

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

А. В. Солнцева, Н. В. Волкова, Ю. В. Волк

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ АДРЕНАРХЕ У ДЕВОЧЕК

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2019

УДК 616-053.6-055.25:616.43(075.8)

ББК 57.3:54.15я73

С60

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 16.10.2019 г., протокол № 2

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав 2-й каф. детских болезней Гродненского государственного медицинского университета Н. С. Парамонова; д-р мед. наук, зав. лабораторией медицинской генетики и мониторинга врожденных пороков развития Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя» О. В. Прибушена

Солнцева, А. В.

С60 Преждевременное адrenaрхе у девочек : учебно-методическое пособие / А. В. Солнцева, Н. В. Волкова, Ю. В. Волк. – Минск : БГМУ, 2019. – 20 с.

ISBN 978-985-21-0441-8.

Обобщены современные аспекты этиопатогенеза, клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики метаболических и репродуктивных нарушений у девочек с преждевременным пубархе.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов педиатрического факультета, педиатров, эндокринологов, гинекологов, врачей общей практики.

УДК 616-053.6-055.25:616.43(075.8)

ББК 57.3:54.15я73

Учебное издание

Солнцева Анжелика Викторовна

Волкова Наталья Васильевна

Волк Юлия Владимировна

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ АДРЕНАРХЕ У ДЕВОЧЕК

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало

Редактор А. В. Лесив

Подписано в печать 05.11.19. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,02. Тираж 50 экз. Заказ 657.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-0441-8

© Солнцева А. В., Волкова Н. В., Волк Ю. В., 2019

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2019

ВВЕДЕНИЕ

Адренархе — это процесс созревания сетчатой зоны коры надпочечников, который сопровождается усилением продукции андрогенов. В норме этот период начинается у девочек в возрасте 6–7 лет и отмечается за 2 года до наступления гонадархе (рост молочных желез).

Адренархе является своеобразным «пубертатом» надпочечников и характеризуется активацией продукции главного гормона сетчатой зоны надпочечников — дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его сульфата (ДГЭАС). ДГЭА не обладает андрогенной активностью. В периферических тканях он конвертируется в тестостерон и дигидротестостерон. Андрогены стимулируют рост остевых волос в гормонзависимых зонах, активируют апокриновые потовые и сальные железы. Уровни андростендиона (продукт пучковой зоны) и 11-гидроксиандростендиона (продукт сетчатой зоны) не увеличиваются во время адренархе. Концентрации адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола также остаются неизменными.

Адренархе — это процесс, независимый от активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. При преждевременном половом развитии может не отмечаться ускорения адренархе: уровни надпочечниковых андрогенов часто ниже референсных значений для соответствующей стадии полового созревания и незначительно превышают возрастные нормы.

ЭМБРИОГЕНЕЗ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Надпочечники начинают синтезировать ДГЭА и ДГЭАС в период внутриутробного развития. Кора надпочечников закладывается на 5-й неделе гестации. К 50–52-му дню в ней формируется две зоны: внутренняя фетальная, состоящая из крупных эозинофильных клеток, и наружная дефинитивная, образованная мелкими базофильными клетками. С 8–10-й недели фетальная зона начинает синтезировать ДГЭАС, его продукция возрастает во втором и третьем триместрах. ДГЭАС является важным субстратом для синтеза эстрогенов плацентой: из него образуется более 90 % эстриола. К 20-й неделе надпочечники достигают размера почек плода. Между дефинитивной и фетальной зонами формируется третья — транзитивная. С 30-й недели кора надпочечников плода напоминает зрелую ткань, при этом дефинитивная зона служит аналогом клубочковой зоны, а транзитивная — пучковой. К моменту рождения масса каждого надпочечника достигает 3–5 г (0,2 % от массы тела, что в 10–20 раз больше, чем у взрослого человека). У новорожденного 80 % массы коры желез представлено фетальной зоной. После рождения к концу третьего месяца жизни фетальная зона подвергается инволюции путем

апоптоза, а клубочковая и пучковая зоны продолжают развиваться. Несмотря на то, что ретикулярная и фетальная зоны сходны гистологически и биохимически, в настоящее время не доказано, что сетчатая зона развивается из остатков фетальной.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ АДРЕНАРХЕ

Значение адренархе полностью не уточнено. Предполагается роль анаболического эффекта надпочечниковых андрогенов в допубертатном и пубертатном ростовом скачке, увеличении минеральной плотности костной ткани, эритропоэзе. Обсуждается значение повышения уровня ДГЭАС у детей допубертатного возраста для развития префронтальной коры головного мозга. ДГЭАС оказывает нейропротективное и нейротрофическое действие посредством:

- предотвращения апоптоза нейронов путем модуляции действия фактора роста нервов;
- усиления антиоксидантного потенциала митохондрий;
- снижения нейротоксичности, вызванной перевозбуждением рецепторов NMDA (N-метил-D-аспарт);
- модуляции активации рецептора γ -аминомасляной кислоты типа A — основного тормозного медиатора центральной нервной системы.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

Преждевременное адренархе характеризуется появлением лобкового и подмышечного оволосения у девочек младше 8 лет.

Термины «преждевременное адренархе» и «преждевременное пубархе» нередко отождествляются в научной литературе. Согласно современным представлениям, критериями преждевременного адренархе являются повышение уровней надпочечниковых андрогенов при одновременном наличии клинических проявлений их действия: пубархе, сальности кожи и волос, «взрослого» запаха пота у девочек младше 8 лет.

Частота встречаемости преждевременного адренархе среди девочек составляет 0,6 % в Литве и 0,8 % в США. У девочек преждевременное адренархе встречается в 10 раз чаще, чем у мальчиков.

РЕГУЛЯЦИЯ АДРЕНАРХЕ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

РОЛЬ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНА

В регуляции адренархе участвует АКТГ. Так, у пациентов с семейной формой глюкокортикоидной недостаточности вследствие дефекта рецептора АКТГ адренархе не наступает. Однако установлено, что при адренархе концентрации АКТГ и кортизола не изменяются. Это объясняется отрицательной обратной связью между уровнями кортизола и АКТГ, благодаря которой показатели гормонов поддерживаются в узких диапазонах. АКТГ активирует синтез кортизола и ДГЭА, но продукция последнего не имеет обратной связи с гипоталамо-гипофизарной системой. Соотношение выработки кортизола и предшественников андрогенов сильно варьирует в норме и при патологии. Так, при острых и тяжелых хронических заболеваниях доминирует образование кортизола, при этом продукция ДГЭАС снижается. Уровень ДГЭАС предлагается использовать как прогностический маркер резервной возможности надпочечников на фоне критических состояний.

АКТГ в пучковой и сетчатой зонах коры надпочечников стимулирует меланокортин-2-рецептор (MC2R), известный как рецептор АКТГ. Глюкокортикоиды подавляют продукцию АКТГ и кортикотропин-рилизинг гормона по принципу «длинной» петли отрицательной обратной связи. MC2R экспрессируется и в клетках гипофиза. Это делает возможность регулировать выработку АКТГ посредством «короткой» петли обратной связи.

Описан полиморфизм сайта промотора транскрипции гена MC2R в позиции 2, при котором последовательность цитидин-тимидин-цитидин (cytidine-thymidine-cytidine — СТС) заменена на цитидин-цитидин-цитидин (ССС) (MC2R-2С > Т). Этот полиморфизм приводит к снижению активности промотора и недостаточной экспрессии гена рецептора. Уменьшение ответа на стимуляцию АКТГ ведет к компенсаторному повышению синтеза гормона гипофизом. При полиморфизме MC2R-2С > Т характерен сдвиг стероидогенеза в надпочечниках в сторону преимущественного образования андрогенов.

Одной из причин повышения уровня АКТГ является увеличенный клиренс кортизола. Фермент 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа (11 β -ГСД) катализирует реакцию конверсии кортизола и его неактивного метаболита кортизона друг в друга. Фермент осуществляет преобразование кортизола в кортизон за счет дегидрогеназной активности и кортизона в кортизол посредством оксидоредуктазной активности. Оксидоредуктазная активность 11 β -ГСД зависит от соотношения НАДФН и НАДФ⁺ (рис. 1). Источником НАДФН служит фермент гексозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ).

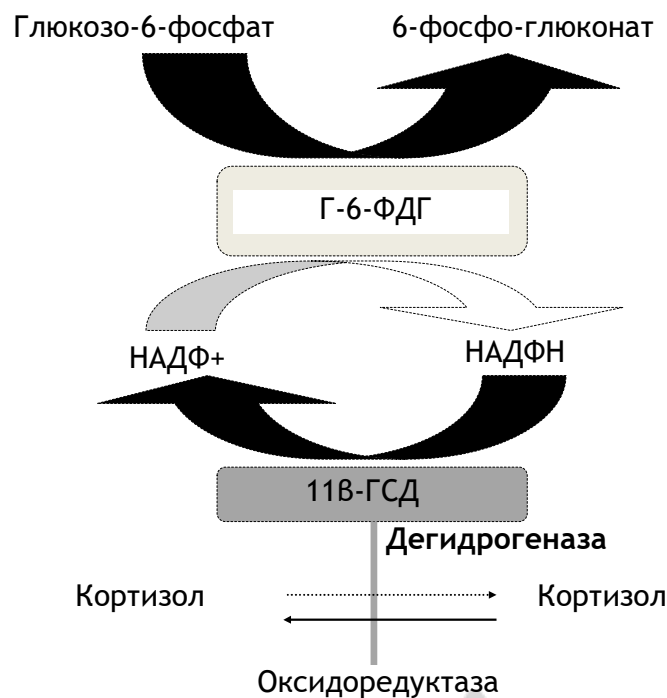


Рис. 1. Схема взаимной конверсии кортизона и кортизола

При дефекте Г-6-ФДГ из-за снижения уровня НАДФН преобладает дегидрогеназная активность 11β-ГСД. Это приводит к повышенной скорости инактивации кортизола. В результате по принципу отрицательной обратной связи ослабляется подавление кортизолом гипоталамо-гипофизарной оси, усиливается продукция АКТГ и стимуляция им коры надпочечников. Клинически дефицит Г-6-ФДГ проявляется преждевременным адренархе и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) в будущем. При гормональном исследовании отмечаются высокие уровни ДГЭАС, андростендиона и тестостерона. Концентрация кортизола поддерживается в норме за счет компенсаторного роста активности гипоталамо-гипофизарной оси. Характерны высокие показатели экскреции метаболитов кортизона с мочой.

ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОХРОМА P450c17

Возрастание уровня ДГЭА происходит за счет увеличения скорости образования с одной стороны и снижения его метаболизма с другой стороны. Этот стероид синтезируется при участии ферментов 17-гидроксилазы и 17,20-лиазы, которые кодируются геном CYP17A1 и образуют единый комплекс цитохром P450c17 (рис. 2). 17-альфа-гидроксилаза гидроксилирует С21-стероиды в положении 17; 17,20-лиаза разрывает связь между атомами углерода в 17-м и 20-м положениях. В результате этого отщепляется боковая двухуглеродная цепь с образованием С-19-стероидов (ДГЭА, андростендион, тестостерон).

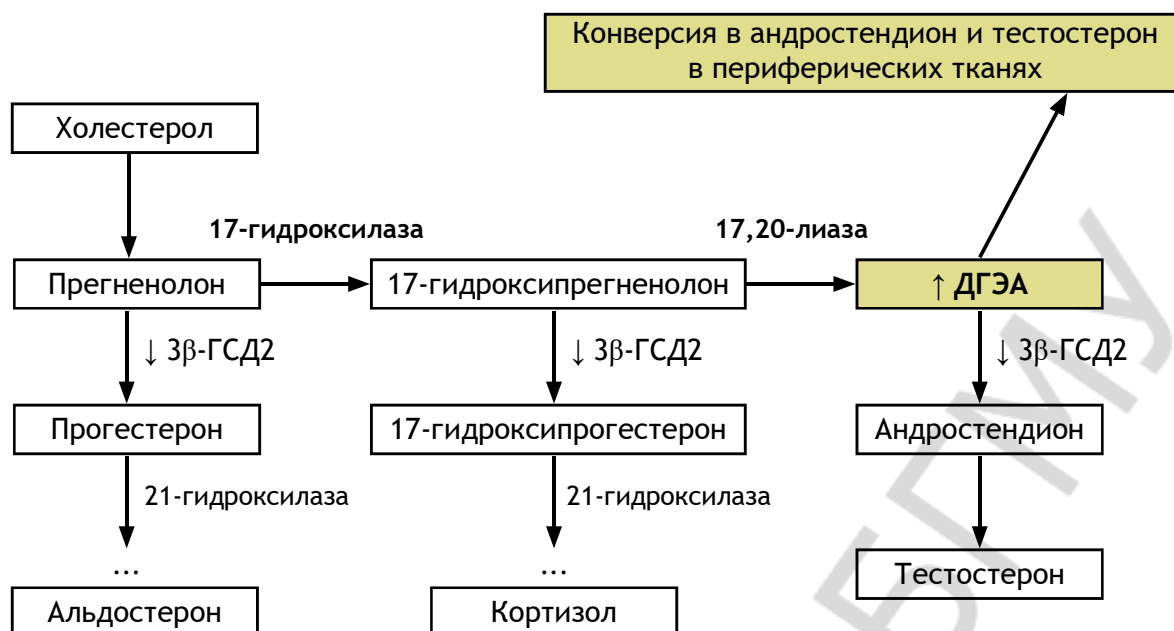


Рис. 2. Схема стероидогенеза в надпочечниках (выделен путь синтеза ДГЭА, преобладающий при снижении активности 3β-ГСД 2-го типа)

При полном отсутствии цитохрома P450c17 надпочечники способны синтезировать только минералокортикоиды. Синтез кортизола идет с участием одного из компонентов ферментного комплекса — 17-гидроксилазы. Для продукции ДГЭА необходима 17,20-лиаза, активация которой является одним из пусковых механизмов адренархе. Фосфорилирование аминокислоты серина в составе цитохрома P450c17 активирует 17,20-лиазу. Предполагается, что медиатором фосфорилирования выступает p38α (цАМФ-зависимая MAP-киназа (mitogen-activated protein kinase — митоген-активируемая протеинкиназа)). У девочек с преждевременным адренархе отмечено нарушение механизма регуляции ферментного комплекса цитохрома P450c17, приводящее к избыточному синтезу андрогенов в яичниках и надпочечниках.

Таким образом, адренархе — это редкий пример дифференцированной активности двухкомпонентного ферментного комплекса, механизмы регуляции которого мало изучены.

Роль 3β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа

Повышение концентрации ДГЭА происходит и за счет снижения его метаболизма. Одним из ферментов, метаболизирующих ДГЭА, является 3β-гидроксистероиддегидрогеназа 2-го типа (3β-ГСД2) — ключевой энзим синтеза минералокортикоидов, глюкокортикоидов и андрогенов. Субстратами фермента являются прегненолон, 17-гидроксиprogестерон и ДГЭА. При снижении его активности 17-гидроксиpregненолон преобразуется в ДГЭА,

а последний в периферических тканях конвертируется в активные андрогены (рис. 2). Ингибирующее влияние кортизола на 3β -ГСД2 возможно только в концентрациях, намного превышающих его физиологические уровни в надпочечниках. Подавление активности 3β -ГСД2 возможно при физиологических концентрациях андростендиона. В настоящее время возрастание уровня этого стероида считается одним из пусковых моментов адrenaрхе.

ЗНАЧЕНИЕ СУЛЬФОТРАНСФЕРАЗЫ SULT2A1

Еще одним путем метаболизма ДГЭА является его сульфатирование. Реакция катализируется ферментом сульфотрансферазой SULT2A1. Сульфатирование — способ необратимой инактивации ДГЭА. Мутации генов, кодирующих SULT2A1, могут быть причиной преждевременного адrenaрхе и гиперандрогении. Для пациентов с этой патологией характерны низкие уровни ДГЭАС, умеренное повышение показателей андростендиона и тестостерона, концентрация ДГЭА соответствует верхней границе нормы.

Снижение активности SULT2A1 не всегда связано с дефицитом самого фермента. Для катализа реакции энзиму необходим универсальный донор сульфата — 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат (ФАФС), который образуется двумя изоферментами — ФАФС-синтетазой типа 1 (ФАФСС1) и типа 2 (ФАФСС2) (рис. 3). ФАФСС2 специфичен для ткани печени и надпочечников. Дефекты этого фермента приводят к невозможности сульфатирования ДГЭА и метаболизму последнего по пути образования активных андрогенов.

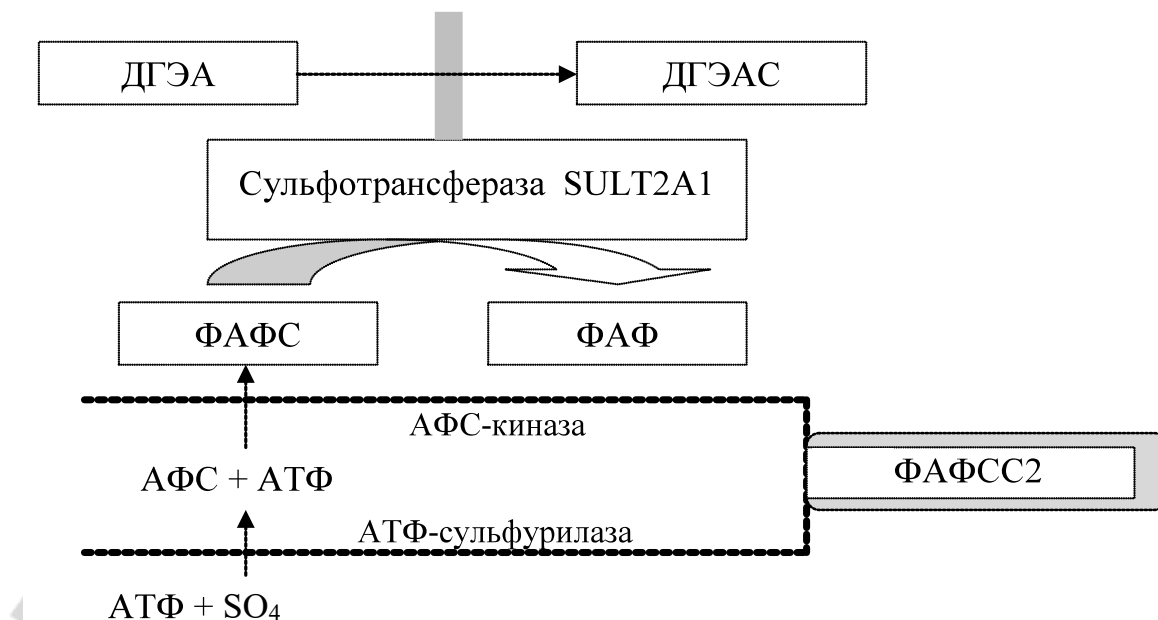


Рис. 3. Схема реакции сульфатирования дегидроэпиандростерона

Согласно результатам исследований, низкий уровень ДГЭАС выявляется у 5–10 % детей с преждевременным адренархе. Это предполагает значимый вклад нарушения сульфатирования ДГЭА в патогенезе преждевременного адренархе.

Не установлено достоверных различий в частоте встречаемости полиморфизмов генов SULT2A1, P450-оксидоредуктазы, 11 β -HSD, рецептора инсулиноподобного фактора-1 (ИФР1) в развитии адренархе у детей с преждевременным адренархе и контрольной группы.

РОЛЬ АНДРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА

Не у всех детей с преждевременным адренархе отмечены повышенные для пола и возраста уровни андрогенов и их предшественников. Одним из факторов, опосредующих действие андрогенов на волосяные фолликулы, является андрогеновый рецептор (АР). Лигандами к нему могут выступать только тестостерон и дигидротестостерон, причем последний обладает большим сродством к рецептору. При активации АР подвергается ряду конформационных изменений: диссоциируется связь с белком теплового шока, фосфорилируется N-концевой домен, андроген и рецептор димеризируются, после чего транспортируются в ядро. Там димер связывается с последовательностями-мишенями ДНК — «элементами отклика на андрогены» (рис. 4). Эти последовательности расположены в области промоторов генов-мишеней АР. Таким образом, АР является лиганд-зависимым фактором транскрипции.

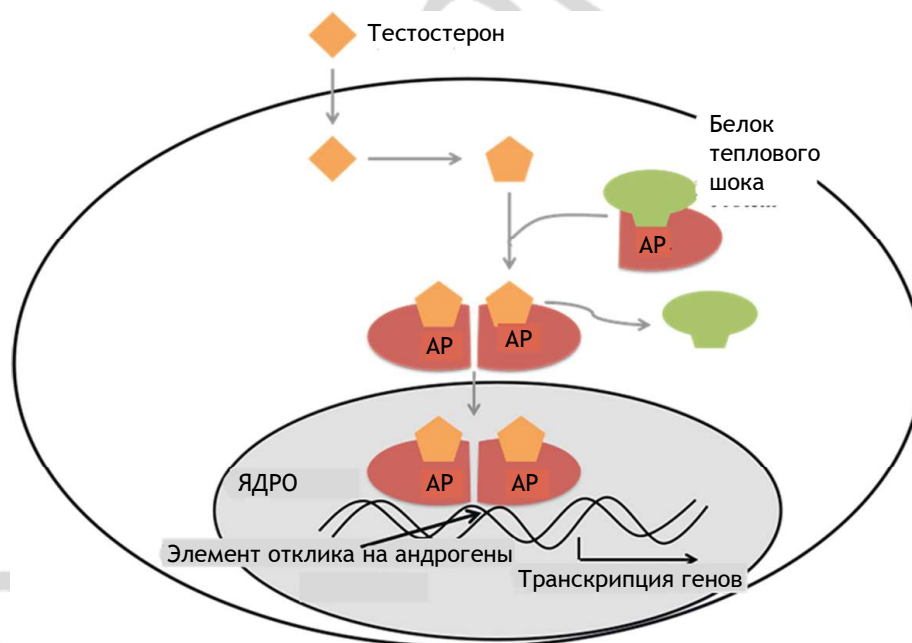


Рис. 4. Схема активации андрогенового рецептора

Ген AR расположен на длинном плече X-хромосомы (q11-q12). В структуре рецептора выделяют 3 главных функциональных домена: СООН-концевой лиганд-связывающий, центральный ДНК-связывающий и N-концевой. Последний выполняет модулирующую функцию и кодируется в 1-м экзоне. С 58-го кодона в этом экзоне расположена последовательность триплетов САG (cytidine-adenosine-guanidine — цитидин-аденозин-гуанидин). В ней кодируется полиглутаминовая цепь N-концевого домена. Количество повторов триплета варьирует от 10 до 35. Число повторов имеет обратную корреляцию с активностью транскрипции гена AR, то есть более длинная последовательность САG связана с меньшей чувствительностью к андрогенам. Отмечена положительная корреляция количества повторов САG и индекса массы тела (ИМТ) пациентов с преждевременным адrenaрхе. Дети с преждевременным адrenaрхе и нормальными показателями ИМТ имели меньшую длину последовательности САG (более высокую чувствительность к андрогенам) по сравнению с пациентами, имеющими высокий ИМТ. Это указывает на важную роль полиморфизма повторов САG гена AR в патогенезе преждевременного адrenaрхе, особенно у детей с нормальной массой тела.

Инсулинорезистентность и преждевременное адrenaрхе

Предполагается, что инсулинорезистентность (ИР) является одним из ключевых звеньев патогенеза преждевременного адrenaрхе и СПКЯ. Повышенный уровень инсулина ингибирует выработку в печени белка, связывающего ИФР-1 (ИФРСБ-1), и глобулина, связывающего половые гормоны. Это приводит к увеличению свободной фракции ИФР-1. Инсулин и ИФР-1 повышают чувствительность ретикулярной зоны коры надпочечников к АКТГ, активируют цитохром P450c17. В результате возрастает продукция андрогенов в надпочечниках и яичниках. Инсулин подавляет синтез печенью глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Повышенное образование андрогенов и уменьшение их связывания с ГСПГ ведет к росту уровня свободных андрогенов. Последние в свою очередь усиливают ИР, замыкая порочный круг (рис. 5).

Описано несколько механизмов, посредством которых андрогены снижают чувствительность к инсулину:

1. Андрогены индуцируют фосфорилирование аминокислоты серина в инсулиновом рецепторе-1 адипоцитов, что блокирует действие инсулина.

2. Активируют гормончувствительную липазу в висцеральной жировой ткани. Образующиеся длинноцепочечные жирные кислоты и продукты их реэстерификации активируют протеинкиназу С, серин/треонин киназу, которые фосфорилируют инсулиновый рецептор-1.

3. Модифицируют архитектуру скелетных мышц: уменьшают количество мышечных волокон 1-го типа, обладающих высокой чувствительностью к инсулину и увеличивают содержание инсулинорезистентных волокон 2-го типа.

4. Ингибируют экспрессию гликогенсинтазы в мышцах.

Высокие концентрации андрогенов нарушают обратную связь в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе, повышая соотношение ЛГ/ФСГ. Высокий уровень ЛГ стимулирует продукцию андрогенов клетками теки в яичниках.

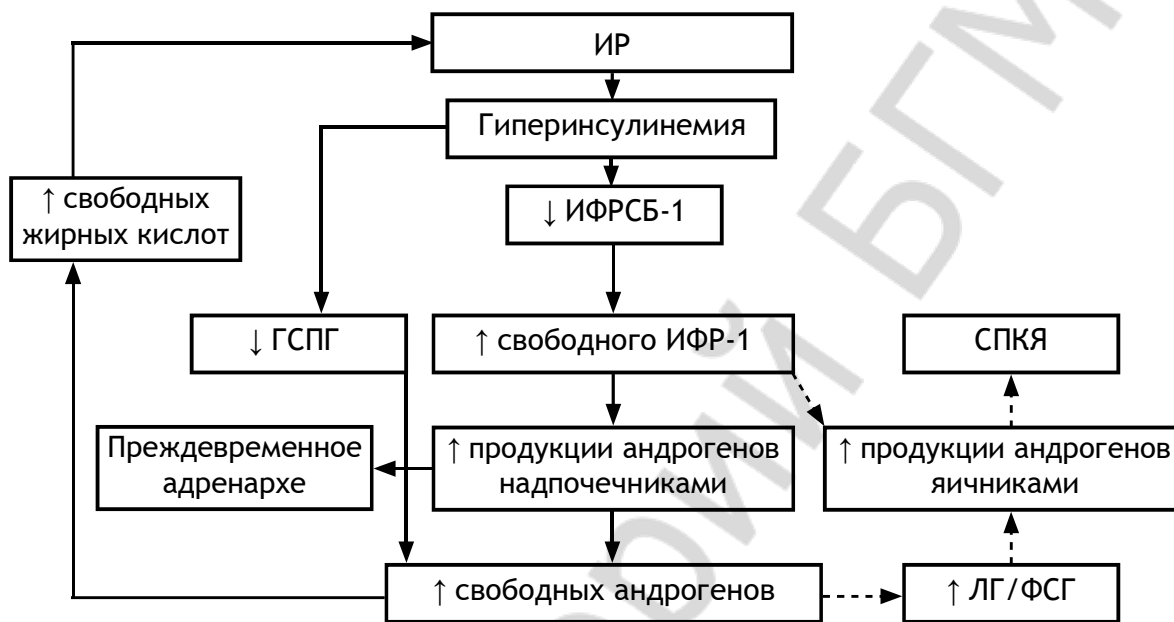


Рис. 5. Схема взаимосвязи инсулинорезистентности и преждевременного адренархе

АНТИМЮЛЛЕРОВ ГОРМОН И ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ АДРЕНАРХЕ

Часто встречаемой формой недостаточности яичников и ановуляторного бесплодия является СПКЯ, в основе которого лежит нарушение фолликулогенеза и процессов овуляции. В качестве одного из возможных звеньев изменений фолликулогенеза активно изучается антимюллеров гормон (АМГ). В конце 90-х годов прошлого столетия выявлено, что уровень этого маркера в сыворотке крови пациенток с СПКЯ в 2–3 раза выше, чем у женщин с неизменными яичниками. Предполагается, что увеличение содержания АМГ в сыворотке крови происходит вследствие ряда факторов, в первую очередь, повышенного уровня андрогенов.

Девочки с преждевременным адренархе имеют увеличение концентрации андрогенов и их предшественников не менее чем в 50 % случаев. Однако не у всех пациенток с преждевременным адренархе в дальнейшем форми-

руются репродуктивные нарушения. Известно, что у девочек с преждевременным адренархе уровень АМГ зависит от отсутствия или наличия СПКЯ у их матерей. Это косвенно свидетельствует о высоком прогностическом потенциале показателя АМГ в отношении нарушений фолликулогенеза. СПКЯ не проявляется в допубертате, и диагностика заболевания не представляется возможной у подростков, поскольку симптомы, сходные с СПКЯ, являются вариантом нормы в этом возрасте. На сегодняшний день в качестве возможного прогностического маркера развития и тяжести СПКЯ у девочек с преждевременным адренархе является уровень АМГ.

ВИТАМИН D И ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ АДРЕНАРХЕ

Отмечены более низкие уровни 25(OH)D (25-гидроксикальциферола) у детей с преждевременным адренархе по сравнению с контрольной группой. Пациенты с преждевременным адренархе и дефицитом витамина D (уровень 25(OH)D < 20 нг/мл) имели более высокий индекс ИР по сравнению с детьми с преждевременным адренархе и нормальным содержанием 25(OH)D в крови.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО АДРЕНАРХЕ

Преждевременное адренархе у девочек связано с риском развития метаболического синдрома (ожирения, высокого процентного содержания жировой ткани, висцерального типа отложения жировой ткани, дислипидемии, гиперинсулинемии, ИР) и нарушений репродуктивной функции в подростковом возрасте (СПКЯ, гирсутизм, патология менструального цикла).

Преждевременное адренархе как фактор риска метаболических нарушений у девочек. У детей с преждевременным адренархе часто ИМТ достоверно выше, чем у ровесников. Выявлено более высокое процентное содержание жировой ткани в организме, большие показатели окружности талии и отношения окружности талии и бедер у девочек с преждевременным адренархе по сравнению со сверстницами, имеющими сопоставимое значение ИМТ.

Преобладание висцерального типа отложения жира увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. У девочек с преждевременным адренархе отмечен провоспалительный характер профиля цитокинов (высокие уровни фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-8, С-реактивного белка, ингибитора активатора плазминогена-1) в сравнении с детьми без преждевременного адренархе, сопоставимыми по ИМТ. Частота ИР среди девочек с преждевременным адренархе по результатам различных исследований варьирует от 10,2 до 58 %.

Преждевременное адrenaрхе и СПКЯ. Согласно данным исследований, девочки с преждевременным адrenaрхе являются группой риска по формированию СПКЯ (45 %), гирсутизма, нарушению менструального цикла в подростковом возрасте. СПКЯ является наиболее распространенной формой нормогонадотропной недостаточности яичников, гиперандрогении и ановуляторного бесплодия. Одной из вероятных причин данной патологии является изменение фолликулогенеза с задержкой фолликулов на стадии малых и больших антральных фолликулов при сохранении числа примордиальных фолликулов, отсутствием инициации доминантного фолликула и, как следствие, нарушением процессов овуляции. Клинически заболевание проявляется опсо- и аменореей, гирсутизмом, угревой сыпью, изменением размера, формы и структуры яичников в виде их поликистозной трансформации.

ПЛАН ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА

Обследование девочки с преждевременным адrenaрхе включает сбор анамнеза и анализ объективных данных с оценкой степени вирилизации, скорости ее роста, костного возраста; лабораторную диагностику; инструментальные исследования, проведение по показаниям супрессивного теста с дексаметазоном, АКТГ-стимуляционного теста; молекулярно-генетические исследования и консультации специалистов.

В *анамнез* включаются: масса и рост при рождении; срок гестации; характер вскармливания на первом году жизни; наследственный анамнез по ожирению и/или сахарному диабету 2-го типа, и/или сердечно-сосудистым заболеваниям, и/или преждевременному адrenaрхе, характер нарушений репродуктивного здоровья; динамика роста; возраст появления лобкового и/или подмышечного оволосения; прием медикаментов (андрогенов, анаболических стероидов).

В необходимые для обследования *объективные данные* входят: рост, масса, SDS ИМТ, измерение АД, наличие вирилизации, стрий, фолликулярного кератоза, черного акантоза, андрогензависимой дермопатии, гирсутизма, акне, стадия полового развития, степень увеличения щитовидной железы.

Лабораторная диагностика включает биохимический анализ крови с глюкозой, липидограммой крови и ферментами печени, гормональные исследования (по показаниям) (кортизол, ДГЭАС, 17-гидроксипрогестерон, секс-связывающий глобулин, тестостерон общий/свободный, андростендион, АКТГ, витамин D, инсулин, ИФР-1, АМГ).

По показаниям проводятся следующие *инструментальные исследования*:

– ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости, надпочечников;

- денситометрия костной ткани, исследование композиционного состава тела методом двойной рентгеновской абсорбциометрии;
- КТ надпочечников;
- МРТ органов малого таза;
- рентгенография кистей рук и запястья.

Молекулярно-генетические исследования (по показаниям) включают определение кариотипа, анализ частот полиморфных аллелей генов андрогенового рецептора (AR) и рецептора АКТГ (MC2R), гена CYP21A2 (при подозрении на врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН)).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Идиопатическое адренархе является диагнозом исключения.

Перечень заболеваний, требующих исключения при постановке диагноза преждевременного адренархе, отражен в таблице, алгоритм обследования девочек с изолированным появлением полового оволосения представлен на рис. 6.

Дифференциальная диагностика состояний, сопровождающихся ранним повышением уровня андрогенов

Группы состояний	Критерии	Причины
Преждевременное адренархе	Лабораторно подтвержденное повышение для пола и возраста уровня андрогенов. Клинические проявления андрогенизации: пубархе, сальность волос и кожи, «взрослый» запах пота у девочек младше 8 лет. Отсутствие других признаков полового созревания (молочных желез)	Идиопатическое преждевременное адренархе АКТГ-зависимая стимуляция продукции андрогенов в надпочечниках: – ВДКН (недостаточность 21-гидроксилазы; 11 β -ГСД; 3 β -ГСД2); – гиперкортицизм; – резистентность к глюкокортикоидам; – повышенная инактивация кортизола (вследствие дефекта Г-6-ФДГ); – недостаточность сульфатирования ДГЭА (дефект SULT2A1, ФАФСС2). Вирилизирующие опухоли гонад и надпочечников. Прием половых стероидов
Ложное преждевременное половое развитие	Появление признаков полового развития у девочек младше 8 лет. Допубертатный уровень повышения концентрации ЛГ при стимуляционной пробе с аналогом гонадолиберина	Гонадотропинсекретирующие опухоли. Автономная гонадная дисфункция: синдром Мак-Кьюна–Олбрайта. Вирилизирующие опухоли гонад и надпочечников. Прием половых стероидов



Рис. 6. Алгоритм диагностики преждевременного адrenaрхе у девочек с изолированным появлением полового оволосения

ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ АДРЕНАРХЕ

Гиперкортицизм. Для детей допубертатного возраста с гиперкортицизмом характерно изолированное преждевременное адrenaрхе, связанное с действием надпочечниковых андрогенов. У пациентов подросткового возраста часто наблюдается задержка полового развития. Установлено, что нейроны гипоталамуса, вырабатывающие гонадотропин-рилизинг гормон, имеют рецепторы к глюкокортикоидам. Повышенный уровень кортизола блокирует секрецию люлиберина гипоталамусом и гонадотропинов гипофизом. У подростков с болезнью Иценко–Кушинга выявлены низкие концентрации лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, ГСПГ. Уменьшение уровня ГСПГ связано с глюкокортикоид-индуцированной ИР и гиперинсулинемией, которая подавляет выработку этого белка в печени. ГСПГ обладает высоким сродством к тестостерону и практически не связывается с ДГЭА и андростендионом, поэтому его недостаток приводит к росту уровня свободных андрогенов и усилению вирилизации.

Основными клиническими проявлениями гиперкортицизма у детей являются увеличение ИМТ (92–98 % случаев), снижение скорости роста (80–90 %).

ВДКН. Недостаточность 21-гидроксилазы представляет собой мягкий вариант проявления 21-гидроксилазного дефицита и является одним из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных нарушений в ряде этнических групп. Высокая степень встречаемости поздней формы адреногенитального синдрома отмечена у евреев-ашкенази (1 : 27), среди испанской (1 : 53), итальянской (1 : 333) популяций. Особенностью манифестации этого варианта заболевания является постнатальная андрогенизация разной степени выраженности без четкой очерченности возрастного периода. Для детей допубертатного возраста характерно небольшое ускорение скорости роста, опережение костного возраста, преждевременное адренархе (пубархе) и акне. У девочек может наблюдаться гипертрофия клитора и высокая задняя спайка промежности. В пубертатном и постпубертатном возрасте андрогенизация клинически проявляется гирсутизмом, нарушениями функции репродуктивной системы (СПКЯ, нерегулярный менструальный цикл, бесплодие и невынашивание беременности). У многих пациентов заболевание протекает бессимптомно.

Гормональные критерии диагностики ферментативных нарушений при неклассической форме ВДКН предложены М. New с соавторами (1983 г.). Дифференциальная диагностика форм гиперандрогении (неклассическая форма ВДКН и овариальные варианты истинной гиперандрогении) основана на выявлении повышенных значений 17-гидроксиprogестерона при проведении пробы с АКТГ. Для поздних нарушений надпочечникового стероидогенеза характерно увеличение базального и стимулированного уровней 17-гидроксиprogестерона более чем на 2 сигмальных отклонения от нормальных показателей. Пациенты, у которых только стимулированные уровни 17-гидроксиprogестерона превышают более чем на 2 сигмы показатели контроля, но ниже значений гормона при неклассическом варианте заболевания, относятся к категории гетерозиготного носительства.

Недостаточность 11 β -гидроксилазы. Фермент 11 β -гидроксилаза превращает 11-дезоксикортизол в кортизол и участвует в заключительных этапах биосинтеза альдостерона. Дефицит 11 β -гидроксилазы является следствием патологии гена CYP11B1.

Характерно повышение уровней базального и АКТГ-стимулированного 11-дезоксикортизола и дезоксикортикостерона, а также уровня АКТГ. Снижена активность ренина плазмы, отмечается гипокалиемия. Показатель 17-гидроксиprogестерона тоже повышен, так как он является общим субстратом в процессе синтеза кортизола и минералокортикоидов, предшествующем воздействию 21-гидроксилазы и 11 β -гидроксилазы. У 46 XX пациентов — ложный женский гермафродитизм, постнатальная вирилизация, артериальная гипертензия.

Недостаточность 3 β -ГСД2. Фермент 3 β -ГСД2 экспрессируется во всех органах, обладающих стероидогенной активностью (кора надпочечников, яичники, плацента). Ферментативной активностью обладают и другие ткани: печень, почки. Выявлено 2 типа изоэнзимов 3 β -ГСД, имеющих высокоомологичную структуру, но кодирующихся двумя различными генами: HSD3B1 и HSD3B2. Ген 3 β -ГСД2 экспрессируется только в надпочечниках и гонадах. Описаны несколько вариантов мутаций этого гена, приводящих к тяжелой форме минералокортикоидной и глюкокортикоидной недостаточности и гермафродитному строению гениталий. Существуют минимально выраженные неклассические варианты дефицита 3 β -ГСД2, приводящие у девочек к преждевременному адrenaрхе, гирсутизму и формированию СПКЯ. Однако в настоящее время отсутствуют молекулярно-генетические исследования, подтверждающие существование подобных форм ферментативного дефекта 3 β -ГСД2.

Вирилизующие опухоли надпочечников. Основная часть вирилизующих опухолей надпочечников представлена карциномами, продуцирующими андрогены и глюкокортикоиды. Лечение хирургическое, прогноз неблагоприятный.

Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта. Он характеризуется триадой симптомов: пигментными пятнами кофейного цвета с характерными географическими очертаниями, фиброзно-кистозной дисплазией, эндокринными нарушениями (преждевременное половое развитие с ранним началом, преобладание менструального синдрома, медленное прогрессирование костного возраста, волнообразное течение заболевания со спонтанными рецидивами). Может встречаться двусторонняя адrenaловая гиперплазия (7 % случаев) с гиперфункцией надпочечников вследствие дефекта G-белка.

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время считается, что идиопатическое преждевременное адrenaрхе не требует специального лечения. У детей с избытком массы тела, ожирением, ИР, черным акантозом, выраженной вирилизацией рекомендуется тщательный сбор семейного анамнеза по сахарному диабету 2-го типа и метаболическому синдрому, проведение перорального глюкозотолерантного теста, определение индекса ИР. Необходимо мотивировать пациентов на модификацию образа жизни: средиземноморский тип питания, физическую активность.

Ранее в работах некоторых авторов обсуждалось раннее назначение препаратов метформина девочкам с преждевременным адrenaрхе для профилактики развития гиперандрогении, гирсутизма, СПКЯ. На сегодняшний день подходы к назначению метформина у детей с преждевременным адrenaрхе не отличаются от остальных пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Руководство по детской эндокринологии* / под ред. Ч. Г. Д. Брука, Р. С. Браун ; пер. с англ. В. А. Петерковой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 133–162.
2. *Дедов И. И.* Детская эндокринология / И. И. Дедов, В. А. Петеркова. Москва : Универсум Паблишинг, 2006. С. 209–252.
3. *Oberfield, S. E.* Approach to the girl with early onset of pubic hair / S. E. Oberfield, A. B. Sopher, A. T. Gerken // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. Vol. 96, N 6. P. 1610–1622.
4. *Auchus, R. J.* Adrenarche — physiology, biochemistry and human disease / R. J. Auchus // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004. Vol. 60, N 3. P. 288–296.
5. *Ishimoto, H.* Development and function of the human fetal adrenal cortex : a key component in the fetoplacental / H. Ishimoto // *Unit Endocr Rev* 2011. Vol. 32, N 3. P. 317–355.
6. *Nakamura, Y.* Adrenal changes associated with adrenarche / Y. Nakamura, H. X. Gang, T. Suzuki // *Rev Endocr Metab Disord.* 2009. Vol. 10, N 1. P. 19–26.
7. *Auchus, R. J.* The physiology and biochemistry of adrenarche / R. J. Auchus // *Endocr Dev.* 2011. N 20. P. 20–27.
8. *Idkowiak, J.* Premature adrenarche : novel lessons from early onset androgen excess / J. Idkowiak, G. G. Lavery // *Eur J Endocrinol.* 2011. Vol. 165, N 2. P. 189–207.
9. *Zukauskaitė, S.* Onset of breast and pubic hair. Premature adrenarche / S. Zukauskaitė, D. Lasiene, L. Lasas // *Arch Dis Child.* 2005. N 90. P. 932–936.
10. *Rosenfield, R. L.* Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index // R. L. Rosenfield, R. B. Lipton // *Pediatrics.* 2009. N 123. P. 84–88.
11. *Rege, J.* The steroid metabolome of adrenarche / J. Rege, W. Rainey // *J Endocrinol.* 2012. Vol. 214, N 2. P. 133–143.
12. *Lappalainen, S.* ACTH receptor promoter polymorphism associates with severity of premature adrenarche and modulates hypothalamo-pituitary-adrenal axis in children / S. Lappalainen, P. Utriainen // *Pediatr Res.* 2008. Vol. 63, N 4. P. 410–414.
13. *Tee, M. K.* Phosphorylation of human cytochrome p450c17 by p38 α selectively increases 17,20-lyase activity and androgen biosynthesis / M. K. Tee, W. L. Miller // *J Biol Chem.* 2013. Vol. 288, N 33. P. 23903–23913.
14. *Turcu, A.* Adrenal androgens and androgen precursors—definition, synthesis, regulation and physiologic actions / A. Turcu // *Compr Physiol.* 2014. Vol. 4, N 4. P. 1369–1381.
15. *Gao, W.* Chemistry and structural biology of androgen receptor / W. Gao, C. E. Bohl, J. T. Dalton // *Chem Rev.* 2005. Vol. 105, N 9. P. 3352–3370.
16. *Lappalainen, S.* Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in children with premature adrenarche / S. Lappalainen, P. Utriainen, T. Kuulasmaa // *J Clin Endocrinol Metab.* 2008. Vol. 93, N 4. P. 1304–1309.
17. *Sopher, A. B.* Prepubertal girls with premature adrenarche have greater bone mineral content and density than controls / A. B. Sopher, J. C. Thornton, M. E. Silfen // *J Clin Endocrinol Metab.* 2001. N 86. P. 5269–5272.
18. *Oberfield, S. E.* Approach to the girl with early onset of pubic hair / S. E. Oberfield, A. B. Sopher, A. T. Gerken // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. Vol. 96, N 6. P. 1610–1622.
19. *Utriainen, P.* Premature adrenarche — a common condition with variable presentation / P. Utriainen, S. Laakso, J. Liimatta // *Horm Res Paediatr.* 2015. N 83. P. 221–231.

20. *Ibanez, L.* Fat distribution in nonobese girls with and without precocious pubarche : central adiposity related to insulinaemia and androgenaemia from prepuberty to postmenarche / L. Ibanez, K. Ong // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003. N 58. P. 372-379.
21. *Livadas, S.* Elevated coagulation and inflammatory markers in adolescents with a history of premature adrenarche / S. Livadas // *Metabolism*. 2009. N 58. P. 576–581.
22. *Utriainen, P.* Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche / P. Utriainen, J. Jääskeläinen // *J Clin Endocrinol Metab*. 2007. Vol. 92, N 11. P. 4282-4285.
23. *Akina, O.* Vitamin D insufficiency is related to premature adrenarche / O. Akina, E. Döğera, A. Bidecia // *ESPE Abstracts*. 2016. N 86. P. 62–70.
24. *Meas, T.* Endocrine consequences of premature pubarche in post-pubertal Caucasian girls / T. Meas, D. Chevenne, E. Thibaud // *Clin Endocrinol*. 2002. N 57. P. 101–106.
25. *Ibáñez, L.* Early metformin therapy (age 8–12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess and oligomenorrhea in adolescence / L. Ibáñez, A. Lopez-Bermejo, M. Diaz // *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. N 96. P. 1262–1267.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Эмбриогенез коры надпочечников	3
Физиологическая роль адренархе.....	4
Определение понятия	4
Регуляция адренархе в норме и патологии	5
Роль адренокортикотропного гормона	5
Значение цитохрома P450c17	6
Роль 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа	7
Значение сульфотрансферазы SULT2A1.....	8
Роль андрогенового рецептора.....	9
Инсулинорезистентность и преждевременное адренархе	10
Антимюллеров гормон и преждевременное адренархе.....	11
Витамин D и преждевременное адренархе.....	12
Клиническое значение преждевременного адренархе	12
План обследования пациента.....	13
Дифференциальная диагностика	14
Эндокринные заболевания, связанные с преждевременным адренархе	15
Лечение	17