

О.З. Пузикова¹, А.В. Московкина¹, В.Ф. Беженарь²

СИНДРОМ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

¹Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на Дону, ²ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ



Целью работы явилась оценка клинико-диагностического значения вечерней секреции адренальных андрогенов у девочек-подростков с синдромом гиперандрогении (СГА). У 125 пациенток с клиническими проявлениями СГА и олигоменореей исследовали содержание базальных и вечерних андрогенов в крови. Результаты проведенного исследования показателей вечерней секреции андрогенов у девочек-подростков в большинстве случаев выявили уменьшение их уровня по сравнению с утренними показателями. У части обследуемых определяется отсутствие существенного снижения андрогенов, либо повышение секреции в вечерние часы, чаще у подростков с гиперандрогенией и олигоменореей. Следовательно, нормальные показатели андрогенов, полученные при стандартном обследовании пациенток с СГА, не исключают возможности повышенной их среднесуточной концентрации, что позволяет рекомендовать изменение вечерних значений андрогенов в спорных ситуациях.

Ключевые слова: циркадианный ритм андрогенов, гиперандрогенизм, олигоменорея, девочки-подростки, овариальная дисфункция.

Цит.: О.З. Пузикова, А.В. Московкина, В.Ф. Беженарь. Синдром гиперандрогении у девочек-подростков: особенности клинических проявлений и ранней диагностики. *Педиатрия*. 2018; 97 (6): 187–191.

O.Z. Puzikova¹, A.V. Moskovkina¹, V.F. Bezhenar²

SYNDROME OF HYPERANDROGENISM IN ADOLESCENT GIRLS: PECULIARITIES OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND EARLY DIAGNOSIS

¹Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don,
²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Objective of the research – to assess clinical diagnostic value of adrenal androgens evening secretion in adolescent girls with hyperandrogenism syndrome (HAS). In 125 patients with clinical manifestations of HAS and oligomenorrhea, the content of basal and evening androgens in the blood was examined. The results of the study of evening androgen secretion in adolescent girls in most cases revealed a decrease in their level compared with the morning indicators. In some patients there was no significant reduction in androgens, or an increase in secretion in the evening hours, more often in adolescents with hyperandrogenia and oligomenorrhea. Therefore, the normal androgen values obtained from a standard examination of patients with HAS do not exclude the possibility of an increase in their average daily concentration, which makes it possible to recommend measurement of evening values of androgens in controversial situations.

Keywords: androgen circadian rhythm, hyperandrogenism, oligomenorrhea, adolescent girls, ovarian dysfunction.

Контактная информация:

Московкина Анжела Владимировна – к.м.н.,
старший научный сотрудник НИИАП ФГБОУ ВО
РОСТГМУ МЗ РФ

Адрес: Россия, 344012, г. Ростов-на Дону,
ул. Мечникова, 43

Тел.: (863) 232-63-80, E-mail: moskangel@bk.ru

Статья поступила 26.03.18,

принята к печати 20.06.18.

Contact Information:

Moskovkina Angela Vladimirovna – Ph.D., senior
researcher of Scientific Research Institute of
Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical
University

Address: Russia, 344012, Rostov-on-Don,
Mechnikova str., 43

Tel.: (863) 232-63-80, E-mail: moskangel@bk.ru

Received on Mar. 26, 2018,

submitted for publication on Jun. 20, 2018.

На сегодняшний день значимой остается проблема ранней диагностики гиперандрогенных состояний у девочек и девочек-подростков, у которых патологические процессы еще бывают обратимы, а обоснованные лечебные мероприятия могут сохранить будущей женщине репродуктивную функцию. К сожалению, изучение синдрома гиперандрогении (СГА) связано с трудностями, обусловленными существенными различиями в интерпретации клинических проявлений, диагностических подходах, трактовке результатов обследования и определении лечебной тактики [1]. Кроме этого, нередко встречаются субклинические варианты СГА, требующие более тщательной диагностики источника гиперпродукции андрогенов [2]. В наших предшествующих исследованиях мы показали ведущее значение различных показателей адреналовых андрогенов в диагностике СГА. Было доказано, что традиционно определяемый в рутинной клинической практике уровень тестостерона увеличен выше предела референсных значений только у 17% пациентов с СГА [3]. При этом обнаружена ведущая диагностическая роль таких более редко определяемых показателей, как ДГЭА, ДГЭА-С, андростендион, дигидротестостерон. Относительно высокая частота адреналовых форм СГА, при которых на фоне клинических проявлений гиперандрогении уровень тестостерона не повышен, объясняет диагностические сложности, с которыми сталкиваются врачи, так как проявления СГА соотносятся ими прежде всего с высоким уровнем именно этого показателя. Стоит отметить, что обеспечение биоритмов секреции гормонов, в т.ч. и циркадианных, поддерживается сложными функциональными системами [4]. Сбой в системе, поддерживающей секрецию гормонов, становится реальным звеном в патогенезе болезни. Нарушенный ритм влечет за собой комплекс гормонально-метаболических изменений, которые и приводят к поражению функциональных систем [5, 6]. На этом, однако, не исчерпываются трудности диагностики СГА. Как показывает наш опыт, у части пациенток с СГА все вышеприведенные показатели андрогенов укладываются в границы официальных возрастных референсных значений и скорее всего подобные латентные формы синдрома остаются вне поля зрения клинициста.

В связи с этим особый интерес вызывает исследование вечерних показателей андрогенов крови для выявления гиперандрогении, обусловленной возможным нарушением регуляции суточного ритма гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Целью исследования явилась оценка диагностического значения вечерней секреции адреналовых андрогенов у девочек-подростков с СГА.

Материалы и методы исследования

Нами были обследованы 125 девочек-подростков, обратившихся в гинекологическое отделение НИИАП ФГБОУ ВО Рост ГМУ МЗ РФ по поводу клинических проявлений СГА и/или патологического ритма менструаций – первичной или вторичной олигоменореи

и вторичной аменореи (№ 91.3, № 91.4 и № 91.1 по МКБ 10). В 1-ю группу была включена 61 девочка с андрогензависимой дермопатией (акне, гирсутизм) и нормальным менструальным циклом, 2-ю группу составили 64 девочки с андрогензависимой дермопатией (акне, гирсутизм) и нарушениями менструального цикла по типу первичной или вторичной олигоменореи, вторичной аменореи.

Критерии включения: клинические признаки андрогензависимой дермопатии (акне, гирсутизм); возраст не старше 18 лет; индекс массы тела (ИМТ) в пределах 18,6–24,9 кг/м². *Критерии исключения:* возраст старше 18 лет; индекс массы тела более 24,9 кг/м² и менее 18,6 кг/м²; предшествовавшее обследованию использование гормональных контрацептивов, а также лечение препаратами, влияющими на стероидогенез в яичниках или надпочечниках; наличие диагностированных болезней, которые могут способствовать развитию гиперандрогении или нарушению фолликулогенеза.

В контрольную группу вошли 30 обследуемых 15–17 лет (средний возраст 16,1±0,14 лет) с нормальным менструальным циклом и без клинических проявлений гиперандрогении.

Обследование осуществляли по единому протоколу, включавшему определение в сыворотке крови содержания базальных (в 8 ч утра) и вечерних (в 21 ч) значений свободного тестостерона (Тсв), дегидроэпиандростерона (ДГЭА), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), андростендиона (Δ4А), 17-гидроксипрогестерона (17-ОП), дигидротестостерона (ДГТ) в сыворотке крови на 4–5-й день менструального цикла. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием прикладной программы MedCalc 11.4.2., непараметрического корреляционного анализа по Спирмену. Достоверность показателей определена по коэффициенту Стьюдента (t). За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При исследовании утренних показателей андрогенов и их предшественников (табл. 1) в крови пациентов 1-й и 2-й групп установлено их повышение по сравнению с контрольной группой. В 1-й группе статистически значимым по сравнению с контрольной группой признано повышение уровня ДГТ и ДГЭА-С, во 2-й группе с нарушениями менструального цикла было выявлено достоверное повышение уровня всех андрогенов по сравнению с группой контроля.

Наиболее часто у пациенток обеих групп с СГА встречался повышенный уровень ДГТ – 72,8%. Повышение уровня андростендиона выше референсных значений было отмечено у 52% девочек с СГА, а ДГЭА был выше нормативных пределов в 57,6% случаев. Сульфатированная форма ДГЭА была повышена у 45,6%, но следует отметить, что повышение уровня ДГЭА и его сульфатной конъюгаты не всегда сочеталось у одной и той же пациентки, поэтому общее число девочек, имеющих повышение уровня ДГЭА

Показатели базального уровня андрогенов у пациенток обследуемых групп (медианы, квартили)

Показатели/группы	17- ОП, нг/мл	ДГЭА, нг/мл	ДГЭА-С, мкг/мл	ΔА4, нг/мл	ДГТ, пг/мл	Т св, пг/мл
1-я группа (n=61)	1,1 (0,73; 1,2)	9,8 (6,14; 11,4)	3,2 (2,2; 4,18)	3,25 (2,6; 3,7)	410 (305; 510)	2,2 (1,6; 2,9)
2-я группа (n=64)	1,4 (0,8; 1,95)	11,6 (9,7; 16,1)	3,55 (4,7; 6,48)	4,3 (3,81; 6,27)	490 (374; 610)	3,4 (2,65; 4,54)
Контрольная группа (n=30)	0,9 (0,7; 1,1)	7,7 (6,5; 9,2)	2,1 (1,9; 2,6)	2,68 (1,7; 3,1)	240 (122; 350)	2,1 (1,15; 3,51)
p ₁	0,8	0,9	0,004	0,09	0,005	0,9
p ₂	0,05	0,0001	0,0002	0,002	0,0004	0,00004
p ₃	0,9	0,6	0,9	0,8	0,6	0,009

Здесь и в табл. 2: p – статистические различия между группами: p₁ – 1-й и контрольной группами; p₂ – 2-й и контрольной группами; p₃ – 1-й и 2-й группами.

Таблица 2

Показатели вечернего уровня андрогенов у пациенток обследуемых групп (медианы, квартили)

Показатели/группы	17- ОП, нг/мл	ДГЭА, нг/мл	ДГЭА-С, мкг/мл	ΔА4, нг/мл	ДГТ, пг/мл	Т св, пг/мл
1-я группа (n=61)	0,5 (0,2; 0,7)	3,8 (2,9; 4,9)	2,2 (1,4; 2,8)	2,21 (1,8; 2,6)	393 (280; 460)	1,74 (1,4; 2,2)
2-я группа (n=64)	0,5 (0,3; 0,8)	4,95 (3,2; 6,5)	2,5 (1,9; 3,1)	2,71 (1,1; 3,3)	382 (310; 440)	2,1 (1,6; 2,7)
Контрольная группа (n=30)	0,4 (0,3; 0,6)	3,23 (1,5; 4,5)	1,9 (1,3; 2,3)	1,36 (0,9; 1,6)	204 (190; 235)	1,5 (0,8; 2,1)
p ₁	0,8	0,8	0,9	0,03	0,04	0,7
p ₂	0,9	0,0004	0,8	0,008	0,008	0,009
p ₃	0,9	0,9	0,7	0,9	0,9	0,081

или ДГЭА-С, достигало 62,4%. Повышенный уровень свободного тестостерона определялся в обеих группах значительно реже – в 21,6% случаев.

Принято считать, что гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система весьма оперативно реагирует на любые стрессовые ситуации. Однако это ситуационная реакция системы, тогда как циркадианная ритмичность системы достаточно устойчива [7]. Содержание андрогенов мало изменяется в течение менструального цикла, хотя и имеется тенденция к повышению их уровня в лютеиновую фазу.

Известно, что 17-ОП является «промежуточным продуктом», неактивным предшественником биосинтеза глюкокортикоидов, андрогенов и эстрогенов. Для 17-ОП характерны АКТГ-зависимые суточные колебания (максимальные уровни утром, минимальные – ночью). Некоторые исследования показывают, что суточный ритм активности гипофизарно-надпочечниковой оси может формироваться уже на 3-м месяце жизни детей, при этом однократное измерение уровня 17-ОП в сыворотке может быть неинформативным из-за его заметной суточной вариабельности [8, 9].

Согласно полученным нами данным, медиана вечерней секреции 17-ОП по сравнению с утренней снижалась практически одинаково: на 54,5% у девочек-подростков 1-й группы (табл. 2) и на 64,2% у пациенток 2-й группы. Следует отметить, что у 3,27% пациенток 1-й группы и 6,25% обследуемых 2-й группы вечерние значения 17-ОП практически не снижались по сравнению с утренни-

ми показателями. Напротив, у 6,5% подростков 1-й группы и в 12,5% случаев 2-й группы даже отмечено их повышение, что свидетельствовало о возможных изменениях нормального биоритма секреции 17-ОП вследствие дизрегуляции ритма секреции АКТГ и кортикотропин-рилизинг гормона. При этом достоверных различий в частоте подобной тенденции между группами выявлено не было.

Известно, что надпочечники производят весь пул ДГЭА-С и 80% ДГЭА. Исследование циркадианных ритмов выявило, что акрофаза (максимальная суточная концентрация гормона в плазме крови) ДГЭА приходится на 7.30–10.00 ч. ДГЭА-С имеет более длительный максимальный характер колебаний – 10.00–18.00 ч с минимальным снижением значений гормонов до 22 ч [10].

При исследовании утренних показателей ДГЭА было выявлено, что у девочек 1-й группы его значения были несколько выше, чем в контрольной группе, хотя не достигали достоверности различий (p=0,6). У обследуемых 2-й группы уровень ДГЭА был достоверно выше показателей группы контроля (p=0,0001), что указывало на значительное усиление продукции данного андрогена у пациенток с нарушениями менструального цикла. Медиана вечерних показателей ДГЭА по сравнению с базальными значениями как в 1-й, так и во 2-й группах снижалась практически одинаково – на 61,2 и 57,3% соответственно. При этом у пациенток с нарушениями менструального цикла значения гормона оставались достоверно высокими

по сравнению с контролем ($p=0,0004$), что свидетельствовало о неоспоримой роли адреналовых андрогенов в генезе формирования овариальной дисфункции. Инверсий ДГЭА в вечерние часы ни в одной, ни в другой группе зафиксировано не было.

В нашем исследовании установлено повышение медианы утренних показателей ДГЭА-С у пациенток 1-й и 2-й групп по сравнению с группой контроля ($p=0,004$ и $p=0,0002$ соответственно). Вечерние значения в 1-й и 2-й группах по сравнению с базальными показателями гормона снижались на 31 и 29,5% соответственно, при отсутствии достоверных межгрупповых различий ($p=0,9$). У 26,2% подростков 1-й группы и у 28,1% девочек 2-й группы вечерние показатели ДГЭА-С не снижались. Кроме того, у 15,6% пациенток 1-й группы и у 23,1% 2-й группы уровень данного гормона возрастал только в вечернее время при нормальных утренних показателях. Данный факт может иметь диагностическую ценность для выявления латентных форм СГА.

Перераспределение продукции андростендиона между яичниками и надпочечниками зависит от времени дня и фазы овариального цикла. Поскольку андростендион надпочечникового происхождения контролируется АКТГ, его ритм сходен с ритмом кортизола. Таким образом, в утренние часы около 80% гормона продуцируется надпочечниками с существенным понижением вечером. Исследование циркадианных ритмов андростендиона выявило, что акрофаза гормона приходится преимущественно на утренние часы [11].

Утренние значения андростендиона у подростков 1-й группы были выше контрольных показателей, хотя не достигали достоверности различий ($p=0,09$), тогда как во 2-й группе его уровень был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p=0,002$). Снижение медианы вечерних показателей гормона происходило практически равнозначно на 31,2% в 1-й группе и на 37,2% во 2-й группе. Случаев инверсии секреции андростендиона, т.е. превышения его вечернего уровня по сравнению с базальным, выявлено не было. Однако стоит отметить, что у 3,2% девочек-подростков 1-й группы и у 11,4% обследуемых 2-й группы вечерние показатели гормона практически не снижались.

В результате проведенного обследования было выявлено, что в группе пациенток, имеющих нарушения менструального цикла, зарегистрировано достоверное повышение медианы утренних значений Тсв по сравнению с контролем ($p=0,00004$), в то время как в группе подростков без таковых отличия показателей от группы контроля не были достоверными ($p=0,9$). Биоритм суточной секреции Тсв предполагает в норме его пик между 6 и 10 ч утра с максимальным снижением его поздним вечером. Согласно полученным нами данным, вечерние показатели Тсв по сравнению с утренними снижались во всех группах, при этом у девочек 2-й группы медиана вечернего тестостерона оставалась выше показателей группы контроля ($p=0,009$). Статистически значимых различий между медианой вечернего тестостерона в 1-й и контрольной групп зафиксировано не было.

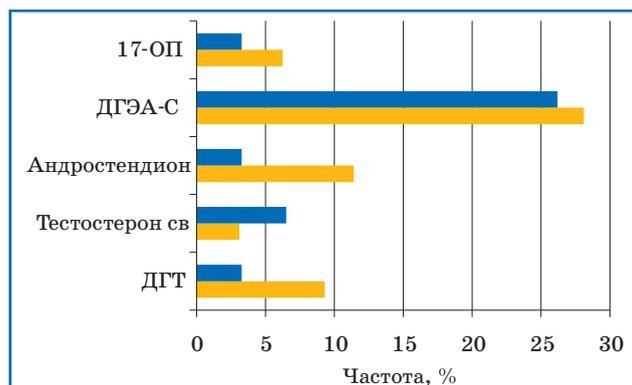


Рис. 1. Частота отсутствия вечернего снижения уровня андрогенов у девочек-подростков исследуемых групп. Здесь и на рис. 2: ■ – 1-я группа, ■ – 2-я группа.

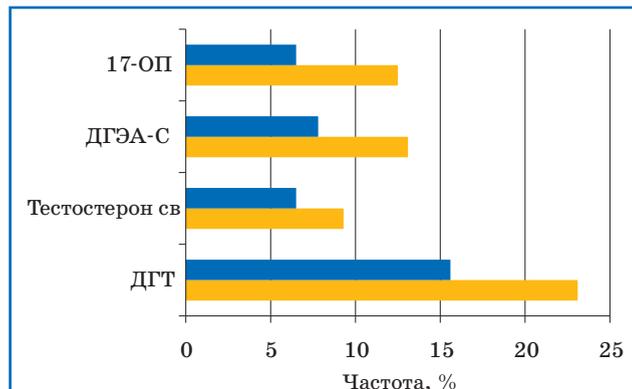


Рис. 2. Частота возрастания секреции андрогенов в вечерние часы по сравнению с базальной секрецией у девочек-подростков исследуемых групп.

Представляет интерес тот факт, что у 23% пациенток 1-й группы и 31% пациенток 2-й группы не наблюдалось существенного снижения уровня вечернего Тсв по сравнению с базальным, при этом у 6,5% подростков 1-й группы и у 9,5% 2-й группы отмечалось даже повышение уровня вечернего Тсв над утренним. Эти факты, возможно, свидетельствуют об АКТГ-независимом характере его продукции у части больных, так как было показано возрастание значимости овариальной продукции тестостерона при исследовании его суточного биоритма у девочек по мере развития пубертата [12].

ДГТ – биологически активная форма тестостерона, гораздо сильнее связывается с андрогенными рецепторами тканей, чем тестостерон. Исследование уровня ДГТ продемонстрировало достоверное повышение утренних значений гормона в 1-й и во 2-й группах по сравнению с группой контроля ($p=0,005$ и $p=0,0004$ соответственно). Вечерние показатели ДГТ по сравнению с базальными значениями гормона снижались в 1-й группе всего на 4,2% и на 22% – во 2-й группе. Однако стоит отметить, что вечерняя медиана ДГТ оставалась достоверно высокой относительно группы контроля ($p=0,04$ и $p=0,008$ соответственно), при этом у части пациенток не наблюдалось вечернего снижения ДГТ, либо даже зафиксировано превышение его вечернего уровня над утренним (23% в 1-й группе и 15,6% во 2-й группе, $p=0,05$).

Нами установлено, что у обследованных девочек-подростков 2-й группы вечернее снижение секреции андрогенов происходило существенно реже, чем в 1-й

группе пациенток. Вероятнее всего, десинхронизация регуляторных функций гипоталамуса и обратной связи со стороны надпочечников приводит к нарушению цикличности выработки гормонов.

Также следует отметить, что вечернее повышение уровней андрогенов при их нормальных или повышенных утренних значениях было наиболее характерно для сульфатированной формы ДГЭА, 17-ОП, ДГТ и Тсв, что является более чем веским доказательством нарушений суточных биоритмов АКТГ-зависимых гормонов. Изучение биоритма андрогенов у женщин с нарушениями менструального цикла выявило показательный 24-часовой ритм колебаний андростендиона и свободного тестостерона при отсутствии существенных циркадных колебаний ДГЭА-С, при этом отмечался акрофазный сдвиг последнего [13]. Именно различиями в суточной вариабельности колебаний андрогенов некоторые исследователи объясняют проявления СГА у части женщин, имеющих нормальные их утренние значения [14].

Заключение

Таким образом, исследование показателей вечерней секреции андрогенов у девочек-подростков с СГА в большинстве случаев выявило обычный суточный

ритм их секреции. В то же время у части обследованных было обнаружено отсутствие существенного снижения их секреции, либо даже ее повышение в вечерние часы, чаще встречающееся у подростков с СГА при нарушенном менструальном цикле. Данный феномен можно объяснить вероятнее всего нарушением регуляции суточного биоритма их секреции на гипоталамо-гипофизарном уровне, более выраженном у пациенток с наличием овариальной дисфункции. Следовательно, нормальные показатели утренних андрогенов, полученные при стандартном обследовании пациенток с СГА, не исключают возможности повышенной их среднесуточной концентрации, что позволяет рекомендовать определение вечерних значений андрогенов в диагностически спорных ситуациях. Определение нарушения ритма секреции гормонов в соответствии с клинической картиной и другими лабораторными маркерами является важным критерием в диагностике выборе методов лечения СГА у девочек-подростков и прогнозе их репродуктивного здоровья в будущем.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Moskovkina A.V.  0000-0003-3784-2159

Литература

1. Панфилова Е.В. Гормональные, метаболические и молекулярно-генетические аспекты синдрома гиперандрогении у девочек: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006.
2. Московкина А.В., Пузикова В.А., Линде В.А. Особенности клинических проявлений и гормонального статуса у девочек-подростков с синдромом гиперандрогении. Педиатрия. 2014; 93 (5): 9–14.
3. Пузикова О.З., Афонин А.А., Попова В.А., Вербицкий Е.В. Особенности ночного сна при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков. Международный журнал экспериментального образования. 2013; 4 (2): 84–91.
4. Попова В.А., Постельная О.А., Афонин А.А., Вербицкая О.Г. Диагностическое значение мелатонина в оценке сомнологического статуса у мальчиков с различными формами ожирения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013; 3: 79–86.
5. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. М.: Медицина, 1992.
6. Min Jae Kang, Shin Mi Kim, Young Ah Lee, et al. Relationships of Basal Level of Serum 17-Hydroxyprogesterone with that of Serum Androstenedione and Their Stimulated Responses to a Low Dose of ACTH in Young Adult Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. J. Korean. Med. Sci. 2011; 26 (11): 1454–1460.
7. Hindmarsh P.C. Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 23: 193–208.
8. Hermida R, Halberg F, Del Pozo F. Chronobiologic pattern discrimination of plasma hormones, notably DHEA-S and TSH, classifies an expansive personality. Chronobiologia. 1985; 12: 105–136.
9. Goldman J, Wajchenberg B, Ziberman B. Contrast analysis for the evaluation of the circadian rhythm of plasma cortisol, androstenedione and testosterone in normal men and the possible influence of meals. J. Clin. Endocr. 1985; 60: 164–167.
10. Ankarberg C. Diurnal rhythm of testosterone secretion before and throughout Puberty in Healthy Girls: Correlation with 17 β -Estradiol and Dehydroepiandrosterone Sulfat. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1999; 84 (3): 975–984.
11. Ostrowska Z, Zwirski-Korcza K, Pardela M. Circadian variations of androstenedione, dehydroepiandrosterone sulfate and free testosterone in obese women with menstrual disturbances. Endocr. Regul. 1998; 32 (4): 169–176.
12. Lucia HC, Nóbrega, George D. Azevedo, Josivan G. Lima, Rui A. Ferriani III, Poli Mara Spritzer IV, Marcos F. S. Sá III, Tícia M.O. Maranhão II. Analysis of testosterone pulsatility in women with ovulatory menstrual cycles. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2009; 8 (53): 1040–1046.