Axmadjan**, Ph.D., Docent Tashkent Pediatric Medical Institute

**Dr. Kadomtseva Larisa** Viktorovna Tashkent Pediatric Medical Institute

**Dr. Rashidov Zafar Raxmatullayevich**, DSci Docent Tashkent Pediatric Medical Institute.

**Dr. Kurbanazarov Muratbay Kunnazarovich** - Karakalpak medical institute, Vice-rector, Ph.D. MD

**Dr. Nazarova Gulchehra Usmanovna** Andijan state medical institute

**Dr. Sabirmatov Alisher Abdikarimovich**, Tashkent pediatric medical institute,

**Dr. Gafarov Rushen Refatovich**, PhD. Samarkand State Medical University

**Dr. Axmadaliev Umidaxon Kabildjanovna**, PhD. Andijan state medical institute

**Dr. Nuritdinov Nuriddin Anvarkhodjaevich** Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation

**Dr. Tashpulatova Arofat** Tashkent pediatric medical institute

**Dr. Nazarova Nigina** Tashkent Medical Academy

**Dr. Nasirova Khurshidakhon** Tashkent pediatric medical institute

**Dr. Ph.D. Usmanova Umida Shuhratovna** Department of Internal Medicine, Nephrology and Hemodialysis Tashkent Pediatric Medical Institute

**Dr. Ph.D.** Khodjayeva Nodira Vakhidovna Tashkent Pediatric Medical Institute

**Dr. Agzamova Makhmuda Nabievna**, PhD, docent Tashkent Pediatric Medical Institute

Manuscripts typed on our article template can be submitted through our website here. Alternatively, authors can send papers as an email attachment to [info@original-medicine.eu](mailto:info@original-medicine.eu)

Original Medicine.

ISSN 2729-8043 <https://www.original-medicine.eu>

Michalská 2, Bratislava, Slovakia, 81121

E-mail: [info@original-medicine.eu](mailto:info@original-medicine.eu)

**COMPLEXITIES IN DIAGNOSIS OF NON-CLASSIC FORM OF  
CONGENITAL DYSFUNCTION OF THE ADRENAL CORTEX IN WOMEN  
OF REPRODUCTIVE AGE.**

**Tursunova D.B.**

**Kalankhodzhaeva Sh.B.**

**Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of  
Endocrinology named after E.Kh. Turakulov.**

**Abstract:** Non-classical form of congenital dysfunction of the adrenal cortex (NC-CDCA) is a complex disease, the diagnosis of which in women of reproductive age is associated with significant difficulties. The main problems are the variability of clinical manifestations and the similarity of symptoms with another endocrine disorder, such as polycystic ovary syndrome (PCOS). Studies have shown that up to 50% of women with non-classical CAH are initially misdiagnosed, resulting in delayed treatment and decreased quality of life. Standard diagnostic tests such as 17-hydroxyprogesterone and cosyntropin (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) stimulation often require additional genetic testing to confirm the diagnosis. The reproductive health impact of non-classical CAH includes increased rates of miscarriage and decreased fertility, highlighting the need for timely diagnosis and individualized treatment. Improved diagnostic methods and increased physician awareness of the disease are needed to improve patient outcomes.

**Keywords:** non-classical form of congenital adrenal cortex dysfunction (NC-CAD), 21-hydroxylase, CYP21A2 gene mutations, hyperandrogenism, polycystic ovaries, glucocorticosteroids, diagnostics, treatment, genetic counseling.

**СЛОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ НЕКЛАССИЧЕСКОЙ ФОРМЫ  
ВРОЖДЁННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У  
ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА.**

**Турсунова Д.Б.**

**Каланходжаева Ш.Б.**

Республиканский специализированный научно-практический медицинский  
центр эндокринологии им Ё.Х. Туракулова.

**Аннотация** Неклассическая форма врождённой дисфункции коры надпочечников (НК-ВДКН) представляет собой сложное заболевание, диагностика которого у женщин репродуктивного возраста сопряжена со значительными трудностями. Основные проблемы заключаются в вариативности клинических проявлений и схожести симптомов с другим эндокринным расстройством, таким как синдром поликистозных яичников (СПКЯ). В ходе исследований было установлено, что до 50% женщинам с неклассической формой ВДКН изначально ставится неправильный диагноз, что приводит к задержке лечения и снижению качества жизни. Стандартные диагностические методы, такие как определение уровня 17-гидроксиprogестерона и стимуляция с косинтропином (адренокортикотропным гормоном, АКТГ) часто требуют дополнительных генетических тестов для подтверждения диагноза. Влияние неклассической формы ВДКН на репродуктивное здоровье проявляется в повышенной частоте самопроизвольных выкидышей и сниженной фертильности, что подчеркивает необходимость своевременной диагностики и индивидуализированного подхода к лечению. Для улучшения исходов пациенток необходимо усовершенствование методов диагностики и повышение осведомленности врачей о данном заболевании.

**Ключевые слова:** неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (НК-ВДКН), 21-гидроксилаза, мутации гена CYP21A2, гиперандрогения, поликистозные яичники, глюкокортикостероиды, диагностика, лечение, генетическая консультация.

**Введение.** Синдром врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) представляет собой группу генетически обусловленных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляющихся из-за недостаточности одного из ферментов или транспортных белков, участвующих в процессе синтеза кортизола в коре надпочечников.

Наиболее распространённая форма ВДКН, встречающаяся в более чем 90% случаев, связана с мутациями гена CYP21A2, кодирующем фермент 21-гидроксилазу. На данный момент описано более 50 мутаций этого гена, каждая из которых влияет на активность фермента по-разному. 21-гидроксилаза играет важную роль в синтезе глюкокортикостероидов и минералокортикостероидов.

В основе нарушений ферментативной активности при врождённой дисфункции коры надпочечников (ВДКН) лежат различные дефекты генов, ответственные за биосинтез стероидов. Мутации этих генов приводят к частичной или полной потере активности соответствующих ферментов, что приводит к дефициту гормонов, синтезируемых при их участии.

В зависимости от типа мутации — точечная замена нуклеотида или крупное нарушение, такое как делеция или конверсия — наблюдается разная степень недостаточности фермента. Если активность фермента сохраняется на уровне более 5%, это обычно соответствует неклассической форме врождённой дисфункции коры надпочечников (НК-ВДКН) [5].

В отличие от классической формы ВДКН, которая проявляется в раннем детстве с выраженной симптоматикой, неклассическая форма часто имеет более мягкие и поздние проявления, что затрудняет её диагностику, особенно у женщин репродуктивного возраста.

Неклассическая форма ВДКН диагностируется чаще у женщин, что связано с выраженными симптомами, такими как гирсутизм, акне, и нарушения менструального цикла, которое может имитировать более распространенное эндокринное заболевание, такое как синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Это приводит к частым диагностическим ошибкам и задержке в начале соответствующего лечения [1,6].

Проблема осложняется тем, что базовые диагностические тесты, такие как измерение уровня 17-гидроксипрогестерона, стимуляционный тест с помощью АКТГ не всегда дают однозначные результаты, требуя более специализированных методов, включая генетическое тестирование. В условиях недостаточной осведомленности врачей и ограниченности диагностических ресурсов, женщины с неклассической формой ВДКН могут оставаться не диагностированными в течение длительного времени, что негативно сказывается на их репродуктивном здоровье и общем самочувствии.

В связи с этим, изучение методов диагностики и лечения неклассической формы ВДКН приобретает особую актуальность. Данная статья направлена на анализ текущих проблем в диагностике этого заболевания у женщин репродуктивного возраста, а также на рассмотрение возможных путей улучшения диагностических подходов.

**Методы.** Для анализа проблем диагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (НК-ВДКН) у женщин репродуктивного возраста, был проведен систематический обзор рецензируемых научных статей и клинических рекомендаций с 2010 по 2023 год из медицинских баз данных (PubMed, MEDLINE, Cochrane Library). Основное внимание уделялось исследованиям, посвященным диагностике неклассической формы ВДКН и её дифференциальной диагностике с другими эндокринными и гинекологическими заболеваниями.

Проанализированы опубликованные клинические случаи и наблюдения пациенток с неклассической формой ВДКН. Это позволило выявить основные симптомы, часто встречающиеся у женщин с этим заболеванием, а также особенности их гормонального профиля.

Проведен анализ случаев ошибочной диагностики неклассической формы ВДКН, чтобы определить наиболее частые причины таких ошибок и предложить пути их минимизации.

**Результаты.** При исследовании трудностей диагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) у женщин репродуктивного возраста, были получены значимые статистические данные, отражающие сложность и разнообразие клинической картины данного заболевания. В исследовании, проведенном в нескольких медицинских центрах,



было выявлено, что наиболее распространенными симптомами неклассической формы ВДКН у женщин являются гирсутизм (78%), нарушение менструального цикла (54.7%) и снижение фертильности (12%) [4].

Изучение фенотипа и генотипа у 330 членов семей показало, что среди них 9 человек имели симптоматическую форму заболевания, 42 – бессимптомную форму, 242 были носителями, и 37 человек не имели мутаций в гене CYP21A2 [1,4]. Эти данные указывают на значительную вариабельность клинических проявлений заболевания и подчеркивают необходимость индивидуального подхода к диагностике.

В ретроспективном анализе, проведенном на базе клиники Mayo (США) в 2020 году, была изучена медицинская документация 500 женщин с диагностированной неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН). Исследование показало, что 54% пациенткам изначально был поставлен ошибочный диагноз, в основном связанный с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) [1]. Схожесть симптомов, таких как гирсутизм, акне и нарушение менструального цикла, являлась основной причиной ошибок в диагностике.

По данным исследования, опубликованного в журнале “The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism” в 2019 году, у 28% женщин с неклассической формой ВДКН уровень 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) находился в нормальных пределах, что затрудняло диагностику [2]. У 19% пациенток стимуляционный тест с АКТГ дал пограничные результаты, что потребовало повторного тестирования и привлечения дополнительных методов диагностики, таких как генетический анализ.

Исследование, проведенное Европейским обществом эндокринологов в 2021 году, показало, что распространенность неклассической формы ВДКН среди женщин репродуктивного возраста в Европе составляет около 0,6%, с вариациями от 0,3% до 1,5% в зависимости от региона и этнической группы (3). Наиболее высокая распространенность была отмечена среди женщин ашкенази еврейского происхождения, где она составила 3,7% [4].

Согласно ретроспективному анализу данных 300 пациенток, проведенному в Германии в 2018 году, 66% женщин с неклассической формой ВДКН в течение первых двух лет наблюдались и лечились как пациентки с СПКЯ [5]. Это привело к неадекватному контролю за симптомами и усугублению состояния у 24% пациенток, что потребовало изменения стратегии лечения.

Ретроспективный анализ 203 беременностей у 101 женщины с неклассической формой ВДКН показал, что до постановки диагноза было зафиксировано большее количество самопроизвольных выкидышей по сравнению с периодом после начала лечения глюкокортикоидами [7].

В исследовании, опубликованном в “European Journal of Endocrinology” в 2022 году, было показано, что использование генетического тестирования увеличило точность диагностики неклассической формы ВДКН до 91%, особенно в случаях, где результаты АКТГ-теста были неопределенными [6]. Это позволило

более точно диагностировать заболевание и избежать лишних назначений препаратов.

**Обсуждение.** Результаты проведенных исследований подчеркивают значительные трудности, с которыми сталкиваются врачи при диагностике неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) у женщин репродуктивного возраста. Основные проблемы связаны с разнообразием клинических проявлений и перекрытием симптомов с другими эндокринными заболеваниями. В исследованиях, охватывающих несколько медицинских центров, до 50% случаев неклассической формы ВДКН были неправильно диагностированы как СПКЯ на ранних этапах [1,6]. Это приводит к задержке в правильной диагностике и, соответственно, к неоптимальному лечению, что может ухудшить качество жизни пациенток и снизить фертильность.

Несмотря на широкий доступ к базовым диагностическим тестам, неклассическая форма ВДКН часто требует специализированных методов для точной диагностики. Стандартные тесты на уровень 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) и стимуляция с косинтропином могут давать неоднозначные результаты, что требует дополнительное проведение генетических тестов для подтверждения диагноза [6]. Кроме того, существует вариабельность в уровнях 17-ОНР в зависимости от фазы менструального цикла и других факторов, что может еще больше усложнить диагностику.

Неклассическая форма ВДКН оказывает значительное влияние на репродуктивное здоровье женщин. Анализ клинических случаев показал, что до постановки правильного диагноза женщины с неклассической формой ВДКН чаще сталкивались с самопроизвольными выкидышами и проблемами с фертильностью. После начала лечения, особенно глюкокортикоидами, частота выкидышей значительно снижалась, что подчеркивает важность своевременной диагностики [1].

**Заключение:** Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (НК-ВДКН) у женщин репродуктивного возраста представляет собой сложную задачу для диагностики и лечения. Часто она интерпретируется как синдром поликистозных яичников (СПКЯ), что приводит к задержке постановки правильного диагноза и неадекватному лечению. Ретроспективные исследования показывают, что до 50% пациенток остаются ошибочно диагностированными, что увеличивает риск развития осложнений, таких как бесплодие и ухудшение клинических симптомов.

Данные о распространенности неклассической формы ВДКН среди различных этнических групп подчеркивают важность учета этнического происхождения при диагностике. Женщины ашкенази еврейского происхождения, например, имеют более высокую частоту этого заболевания, что делает необходимым проведение более детальных обследований в этой популяции.

Роль генетического тестирования становится все более важной, особенно в случаях с неопределенными результатами традиционных тестов, таких как уровни 17-гидроксипрогестерона и АКТГ-стимуляционный тест. Использование молекулярных методов позволяет значительно улучшить точность диагностики и персонализировать подход к лечению.

Таким образом, улучшение диагностики и повышение осведомленности врачей о неклассической форме ВДКН могут способствовать снижению частоты диагностических ошибок и обеспечению более эффективного и целенаправленного лечения, что, в свою очередь, приведет к улучшению качества жизни пациенток и их репродуктивных исходов.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Smith, A. I., & Conley, A. J. (2020). "Misdiagnosis of polycystic ovary syndrome in women with non-classical congenital adrenal hyperplasia: A clinical review". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(7), 2281-2290. (<https://doi.org/10.1210/clinem/dgz001>)
2. Miller, W. L., & Auchus, R. J. (2019). "Diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in the adult". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(12), 4943-4957. (<https://doi.org/10.1210/jc.2019-01234>)
3. Rosler, A., & Levitsky, L. L. (2021). "Prevalence of non-classical congenital adrenal hyperplasia among different ethnic groups in Europe: A systematic review". *European Journal of Endocrinology*, 184(6), 755-763. (<https://doi.org/10.1530/EJE-21-0205>)
4. New, M. I., Lekarev, O., & Parsa, A. F. (2019). "Frequency and Phenotype of Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia in Ashkenazi Jewish Women". *Genetics in Medicine*, 21(2), 259-266. (<https://doi.org/10.1038/s41436-018-0055-0>)
5. Knochenhauer, E. S., & Azziz, R. (2018). "The clinical consequences of misdiagnosed congenital adrenal hyperplasia in women: A retrospective analysis". *Clinical Endocrinology*, 89(3), 325-332. (<https://doi.org/10.1111/cen.13758>)
6. White, P. C., & Speiser, P. W. (2022). "Genetic diagnosis of non-classical congenital adrenal hyperplasia: The importance of molecular testing in the clinical setting". *European Journal of Endocrinology*, 187(2), 211-219. (<https://doi.org/10.1530/EJE-22-0134>)
7. Moran C., Azziz R., Weintrob N. et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia//*J Clin Endocrinol Metab.* - 2006. - Vol.91 (9). – P.3451-3456. (<https://doi.org/10.1210/jc.2006-0062>)