



К ВОПРОСУ О ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ АДРЕНАРХЕ У ДЕВОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© О.В. Лагно¹, Е.В. Плотникова¹, Н.П. Шабалов²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

² ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Лагно О.В., Плотникова Е.В., Шабалов Н.П. К вопросу о преждевременном адренархе у девочек (обзор литературы) // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 5. – С. 66–74. doi: 10.17816/PED9566-74

Поступила в редакцию: 28.08.2018

Принята к печати: 03.10.2018

В статье представлены современные данные о патогенезе и диагностике преждевременного адренархе (ПА). Клинически адренархе проявляется «пубархе» – лобковым оволосением. Усиление продукции надпочечниковых андрогенов с 5–7 лет у девочек характеризует начало периода адренархе. В статье описан механизм развития адренархе и ПА с точки зрения разных исследователей этой многогранной проблемы. В зарубежной терминологии в связи с этим используют понятия преждевременного пубархе, преждевременного и/или чрезмерного адренархе, последнее как раз соответствует российскому значению диагноза ПА, когда исключены органические, генетические причины преждевременного пубархе, а также истинное преждевременное половое развитие. Изложен подход отечественных и зарубежных эндокринологических школ к дифференциальной диагностике ПА с вышеперечисленной патологией. Особое внимание уделяется диагностике неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников, дебютирующей по типу ПА. В статье собраны данные литературы, опубликованные зарубежными и российскими исследователями по структуре ПА, а также нашли отражение вопросы о проблеме гиперандрогенных нарушений в детском возрасте, возможных исходах и подходах к лечению. У девочек с ПА существует риск развития пубертата с клиническими проявлениями синдрома гиперандрогении и последующим формированием синдрома поликистозных яичников и инсулинорезистентности. В статье также изложены представления российских и зарубежных специалистов о лабораторных и клинических маркерах ПА. Дискутабельным остается вопрос: насколько физиологичен процесс ПА, а также кому, как и в каком возрасте начинать профилактику возможных гиперандрогенных и метаболических нарушений? Проблему ПА можно рассматривать как мультидисциплинарную, так как в ее решение вовлечены детские эндокринологи, педиатры, детские гинекологи, генетики, онкологи, клинические фармакологи.

Ключевые слова: преждевременное адренархе; преждевременное пубархе; гиперандрогения; вирилизация; неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников; синдром поликистозных яичников.

TO THE QUESTION ABOUT PREMATURE ADRENARCHE AT GIRLS (THE LITERATURE REVIEW)

© O.V. Lagno¹, E.V. Plotnikova¹, N.P. Shabalov²

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

² S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

For citation: Lagno OV, Plotnikova EV, Shabalov NP. To the question about premature adrenarche at girls (the literature review).

Pediatrician (St. Petersburg). 2018;9(5):66-74. doi: 10.17816/PED9566-74

Received: 28.08.2018

Accepted: 03.10.2018

The article contains the up to date information about pathogenesis and diagnostics of premature adrenarche. The first clinical feature of adrenarche is the development of pubic hair. Girls aged 5-7 year old start adrenarche when the adrenal glands increase production of androgens. The article describes mechanism of development adrenarche and premature adrenarche according to different specialists who had been researching this complex problem. International

terminology has a term of precocious pubarche, which relates to premature or/and excessive adrenarche, the latter correlated with Russian diagnosis of premature adrenarche, when organic and genetic causes of precocious pubarche and precocious puberty had been excluded. The article shows an approach of Russian and international endocrinologists towards the differential diagnosis between premature adrenarche and other pathologies which were described above. Special attention has been given to a diagnosis of an atypical form of congenital adrenal hyperplasia, which presents with symptoms similar to premature adrenarche. The article has collected information from the literature published by international and Russian researchers regarding the structure of premature adrenarche. The article also highlights the problem of hyperandrogenic dysfunctions in childhood, their possible outcomes and management methods. Girls with premature adrenarche carry risks of developing puberty with clinical manifestation of hyperandrogenic syndrome and, consequently, developing polycystic ovary syndrome and insulin resistance. The article also presents an opinion of Russian and international specialists regarding non clinical and clinical markers of premature adrenarche. The question which remains under discussion: How physiological process of premature adrenarche is, and also to whom, how and at what age the prophylaxis of possible hyperandrogenic and metabolic dysfunctions should be given. The problem of premature adrenarche should be considered as multidisciplinary, as many various specialties such as paediatric endocrinologists, paediatricians, paediatric gynaecologists, geneticists, oncologists and clinical pharmacologists have been involved in finding solution to this problem.

Keywords: premature adrenarche; precocious pubarche; hyperandrogenic syndrome; virilisation; nonclassical congenital adrenal hyperplasia; polycystic ovary syndrome.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Проблема гиперандрогенных нарушений у женщин фертильного возраста и девушек-подростков широко обсуждается среди гинекологов и эндокринологов [9]. Надо заметить, что первые признаки этих нарушений могут быть обнаружены уже в препубертатном периоде, в возрасте, когда девочки находятся под наблюдением педиатров и детских эндокринологов.

У девочек с возраста 5–7 лет (период препубертата) наступает фаза адренархе — усиление продукции андрогенов корой надпочечников. Процесс пубархе вторичен по отношению к адренархе [2]. Преждевременное адренархе (ПА), сопровождающееся чрезмерным увеличением продукции надпочечниковых андрогенов, обычно приводит к преждевременному (до 8 лет) появлению лобковых волос, или преждевременному пубархе, и также может включать преждевременное появление аксиллярного оволосения и «взрослый» запах пота за счет апокринового типа секреции сальных желез [30]. По мнению некоторых авторов, ПА может предшествовать развитию метаболического синдрома (МС) [30, 31]. Является ли ПА нормальным вариантом течения пубертата или дерегуляция адреналового стероидогенеза может стать источником гиперандрогении у взрослых? В ряде зарубежных исследований показана современная тенденция к более раннему началу пубертата у девочек, чем в предыдущие десятилетия [23, 35]. В свете эмпирических наблюдений многих здоровых девочек, у которых начался лобковый и аксиллярный рост волос младше 8 лет, Общество детских эндокринологов Лоусона Уилкинса Северной Америки (Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society)

пересмотрело определение ПА. Преждевременным предложено считать развитие лобкового оволосения до 7 лет у белых девочек и до 6 лет у представительниц негроидной расы [34].

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ АДРЕНАРХЕ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО АДРЕНАРХЕ

Адренархе развивается в тот момент, когда функция гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси находится на низком уровне активности. Таким образом, адренархе не зависит от физиологического пубертата, функции гонад или гонадотропинов. Считается, что при нормальном половом созревании адренархе временно координирует с гонадархе, но, видимо, не играет особой роли в его прогрессировании [14]. Предполагают, что обязательными условиями для развития адренархе и гонадархе являются достижение определенной массы жировой ткани и синтез лептина, активирующего фосфорилирование P450C17 α (ранее обозначали этот фермент как 17- α -гидроксилазу) и синтез андрогенов, в частности дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его сульфата (ДГЭА-С) [21]. После первого года жизни и до начала адренархе надпочечники секретируют ДГЭА, ДГЭА-С и андростендион (A₄) в небольшом количестве. За два и более года до повышения секреции гонадотропинов и половых гормонов секреция их возрастает. Усиленная секреция андрогенов надпочечниками начинается в возрасте 5–7 лет (процесс, получивший название адренархе). Уровень адреналовых андрогенов постепенно нарастает в период пубертата, достигая максимума к 18–20 годам [2]. По данным российских источников литературы, фаза адренархе у здоровых лиц женского пола начинается с 6–8 лет [14]. Адренар-

хе предшествует появлению самых ранних признаков полового созревания и совпадает по времени с ускорением роста и прогрессированием костного возраста [3, 4, 10, 14].

Механизмы регуляции адrenaрхе в большей степени неизвестны. Предполагают, что дисрегуляция цитохрома P450c17 α стимулирует избыточный синтез ДГЭА и A₄ до начала пубертата и приводит к чрезмерному или усиленному адrenaрхе, как называют в зарубежной литературе вариант преждевременного пубархе, не связанный с неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников и опухолевым процессом, которое клинически проявляется изолированным пубархе [15, 36]. По данным других авторов, при ПА снижается активность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы и возрастает активность 17,20-лиазы. Эти ферментативные изменения приводят к увеличению базального и стимулированного АКТГ уровня Δ^5 -стероидов (17-гидроксипрегненолона и ДГЭА) и в меньшей степени — Δ^4 -стероидов (особенно A₄) в сыворотке крови. Содержание этих стероидов и ДГЭА-С обычно достигает уровней, характерных для ранних стадий нормального полового созревания [2, 14].

Повышенный риск ПА и МС установлен у детей с малой массой тела для своего гестационного возраста. Это связано, по-видимому, с инсулинорезистентностью (ИР) и снижением резервов β -клеток из-за недостаточности питания плода [2]. Ряд исследователей согласны с тем, что низкая масса тела при рождении с последующей быстрой ее прибавкой являются одними из признанных пусковых механизмов ПА [17, 30]. В то же время, по данным обследования 63 девочек 6–8 лет с ПА и 80 девочек группы контроля, не было значимых различий в их массе тела при рождении [48].

Большинство зарубежных исследователей полагают, что ПА является следствием генетически детерминированной гиперактивности и более раннего созревания цитохрома P450c17 α , приводящего к усилению биосинтеза андрогенов не только в надпочечниках, но и в последующем в яичниках. P450c17 α регулируется (параллельно в надпочечниках и яичниках) единым универсальным геном CYP17, локализующимся на 10q24.32. Таким образом, ферменты и их роль в стероидогенезе наиболее важны в понимании адrenaрхе [15, 36, 44].

При ПА такие андрогены, как ДГЭА, A₄ и тестостерон, обычно умеренно повышены для хронологического возраста, но находятся в пределах нормального диапазона в соответствии со стадией полового созревания по Таннеру [25, 43]. В некоторых случаях раннее развитие лобкового оволосения

ассоциируется с нормальным уровнем андрогенов к соответствующему хронологическому возрасту, что предполагает повышенную периферическую чувствительность к андрогенам [30].

ИСХОДЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО АДРЕНАРХЕ

В последние годы особое внимание уделяется возможности ДГЭА, ДГЭА-С оказывать влияние на чувствительность к инсулину и обмен жиров. Изучение функциональной активности ДГЭА и ДГЭА-С при ИР имеет практический интерес, поскольку речь идет о доклинической стадии МС [12]. Отмечено, что у девочек с ПА и низкой массой тела при рождении в анамнезе половое созревание имеет тенденцию начинаться раньше и иметь более ускоренное течение, так что конечный рост может быть умеренно уменьшен. Гиперинсулинемия, по-видимому, представляет собой ключевой фактор в развитии этой последовательности событий. Предполагают, что терапия метформином у таких девочек может полностью реверсировать прогрессирование клинических проявлений яичниковой гиперандрогении, уменьшить избыточный висцеральный жир и отсрочить развитие пубертата без снижения линейного роста и минерализации костей с улучшением конечного роста. Долгосрочное наблюдение за этими пациентами необходимо, чтобы полностью определить окончательные эффекты повышения чувствительности к инсулину, а также обеспечить их сохранение после прекращения терапии [30].

Результаты крупного ретроспективного исследования, проведенного в Финляндии, говорят в пользу того, что у девочек с ПА выше распространенность МС, ниже чувствительность к инсулину и выше концентрация сывороточного инсулина. Надо отметить, что компоненты МС наблюдались намного реже у девочек с ПА, не имеющих избыточной массы тела. В то же время у таких девочек был ниже уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), что предполагает более высокий уровень свободных андрогенов. Результаты исследования показали необходимость оценки ИР у девочек с ПА, имеющих высокий индекс массы тела [48]. Возможно, ранняя идентификация пациенток с такими нарушениями позволит начать раннюю терапию, заключающуюся в изменении образа жизни, включая диету и физическую активность [45, 48]. Преобладание у девочек с ПА избыточной жировой ткани по сравнению с группами контроля было зарегистрировано и в других исследованиях [22, 49]. К настоящему времени получены первые результаты превентивного лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у дево-

чек с низкой массой тела при рождении и ПА. Семилетнее наблюдение за такими пациентками (с 8 до 15 лет) показало, что раннее начало терапии метформином (в возрасте 8–12 лет) в сравнении с началом терапии в 13–14 лет более эффективно способствует предотвращению или приостановке развития гиперандрогении, олигоменореи и СПКЯ. Исследователи полагают, что временное окно позднего детства и раннего пубертата более критично для развития и, таким образом, более важно для предупреждения развития СПКЯ [32].

СТРУКТУРА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО АДРЕНАРХЕ

По данным эпидемиологических исследований, распространенность неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников (НК ВГКН) вследствие недостаточности 21-гидроксилазы (21-Г) среди детей с преждевременным пубархе составляет в среднем 3–6 %. Нарушения активности других ферментов стероидогенеза (3 β -гидроксистероиддегидрогеназы и 11 β -гидроксилазы) встречаются крайне редко [2]. При обследовании 158 девочек с клинической картиной ПА в Южной Америке у 16,8 % установлено преждевременное половое развитие центрального генеза, у 9,2 % — НК ВГКН, у 74 % — ПА [28].

Аналогичное российское исследование структуры синдрома гиперандрогении у пациенток в возрасте 4–8 лет показало, что среди 41 пациентки, обратившейся по поводу преждевременного пубархе, у 3 девочек (7,3 %) диагностирована НК ВГКН вследствие недостаточности 21-Г, 38 девочкам (92,7 %) был установлен диагноз ПА [1].

В Шотландии было обследовано 52 ребенка с клинической картиной ПА. У 1-й девочки была диагностирована НК ВГКН (1,9 %). Среди обследованных пациентов преобладали девочки (80 %). В этой группе пациенток не было выявлено низких росто-весовых показателей при рождении. Отмечалась тенденция к избытку массы тела и соответствующая ей гиперинсулинемия и низконормальный уровень ГСПС. Средний уровень (М) иммунореактивного инсулина (ИРИ) составил 9,0 мМе/л, М_{ДГЭА-С} — 2,1 мкмоль/л, М_{А₄} — 3,1 нмоль/л. Уровень ДГЭА-С превышал норму у 60 %, а А₄ — у 53 % детей с установленным диагнозом ПА. Исследователи обнаружили повышенный уровень антимюллера гормона (15,7 пмоль/л) у 27 девочек, свидетельствующий о созревании фолликулов (нормальное значение — 5 пмоль/л у девочек в возрасте 5–8 лет). По данным УЗИ развитие матки и яичников расценивалось как допубертатное [41]. По результатам отечественных

исследований у пациенток с установленным диагнозом ПА концентрация ИРИ в среднем была повышена и составила $15,04 \pm 8,81$ мкЕд/мл, средние концентрации ДГЭА-С соответствовали возрастной норме, А₄ — II стадии пубертата по Таннеру [1].

В ходе ретроспективного исследования большой группы детей (238 человек), наблюдаемых по поводу преждевременного пубархе в период между 1999–2006 гг. во Франции, установлено, что уровень 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) плазмы ниже 2 нг/мл со 100 % чувствительностью и 99 % специфичностью исключает НК ВГКН. Исследователи говорят о том, что следует учитывать этот показатель при отборе на АКТГ-тест (тест с препаратом адренокортикотропного гормона). В ходе данной работы у 10 пациентов (4 %) была зарегистрирована НК ВГКН (дефицит 21-Г) и 1 случай 11- β -гидроксилазной недостаточности по ДНК-анализу [16].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО АДРЕНАРХЕ

Дети с ПА могут иметь умеренное ускорение линейного роста и опережение костного возраста не более 2 SD. При преждевременном развитии аксиллярных и лобковых волос, особенно у девочек, необходимо исключить другие патологические причины, такие как истинное преждевременное половое созревание, вирилизующие опухоли, НК ВГКН. ПА отличается от преждевременного полового созревания незначительным ускорением костного возраста, отсутствием вирилизации, импульсного ритма секреции гонадотропинов, а также развития молочных желез у девочек. По существу, ПА — это диагноз исключения [18, 32].

Вероятность развития андрогенсекретирующей опухоли у детей связывают со следующими признаками: внезапное начало, преждевременное появление волос на лобке и в подмышечных впадинах, быстрый темп прогрессирования гирсутизма, появление угревой сыпи и признаков вирилизации, таких как увеличение клитора, снижение тембра голоса, ускорение роста и повышение мышечной массы, появление либидо [2, 30, 37]. При многих опухолях имеет место относительная недостаточность 11 β -гидроксилазы, и они секретируют большое количество дезоксикортикостерона. Такие опухоли нередко бывают злокачественными, а у больных развивается артериальная гипертензия [2]. Учитывая опасность для жизни андрогенсекретирующих опухолей и недостаточную эффективность в качестве скрининга у детей клинических показателей, необходимо оценивать уровни ДГЭА-С, общего тестостерона (Т) [50]. При опухолях коры надпо-

чечников в сыворотке обычно значительно повышено содержание ДГЭА-С и A_4 . Часто возрастает и уровень Т, что, как правило, обусловлено периферическим превращением A_4 в Т, однако наблюдались и тестостеронсекретирующие аденомы у детей. Если ДГЭА-С в норме, а уровень Т в 2 раза превышает норму — необходимо исключить андрогенпродуцирующую опухоль яичников [42]. На следующем этапе диагностики применяют визуализирующие методы исследования. Опухоли надпочечников и яичников обычно выявляют при ультрасонографии. Лечение — хирургическое. Перед операцией необходимо с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии проверить наличие метастазов в грудной клетке, а также в органах брюшной полости и таза [2].

Большинство исследователей придерживаются той точки зрения, что также необходимо исключить НК ВГКН у любого ребенка, который имеет необычно раннее или быстрое развитие пубархе, ассоциированное с ростовым скачком [46]. Другие авторы по результатам своих ретроспективных исследований считают нецелесообразным проводить рутинно всем девочкам с ПА стимулирующие пробы в качестве скрининга, а рекомендуют только у тех, кто относится к этническим группам риска по НК ВГКН [29]. Чтобы дифференцировать ПА от НК ВГКН вследствие недостаточности 21-Г выполняют пробу с АКТГ с определением промежуточных продуктов стероидогенеза (главным образом, 17-ОНП) в сыворотке крови [2, 16]. На фоне стимуляции целесообразно определять другие стероиды для исключения редких форм ВГКН. Максимальную информацию дает определение стероидного профиля с помощью tandemной масс-спектрометрии [11].

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕКЛАССИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ

Неклассический вариант ВГКН, так же как и классический, чаще вызывается дефицитом 21-Г, обусловленным мутацией в гене *CYP21A2*. По данным популяционного исследования в США, частота НК ВГКН составила 1 % (1 на 100 человек) среди разнородного населения Нью-Йорка [39]. Частота НК ВГКН вследствие недостаточности 21-Г в общей популяции очень высока — до 0,3 %. В некоторых этнических группах встречается еще чаще: 1,6 % в Югославии, 1,9 % в Испании, 3,7 % (1 : 27 человек) — у евреев Западной Европы (Ashkenazi). Сведения о частоте НК ВГКН у детей

с ПА в литературе носят крайне противоречивый характер, что, по-видимому, объясняется различным методическим подходом в оценке получаемых гормональных показателей и различными по этническому и количественному составу группами [5]. По данным российских исследований, частота НК ВГКН, подтвержденная наличием мутации в гене *CYP21A2*, в группе девочек с ПА и пубертатной гиперандрогенией составила 8,3 % [7].

У девочек с НК ВГКН при рождении признаки пренатальной вирилизации отсутствуют, наружные гениталии сформированы по женскому типу. Симптомы умеренной или слабой вирилизации могут появляться с препубертатного возраста: небольшое ускорение темпов роста и окостенения, нередко ПА [8]. Зарубежные исследователи к числу признаков НК ВГКН у детей относят: преждевременное пубархе [16, 23, 40], вульгарные угри [40], ускорение роста и костного возраста на 2 SD и более [20]. Ряд исследователей указывает на то, что, хотя для пациентов с НК ВГКН характерен высокий рост в детстве, в дальнейшем зоны роста закрываются раньше, влияя тем самым на конечный рост [38, 39]. Данные других исследований свидетельствуют о том, что НК ВГКН не оказывает влияния на конечный рост детей: несмотря на ускорение костного возраста у некоторых детей с НК ВГКН, средний рост взрослых вполне достигал нормальных диапазонов [27]. Имеются данные, что индивидуумы, несущие сочетание легких и тяжелых мутаций *CYP21A2* аллелей, могут иметь легкую клиторомегалию или частичный уrogenитальный синус [46].

В работе Е.В. Панфиловой продемонстрировано, что такие клинические симптомы, как преждевременное пубархе, гирсутизм, *acne vulgaris*, не являются специфичными для НК ВГКН и не имеют дифференциально-диагностического значения. Однако андрогенизация гениталий в виде гипертрофии клитора, особенно у девочек с ПА, — признак, настаораживающий в отношении данной болезни. У пациенток с НК ВГКН, подтвержденной наличием мутации в гене *CYP21A2*, значительно повышен базальный и стимулированный уровень 17-ОНП. Наиболее достоверным гормональным критерием НК ВГКН следует считать уровень 17-ОНП, превышающий 20 нмоль/л [7].

«Золотым стандартом» в диагностике НК ВГКН принят короткий тест с препаратом Синактен (1-24-АКТГ — соединение из первых 24 аминокислот, входящих в состав 39-аминокислотной цепи эндогенного АКТГ) в дозе 0,25 мг. Методика теста заключается в определении базального 17-ОНП утром (в интервале 8.00–9.00 ч)

с последующим в/в введением Синактена. Уровень 17-ОНП определяют через 30 и 60 мин после стимуляции [5, 13, 46]. Исследования, проведенные в Латинской Америке, основывались на диагностике НК ВГКН с учетом следующих критериев: повышение 17-ОНП > 5 нг/мл при исследовании базового уровня гормона и/или после стимуляции кортикотропином (cosyntropin для инъекций) 0,25 мг в/м в интервале 7.00–8.00 ч. Уровень 17-ОНП и кортизола оценивали на 0-й и 60-й минутах [47]. В России АКТГ-тест рекомендуют проводить при базальном уровне 17-ОНП от 2 до 5 нг/мл, для подростков — в раннюю фолликулиновую фазу. Препарат АКТГ пролонгированного действия (tetracosactide 1 мг/1 мл) вводят в/м в дозе 0,2 мг/м², но не более 0,25 мг [8]. В этом случае взятие крови для исследования стимулированных уровней осуществляют через 1 час и через 10–12 часов после введения Синактена. Преимущественно исследователи сходятся во мнении, что для диагностики НК ВГКН (дефицит 21-Г) необходимо констатировать повышение уровня 17-ОНП (либо базального, либо АКТГ-стимулированного) выше 10 нг/мл [16, 19, 26]. Данные литературы согласуются с отечественными рекомендациями по ведению пациентов с ВГКН в детском возрасте [11]. Протокол пробы с Синакеном (тетракозактид, синтетический аналог АКТГ): берут кровь для определения уровней 17-ОНП и кортизола, после чего внутривенно вводят 250 мкг тетракозактида в 5 мл физиологического раствора, продолжительность инфузии составляет 2 мин. Через 30 и 60 мин берут кровь для повторного определения уровней 17-ОНП и кортизола. При отсутствии препаратов АКТГ короткого действия возможно выполнение аналогичной пробы с препаратом АКТГ пролонгированного действия (Синактен-депо). После введения 1 мл Синактен-депо (соответствует 1 мг препарата) кровь для определения уровней 17-ОНП и кортизола берут через 10–12 и 24 часа. В норме уровень кортизола в условиях стимуляции превышает 500 нмоль/л, при этом уровень 17-ОНП не должен превышать 36 нмоль/л. При дефиците 21-Г уровень 17-ОНП превышает 45 нмоль/л, диапазон от 36 до 45 нмоль/л является «серой» зоной и требует дальнейшей подтверждающей диагностики.

Что касается патогномичности повышения уровня других гормонов, следует отметить, что в одном из недавних исследований, целью которого было проанализировать гормональные маркеры НК ВГКН среди детей с преждевременным пубархе, установлено, что уровни А₄ выше 0,95 нг/мл и Т выше 0,15 нг/мл были ассоциированы с НК ВГКН, однако их прогностическая ценность ниже, чем у 17-ОНП [16].

При сомнительных результатах АКТГ-теста проводят генетическую диагностику. На первом этапе осуществляют поиск частых мутаций в гене *CYP21* (V281L, P30L, P450S). Обнаружение двух мутаций позволяет поставить диагноз. При выявлении одной мутации проводят полное секвенирование гена *CYP21* [11, 46].

ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО АДРЕНАРХЕ

При комплексном обследовании пациенток с клиникой ПА недавно было установлено, что при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе у матерей девочек с ПА уровни ДГЭА-С и А₄ достоверно ($p < 0,001$) выше по сравнению с детьми с ПА и неотягощенным антенатальным периодом. Эмоциональная лабильность и повышенная утомляемость достоверно коррелируют с повышением ДГЭА, А₄ ($p < 0,01$), кортизола ($p < 0,05$), что позволяет считать ПА состоянием, имеющим клиническое значение и способным отразиться на качестве жизни [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашева О.В. Клинико-лабораторные варианты синдрома гиперандрогении у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2012. [Barasheva OV. Kliniko-laboratornye varianty sindroma giperandrogenii u detey i podrostkov. [dissertation] Saint Petersburg; 2012. (In Russ.)]
2. Эндокринная система // Берман Р.Э., Клигман Р.М., Дженсон Х.Б. Педиатрия по Нельсону. – М., 2009. – С. 759–847. [Endocrine system. In: Berman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. Moscow; 2009. P. 759–847. (In Russ.)]
3. Гончаров Н.П., Кацья Г.В., Нижник А.Н. Формула жизни. Дегидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение. – М.: Адамант, 2004. [Goncharov NP, Katsiya GV, Nizhnik AN. Formula zhizni. Degidroepeandrosteron: svoystva, metabolism, biologicheskoe znachenie. Moscow: Adamant; 2004. (In Russ.)]
4. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. Руководство. – СПб., 1998. [Gurkin YA. Ginekologiya podrostkov. Rukovodstvo. Saint Petersburg; 1998. (In Russ.)]
5. Дедов И.И., Марова Е.И., Вакс В.В. Надпочечниковая недостаточность (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение): методическое пособие для врачей. – М., 2000. [Dedov II, Marova EI, Vaks VV. Nadpochechnikovaya nedostatochnost' (etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie): metodicheskoe posobie dlya vrachey. Moscow; 2000. (In Russ.)]
6. Дедов И.И., Семечева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. – М.: Колор Ит

- Студио, 2002. [Dedov II, Semecheva TV, Peterkova VA. *Polovoe razvitie detey: norma i patologiya*. Moscow: Kolor It Studio; 2002. (In Russ.)]
7. Панфилова Е.В., Карева М.А., Колесникова Г.С., и др. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников у девочек-подростков // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 52. – № 5. – С. 26–31. [Panfilova EV, Kareva MA, Kolesnikova GS, et al. The nonclassical form of congenital adrenal cortical dysfunction in adolescent girls. *Problems of endocrinology*. 2006;52(5):26-31. (In Russ.)]
 8. Плотникова Е.В., Скородок Ю.Л., Нагорная И.И. Врожденная гиперплазия коры надпочечников (адреногенитальный синдром): Методическое пособие. – СПб.: Изд-во СПбГПМА, 2010. [Plotnikova EV, Skorodok YL, Nagornaya II. *Vrozhdennaya giperplaziya kory nadpochechnikov (adreno-genital'nyy sindrom)*. Metodicheskoe posobie. Saint Petersburg: SpbGPMA; 2010. (In Russ.)]
 9. Соболева Е.Л., Потин В.В., Тарасова М.А. Гирсутизм: Пособие для врачей. – СПб.: Н-Л, 2007. [Soboleva EL, Potin VV, Tarasova MA. *Girsutizm*. Posobie dlya vrachey. Saint Petersburg: N-L; 2007. (In Russ.)]
 10. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. – СПб., 2004. [Stroev YI, Churilov LP. *Endokrinologiya podrostkov*. Saint Petersburg; 2004. (In Russ.)]
 11. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М.: Практика, 2014. [II Dedov, VA Peterkova, editors. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detey s endokrinnyimi zabolovaniyami*. Moscow: Praktika; 2014. (In Russ.)]
 12. Чагай Н.Б., Геворкян М.А. Функция коры надпочечников при синдроме поликистозных яичников // Проблемы репродукции. – 2007. – Т. 13. – № 4. – С. 35–39. [Chagay NB, Gevorkyan MA. *Funktsiya kory nadpochechnikov pri sindrome polikistoznykh yaichnikov*. *Modern reproductive technologies*. 2007;13(4):35-39. (In Russ.)]
 13. Чагай Н.Б., Фадеев В.В. Сложности дифференциальной диагностики и терапии неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников у пациенток репродуктивного возраста // Проблемы репродукции. – 2009. – Т. 15. – № 3. – С. 93–98. [Chagay NB, Fadeev VV. *Slozhnosti differentsial'noy diagnostiki i terapii neklassicheskoy formy vrozhdennoy disfunktsii kory nadpochechnikov u patsientok reproductivnogo vozrasta*. *Modern reproductive technologies*. 2009;15(3):93-98. (In Russ.)]
 14. Брук Ч.Г.Д., Браун Р.С. Руководство по детской эндокринологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Brook CGD, Brown RS. *Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)]
 15. Шилин Д.Е. Коррекция метаболических и эндокринных нарушений при лечении гиперандрогении у девочек и девушек // Фарматека. – 2003. – № 16. – С. 51–58. [Shilin DE. *Korreksiya metabolicheskikh i endokrinnykh narusheniy pri lechenii giperandrogenii u devochek i devushek*. *Farmateka*. 2003;(16):51-58. (In Russ.)]
 16. Armengaud JB, Charkaluk ML, Trivin C, et al. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2835-2840. doi: 10.1210/jc.2009-0314.
 17. Auchus RJ, Rainey WE. Adrenarche – physiology, biochemistry and human disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(3):288-296. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01858.x.
 18. Auchus RJ. The classic and nonclassic congenital adrenal hyperplasias. *Endocr Pract*. 2015;21(4):383-9. doi: 10.4158/EP14474.RA. Epub 2014 Dec 22. Review.
 19. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(4):810-815. doi: 10.1210/jcem.78.4.8157702.
 20. Balducci R, Boscherini B, Mangiantini A, et al. Isolated precocious pubarche: an approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(2):582-589. doi: 10.1210/jcem.79.2.8045980.
 21. Biason-Lauber A, Zachmann M, Schoenle EJ. Effect of leptin on CYP17 enzymatic activities in human adrenal cells: new insight in the onset of adrenarche. *Endocrinology*. 2000;141(4):1446-1454. doi: 10.1210/endo.141.4.7402.
 22. Cebeci AN, Tas A. Higher body fat and lower fat-free mass in girls with premature adrenarche. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(1):45-48. doi: 10.4274/jcrpe.1525.
 23. Dacou-Voutetakis C, Dracopoulou M. High incidence of molecular defects of the CYP21 gene in patients with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(5):1570-1574. doi: 10.1210/jcem.84.5.5683.
 24. DiVall SA, Radovick S. Endocrinology of female puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16(1):1-4. doi: 10.1097/MED.0b013e3283207937.
 25. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med*. 2001;52:401-419. doi: 10.1146/annurev.med.52.1.401.
 26. Escobar-Morreale HF, Sanchon R, San Millan JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):527-533. doi: 10.1210/jc.2007-2053.
 27. Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC, et al. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by

- 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J Pediatr*. 2001;138(1):26-32. doi: 10.1067/mpd.2001.110527.
28. Eyzaguirre FC, Bancalari R, Youlton R, et al. [Precocious pubarche: experience in 173 cases]. *Rev Med Chil*. 2009;137(1):31-8. doi: /S0034-98872009000100005.
 29. Ghanny BA, Malhotra S, Kumta S, et al. Should children with isolated premature adrenarche be routinely evaluated for non-classical congenital adrenal hyperplasia? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(3):351-6. doi: 10.1515/jpem-2015-0252.
 30. Ibanez L, Diaz R, Lopez-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009;10(1):63-76. doi: 10.1007/s11154-008-9096-y.
 31. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche – normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev*. 2000;21(6):671-696. doi: 10.1210/edrv.21.6.0416.
 32. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, et al. Early metformin therapy (age 8-12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess, and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):E1262-1267. doi: 10.1210/jc.2011-0555.
 33. Kaplowitz P, Bloch C, Section on Endocrinology AAoP. Evaluation and Referral of Children with Signs of Early Puberty. *Pediatrics*. 2016;137(1). doi: 10.1542/peds.2015-3732.
 34. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the Age Limit for Defining When Puberty Is Precocious in Girls in the United States: Implications for Evaluation and Treatment. *Pediatrics*. 1999;104(4):936-941. doi: 10.1542/peds.104.4.936.
 35. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics*. 2008;121 Suppl 3: S208-217. doi: 10.1542/peds.2007-1813F.
 36. Miller WL. Androgen synthesis in adrenarche. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009;10(1):3-17. doi: 10.1007/s11154-008-9102-4.
 37. Mofid A, Seyyed Alinaghi SA, Zandieh S, Yazdani T. Hirsutism. *Int J Clin Pract*. 2008;62(3):433-443. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01621.x.
 38. New MI, Gertner JM, Speiser PW, Del Balzo P. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest*. 1989;12(8 Suppl 3):91-95.
 39. New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4205-4214. doi: 10.1210/jc.2006-1645.
 40. Ostlere LS, Rumsby G, Holownia P, et al. Carrier status for steroid 21-hydroxylase deficiency is only one factor in the variable phenotype of acne. *Clin Endocrinol*. 1998;48(2):209-215. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.3811205.x.
 41. Paterson WF, Ahmed SF, Bath L, et al. Exaggerated adrenarche in a cohort of Scottish children: clinical features and biochemistry. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(4): 496-501. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03739.x.
 42. Pugeat M, Dechaud H, Raverot V, et al. Recommendations for investigation of hyperandrogenism. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010;71(1):2-7. doi: 10.1016/j.ando.2009.12.007.
 43. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):787-796. doi: 10.1210/jc.2006-2012.
 44. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2578-2588. doi: 10.1056/NEJMcp033496.
 45. Saenger P, Dimartino-Nardi J. Premature adrenarche. *J Endocrinol Invest*. 2001;24(9):724-733. doi: 10.1007/BF03343917.
 46. Speiser PW. Nonclassic adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009;10(1):77-82. doi: 10.1007/s11154-008-9097-x.
 47. Spritzer PM. [Etiological diagnosis of hirsutism and implications for the treatment]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(1):41-47. doi: 10.1590/S0100-72032009000100008.
 48. Utraiainen P, Jaaskelainen J, Romppanen J, Voutilainen R. Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4282-4285. doi: 10.1210/jc.2006-2412.
 49. von Oettingen J, Sola Pou J, Levitsky LL, Misra M. Clinical presentation of children with premature adrenarche. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012;51(12):1140-1149. doi: 10.1177/0009922812456238.
 50. Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: A populational study. *Gynecol Endocrinol*. 2009;13(6):394-400. doi: 10.3109/09513599909167586.

◆ Информация об авторах

Ольга Васильевна Лагно – канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: olga1526@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Olga V. Lagno – MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics Childhood Diseases with a Course of General Care. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: olga1526@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Елена Валерьевна Плотникова – канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: miss.plotnico@yandex.ru.

Николай Павлович Шабалов – д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра и клиника детских болезней. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург. E-mail: npshabalov@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Elena V. Plotnikova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Endocrinology and Abilitology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: miss.plotnico@yandex.ru.

Nikolai P. Shabalov – PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Childhood Illness. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: npshabalov@yandex.ru.