

ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА КАК ФАКТОР СНИЖЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Богатырева Е.М., Новик Г.А., Кутушева Г.Ф.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Синдром гиперандрогении является частой причиной бесплодия у женщин. Манифестация симптомов гиперандрогении у большинства женщин происходит в период пубертата. Раннее выявление синдрома гиперандрогении, разработка факторов прогноза снижения репродуктивного потенциала позволяет решить серьезные проблемы пубертатного возраста и профилактировать бесплодие.

Материал и методы. Обследованы 113 девочек-подростков с гиперандрогенией 14–19 лет включительно. Группу контроля составили 25 здоровых девушек аналогичного возраста. Для подтверждения прогноза о снижении репродуктивного потенциала обследованы 35 женщин с гиперандрогенией 19–36 лет. Наряду с рутинными методами обследования (анамнез, осмотр, антропометрия, оценка волосяного покрова по шкале Ферримана – Голлвея) было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) малого таза, определение гормонального статуса (ЛГ, ФСГ, ПРА, 17-ОПГ, эстрадиол, ТТГ, ДЭА-с, ГСПС, тестостерон), уровня глюкозы, инсулина, а также глюкозотолерантный тест. При необходимости – дексаметазоновый тест.

Результаты. Доказано снижение репродуктивного потенциала с повышением индекса свободного тестостерона (ИСТ) у девочек-подростков. При повышении ИСТ от 36 до 100 происходит снижение репродуктивного потенциала в 9,7 раза по сравнению с контрольной группой ($\chi^2 = 56,24$; $p < 0,001$; общая точность прогноза 92,8%).

Заключение. Фактором высокого риска снижения фертильности является повышение индекса свободного тестостерона более 36 усл. ед.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперандрогения, девочки-подростки, синдром поликистозных яичников, репродуктивный потенциал, снижение фертильности, прогнозирование.

Введение

Репродуктивным потенциалом страны, определяющим рождаемость в ближайшие годы, является молодежь. Количественная характеристика популяции девушек будет определять рост рождаемости, а состояние здоровья этих девушек – качество рожденных [1]. Доля бесплодных браков в России около 17,5%, причем в 40–60% случаев бесплодие обусловлено нарушением репродуктивной функции женщины [2]. В настоящее время в России около 11,6 млн девочек-подростков. Достигнув репродуктивного возраста, они будут нести основную нагрузку в воспроизводстве населения. Раннее выявление нарушений репродук-

тивной функции у девочек-подростков является актуальной проблемой.

Одной из наиболее значимых причин нарушений репродуктивной функции является синдром гиперандрогении (МКБ-10: E 28.1). Гиперандрогения (ГА) – собирательное понятие, включающее в себя разнородные по патогенезу состояния, но в конечном итоге проявляющиеся сходной клинической картиной, характеризующейся избыточными эффектами андрогенов в женском организме. Наиболее яркие клинические эффекты включают в себя изменения внешнего облика и фигуры женщины: костно-мышечной системы, кожных покровов и оволосения, молочных желез, наружных половых органов, голоса. Гораздо чаще приходится наблюдать менее выраженные формы, когда внешние проявления незаметны, и

✉ Богатырева Елена Магометовна, e-mail: elen_bogat@mail.ru

страдает, главным образом, репродуктивная система женщины.

Наиболее частыми причинами гиперандрогении являются синдром поликистозных яичников (СПЯ), гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП), неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (НФ ВДКН), реже – гипотиреоз, гиперпролактинемия (ГПРА), опухолевые процессы эндокринных желез [3, 4]. Существует идиопатическая гиперандрогения, проявляющаяся периферическими клиническими симптомами (гирсутизм) при отсутствии ановуляции (или олигоовуляции) и поликистозных изменений яичников [5].

Частота гиперандрогенных состояний в структуре гинекологических заболеваний варьирует от 1,4 до 3% [4]. Актуальность этой проблемы определяется прежде всего высокой распространенностью в популяции и доказанной ассоциацией с метаболическими расстройствами, сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями и нарушением репродуктивной функции [6, 7, 8, 9]. Частота распространенности гиперандрогенных состояний у девочек-подростков составляет 4–7,5% [3, 10].

Гиперандрогения является наиболее частой причиной хронической ановуляции и бесплодия. Манифестация симптомов гиперандрогении у большинства женщин происходит в период пубертата. Наиболее частыми симптомами гиперандрогении, возникающими после менархе, являются нарушение менструального цикла, проявляющееся олигоменореей, реже – аменореей или ациклическими маточными кровотечениями, дермопатии (акне, алоpecia, жирная себорея) и избыточный рост волос в андроген-зависимых областях кожного покрова, или гирсутизм. Ни один из вышеназванных симптомов не может быть четким диагностическим критерием в подростковом возрасте. Поэтому в диагностике начальных стадий синдрома гиперандрогении ведущее место занимает этап лабораторной и инструментальной верификации клинического диагноза.

Отдельной проблемой является дифференциальная диагностика различных форм ГА, в частности между СПЯ и НФ ВДКН, особенно учитывая, что заболевание в подростковом возрасте еще не достигло всей яркости и тяжести клинической картины.

Обычно клиницистам приходится корректировать последствия гиперандрогении у пациенток среднего или старшего репродуктивного возраста с уже сформировавшимся устойчивым комплексом проблем репродуктивной функции (в частности, бесплодием), что является довольно сложной и дорогостоящей задачей. Усилия, направленные на раннее выявление и лечение гиперандрогении в подростковом возрасте, должны значительно облегчить эту задачу.

В этой связи с целью совершенствования диагностики и улучшения прогностических результатов лечения было проведено исследование на базе молодежной консультации Адмиралтейского района г. Санкт-

Петербурга. Одной из задач исследования являлась разработка факторов прогноза снижения репродуктивного потенциала и нарушения фертильности.

Материал и методы

Обследовано 113 девочек-подростков в возрасте 14–19 лет включительно с разными вариантами гиперандрогении и менструальным анамнезом не менее 2 лет. В группу контроля были включены 25 здоровых девочек аналогичного возраста. Группы сравнения были репрезентативны по возрасту: в группе девушек с нарушениями цикла средний возраст составил $17,0 \pm 0,2$ лет, в группе контроля $17,1 \pm 0,3$ лет.

В ходе исследования использовался метод антропометрии (расчет индекса массы тела (ИМТ), отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ)), оценивался волосяной покров (по шкале Ферримана – Голлвея в девяти областях тела в баллах от 0 до 4), выявлялась дермопатия, проводились оценка полового развития по методу Таннера, эхографическое исследование органов малого таза, определение гормонального статуса, исследование биохимических показателей (АЛТ, АСТ, креатинин, липидограмма), исследование углеводного обмена. При значениях ОТ/ОБ $> 0,85$ констатировали абдоминальный тип распределения жировых отложений, при ОТ/ОБ $< 0,85$ – глутеофemorальный. Оволосение более 12 баллов по шкале Ферримана – Голлвея расценивалось как гирсутизм. Эхографическая оценка состояния шейки и тела матки, яичников и маточных труб определялась стандартным методом на 2–4-е сут менструального цикла на ультразвуковом сканере Medison Accuvix V10 (Samsung Medison, Южная Корея). Учитывались объем и структура яичников, а также определялся яичниково-маточный индекс (ЯМИ) – отношение среднего объема яичников к толщине матки [11].

Гормональный статус изучался путем определения в крови базальных уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (ПРА), 17-гидроксипрогестерона (17-ОПГ), эстрадиола (Е2), а также дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-с), глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), тестостерона (Т), дегидротестостерона (ДГТ), тиреотропного гормона (ТТ), свободных Т3 и Т4, антитела к тиреопероксидазе, антитела к ТТ. На основании уровней тестостерона и ГСПС рассчитывался ИСТ по формуле: $\text{ИСТ} = (\text{Т}/\text{ГСПС}) \times 1000$, где ИСТ – индекс свободного тестостерона, усл. ед.; Т – тестостерон, нмоль/л; ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды, нмоль/л.

В лабораторной диагностике использовался иммунохемилюминесцентный метод на анализаторе Elecsys 2010 фирмы Roshe (Германия) и реагентов той же фирмы, иммуноферментный метод с использованием набора ELISA фирмы Monobind Inc. (США) и плашечного фотометра Biotek EL x 800 (Biotek Instruments Inc., США).

Все девушки обследовались на выявление нарушений углеводного обмена (С-пептид, гликозилированный гемоглобин, базальные уровни глюкозы венозной крови и инсулина). В целях выявления инсулинорезистентности проводился глюкозотолерантный тест. Для оценки степени инсулинорезистентности (ИР) использовался гомеостатический индекс ИР (НОМА-ИР), который рассчитывался на основе базальных уровней глюкозы и инсулина: $\text{НОМА-ИР} = (\text{инсулин} \times \text{глюкоза}) / 22,5$. Значение индекса НОМА-ИР более 2,2 расценивалось как состояние инсулинорезистентности [12]. Уровень инсулина более 13 мкМЕ/мл расценивался как гиперинсулинемия.

В случае необходимости дифференцированной диагностики между неклассической формой ВДКН и СПКЯ проводился дексаметазоновый тест [13] и (или) молекулярная диагностика мутаций гена *CYP 21*.

В качестве диагностических критериев СПЯ в пубертатном периоде использовались критерии, предложенные С. Sultan [14] и отличающиеся от критериев консенсуса 2003 г. [15] большей требовательностью: олиго- или аменорея, клиническая гиперандрогения (дерматия, гирсутизм), биохимическая гиперандрогения, поликистоз яичников по данным УЗИ, инсулинорезистентность и (или) гиперинсулинемия (необходимо наличие четырех критериев из пяти).

От всех девушек и от матерей девушек до 16 лет получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено решением этического комитета СПб ГПМУ (протокол № 3/9 от 05.03.2014).

При анализе полученных данных применялись стандартные методы математической статистики (пакет прикладных программ STATISTICA for Windows 6.0). Рассчитывали среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), медиану (Me),

среднюю ошибку среднего значения (m) и частоту встречаемости признаков. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t -критерий Стьюдента, ранговый U -критерий Манна – Уитни, для частотных показателей – критерий Пирсона χ^2 . Использовали также множественный регрессионный и кластерный анализ. Анализ зависимости между признаками проводили с помощью r -критерия Пирсона, рангового r_s -критерия Спирмена и критерия Пирсона χ^2 . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты

В результате проведенного исследования были выделены следующие варианты гиперандрогении: ГА на фоне СПЯ ($n = 63$; 55,8%), ГСПП ($n = 14$; 12,4%), НФ ВДКН ($n = 8$; 7,1%), субклинического гипотиреоза ($n = 5$; 4,4%), гиперпролактинемии ($n = 3$; 2,6%), а также была выделена группа формирующегося СПКЯ (неполная форма СПКЯ) ($n = 20$; 17,7%), которая характеризовалась значительной долей в структуре гиперандрогении и наличием ярко выраженных симптомов при недостаточном их количестве (три критерия вместо четырех).

Самой распространенной в структуре пубертатной гиперандрогении оказалась группа СПЯ. На долю СПЯ вместе с формирующейся формой приходится 73,5% от всей гиперандрогении пубертатного возраста. Учитывая, что средний возраст в группе формирующегося СПЯ (фСПЯ) оказался самым меньшим в исследовании ($15,9 \pm 0,5$) лет, можно предположить, что девочки просто не доросли до появления остальных признаков, и вполне можно прогнозировать в будущем переход большинства из них в группу СПЯ (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-лабораторные и инструментальные показатели у девочек-подростков с разными вариантами гиперандрогении и в группе контроля

Показатель	СПЯ $n = 63$	ГСПП $n = 14$	НФ ВДКН $n = 8$	фСПЯ $n = 20$	Гипотиреоз $n = 5$	ГПРА $n = 3$	Группа контроля $n = 25$
Возраст, годы	$17,3 \pm 1,6$	$16,4 \pm 0,7$	$18,5 \pm 0,4^{**}$	$15,9 \pm 0,5$	$17,6 \pm 1,0$	$17,0 \pm 2,3$	$17,1 \pm 0,3$
Менархе, годы	$13,2 \pm 0,2$	$12,0 \pm 0,7^*$	$13,9 \pm 0,4^*$	$12,1 \pm 0,5^*$	$13,4 \pm 1,5$	$12,0 \pm 2,0$	$12,9 \pm 0,4$
ИМТ, кг/м ²	$20,85 \pm 0,40$	$30,61 \pm 2,41^{***}$	$21,53 \pm ,24$	$19,83 \pm 0,85$	$20,23 \pm 1,49$	$21,87 \pm 1,29$	$20,42 \pm 0,7$
Оволосение, балл	$8,73 \pm 0,82^{***}$	$10,4 \pm 1,99^{***}$	$17,63 \pm 2,4^{***}$	$9,25 \pm 1,63^{***}$	$7,40 \pm 2,45$	$7,00 \pm 2,99$	$5,12 \pm 0,42$
Цикл	$6,5 \pm 0,7^{***}$	$5,6 \pm 1,3^{***}$	$8,4 \pm 2,7^{***}$	$9,5 \pm 0,9^{**}$	$7,6 \pm 2,9$	$9,3 \pm 0,7$	$12,0 \pm 0,2$
ЯМИ	$4,04 \pm 0,32^{***}$	$3,26 \pm 0,58^*$	$4,11 \pm 0,22^{***}$	$3,66 \pm 0,68^*$	$2,97 \pm 1,43$	$3,02 \pm 1,22$	$2,30 \pm 0,18$
Овуляции, %	0 ^{***}	0 ^{**}	12,5	35	20	0	56
ИСТ, усл. ед.	$58,06 \pm 7,54^{***}$	$147,83 \pm 28,72^{***}$	$113,62 \pm 46,34^{***}$	$29,1 \pm 4,54^{***}$	$23,07 \pm 7,10$	$83,8 \pm 75,43^{***}$	$18,62 \pm 2,39$

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой. Для сравнения концентраций использованы t -критерий Стьюдента и U -критерий Манна – Уитни, для сравнения частот – критерий Пирсона χ^2 . Цикл – количество менструаций в год.

Группа ГА на фоне гипоталамического синдрома пубертатного периода представила собой самую тяжелую форму гиперандрогении по большинству показателей (масса тела, ОТ/ОБ, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушения менструального цикла, ИСТ). Группа НФ ВДКН характеризовалась помимо особенностей гормонального фона 100%-й частотой и высокой степенью гирсутизма. В табл. 1 представлены некоторые клинические характеристики разных форм ГА.

Самый высокий индекс свободного тестостерона оказался в группе ГА на фоне ГСПП – $147,83 \pm 28,72$ (табл. 1). При сравнительном анализе основных клинических и биохимических показателей у девочек с гиперандрогенией ($n = 113$) и группой контроля ($n = 25$) наиболее выраженные различия наблюдались по следующим параметрам: оволосение ($z = 5,99$; $p < 0,0001$), количество менструальных циклов в год ($z = 6,70$; $p < 0,0001$), 17-гидроксипрогестерон ($z = 4,42$; $p < 0,0001$), ФСГ ($z = 3,77$; $p < 0,0002$), ГСПС ($z = 4,99$; $p < 0,0001$), Т ($z = 5,73$; $p < 0,0001$), ПРГ ($z = 4,47$; $p < 0,0001$), инсулин ($z = 4,02$; $p < 0,0001$), ЯМИ ($z = 5,70$; $p < 0,0001$), инсулинорезистентность НОМА ($z = 3,70$; $p = 0,0002$), ИСТ ($z = 6,80$; $p < 0,0001$), где z – нормальная аппроксимация непараметрического U -критерия Манна – Уитни.

По результатам множественного регрессионного анализа, кластерного анализа наиболее значимыми биохимическими показателями оказались ИСТ, прогестерон (ПРГ), ИСТ/Е2, ГСПС, Е2, ЛГ, ДЭА-с. Самым значимым показателем, на порядок превосходящим все остальные, оказался ИСТ ($F = 773,29$; $p < 0,0001$).

Для определения доминирующих факторов, влияющих на тяжесть гиперандрогении, был использован метод кластерного анализа с построением иерархических классификационных деревьев, в результате которого выявлено, что индекс свободного тестостерона является самым ярким предиктором тяжести гиперандрогении, многократно опережающим по прогностической силе все остальные факторы (рис.), в том числе и тестостерон.

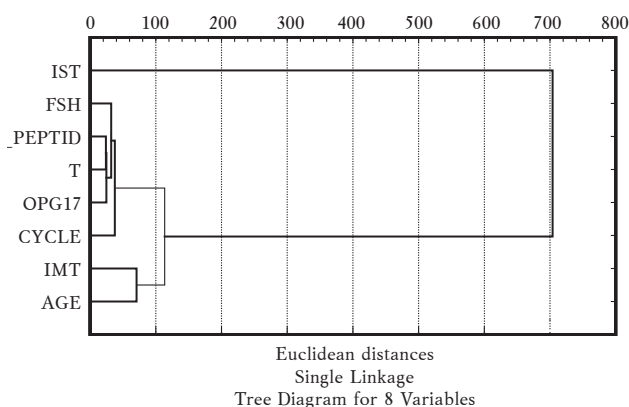


Рисунок. Иерархическое классификационное дерево (дендрограф) кластерной структуры восьми основных признаков, характеризующих тяжесть гиперандрогении

Прогнозирование снижения репродуктивного потенциала

Как известно, главным клиническим показателем репродуктивного здоровья является нормальный менструальный цикл, регулярный, с частотой 10–13 в течение календарного года, что обычно указывает на нормальную овуляторную функцию яичников. При количестве менструальных циклов менее 10 снижается частота овуляций, то есть снижается репродуктивный потенциал. Гиперандрогения, как известно, является наиболее актуальным эндокринным фактором снижения овуляторной функции вплоть до ановуляции. Степень тяжести гиперандрогении влияет на степень снижения репродуктивного потенциала.

Так как для пациенток пубертатного возраста вопросы снижения репродуктивной функции в данный период жизни не столь актуальны, как для взрослых пациенток, и осуществления репродуктивных планов в ближайшей перспективе не планировалось, то судить о состоянии репродуктивного потенциала у девочек-подростков с гиперандрогенией возможно только на основании состояния менструальной и овуляторной функций. В нашем исследовании состояние овуляторной функции оценивалось на основании уровня прогестерона на 21–23-е сут менструального цикла. Уровень ПРГ, равный 30 нмоль/л и выше, считался овуляторным.

Наиболее значимым лабораторным показателем при определении вероятности формирования нарушений репродуктивной функции (снижения репродуктивного потенциала) является ИСТ. В результате корреляционного анализа выявлена значительная высоко достоверная обратная связь между частотой менструального цикла и ИСТ ($r = -0,35$; $p < 0,0001$).

Таким образом, на основании имеющихся данных проведен анализ состояния репродуктивной функции девочек-подростков и оценены вероятные риски снижения репродуктивного потенциала с увеличением тяжести гиперандрогении (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Частота показателей репродуктивного здоровья у пациенток с гиперандрогенией и у девочек группы контроля				
Показатель	Группа контроля ($n = 25$)	Группа гиперандрогении ($n = 105$)		
		ИСТ < 36 ($n = 28$)	$36 \leq$ ИСТ < 100 ($n = 58$)	ИСТ \geq 100 ($n = 19$)
Овуляция	13 (52,0%)	8 (28,6%)	1 (1,6%)*	0*
Регулярный цикл	25 (100%)	8 (28,6%)*	6 (10,3%)*	1 (5,3%)*

Примечание. * $p < 0,001$ (относительно группы контроля).

Так как ГА часто сопровождается привычным невынашиванием беременности, отследить которое в рамках данного исследования невозможно, имеет на фоне НФ ВДКН несколько иной, отличающийся от СПЯ и ГСПП, патогенез, и точкой приложения

для патологического процесса не всегда являются менструальный цикл и овуляторная функция, то группа НФ ВДКН была исключена из анализа.

На основании овуляторной функции оценены ближайшие перспективы относительно репродуктивного потенциала. При сравнении контрольной группы с группой ГА при ИСТ < 36 овуляторная функция снижается в 1,8 раза; при повышении ИСТ от 36 до 100 овуляторная функция снижается в 32,5 раза по сравнению с контрольной группой ($\chi^2 = 28,00$; $p < 0,001$; OR = 61,75; 95%CI = 7,36–518,12; чувствительность 98,3%, специфичность 52,0%, общая точность прогноза 84,4%). При сравнении ГА при ИСТ < 36 с контрольной группой (учитывая OR = 2,71, но $\chi^2 = 2,13$; $p < 0,144$) приходится констатировать, что различия незначимы, и общая точность прогноза 63,3%.

Кроме того, значения OR (отношения шансов) и CI (доверительный интервал) при сравнении группы ГА при ИСТ > 100 и контрольной группы не рассчитаны ввиду отсутствия ненулевых значений в группе ИСТ ≥ 100 (ни у одной из 19 пациенток не было овуляции). Тем не менее в данном сравнении ($\chi^2 = 11,64$; $p < 0,001$) чувствительность теста равна 100% при специфичности 52%, а общая точность прогноза (72,7%) меньше, чем в группе ГА при ИСТ от 36 до 100 в связи с тем, что группа меньше в численном отношении ($n = 19$) (табл. 2).

Т а б л и ц а 3

Результаты оценки точности прогноза снижения репродуктивного потенциала по состоянию менструальной функции у девочек-подростков с гиперандрогенией с повышением ИСТ ($n = 105$)			
Показатель	Группы пациенток с гиперандрогенией при повышении ИСТ относительно группы контроля		
	ИСТ < 36	36 \leq ИСТ \leq 100	ИСТ ≥ 100
χ^2 ; p	25,72; < 0,001	56,24; < 0,001	36,26; < 0,001
Чувствительность, %	71,4	89,7	94,7
Специфичность, %	100,0	100,0	100,0
Прогностическая ценность положительного результата, %	100,0	100,0	100,0
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	75,8	80,6	96,2
Общая точность прогноза, %	84,9	92,8	97,7

П р и м е ч а н и е. χ^2 – критерий Пирсона (относительно группы контроля).

На основании состояния менструальной функции была проведена оценка репродуктивного потенциала в более долгосрочной перспективе. При сравнении группы контроля с группой ГА при ИСТ < 36 репродуктивный потенциал снижается в 3,5 раза

($\chi^2 = 25,72$; $p < 0,001$; общая точность прогноза 84,9%), при повышении ИСТ от 36 до 100 – в 9,7 раза по сравнению с контрольной группой ($\chi^2 = 56,24$; $p < 0,001$; общая точность прогноза 92,8%), при повышении ИСТ ≥ 100 – в 18,9 раза ($\chi^2 = 36,26$; $p < 0,001$; общая точность прогноза 97,7%) (табл. 3). Поскольку в группе контроля отсутствовали (в соответствии с критериями включения в эту группу) девушки с нерегулярным циклом, в табл. 3 не указаны значения OR и CI.

В подростковом периоде более актуальным является долгосрочный прогноз (соответствующий годовой оценке менструального цикла).

Таким образом, при анализе влияния тяжести гиперандрогении на нарушения менструальной и овуляторной функций (соответственно снижение репродуктивного потенциала) обнаружено, что при ИСТ < 36 репродуктивный потенциал снижается в 3,5 раза ($\chi^2 = 25,72$; $p < 0,001$; общая точность прогноза 84,9%). При ИСТ ≥ 36 риск снижения репродуктивного потенциала увеличивается в 9,7 раз (с точностью прогноза 92,8%), а при ИСТ ≥ 100 риск снижения репродуктивного потенциала увеличивается в 18,9 раза (с точностью прогноза 97,7%).

Подтверждение прогноза снижения репродуктивного потенциала

Для подтверждения прогноза снижения репродуктивного потенциала с увеличением тяжести гиперандрогении в соответствии с индексом свободного тестостерона необходимо было проследить реальное количество беременностей в исследуемой подростковой группе на протяжении 10–20 лет, непосредственно следующих за пубертатом. В связи с ограничением во времени 1–2 годами наблюдения не представляется возможным просчитать долю (%) наступления беременностей в подростковой группе. С целью подтверждения прогноза была исследована группа взрослых женщин с гиперандрогенией, отвечающая следующим критериям отбора:

- возраст от 19 до 36 лет;
- находятся в браке;
- беременность желанна, средства контрацепции не используются;
- комбинированные оральные контрацептивы не использовались как минимум на протяжении последнего года;
- отсутствие воспалительных заболеваний органов малого таза;
- отсутствие заболеваний репродуктивной сферы у мужа («мужского фактора»);
- наличие или отсутствие беременности на протяжении 1 года активных попыток забеременеть.

Обследовано 35 женщин в возрасте от 21 года до 36 лет (в среднем $(27,4 \pm 0,8)$ года, $Me - 27,0$ лет). Нарушения менструального цикла наблюдались у 29 человек (82,9%), гирсутизм – у 10 (28,6%), диагноз СПЯ на основании трех критериев по

Роттердамскому консенсусу у 24 человек (68,6%), на основании двух критериев – у восьми человек (22,9%); диагноз НФ ВДКН (подтвержденный пробой с Синактен-депо) – у двух женщин. Гиперпролактинемия (с трехкратным превышением нормального значения пролактина и отсутствием микроаденомы) – у одной женщины. Лабораторные показатели (в частности, концентрация гормонов в крови) определялись с помощью методов, описанных выше.

Беременность наступила у семи женщин (20,0%), из них невынашивание беременности – у двух (5,7%). Основные клинические проявления гиперандрогении (нарушения менструального цикла, гирсу-

тизм, дермопатия) с одинаковой частотой встречались в группе забеременевших женщин ($n = 7$) и в группе небеременевших женщин ($n = 28$). Не было достоверных различий между группами также по возрасту пациенток, антропометрическим данным, возрасту менархе ($p > 0,05$). В табл. 4 представлены результаты определения ИСТ, Т и ГСПС в крови больных двух изучаемых групп пациенток.

В группе женщин, у которых беременность не наступила, ИСТ приблизительно в три раза превышает данный показатель в группе женщин, у которых беременность наступила. Наоборот, уровень ГСПС в два раза ниже в группе, где беременность не наступила.

Т а б л и ц а 4

Результаты определения ИСТ, Т и ГСПС в крови больных двух изучаемых групп взрослых пациенток ($n = 35$)						
Показатель	Беременность не наступила ($n = 28$)	Беременность наступила ($n = 7$)	t	p	z	p
ИСТ, усл. ед.	$95,1 \pm 10,87$ ($Me = 80,7$)	$34,4 \pm 1,6$ ($Me = 33,3$)	2,76	< 0,009	3,98	0,0001
Т, нмоль/л	$2,67 \pm 0,16$ ($Me = 2,62$)	$2,18 \pm 0,38$ ($Me = 1,79$)	1,34	0,191	0,59	0,115
ГСПС, нмоль/л	$34,83 \pm 3,70$ ($Me = 30,48$)	$63,47 \pm 11,19$ ($Me = 53,70$)	3,12	< 0,004	2,83	< 0,005

Таким образом, имеется достоверная отрицательная зависимость между величиной ИСТ и частотой наступления беременности ($r_s = -0,68$; $p < 0,0001$). При значениях ИСТ < 36 ($n = 5$) у всех пяти женщин наступила беременность ($\chi^2 = 17,86$, $p < 0,001$; $r_s = -0,68$, $p < 0,0001$). Кроме того, забеременели еще две женщины, уровень ИСТ у которых равнялся 37,7 и 41,2 соответственно (табл. 5), хотя в последнем случае у женщины имелось привычное невынашивание и беременность прервалась.

Т а б л и ц а 5

Частота наступления беременности в группах женщин с различными уровнями ИСТ ($n = 35$)			
Репродуктивная функция	ИСТ, усл. ед.		
	≤ 36 ($n = 5$)	36–100 ($n = 22$)	≥ 100 ($n = 8$)
Беременность наступила ($n = 7$)	5 (100,0%)	2 (9,1%)	0 (0,0%)
Беременность не наступила ($n = 28$)	0 (0,0%)	20 (90,9%)	8 (100,0%)

П р и м е ч а н и е. $\chi^2 = 17,86$; $p < 0,001$; $r_s = -0,68$; $p < 0,0001$.

На основании вышеизложенного необходимо отметить, что предлагаемая нами «точка отсечения» (критическое значение) на шкале ИСТ (36 усл. ед.), характеризующая тяжесть ГА у девочек-подростков, хорошо очерчивает фертильный потенциал и у взрослых женщин репродуктивного возраста, страдающих гиперандрогенией. Результаты линейного и рангового методов корреляционного анализа свидетельствуют о существенной нелинейности зависимости частоты наступления беременности от уров-

ня ИСТ ($r = -0,43$, $p < 0,009$; $r_s = -0,68$, $p < 0,0001$). С увеличением ИСТ шанс больных гиперандрогенией забеременеть прогрессивно снижается (см. табл. 5).

Подводя итог, отметим полное подтверждение прогноза о снижении репродуктивного потенциала с повышением ИСТ. У девочек-подростков при повышении ИСТ от 36 до 100 отмечалось снижение репродуктивного потенциала в 9,7 раза по сравнению с контрольной группой ($\chi^2 = 56,24$; $p < 0,001$; общая точность прогноза 92,8%). У взрослых женщин при повышении ИСТ от 36 до 100 наблюдается 11-кратное снижение наступления беременности.

Таким образом, фактором высокого риска снижения фертильности является повышение индекса свободного тестостерона. Повышение ИСТ более 36 усл. ед. является фактором приблизительно 10-кратного снижения репродуктивного потенциала у девочек-подростков с точностью прогноза 92,8%. Данный критерий может служить биохимическим маркером гиперандрогении и снижения фертильности.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Кудинова Е.Г. Нарушения менструальной функции у девочек-подростков и возможности их профилактики: дис. ...канд. мед. наук. Барнаул, 2007. 136 с.

2. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 424–435.
3. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. М.: МИА, 2009. 698 с.
4. Уварова Е.В. Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции гиперандрогенных проявлений у девочек-подростков // Лечащий врач. 2008. № 3. С. 75–89.
5. Хамошина М.Б. Коррекция гиперандрогенных состояний – практика-гинеколога // Гинекология. 2010 (экстра-выпуск).
6. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 1997. 768 с.
7. Дедов И.И., Андреева Е. Н., Карпова Е.А. Синдром поликистозных яичников. Практические рекомендации для врачей. М.: ИТМ, 2009. 52с.
8. Conway G. S. et al. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with polycystic ovary syndrome // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1992. V. 37. P. 119–125.
9. Wild R.A., Alajovic P., Parcer I. G. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women // Am. G. Obstet. Gynecol. 1992. V. 166, № 4. P. 1191–1196.
10. Шилин Д.Е. Коррекция метаболических и эндокринных нарушений при лечении гиперандрогении у девочек и девушек // Фарматека. 2003. № 16. С. 51–58.
11. Демидов В.Н., Алиева Э.А., Струков А.В. Возможности эхографии в диагностике синдрома поликистозных яичников // Акуш. и гин. 1991. № 1. С. 40–42.
12. Чубкин И.В. Метаболический синдром у девушек подросткового периода: автореф. дис...канд. мед. наук. СПб., 2007. 23 с.
13. Геворкян М.А., Манухин И.Б., Студеная Л.Б. Синдром поликистозных яичников. Пособие для врачей. М.: ОРЖИН, 2008. 32 с.
14. Sultan C. Clinical expression of polycystic ovarian disease in the adolescent // Horm. Res. 2005. V. 64, № 1. P. 4.
15. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop Group. / Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. 2004. V. 81. P. 9–25.

Поступила в редакцию 13.01.2016 г.

Утверждена к печати 25.01.2016 г.

Новик Геннадий Айзикович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (г. Санкт-Петербург).

Богатырева Елена Магомедовна (✉) – аспирант кафедры детской гинекологии и женской репродуктологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (г. Санкт-Петербург).

Кутушева Галия Фетяховна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой детской гинекологии и женской репродуктологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (г. Санкт-Петербург).

✉ Богатырева Елена Магомедовна, e-mail: elen_bogat@mail.ru

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.

HYPERANDROGENISM OF PUBERTY AGE AS A FACTOR REDUCING FERTILITY

Bogatyreva E.M., Novik G.A., Kutusheva G.F.

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St.-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Hyperandrogenism is a common cause of infertility in women. The onset of symptoms of hyperandrogenism takes place during puberty in the majority of women. Hyperandrogenism reduces reproductive potential, so early detection and development of its prognostic factors, allows us to solve serious problems of puberty and prevent infertility.

Materials and methods. 113 adolescent girls with hyperandrogenism from 14 to 19 years were included. The control group consists of 25 healthy girls of a similar age. To confirm the prediction of decreased reproductive capacity were examined 35 women with hyperandrogenism from 19 to 36 years.

In addition to routine methods of examination (anamnesis, physical examination, anthropometry, assessment of the hairline using Ferriman – Gallwey scale, ultrasound of the pelvic organs, the definition of the hormonal status (LH, FSH, prolactin, 17-OHP, estradiol, TSH, DHEAS-s, GHPG, testosterone), glucose, insulin, glucose tolerance test and dexamethasone suppression test when necessary.

Results. We have proved the reduction of reproductive potential of adolescent girls with high free androgen index (FAI). When the FAI has increased from 36 to 100 conventional units it caused reduction of the reproductive capacity in 9.7 times in comparison with control group ($\chi^2=56,24$; $p < 0.001$; overall prediction accuracy of 92.8%).

Conclusion. Free androgen index more than 36 conventional units is a high risk factor of reduced fertility.

KEY WORDS: hyperandrogenism, adolescent girls, polycystic ovary syndrome, reproductive potential, reduced fertility, forecasting.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 14–21

References

1. Kudinova E.G. *Narusheniya menstrual'noj funktsii u devochek-podrostkov i vozmozhnosti ih profilaktiki. Avtoref. dis. kand. med. nauk* [Disorders of menstrual function in adolescent girls and their possible prevention. Diss. Cand. med. Sci.]. Barnaul, 2007. 136 p. (in Russian).
2. Kulakov V.I., Prilepskaja V.N., Radzinskij V.E. *Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoy pomoshhi v akusherstve i ginekologii* [Guidelines for outpatient care in obstetrics and gynecology]. Moscow, GJeOTAR-Media Publ., 2007, pp. 424–435.
3. Gurkin Yu.A. *Detskaja i podrostkovaja ginekologija* [The children and adolescent gynecology]. Moscow, MIA Publ., 2009. 698 p. (in Russian).
4. Uvarova E.V. *Patogeneticheskie aspekty i sovremennye vozmozhnosti korrleksii giperandrogennykh proyavlenij u devochek-podrostkov* [Pathogenetic aspects and modern possibilities of correction of hyperandrogenic symptoms in adolescent girls]. *Lechashchiy vrach*, 2008, no. 3, pp. 75–89 (in Russian).
5. Khamoshina M.B. *Korrekcija giperandrogennykh sostojanij – praktika ginekologa* [Correction hyperandrogenic States – practice gynecologist]. *Ginekologiya – Gynecology*, 2010 (ekstravypusk) (in Russian).
6. Vikhlyaeva E.M. *Rukovodstvo po jendokrinoj ginekologii* [Guide endocrine gynecology]. Moscow, MIA Publ., 1997. 768 p. (in Russian).
7. Dedov I.I., Andreeva E.N., Karpova E.A. *Sindrom polikistoznykh jaichnikov* [Polycystic ovary syndrome]. M., ITM Publ., 2009. 52 p. (in Russian).
8. Conway G.S. et al. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with polycystic ovary syndrome // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1992. V. 37. P. 119–125.
9. Wild R.A., Alaupovic P., Parcer I.G. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women // *Am. G. Obstet. Gynecol.* 1992. V. 166, № 4. P. 1191–1196.
10. Shilin D.E. *Korrekcija metabolicheskikh i jendokrinnih narushenij pri lechenii giperandrogenii u devochek i devushek* [Correction of metabolic and endocrine disorders in the treatment of hyperandrogenism in girls and young women]. *Farmateka*, 2003, no. 16, pp. 51–58.
11. Demidov V.N., Alieva Je.A., Strukov A.V. *Vozmozhnosti jehografii v diagnostike sindroma polikistoznykh jaichnikov* [The possibility of ultrasound in the diagnostics of polycystic ovary syndrome]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 1991, no.1, pp. 40–42 (in Russian).
12. Chubkin I.V. *Metabolicheskij sindrom u devushek podrostkovogo perioda. Avtoref. dis. kand. med. nauk* [Metabolic syndrome in girls adolescence. Diss. Cand. med. Sci.] Saint-Petersburg, 2007. 23 p.
13. Gevorkyan M.A., Manukhin I.B., Studenaja L.B. *Sindrom polikistoznykh jaichnikov* [Polycystic ovary syndrome]. M., ORZhIN Publ., 2008. 32 p. (in Russian).
14. Sultan C. Clinical expression of polycystic ovarian disease in the adolescent // *Horm. Res.* 2005. V.64, № 1. P. 4.
15. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop Group. / Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* 2004. V. 81. P. 9–25.

Bogatyreva Elena M. (✉), St.-Petersburg State Pediatric Medical University. St.-Petersburg, Russian Federation.
Novik Gennadiy A., St.-Petersburg State Pediatric Medical University. St.-Petersburg, Russian Federation.
Kutusheva Galiya F., St.-Petersburg State Pediatric Medical University. St.-Petersburg, Russian Federation.

✉ **Bogatyreva Elena M.**, e-mail: elen_bogat@mail.ru