

Состояние здоровья девочек-подростков с повышенным уровнем дегидроэпиандростерона сульфата

Г.А. Скосырева, Т.И. Рябиченко, Е.П. Тимофеева, Т.В. Карцева, Т.Г. Косьянова,
В.Г. Селятицкая, А.Н. Трунов

Новосибирский государственный медицинский университет; Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАН, Новосибирск

The health status of adolescent girls with elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels

G.A. Skosyreva, T.I. Ryabichenko, E.P. Timofeeva, T.V. Kartseva, T.G. Kosyanova,
V.G. Selyatitskaya, A.N. Trunov

Novosibirsk State Medical University; Research Center of Clinical and Experimental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

Цель исследования — выявление особенностей соматического, репродуктивного и психологического здоровья у девочек-подростков с повышенным уровнем дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С). Обследованы 159 девочек-подростков от 15 до 18 лет, живущих в Новосибирске. Комплекс обследования включал клиническое обследование, осмотр педиатра, гинеколога, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, оценку вегетативной нервной системы, определение гормонального профиля, психологическое анкетирование. У каждой второй девочки был повышен уровень ДГЭА-С в крови. У девушек с гиперандрогенией чаще встречалась соматическая патология, имелись психологические особенности, что требует ранней диагностики и дифференцированного наблюдения для снижения риска по дальнейшему нарушению репродуктивной функции.

Ключевые слова: девочки-подростки, гиперандрогения, соматическое здоровье, репродуктивное здоровье, психологическое здоровье.

Objective: to reveal the specific features of somatic, reproductive, and mental health in adolescent girls with elevated dehydroepiandrosterone (DHEA) sulfate levels. One hundred and fifty-nine adolescent girls aged 15 to 18 years from Novosibirsk were examined. A set of studies encompassed clinical examination and examinations by a pediatrician and a gynecologist, abdominal and small pelvic ultrasounds, evaluation of the autonomic nervous system, determination of hormonal profiles, and psychological questionnaire survey. Every two girls had elevated DHEA sulfate levels. The girls with hyperandrogenism had most commonly somatic diseases, as well as psychological features, which require early diagnosis and differential clinical observation to reduce the risk of further reproductive dysfunction.

Key words: adolescent girls, hyperandrogenism, somatic health, reproductive health, mental health.

Среди причин патологии репродуктивной функции у женщин значительную роль играют гиперандрогении — состояния, обусловленные изменением секреции андрогенов, нарушением их метаболизма

и связыванием на периферии. Частота гиперандрогенных состояний в структуре гинекологических заболеваний колеблется от 1,4 до 30% [1–6].

Пубертатный период является критической фазой развития человека. Качество репродуктивной функции, прогноз фертильности, социальная адаптация, соматическое здоровье у взрослых во многом зависят от полноценности и благополучия течения периода полового созревания [7, 8].

Одним из первых эндокринных процессов, предшествующих началу активации гонад, является нарастание андрогенпродуцирующей активности коры надпочечников, так называемое адренархе. В препубертатном периоде происходит увеличение секреции и экскреции ряда андрогенов: дегидроэпиандростерона (ДГЭА), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), андростерона, 17 α -гидроксипрогестерона, эстрона и др. Повышение андрогенпродуцирующей активности у девочек в возрасте 6–8 лет совпадает

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 5:77–81

Адрес для корреспонденции: Скосырева Галина Александровна — д.м.н., в.н.с. Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАН

Рябиченко Татьяна Ивановна — д.м.н., проф., гл.н.с., рук. группы патологии детей и репродуктивного здоровья того же учреждения
Косьянова Тамара Геннадьевна — н.с. того же учреждения
Селятицкая Вера Георгиевна — д.б.н., проф., зам. директора по науке того же учреждения

Трунов Александр Николаевич — д.м.н., проф., гл.н.с., рук. лаборатории иммунопатологии репродуктивного здоровья того же учреждения
630117 Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2

Тимофеева Елена Петровна — к.м.н., доц. каф. пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета
Карцева Татьяна Валерьевна — д.м.н., проф., зав. той же каф.
630091 Новосибирск, Красный проспект, д. 52

с увеличением общего объема яичников. Следует отметить, что адrenaрхе опережает повышение секреции гонадотропинов примерно на 2 года [5, 9, 10].

Клиника гиперандрогении состоит из небольшого числа симптомов (около десяти признаков), но в зависимости от тяжести процесса общий облик больных может существенно различаться. Рассматриваются четыре основных клинических проявления гиперандрогении: акне, жирная себорея, гирсутизм, андрогенное поредение волос. Подобные дерматопатии служат первыми и порой единственными ранними признаками синдрома гиперандрогении [3–5, 8].

Гиперандрогения надпочечникового генеза (постнатальная форма адреногенитального синдрома: пубертатная и постпубертатная) является следствием недостаточности 21-гидроксилазы в коре надпочечников, возникающей в постнатальном периоде вторично, в результате патологических воздействий инфекций и интоксикаций [3, 4, 8, 11, 12].

Гиперандрогения диэнцефального генеза нередко встречается в пубертатном периоде и является чаще всего следствием нейротропных инфекций (хронический тонзиллит, ревмокардит, грипп и т.д.) в периоде полового созревания. Данная патология имеет и другие названия: диэнцефальный синдром пубертатного периода, базофилизм периода полового созревания, пубертатно-юношеский диспитуитаризм [2, 5, 8].

Цель исследования — изучить особенности состояния здоровья девочек-подростков с повышенным уровнем ДГЭА-С.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С информированного согласия детей, их родителей, учителей и разрешения этического комитета, согласно этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией, было проведено обследование методом случайной выборки 159 девушек подросткового возраста ($15,7 \pm 0,5$ года) Новосибирска. Средняя концентрация ДГЭА-С у девочек-подростков 15–18 лет в норме составляет 2,4 мкг/мл. По полученным данным, у 47,2% обследованных девушек был выявлен повышенный уровень ДГЭА-С в сыворотке крови. Таким образом, были сформированы две сопоставимые выборки: 1-я (основная) группа — 75 девочек с повышенным уровнем ДГЭА-С в крови, 2-я (контрольная) группа — 84 девочки с нормальным уровнем ДГЭА-С.

У всех наблюдавшихся девушек-подростков проводились следующие исследования: сбор анамнеза, осмотр педиатра, гинеколога, оценка физического, полового развития, состояния вегетативной нервной системы, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и органов малого таза.

Оценку полового развития выполняли по Танне-

ру соответственно стандартам полового созревания для девочек-подростков и выражали формулой (Ма, Ах, Р, Ме), указывающей на степень развития молочных желез, аксиллярного и лонного оволосения, а также по возрасту появления менархе. С помощью шкалы Ферримана—Голлвея оценивали в баллах степень тяжести гирсутизма. По шкале подсчитывался показатель так называемого гирсутного числа (четырехбалльная оценка в 11 андрогензависимых зонах). Гормональный профиль (кортизол, пролактин, тиреотропный гормон, тироксин, трийодтиронин, ДГЭА-С, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон) сыворотки крови оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Анкетирование проводилось с использованием краткого личностного опросника Айзенка в адаптации Г.Г. Князева (ЛОА-К, 2006), краткого личностного опросника Грея — Уильсона в адаптации Г.Г. Князева (ЛОГУ-К, 2004), теста Равена, списка индивидуальных особенностей ребенка (СИОР), опросника «Сильные стороны и трудности ребенка» (ССТ), экспресс-теста А.Г. Наймушиной (2000).

Для статистической обработки материала использовали пакет статистических программ Statistica 7,0 («Stat Soft», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки соматического здоровья

Более половины (64,9%) обследованных с повышенным уровнем ДГЭА-С родились у женщин от первой беременности, что достоверно чаще ($p=0,0494$), чем в группе с нормальным содержанием этого гормона (41,2%). Девушки с повышенным уровнем ДГЭА-С достоверно чаще встречались у первородящих матерей (75,7% против 44,4% в контроле; $p=0,0079$) и достоверно реже при вторых родах (21,6% против 50,0%; $p=0,0135$).

Результаты анализа особенностей наблюдения за беременными матерями в консультации показали, что начатое в срок наблюдение при беременности в 1-й группе с повышенным уровнем гормона отмечалось реже (39,3% против 54,8%; $p=0,2387$), а поздно начатое — чаще (57,1% против 45,2%; $p=0,3651$), чем во 2-й группе. Достоверных различий в осложнении беременности у матерей девушек двух групп выявлено не было. Однако следует отметить близкое к уровню значимости различие в частоте гестозов (36,7% против 17,6%; $p=0,0662$). Госпитализации во время беременности были отмечены почти с одинаковой частотой в обеих группах (53,1% против 53,6%; $p>0,05$).

Результаты анализа характеристик родов у матерей в группах девушек с разным уровнем ДГЭА-С позволяют сделать вывод об отсутствии достоверных особенностей в показателях родового периода. Можно

отметить более низкую длину тела при рождении в 1-й группе с различием, близким к уровню значимости ($p=0,061$). Оптимальный период грудного вскармливания, т.е. более 6 мес, чаще не соблюдался в группе девушек с повышенным уровнем ДГЭА-С (64,0% против 33,3%; $p=0,0314$). Кроме того, в этой группе полностью отсутствовало грудное вскармливание более 12 мес (0,0% против 18,5%; $p=0,0281$).

У девушек с повышенным уровнем ДГЭА-С достоверно чаще была отмечена вредная привычка — курение (13,2% против 0,0%; $p=0,0270$); в 1,3 раза чаще встречался дефицит массы тела (78 и 59,9% соответственно; $p<0,05$), чаще наблюдалась избыточная масса тела и повышенное развитие подкожного жирового слоя (22,7 и 2,6%; $p=0,0086$). У девушек с избыточной массой тела имелись полосы растяжения кожи на молочных железах, животе и бедрах.

Достоверное различие между сравниваемыми группами отмечено по количеству пациенток с длиной тела «ниже средней»: в 1-й и 2-й группах 23,3 и 5,7% соответственно ($p=0,0354$). Близкое по уровню значимости различие отмечено также по количеству пациенток с ростом «выше среднего»: 27,3 и 9,7% соответственно ($p=0,0654$). В группе девушек с повышенным уровнем ДГЭА-С в крови наблюдалась большая частота встречаемости «макро-варианта» соматотипа (25,6 и 8,6%; $p=0,0555$). Окружность талии оказалась достоверно больше у девушек 1-й группы: 68,0 (63,0; 73,0) см против 63,5 (62,0; 65,0) см; $p=0,0083$. Показатель длины ноги в этой группе обследованных был достоверно меньше: 82,5 (81,0; 85,0) см против 85,0 (82,0; 88,0) см; $p=0,0437$.

Также в телосложении было заметно влияние андрогенов: нерезко выраженные мужские черты с широкими плечами и узким тазом встречались чаще у девушек 1-й группы с повышенным уровнем ДГЭА-С, но без достоверных различий ($p>0,05$). У пациенток этой группы достоверно реже были выявлены нарушения осанки (52,3% против 74,4%; $p=0,0409$).

Гирсутизм — не только наиболее яркий признак гиперандрогении, но и фактор, более всего травмирующий психику пациентки. У всех девушек 1-й группы встречался гирсутизм разной степени выраженности (гирсутное число от 8 до 12 — у 59,0%, более 12 — у 41,0%), а у девушек 2-й группы гирсутизма не было (гирсутное число от 1 до 7; $p<0,001$). Кожа жирная, пористая, с множественными акне, обширными пятнами гиперпигментации лица и спины также достоверно чаще встречалась у девушек основной группы (100 и 12% соответственно; $p<0,001$). Акне — характерный симптом подросткового возраста, но только в 1-й группе встречались тяжелые проявления в виде угревой болезни.

У 70,8 и 64,7% девушек обеих групп соответственно выявлена различная соматическая патология без достоверных различий ($p>0,05$). Чаще наблюда-

лись очаги хронической инфекции носоглотки (тонзиллиты, гаймориты, риниты) — у 17%, заболевания пищеварительной системы (гастриты, дуодениты, дискинезии желчевыводящих путей, холециститы, панкреатиты, колиты, гастроэзофагальный и дуоденогастральный рефлюксы) — у 37,9%, органов мочевыводящей системы (пиелонефриты, циститы, дисметаболические нефропатии) — у 25,2% и др. Распределение участниц исследования в соответствии с таблицами Вейна позволило сделать вывод, что проявления вегетососудистой дистонии по ваготоническому и смешанному типам отмечались чаще в группе с повышенным уровнем ДГЭА-С в крови со значением p , близким к уровню значимости (22,5% против 8,7%; $p=0,0664$).

Результаты оценки репродуктивного здоровья

У 90% девочек 2-й группы половая формула соответствовала возрастным стандартам, а в 1-й группе у 30% наблюдалось отставание полового развития: недоразвитие или слабое развитие молочных желез, задержка лонного и аксиллярного оволосения, возраста появления менархе. Анализ становления менархе показал различие по группам: у 59% девушек 1-й группы менархе были зарегистрированы в 12—14 лет, у 11,5% отмечено раннее начало и у 29,5% — позднее. У 90,2% девушек 2-й группы начало менструации наблюдалось в 12—14 лет. Необходимо подчеркнуть, что в группе с повышенным уровнем ДГЭА-С более чем в 5 раз чаще наблюдалось позднее начало месячных (29,5% против 5,3%; $p=0,0059$). У $1/3$ девушек 1-й группы зарегистрировано длительное (до 2 лет) становление менструального цикла ($p<0,05$). В 1-й группе достоверно чаще (89 и 34% соответственно, $p<0,001$) встречались нарушения менструально-овариального цикла в виде: дисменореи, нерегулярных месячных, гипер- и гипоменструального синдрома, предменструального синдрома, ювенильных маточных кровотечений (у 2%), отсутствие месячных на момент обследования отмечено у 3,3% девушек с дефицитом массы тела.

По данным УЗИ органов малого таза у 29,9% девушек 1-й группы были выявлены изменения: у 29,1% — мультифолликулярные изменения яичников, у 14,3% — ретенционные образования яичников, у 4,9% — персистенция фолликула, у 9% — гипоплазия матки, у 15,9% — ретродивация матки, у 5,5% — седловидная матка, у 4,4% — двурогая матка, у 16,9% — спаечные изменения в области придатков. Во 2-й группе при УЗИ изменения отмечены у 10,5% девушек ($p<0,05$), при этом не встречались мультифолликулярные изменения яичников, ретенционные образования яичников.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что в группе с повышенным уровнем ДГЭА-С процент девушек с различными изменениями репродуктивной сферы почти в 2 раза выше чем в группе с нормальным уровнем этого гормона.

При сравнении уровня гормонов в сыворотке крови у обследованных девушек в 1-й группе было выявлено достоверно более высокое значение тестостерона: 1,01 (0,77; 1,26) нмоль/л против 0,62 (0,49; 0,79) нмоль/л; $p < 0,0001$; увеличение концентрации кортизола, но без достоверных различий; достоверное более низкое значение тиреотропного гормона: 0,60 мМЕ/л против 1,08 мМЕ/л ($p < 0,05$). Достоверных различий уровня тироксина, трийодтиронина, пролактина, лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов в сыворотке крови в сравниваемых группах не выявлено.

Результаты оценки психологического здоровья

Полученные в ходе исследования интеллекта количественные показатели теста «Прогрессивные матрицы Равена» демонстрировали достоверно более низкие значения в группе девушек с повышенным уровнем ДГЭА-С — 73 (68,0; 80,0) % против 79,2 (71,7; 84,2) % ($p = 0,0481$). Распределение девушек по уровням интеллекта показало отсутствие в 1-й группе лиц с высоким уровнем интеллекта, достоверно меньшее количество лиц с уровнем «выше среднего» (44,4% против 67,5%; $p = 0,0355$) и большую частоту лиц со средним уровнем интеллекта (55,6% против 27,5%; $p = 0,0105$), что в целом позволяет сделать вывод о более низких значениях интеллекта у девушек с повышенным содержанием в крови ДГЭА-С.

Распределение участниц исследования по уровням шкал «Тест экспресса» А.Г. Наймушиной выявило, что высокий уровень тревожности у девушек 1-й группы встречался в 8 раз чаще, чем в группе с нормальным уровнем ДГЭА-сульфата в крови (17,5% против 2,2%; $p = 0,0180$). По результатам самооценки индивидуальных особенностей подростков были обнаружены более низкие значения самооценки организованности у девушек 1-й группы: 4,6 (4,2; 5,3) против 5,0 (4,6; 5,6); $p = 0,0462$. При исследовании внимания было выявлено, что девушки с повышенным уровнем ДГЭА-С имели продуктивность внимания достоверно более низкую, чем их ровесницы с нормальным уровнем этого гормона; более того, значение медианы в этой группе оказалось ниже нормальных значений (7 и 6,6 балла, при норме > 8 баллов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У каждой второй обследованной девушки пубертатного возраста был повышен уровень ДГЭА-С в сыворотке крови. Частота встречаемости гиперандрогении составила 47,8%. Динамическое наблюдение девушек позволит уточнить форму гиперандрогении.

Анализ анамнеза и состояния здоровья (соматического, репродуктивного и психологического) девочек подросткового возраста с повышенным и нормальным уровнем ДГЭА-С показал различия по ряду параметров. Девочки-подростки с повышенным уровнем ДГЭА-С достоверно реже находились на естественном вскармливании на первом году жизни. Клиническая картина гиперандрогении характеризуется поздним наступлением менструаций (15—16 лет), менструальный цикл при этом имеет неустойчивый или нерегулярный характер, отмечаются ювенильные кровотечения, выражен гирсутизм, имеются акне и угревая болезнь. Девушки отличаются интерсексуальным телосложением: высокий или низкий рост, правильная осанка, широкие плечи, узкий таз, короткие конечности, недостаточно развитые (гипопластичные) молочные железы. Нередко встречается избыточная масса тела, полосы растяжения кожи на молочных железах, животе и бедрах. У девушек с гиперандрогенией наблюдаются множественные вегетососудистые нарушения (акроцианоз кистей рук, мраморность кожи, нарушение терморегуляции, тахикардия, гипергидроз кистей и стоп, изменения артериального давления).

У девушек с повышенным уровнем ДГЭА-С отмечены интеллектуальные и психологические особенности: средний уровень интеллекта, низкий уровень внимания, повышенная тревожности. Эти подростки чаще имеют вредные привычки в виде курения.

Таким образом, у девушек с гиперандрогенией чаще встречается сочетанная соматическая патология, психологические особенности, расстройства репродуктивного здоровья, что требует ранней диагностики и дифференцированного диспансерного наблюдения для снижения риска по дальнейшему нарушению репродуктивной функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология: Руководство для врачей. М: ООО «Медицинское информационное агентство» 2009; 696. (Gurkin Ju.A. Pediatric and Adolescent Gynecology: A Guide for Physicians. M: ООО «Medicinskoe informacionnoe agentstvo» 2009; 696.)
2. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детского и подросткового возраста. М: Медпрактика 2005; 340. (Kokolina V.F. Gynecological endocrinology in childhood and adolescence. M: Medpraktika 2005; 340.)
3. Кучма В.Р., Рапопорт И.К. Стратегия «Здоровье и развитие подростков России» как инструмент охраны и укрепления здоровья подростков. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2011; 2: 11—21. (Kuchma V.R., Rapoport I.K. The strategy of "Adolescent Health and Development of Russia" as a tool for protection and promotion of adolescent health. Reproductivnoe zdorov'e detej i podrostkov 2011; 2: 11—21.)
4. Мазитова Л.П. Современные аспекты патогенеза и под-

- ходы к терапии акне у подростков. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2008; 1: 53—58. (Mazitova L.P. Modern aspects of the pathogenesis and approaches to the treatment of acne in adolescents. Reproductivnoe zdorov'e detej i podrostkov 2008; 1: 53—58.)
5. Мансурова Г.Н., Тухватуллина Л.М. Гиперандрогения у девочек-подростков. Практик мед 2008; 7: 66—68. (Mansurova G.N., Tuhvatullina L.M. Hyperandrogenism in adolescent girls. Prakt med 2008; 7: 66—68.)
 6. Laroche E., Bricaire L., Christin-Maitre S. Diagnosis and management of amenorrhea in adolescent girl. Arch Pediat 2013; 20: 7: 817—822.
 7. Першина Е.В. Сочетанная форма гиперандрогении: новый взгляд на старую проблему. Медицинские науки 2010; 39: 4: 10—25. (Persina E.V. Mixed form of hyperandrogenism: a new look at an old problem. Medicinskie nauki 2010; 39: 4: 10—25.)
 8. Уварова Е.В. Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции гиперандрогенных проявлений у девочек-подростков. Леч врач 2008; 3: 34—43. (Uvarova E.V. Pathogenetic aspects and modern manifestations correction capabilities hyperandrogenic adolescent girls. Lech Vrach 2008; 3: 34—43.)
 9. Хащенко Е.П., Уварова Е.В. Гипоталамическая дисфункция у девочек пубертатного периода. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2010; 4: 35—47. (Hashhenko E.P., Uvarova E.V. Hypothalamic dysfunction in girls puberty. Reproductivnoe zdorov'e detej i podrostkov 2010; 4: 35—47.)
 10. Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Вахабова М.И. и др. Ювенильная гинекология: проблемы и перспективы XXI века. Вестник репродуктивного здоровья 2011; 2: 30—34. (Hamoshina M.B., Lebedeva M.G., Vahabova M.I. et al. Juvenile gynecology: problems and prospects of the XXI century. Vestnik reproductivnogo zdorov'ja 2011; 2: 30—34.)
 11. Gambineri A., Fanelli F., Prontera O. et al. Prevalence of hyperandrogenic states in late adolescent and young women: epidemiological survey on italian high-school students. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 4: 1641—1650.
 12. Ságoti L., Barkai L. Diagnostic difficulties of polycystic ovarian syndrome in adolescent girls. Orv Hetil 2013; 154: 4: 136—142.

Поступила 28.04.14