

О.В. Барашева¹, Е.В. Плотникова¹, Л.В. Тыртова¹,
Ю.Л. Скородок¹, А.А. Кравцова¹, А.Д. Зернюк¹,
Л.В. Дитковская¹, Н.П. Шабалов²

Клинико-лабораторные особенности преждевременного адrenaрхе у девочек

¹Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Проведены объективные, аукологическое, гормональное, ультразвуковое обследования 26 девочек в возрасте от 4 до 8 лет с клиникой преждевременного адrenaрхе. Установлено, что неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников вследствие 21-гидроксилазной недостаточности была диагностирована у двоих обследуемых, у остальных имело место преждевременное адrenaрхе. У большинства девочек с преждевременным адrenaрхе отмечалось умеренное ускорение костного возраста. Полагаем, что гормональным маркером преждевременного адrenaрхе является повышенный уровень андростендиона. Уровень 17-гидроксипрогестерона в 71% случаев превысил норму у допубертатных детей, что обуславливает необходимость проведения теста с синактеном для дифференциальной диагностики преждевременного адrenaрхе и неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников.

Ключевые слова: преждевременное адrenaрхе, пубертат, вирилизация, преждевременное пубархе, неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников.

Введение. В медицинской литературе в последнее десятилетие активно обсуждается проблема гиперандрогенных нарушений не только у женщин фертильного возраста и девушек-подростков, но и у девочек, находящихся в так называемом препубертатном периоде (5–7 лет). В этом возрасте наступает фаза адrenaрхе – усиление продукции андрогенов коры надпочечников. Адrenaрхе предшествует появлению самых ранних признаков полового развития: происходит ускорение роста (так называемый скачок роста в середине детства), может наблюдаться прогрессирующее ускорение костного возраста по рентгенографическим данным [2, 3]. Регуляция адrenaрхе недостаточно изучена. Предполагают, что дисрегуляция цитохрома P450c17 α (прежнее – 17- α -гидроксилаза) может усиливать биосинтез андрогенов до начала пубертата не только в надпочечниках, но и в яичниках, приводя к преждевременному адrenaрхе (ПА) [4, 5, 9, 10].

Избыточное увеличение продукции надпочечниковых андрогенов обычно приводит к пубархе (появление терминального типа волос в области больших половых губ и /или в области лобка) до 8 лет у девочек и может также включать появление аксиллярного оволосения и апокринового типа секреции сальных желез [6, 11]. По результатам ряда зарубежных исследований [1, 3], при ПА снижается активность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы и возрастает активность 17, 20-лиазы. Эти ферментативные изменения приводят к увеличению базального и стимулированного адrenaкортикотропным гормоном (АКТГ) уровня Δ^5 – 17-гидроксипрегненолона и дегидроэпиандро-

стерона (ДГЭА) и, в меньшей степени, Δ^4 – стероидов (особенно андростендиона (A_4)) в сыворотке крови. Содержание этих стероидов и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) обычно достигает уровня, характерного для ранних стадий нормального полового развития. По данным W.F. Paterson et al. [8] уровень ДГЭА-С превышал норму у 60%, а A_4 у 53% детей с установленным диагнозом ПА, 80% из которых были девочки. В некоторых случаях раннее развитие лобкового оволосения ассоциируются с нормальным уровнем андрогенов к соответствующему хронологическому возрасту, предполагая повышенную периферическую чувствительность к андрогенам [6].

ПА в детстве может быть предиктором функциональной овариальной гиперандрогении в подростковом возрасте или же приводить к развитию синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и инсулинорезистентности (ИР), являющейся одним из компонентов и метаболического синдрома [4, 6, 7].

Цель исследования. Изучить клинические и лабораторные признаки преждевременного адrenaрхе у девочек.

Материалы и методы. Обследовано 26 девочек в возрасте 4–8 лет, обратившихся с жалобами на раннее появление пубархе. Средний возраст девочек составил $7 \pm 0,73$ лет. Критерием исключения являлось истинное преждевременное половое развитие, телархе, вирилизирующие опухоли яичников и надпочечников. Оценивались данные анамнеза (рост и масса при рождении; возраст появления адrenaрхе),

наследственность, антропометрические показатели на момент обследования, костный возраст (КВ) по рентгенограмме лучезапястных суставов, данные ультразвукового исследования (УЗИ) надпочечников, органов малого таза. Проводилось оценка развития вторичных половых признаков. Гормональное обследование проводили в иммуноферментной лаборатории Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии. Определяли базальные концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (ПРЛ), 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-П), ДГЭА-С, A_4 , кортизола, общего тестостерона (Т), глобулина связывающего половые стероиды (ГСПС), эстрадиола (E_2), тиреотропного гормона, иммунореактивного инсулина (ИРИ), глюкозы, холестерина в сыворотке крови. Проводили тест с синактеном с исследованием 17-ОН-П, A_4 , ДГЭА-С через 1 ч и через 10–12 ч после введения синактена в дозе 0,2 мг/м².

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программы Statistica, версия 8. Вычислялся комплекс описательных статистических показателей: среднее значение (M), ошибка среднего арифметического (m), стандартные отклонения (SD), медиана квартили (Median). Для сравнения количественных параметров использовали непараметрические критерии Манна – Уитни, Вальда, а также модуль ANOVA. Результаты представлены как $M \pm SD$. Для характеристики ряда признаков показаны также максимальные (max) и минимальные значения (min). Методы сравнения качественных параметров (частоты): хи-квадрат, хи-квадрат с поправкой Йетса (малые выборки), точный метод Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У 2 из 26 девочек (7,7%) с клиникой ПА была диагностирована неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников (НК ВГКН) вследствие 21-гидроксилазной недостаточности на основании положительного теста с синактеном. Диагноз одной девочке установлен в возрасте 4 лет (пубархе с 3 лет), другой в 6 лет (пубархе с 5,5 лет). опережение роста составило +1,3 SD и +2 SD; $\Delta KB/PB^1$ 2 и 3 года соответственно. У старшей девочки также отмечалось ускорение темпов роста и выраженный запах пота. У обеих девочек было ожирение II степени. Увеличения клитора не наблюдалось ни у одной из них. Уровень ИРИ составил у них 11 и 10,7 мкМЕ/мл, показатели базального 17-ОН-П – 3,54 и 4,3 нг/мл соответственно. A_4 был повышен у первой девочки 3,74 нмоль/л и находился в референтных значениях III стадии пубертата по Таннеру. У второй девочки A_4 соответствовал 1,04 нмоль/л (норма для Таннер I). ДГЭА-С – 2,0 и 2,34 мкмоль/л (в пределах возрастной нормы). Концентрации Т – 0,02 и 0,03 нмоль/л; ЛГ – 0,02 и 0,1 мМЕ/мл; ФСГ – 3,05 и 1,3 мМЕ/мл были допубертатными. Размеры матки и яичников по УЗИ

органов малого таза соответствовали возрастным значениям. УЗИ надпочечников у обеих девочек были без патологии. Этим пациенткам был назначен дексаметазон. Доза препарата подбиралась по нормализации уровня 17-ОН-П.

У 25% девочек с ПА среди родственников I и II степени родства были указания на ускоренный пубертат в анамнезе. Матери 72,7% обследуемых девочек имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (выкидыши и аборт в анамнезе; угроза прерывания или гестоз в период настоящей беременности).

В группе обследуемых с диагнозом ПА срок появления полового оволосения составил $6,22 \pm 0,9$ лет, min – 4,5 года, max – 7,5 лет. Среди жалоб в 38,1% отмечали «взрослый» запах пота; 66,67% – эмоциональную лабильность, повышенную утомляемость. У половины обследованных девочек лобковое оволосение сочеталось с аксиллярным. Половая формула варьировала: A1P2Ma1Me(-); A2P2Ma1Me(-). Клиторомегалии обнаружено не было. У 9,09% пациенток выявлены единичные элементы угревой сыпи. В 20,83% случаев диагностировано ожирение I степени. По данным УЗИ органов малого таза у них не выявлено отклонений от возрастной нормы. УЗИ надпочечников также у всех 24 обследуемых без патологии. У 52,38% девочек отмечалось ускорение темпов роста, SD роста составило $1,58 \pm 0,6$. Костный возраст опережал паспортный на $2,06 \pm 1,09$ года. Уровни ЛГ – $0,31 \pm 0,32$; ФСГ – $1,66 \pm 1,15$; ПРЛ – $213,45 \pm 90,79$ мМЕ/мл у всех девочек были допубертатные. Содержание E_2 составило $15,64 \pm 13,73$ пг/мл и превысило возрастную норму у 32% девочек; Т – $0,27 \pm 0,25$ нмоль/л. Умеренное повышение уровня Т по сравнению с возрастной нормой выявили у 33% девочек, у остальных концентрация гормона была нормальной. ГСПС – $60,9 \pm 48,1$ нмоль/л был в норме. Уровни 17-ОНП ($1,01 \pm 0,35$ нг/мл) и A_4 ($3,86 \pm 1,49$ нмоль/л) превысили норму для допубертатных детей в 71 и 86% случаев и соответствовали II и III стадии по Таннеру. Концентрация ДГЭА-С ($2,39 \pm 0,72$ мкмоль/л) у 78,3% была в пределах возрастной нормы и у 21,7% соответствовала II стадии по Таннеру. Гиперинсулинемия была выявлена только у одной обследуемой. Пациенток с ПА наблюдали, поскольку опыт лечения этой группы девочек метформинном пока недостаточен.

В целом выявлены следующие зависимости: при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе у матерей девочек с ПА уровни ДГЭА-С и A_4 достоверно ($p < 0,001$) выше по сравнению с детьми с ПА и неотягощенным антенатальным периодом. Эмоциональная лабильность и повышенная утомляемость достоверно ($p < 0,002$) коррелирует с повышением уровня ДГЭА-С.

Заключение. У 2 (7,7%) обследуемых с адренархе с помощью положительного теста с синактеном выявлена НК ВГКН вследствие недостаточности 21-гидроксилазы. Клиническое отличие наблюдалось

¹ПВ – паспортный возраст

только у одной девочки в виде необычно раннего медленно прогрессирующего пубархе с 3,5 лет. Уровни надпочечниковых андрогенов не имели диагностических отличий от таковых в группе с ПА. Концентрации базальных 17-ОН-П у них были 3,54 и 4,3 нг/мл, в то время как в группе с ПА – 1,89 нг/мл.

У половины девочек с ПА отмечалось умеренное ускорение роста и в большинстве случаев – ускорение костного возраста. Гормональным маркером ПА, по нашим данным, является повышенный уровень A_4 . Умеренное повышение уровня Т у части пациенток можно объяснить, по-видимому, периферической конверсией A_4 . Сочетание высокого уровня A_4 , нормальной концентрации ДГЭА-С и умеренного повышения 17-ОН-П позволяет предположить активацию синтеза A_4 преимущественно по Δ^4 пути. Учитывая, что у большинства девочек с ПА базальный уровень 17-ОН-П превышает возрастную норму, проведение теста с синактеном для исключения НК ВГКН должно стать обязательным компонентом обследования этой группы пациенток. В случае выявления НК ВГКН показана глюкокортикоидная терапия. Пациентки с ПА, не имеющие признаков метаболического синдрома, нуждаются только в наблюдении.

Литература

1. Берман, Р.Э., Эндокринная система / Р.Э. Берман, Р.М., Клигман, Х.Б. Дженсон // Педиатрия по Нельсону: пер. с англ. 17-е изд. – М.: Рид Элсивер, 2009. – Т. 2. – С. 759–847.
2. Гончаров, Н.П., Формула жизни. Дегидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение / Н.П. Гончаров, Г.В. Кацья, А.Н. Нижник. – М.: Адамант, 2004. – 159 с.
3. Брук, Г.Д. Руководство по детской эндокринологии / Г.Д. Брук, С. Браун.: пер. с англ. – М.: Геотар-Медиа, 2009. – 341 с.
4. Шилин, Д.Е. Коррекция метаболических и эндокринных нарушений при лечении гиперандрогении у девочек и девушек / Д.Е. Шилин // Фарматека. 2003. – № 16. – Р. 65–73.
5. Dunaif, A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome / A. Dunaif, A. Thomas // Annu. rev. med. – 2001. – № 52. – Р. 401–419.
6. Ibáñez, L. Clinical spectrum of premature pubarche: Links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism / L. Ibáñez [et al.] // Rev. endocr. metab. disord. – 2009. – № 10. – Р. 63–76.
7. Ibáñez, L. Premature adrenarche-normal variant or forerunner of adult diseases? / L. Ibáñez [et al.] // Endocr. rev. – 2000. – Vol. 21, № 6. – Р. 671–696.
8. Paterson, W.F. Exaggerated adrenarche in a cohort of Scottish children: clinical features and biochemistry / W.F. Paterson [et al.] // Clin. endocrinol. (Oxf.). – 2010. – Vol. 72, № 4. – Р. 496–501.
9. Rosenfield, R.L. Clinical review: Identifying Children at Risk for Polycystic Ovary Syndrome / R.L. Rosenfield // J. clin. endocrinol. metab. – 2007. – Vol. 92, № 3. – Р. 787–796.
10. Rosenfield, R.L. Clinical practice. Hirsutism / R.L. Rosenfield // N. Engl. j. med. – 2005. – № 353. – Р. 2578–2588.

O.V. Barasheva, E.V. Plotnikova, L.V. Tirtova, Yu.L. Skorodok, A.A. Kravtsova, A.D. Zernyuk, L.V. Ditkovskaya, N.P. Shabalov

Clinical and laboratory characteristics of premature adrenarche in girls

Abstract. Physical, auxology, hormonal and ultrasound research of 26 girls from 4 to 8 years with clinical features of premature adrenarche had been taken in during this investigation. It was revealed that nonclassic congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency was diagnosed in 2 girls, others were affected by premature adrenarche. Most girls with premature adrenarche were observed moderate bone age advancement. We came to a conclusion that moderate elevation of serum androstenedione is the hormonal marker of premature adrenarche. The level of 17-hydroxyprogesterone in 71% cases was higher than the reference range of prepuberty children that causes the necessity of synacthen test for differential diagnosis premature adrenarche and nonclassic congenital adrenal hyperplasia.

Key words: premature adrenarche, puberty, virilisation, precocious pubarche, nonclassic congenital adrenal hyperplasia.

Контактный телефон: 8-962-714-25-81; e-mail: olga1526@yandex.ru