

# Преждевременное адренархе: этиология и клиническое значение



**Н.В. Волкова<sup>1</sup>, А.В. Солнцева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Вторая городская детская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Адренархе — это процесс созревания сетчатой зоны коры надпочечников, который сопровождается усилением продукции андрогенов. Преждевременное адренархе характеризуется появлением лобкового и подмышечного оволосения, сальности кожи и волос, «взрослого» запаха пота на фоне повышения уровня надпочечниковых андрогенов у девочек младше 8 лет и мальчиков младше 9 лет. В статье представлены современные данные по этиологии, патогенезу, клиническому значению преждевременного адренархе. Высокий риск развития инсулинорезистентности, синдрома поликистозных яичников и гиперандрогении обуславливает необходимость дальнейшего изучения этиологии преждевременного адренархе для выделения групп риска по формированию метаболических нарушений.

**Ключевые слова:** преждевременное адренархе, пубархе, дети, андрогены, инсулинорезистентность, синдром поликистозных яичников.

Адренархе — это процесс созревания сетчатой (ретикулярной) зоны коры надпочечников, который сопровождается усилением продукции андрогенов. В норме этот период начинается между 5 и 8 годами и на несколько лет предшествует пубархе — появлению подмышечного и лобкового оволосения [24]. Адренархе характерно только для человека и некоторых высших приматов (шимпанзе, горилл), имеющих длительный препубертатный период [2].

Главный продукт сетчатой зоны коры надпочечников дегидроэпиандростерон (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 [3].

## Эмбриогенез коры надпочечников

Надпочечники начинают синтезировать ДГЭА и его сульфат (ДГЭАС) в период внутриутробного развития. Кора надпочечников закладывается на

5-й неделе гестации. К 50–52-му дню в ней формируются две зоны: внутренняя фетальная и наружная дефинитивная [8]. 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 [9]. 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, а транзитивная — пучковой. К моменту рождения масса каждого надпочечника достигает 3–5 г (0,2 % массы тела, что в 10–20 раз больше, чем у взрослого человека) [14]. 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 [22]. Несмотря на то, что ретикулярная и фетальная зоны сходны гистоло-

Стаття надійшла до редакції 15 серпня 2017 р.

Волкова Наталія Василівна, лікар-педіатр, міське дитяче амбулаторне ендокринологічне відділення  
220020, Республіка Білорусь, м. Мінськ, вул. Нарочанська, 17  
Тел. + (37529) 148-17-58. E-mail: Volkova\_nv@tut.by

гически и биохимически, в настоящее время не доказано, что сетчатая зона развивается из остатков фетальной [3].

### Определение понятий

Термин «адренархе» предложили F. Albrigh и N. Talbot в 1943 г., выявив усиление продукции 17-кетостероидов у здоровых детей до начала пубертата [37]. Ученые группы Lawson Wilkins впервые назвали появление лобкового и подмышечного оволосения у детей младше 8 лет «преждевременным пубархе» (ПП) [33].

Важно подчеркнуть, что термины «преждевременное адренархе» (ПА) и «преждевременное пубархе» не эквивалентны. Но эти понятия часто отождествляют в научной литературе. Согласно современным представлениям, критериями ПА являются повышение уровня надпочечниковых андрогенов при одновременном наличии клинических проявлений их действия: пубархе, сальности кожи и волос, «взрослого» запаха пота у девочек младше 8 лет и мальчиков младше 9 лет [13]. По проведенным исследованиям, частота встречаемости ПА среди девочек составляет 0,6 % в Литве и 0,8 % в США [32, 49]. У девочек ПА встречается в 10 раз чаще, чем у мальчиков [32, 49].

### Регуляция адренархе

Адренархе — это процесс, независимый от активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Клиническими признаками начала полового созревания (гонадархе) являются увеличение объема яичек от 4 см<sup>3</sup> у мальчиков и рост молочных желез у девочек. При преждевременном половом развитии может не отмечаться ускорения адренархе: уровень надпочечниковых андрогенов часто ниже референсных значений для соответствующей стадии полового созревания и незначительно превышает возрастные нормы. Напротив, изолированный гипогонадотропный гипогонадизм не всегда сопровождается задержкой адренархе [13].

#### *Роль адренокортикотропного гормона*

В настоящее время механизмы регуляции адренархе недостаточно изучены. Доказано обязательное участие в нем адренокортикотропного гормона (АКТГ). У пациентов с семейной формой глюкокортикоидной недостаточности, связанной с дефектом рецептора АКТГ, адренархе не наступает [46]. Но в ряде исследований показано, что уровень АКТГ и кортизола при адренархе не изменяется [28]. Это объясняется отрицательной обратной связью между уровнем кортизола и АКТГ, благодаря которой концентрации этих гормонов поддерживаются в узких диапазонах. АКТГ активирует синтез кортизола и ДГЭА, но продукция последнего не имеет обратной связи с гипоталамо-гипофизарной системой [29]. Соотношение выра-

ботки кортизола и предшественников андрогенов сильно варьирует в норме и при патологии. Например, при острых и тяжелых хронических заболеваниях доминирует образование кортизола. При этом продукция ДГЭАС снижается. В работе A. Veishuizen предлагается использовать показатель уровня ДГЭАС как прогностический маркер резервной возможности надпочечников на фоне критических состояний [4].

АКТГ в пучковой и сетчатой зонах коры надпочечников стимулирует синтез стероидных гормонов, связываясь с меланокортин-2-рецептором (MC2R), известным как рецептор АКТГ [34]. Глюкокортикоиды подавляют продукцию АКТГ и кортикотропин-релизинг 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 [13].

M. Slawik с соавторами (2004) описал полиморфизм в сайте инициации транскрипции гена MC2R в позиции 2, при котором происходит замена тимина (в СТС — последовательности) на цитозин (ССС) (MC2R — 2С > Т) [15, 34]. Это приводит к снижению активности промотора и недостаточной экспрессии гена рецептора. Уменьшение ответа на стимуляцию АКТГ ведет к компенсаторному повышению синтеза гормона гипофизом [34]. При полиморфизме MC2R — 2С > Т характерен сдвиг стероидогенеза в надпочечниках в сторону преимущественного образования андрогенов [15]. В финском исследовании (2008) принимали участие 74 ребенка с ПА [15]. Выявлено, что полиморфизм MC2R — 2С > Т (Т/С и С/С) встречался чаще среди детей с ПА (28 %) по сравнению с контрольной группой (10 %) (p = 0,004). У пациентов с ПА и генотипами Т/С и С/С отмечен более высокий уровень АКТГ (p = 0,003), ДГЭА (p = 0,03) и андростендиона (p = 0,02) по сравнению с детьми с ПА и генотипом Т/Т. В качестве показателя сдвига стероидогенеза в сторону выработки андрогенов в работе рассчитывали соотношение концентрации кортизола/андростендиона. В сборной группе детей с ПА и контроля, имеющих полиморфизм MC2R — 2С > Т, установлены статистически значимо более низкие показатели отношения кортизол/андростендион на базальном уровне (p = 0,008) и после стимуляции АКТГ (p = 0,005) по сравнению с детьми без полиморфизма.

Одной из причин повышения уровня АКТГ является увеличенный клиренс кортизола. Фермент 11β-гидроксистероиддегидрогеназа (11β-ГСД) катализирует реакцию конверсии кортизола и его неактивного метаболита кортизона друг в друга. Фермент преобразует кортизол в кортизон за счет дегидрогеназной активности и кортизона в кортизол — посредством оксидоредуктазной. Оксидоредуктазная активность 11β-ГСД зависит от со-

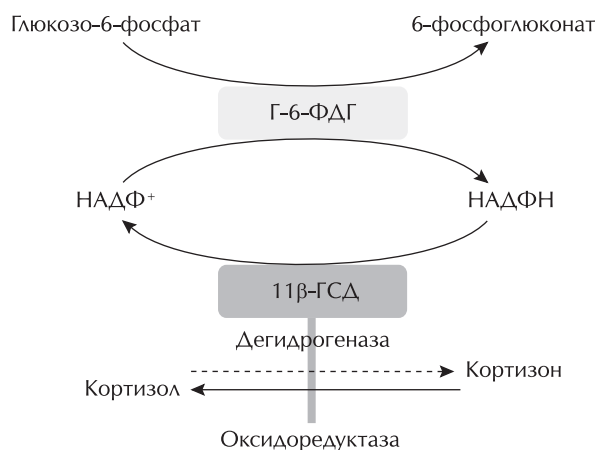


Рис. 1. Схема конверсии кортизона и кортизола друг в друга [13]

отношения НАДФН/НАДФ+ (рис. 1). Источником НАДФН служит фермент гексозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ) [47].

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 [22]. Клинически дефицит Г-6-ФДГ проявляется ПА и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) в последующем. При гормональном исследовании отмечается высокий уровень 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 [22].

#### Роль цитохрома P450c17

Уровень ДГЭА возрастает за счет увеличения скорости его образования, с одной стороны, и снижения метаболизма — с другой [22]. Этот стероид синтезируется при участии ферментов 17-гидроксилазы и

17,20-лиазы (рис. 2), которые кодируются геном CYP17A1 и образуют единый комплекс цитохром P450c17. 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<sub>19</sub>-стероидов (ДГЭА, андростендион, тестостерон) [22].

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 адrenaрхе [22]. Фосфорилирование аминокислоты серина в составе цитохрома P450c17 активирует 17,20-лиазу [48]. Предполагается, что медиатором фосфорилирования выступает р38α (цАМФ-зависимая МАР-киназа (mitogen-activated protein kinase kinase — митоген-активируемая протеинкиназа)) [38].

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

#### Роль 3β-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа

Повышение концентрации ДГЭА происходит и за счет снижения его метаболизма. Одним из ферментов, метаболизирующих ДГЭА, является 3β-гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа (3β-ГСД2) [41]. 3β-ГСД2 — ключевой фермент синтеза минералокортикоидов, глюкокортикоидов и андрогенов. Субстратами фермента являются прегненолон, 17-гидроксипрегностерон и ДГЭА. При снижении его активности 17-гидроксипрегностерон преобразуется в ДГЭА, а последний в периферических тканях конвертируется в активные андрогены (см. рис. 2) [41]. В исследовании L.S. Торго и соавт. *in vitro* (2011) выявлена способность кортизола при концентрации более 50 мкмоль/л ингибировать 3β-ГСД2 и активировать синтез ДГЭА [39]. Результаты исследования (2014) показали, что инги-

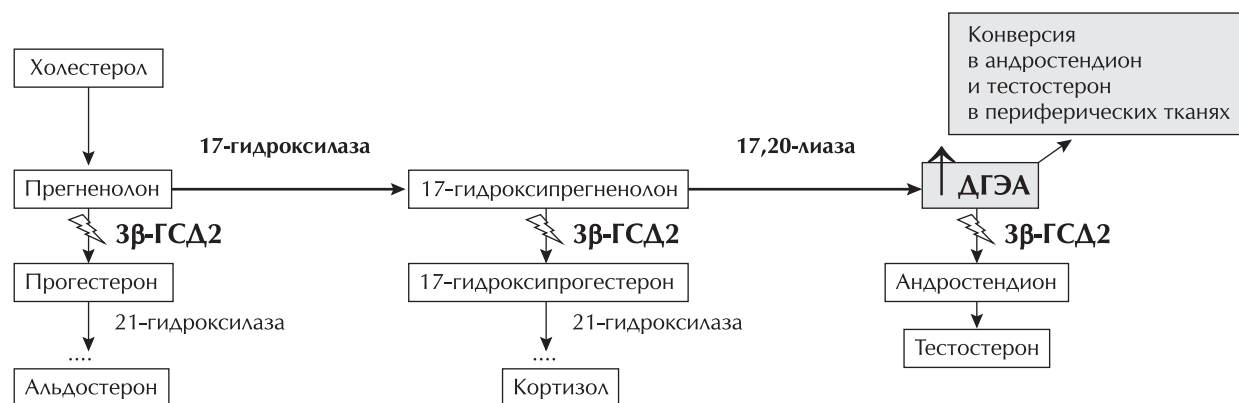


Рис. 2. Схема стероидогенеза в надпочечниках. Выделен путь синтеза ДГЭА, преобладающий при снижении активности 3β-ГСД2 [13]

бирующее влияние кортизола на 3 $\beta$ -ГСД2 возможно только в концентрациях, намного превышающих его физиологические уровни в надпочечниках [39]. В этой работе установлено подавление активности 3 $\beta$ -ГСД2 в присутствии физиологических концентраций андростендиона. В настоящее время возрастание уровня этого стероида считают одним из пусковых моментов адrenaрхе [39].

#### Роль сульфотрансферазы SULT2A1

Еще одним путем метаболизма ДГЭА является его сульфатирование. Реакция катализируется ферментом сульфотрансферазой SULT2A1 [13]. Ранее предполагалось, что сульфотирование ДГЭА является обратимой реакцией, и ДГЭАС — это его своеобразное циркулирующее хранилище [13]. В исследованиях, в которых испытуемым назначали ДГЭАС, не отмечено повышения концентрации ДГЭА или других андрогенов. Это позволяет сделать вывод, что сульфатирование — способ необратимой инактивации ДГЭА [7]. Мутации генов, кодирующих SULT2A1, могут быть причиной ПА и гиперандрогении. При гормональном обследовании этих пациентов характерны низкий уровень ДГЭАС, умеренное повышение показателей андростендиона и тестостерона, концентрация ДГЭА соответствует верхней границе нормы [13].

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 [5, 13].

Согласно результатам проведенных исследований, низкий уровень ДГЭАС выявляют у 5–10% детей с ПП [36]. Это предполагает значимый вклад нарушения сульфатирования ДГЭА в патогенез ПП.

В работах, посвященных изучению роли полиморфизмов генов SULT2A1, P450-оксидоредуктазы, 11 $\beta$ -HSD, рецептора инсулиноподобного фактора-1 (ИФР1) в развитии адrenaрхе, не установлено статистически значимых различий в частоте их встречаемости у детей с ПА и в группах контроля [31, 42].

#### Роль андрогенового рецептора

Не у всех детей с ПП отмечены повышенные для пола и возраста уровни андрогенов и их предшественников [16]. Одним из факторов, опосредующих действие андрогенов на волосные фолликулы, является андрогеновый рецептор (АР) [6]. Лигандами к нему могут выступать только тестостерон и дигидротестостерон, причем последний обладает большим сродством к рецептору. АР расположен в цитоплазме в комплексе с белком теплового шока. При активации рецептор подвер-

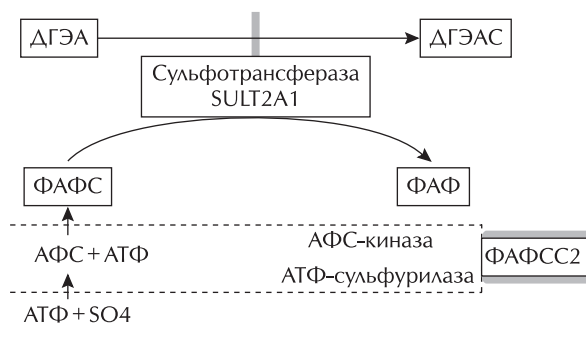


Рис. 3. Схема реакции сульфатирования ДГЭА

гается 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 [6].

Ген АР расположен на длинном плече X-хромосомы (q11-q12). В структуре рецептора выделяют три главных функциональных домена: СООН-концевой лиганд-связывающий, центральный ДНК-связывающий и N-концевой. Последний выполняет модулирующую функцию и кодируется в первом экзоне [6]. С 58-го кодона в этом экзоне расположена микросателлитная последовательность (СAG)<sub>n</sub>, обозначаемая также как STR (short tandem repeats — короткие тандемные повторы). В ней кодируется полиглутаминовая цепь N-концевого домена. Количество повторов триплета СAG варьирует от 10 до 35. Доказано, что число повторов имеет обратную корреляцию с активностью транскрипции гена АР, то есть более длинная последовательность СAG связана с меньшей чувствительностью к андрогенам [26]. В финском исследовании (2008) принимало участие 73 ребенка с ПА [17]. Установлено статистически

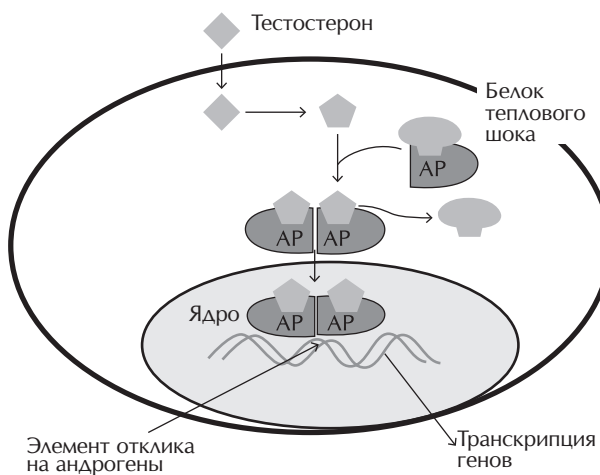


Рис. 4. Схема активации андрогенового рецептора [6]

Таблица 1

**Дифференциальная диагностика состояний, сопровождающихся ранним повышением уровня андрогенов [13]**

Группы состояний	Критерии	Причины
I ПА	<ul style="list-style-type: none"> <li>– лабораторно подтвержденное повышение для пола и возраста уровня андрогенов;</li> <li>– клинические проявления андрогенизации: пубархе, сальность волос и кожи, «взрослый» запах пота у девочек младше 8 лет и мальчиков младше 9 лет;</li> <li>– отсутствие других признаков ППР (увеличение яичек и молочных желез)</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Идиопатическое ПА</li> <li>2. АКТГ-зависимая стимуляция продукции андрогенов в надпочечниках:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ВДКН (недостаточность 21-гидроксилазы; 11<math>\beta</math>-ГСД 3<math>\beta</math>-ГСД2);</li> <li>2) болезнь Кушинга;</li> <li>3) резистентность к глюкокортикоидам;</li> <li>4) повышенная инактивация кортизола (вследствие дефекта Г-6-ФДГ);</li> <li>5) недостаточность сульфатирования ДГЭА (дефект SULT2A1, ФАФСС2);</li> </ol> </li> <li>3. Вирилизирующие опухоли гонад и надпочечников</li> <li>4. Прием половых стероидов</li> </ol>
II Истинное ППР	<ul style="list-style-type: none"> <li>– появление признаков полового развития (рост яичек, молочных желез, менархе) у девочек младше 8 лет и мальчиков до 9 лет;</li> <li>– пубертатный уровень повышения концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) при пробе с аналогом гонадолиберина</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Идиопатическое ППР</li> <li>2. Церебральное ППР:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• опухоли (астроцитомы, глиомы);</li> <li>• гамартумы гипоталамуса;</li> <li>• постинфекционное;</li> <li>• посттравматическое;</li> </ul> </li> <li>3. ППР вследствие активирующих мутаций гена кисспептина 1 и его рецептора</li> </ol>
III Ложное ППР	<ul style="list-style-type: none"> <li>– появление признаков полового развития у девочек младше 8 лет и мальчиков до 9 лет;</li> <li>– допубертатный уровень повышения концентрации ЛГ при стимуляционной пробе с аналогом гонадолиберина</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Гонадотропинсекретирующие опухоли</li> <li>2. Автономная гонадная дисфункция:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• синдром Мак-Кьюна-Олбрайта;</li> <li>• семейный тестостерокикоз;</li> </ul> </li> <li>3. Вирилизирующие опухоли гонад и надпочечников</li> <li>4. Прием половых стероидов</li> </ol>

значимое различие количества повторов CAG у детей исследуемой группы и группы контроля ( $p = 0,025$ ). Не выявлено связи между длиной микросателлитной последовательности (CAG)<sub>n</sub> и уровнями ДГЭАС и активных андрогенов. Отмечена положительная корреляция количества повторов CAG и индекса массы тела (ИМТ) у пациентов с ПА. Установлено, что дети с ПА и нормальным ИМТ имели меньшую длину последовательности CAG (более высокую чувствительность к андрогенам) по сравнению с пациентами, имеющими высокий ИМТ ( $p = 0,004$ ). Результаты исследования указали на важную роль полиморфизма микросателлитной последовательности (CAG)<sub>n</sub> гена AR в патогенезе ПП, особенно у детей с нормальной массой тела [17].

### Физиологическая роль адренархе

Значение адренархе в онтогенезе человека полностью не уточнено. Предполагают роль анаболического эффекта надпочечниковых андрогенов в допубертатном и пубертатном ростовом скачке, увеличении минеральной плотности костной ткани, эритропоэзе [35, 44]. Обсуждают значение повышения уровня ДГЭАС у детей допубертатного возраста для развития префронтальной коры головного мозга. ДГЭАС оказывает нейропротективное и нейротрофическое действие посредством следующих механизмов:

1. предотвращение апоптоза нейронов путем модуляции действия фактора роста нервов;
2. усиление антиоксидантного потенциала митохондрий;
3. снижение нейротоксичности, вызванной перевозбуждением рецепторов НМДА (N-метил-D-аспарт);
4. модуляция активации рецептора  $\gamma$ -аминомасляной кислоты типа А (ГАМК) — основного тормозного медиатора центральной нервной системы [23].

### Дифференциальная диагностика ПА

Идиопатическое (конституциональное) адренархе является диагнозом исключения. ПА может быть одним из первых клинических признаков вирильной и неклассической форм врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) (до 40 % всех случаев ПА). Также необходимо проведение дифференциальной диагностики ПА с истинным и ложным преждевременным половым развитием (ППР), вирилизирующими опухолями гонад и надпочечников [13]. Перечень заболеваний, требующих исключения при постановке диагноза ПА, приведен в табл. 1.

Объем клинического обследования широко варьирует в зависимости от предполагаемого диагноза [25]. Рекомендуется проведение гормонального анализа с определением базальных уровней

Таблица 2  
**Модифицированные критерии МС АТР III и ВОЗ [43]**

Определение МС	Критерии
Согласно АТР III: наличие любых трех критериев из перечисленных	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ИМТ &gt; 75 перцентиля для пола и возраста</li> <li>2. Уровень триглицеридов в плазме &gt; 1,1 ммоль/л</li> <li>3. Уровень липопротеинов высокой плотности &lt; 1,3 ммоль/л</li> <li>4. Показатели систолического или диастолического давления &gt; 90-го перцентиля для пола, возраста и роста</li> <li>5. Концентрация глюкозы в плазме натощак &gt; 6,1 ммоль/л</li> </ol>
Согласно ВОЗ: повышенный уровень инсулина натощак + два любых критерия	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ИМТ &gt; 75 перцентиля для пола и возраста</li> <li>2. Уровень триглицеридов в плазме &gt; 0,97 ммоль/л</li> <li>3. Уровень липопротеинов высокой плотности &lt; 1,1 ммоль/л</li> <li>4. Показатели систолического или диастолического давления &gt; 90-го перцентиля для пола, возраста и роста</li> <li>5. Уровень инсулина натощак &gt; 7,8 мЕд/л</li> </ol>

андрогенов (ДГЭА, андростендиона, тестостерона), гонадотропинов (ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)), 17-гидроксипрогестерона; у мальчиков дополнительно —  $\beta$ -хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ -ХГЧ) для исключения ХГЧ-секретирующих опухолей [25]. При подозрении на истинное ППР, выраженных признаках вирилизации, ускорении скорости роста необходимо определение костного возраста. Значительное повышение уровней ДГЭА и активных андрогенов является показанием для проведения ультразвукового исследования органов брюшной полости, надпочечников и гонад в качестве скрининга новообразований. По показаниям проводят компьютерную или магнитно-резонансную томографию области надпочечников. При наличии признаков полового развития показаны стимуляционные пробы с аналогом гонадолиберина. Решение о необходимости проведения проб с аналогом АКТГ для исключения ВДКН принимают индивидуально. Показаниями к пробе являются опережение костного возраста более чем на 1–2 года, повышение базальных уровней андрогенов и их предшественников, выраженная вирилизация на фоне отсутствия других признаков полового развития [25].

### Клиническое значение ПА

#### *ПА как фактор риска метаболических нарушений*

Первые сообщения о связи ПА и метаболического синдрома (МС) появились в 1995 г. [27]. Установлено, что у детей с ПА ИМТ выше, чем у ровесников [45]. L. Ibanez и соавт. (2003) отмечали более высокое процентное содержание жировой ткани в организме, большие показатели окружности талии и отношения окружности талии и бедер у девочек с ПА по сравнению со сверстницами, имеющими сопоставимый ИМТ [12].

Преобладание висцерального типа отложения жира увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Появляется все больше данных о жировой ткани как об иммуноэндокринном органе, секретирующем адипокины и

цитокины — участники атерогенеза [20]. Результаты исследований демонстрируют провоспалительный характер профиля цитокинов у девочек с ПА (высокий уровень фактора некроза опухолей- $\alpha$ , интерлейкина-8, С-реактивного белка, ингибитора активатора плазминогена-1) по сравнению с детьми без ПА, сопоставимыми по ИМТ [18].

В исследовании, проведенном в Финляндии (2007), изучали частоту МС у детей с ПА [43]. Для диагностики МС использовали модифицированные рабочие критерии комитета экспертов Национальной образовательной программы США по холестерину, посвященной выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина крови у взрослых (Adult Treatment Panel III, АТР III), и адаптированные критерии МС, разработанные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) (табл. 2).

Выявлено статистически значимо более высокую частоту МС у детей с ПА по сравнению с группой контроля по критериям АТР III (24 и 10 %;  $p = 0,017$ ) и ВОЗ (16 и 5 % соответственно;  $p = 0,021$ ). Среди метаболических нарушений преобладали повышенный ИМТ и гиперинсулинемия [43].

Обсуждается значение дефицита витамина Д в патогенезе ПА и инсулинорезистентности. В работе O. Akin и соавт. (2016) отмечены более низкие уровни 25(ОН)D (25-гидроксикальциферола) у детей с ПА по сравнению с группой контроля ( $p = 0,014$ ) [1]. Установлено, что пациенты с ПА и дефицитом витамина Д (уровень 25(ОН)D < 20 нг/мл) имели более высокий индекс инсулинорезистентности по сравнению с детьми с ПА и нормальным содержанием 25(ОН)D в крови ( $p = 0,044$ ).

В ряде работ установлено, что инсулинорезистентность и дислипидемия коррелируют с АКТГ-стимулированным уровнем андрогенов [13].

#### *ПА и синдром поликистозных яичников*

В начале 1990-х годов L. Ibanez и соавт. опубликовали результаты серии исследований, согласно которым у 45 % (16 из 35) испанских девочек с ПА в анамнезе развился СПКЯ, гирсутизм, нарушение

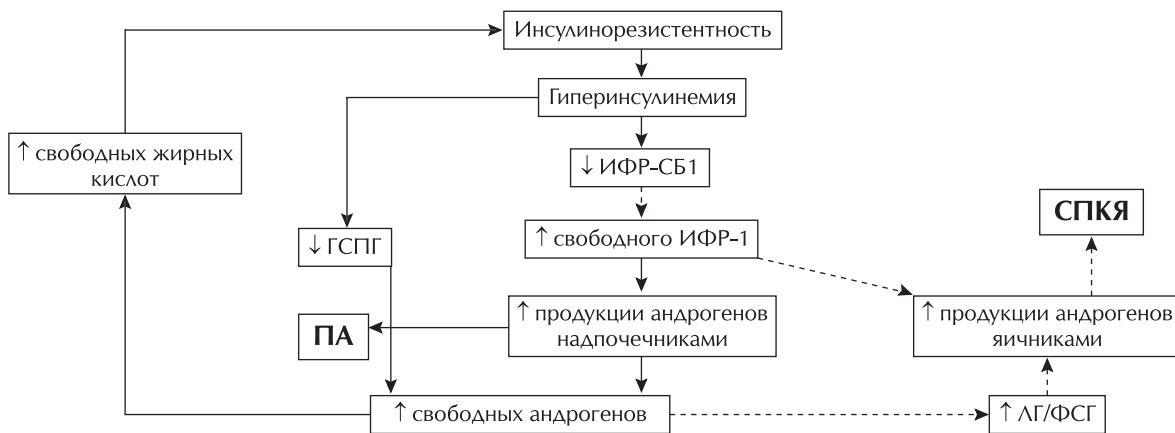


Рис. 5. Схема взаимосвязи инсулинорезистентности и гиперандрогении

менструального цикла в подростковом возрасте [10]. При проведении стимуляционных проб с аналогом гонадолиберина у пациенток выявлено значительное увеличение продукции андростендиона яичниками. После введения препарата АКТГ у девочек отмечена гиперсекреция андрогенов надпочечниками [10]. Полученные данные дали основание предположить нарушение механизма регуляции ферментного комплекса цитохрома P450c17, приводящее к избыточному синтезу андрогенов в яичниках и надпочечниках [13]. В другой работе, проведенной в США, гиперпродукция андрогенов зарегистрирована только при проведении пробы с АКТГ [19].

Предполагают, что инсулинорезистентность является одним из ключевых звеньев патогенеза ПА и СПКЯ [13]. Повышенный уровень инсулина ингибирует выработку в печени белка, связывающего ИФР-1 (ИФР-СБ-1). 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 [30]. 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 инсулинорезистентность, замыкая порочный круг (рис 5).

Описано несколько механизмов, посредством которых андрогены снижают чувствительность к инсулину [30]:

1) индуцируют фосфорилирование аминокислоты серина в инсулиновом рецепторе-1 адипоцитов, что блокирует действие инсулина;

2) активируют гормон-чувствительную 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 первого типа, обладающих высокой чувствительностью к инсулину, и увеличивают содержание инсулинорезистентных волокон второго типа;

4) ингибируют экспрессию гликогенсинтетазы 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 [30] (см. рис. 5).

В то же время результаты исследования, проведенного во Франции (2002), не показали достоверных различий частоты развития олигоменореи у девушек с ПА в анамнезе по сравнению с группой контроля [21].

Противоречивость данных о связи ПА с риском развития СПКЯ и функциональной овариальной гиперандрогении указывает на необходимость проведения проспективных наблюдений за девочками с ПА.

## Лечение

В настоящее время считается, что идиопатическое ПА не требует специального лечения [25]. У детей с избытком массы тела, ожирением, инсулинорезистентностью, черным акантозом, выраженной вирилизацией рекомендуется тщательный сбор семейного анамнеза по сахарному диабету 2 типа и метаболическому синдрому, проведение перорального глюкозотолерантного теста, определение индекса инсулинорезистентности. Необходимо мотивировать пациентов на модификацию образа жизни: «средиземноморский» тип питания, физическую активность [25]. Ранее в ряде работ обсуждалось раннее назначение препаратов метформина девочкам с ПА для профилактики развития гиперандрогении, гирсутизма, СПКЯ [49]. На сегодняшний день подходы к назначению метфор-

мина у детей с ПА не отличаются от остальных пациентов [25].

## Выводы

ПА является гетерогенной по этиологии, патогенезу, прогнозу группой состояний. Высокий риск развития метаболических нарушений, СПКЯ и гиперандрогении не позволяет считать ПА транзиторным

доброкачественным явлением. Необходимо дальнейшее изучение причин, особенно моногенных, лежащих в основе ПА, исследование связи раннего повышения уровня андрогенов, метаболических факторов риска и нарушений репродуктивного здоровья. Полученные данные позволяют проводить молекулярно-генетическую диагностику, выделять пациентов с высоким риском развития осложнений для своевременной профилактики и лечения.

**Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов:** концепция и дизайн исследования, написание текста — Н.В. Волкова, А.В. Солнцева; сбор и обработка материала — Н.В. Волкова; редактирование — А.В. Солнцева.

## ЛИТЕРАТУРА

- Akina O., Döğera E., Bidecia A. Vitamin D Insufficiency is Related to Premature Adrenarche // ESPE Abstracts. — 2016. — 86. — P. P2—70.
- Auchus R.J. Adrenarche— Physiology, Biochemistry and Human Disease // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2004. — 60 (3). — P. 288—296.
- Auchus R.J. The Physiology and Biochemistry of Adrenarche // Endocr. Dev. — 2011. — 20. — P. 20—27.
- Beishuizen A., Lambertus G., Thijs L.G., Vermes I. Decreased levels of dehydroepiandrosterone sulphate in severe critical illness: a sign of exhausted adrenal reserve? // Crit. Care. — 2002. — 6 (5). — P. 434—438.
- Fuda H. Characterization and expression of bifunctional 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulphate synthase isoforms // Biochem. J. — 2002. — 365. — P. 497—504.
- Gao W., Bohl C.E., Dalton J.T. Chemistry and Structural Biology of Androgen Receptor // Chem. Rev. — 2005. — 105 (9). — P. 3352—3370.
- Hammer F., Subtil S., Lux P. No evidence for hepatic conversion of dehydroepiandrosterone (DHEA) sulfate to DHEA: in vivo and in vitro studies // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — 90. — P. 3600—3605.
- Hanley N.A., Rainey W.E., Wilson D.I. Expression profiles of SF-1, DAX1, and CYP17 in the human fetal adrenal gland: potential interactions in gene regulation // Mol. Endocrinol. — 2001. — 15. — P. 57—68.
- Holinka C.F., Diczfalusy E., Coelingh H.J. Estetrol: a unique steroid in human pregnancy // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. — 2008. — 110. — P. 138—143.
- Ibanez L., Potau N., Virdis R. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — 76. — P. 1599—1603.
- Ibáñez L., Lopez-Bermejo A. 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. — P. 1262—1267.
- Ibanez L., Ong K. Fat distribution in nonobese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinaemia and androgenaemia from prepuberty to postmenarche // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2003. — 58. — P. 372—379.
- Idkowiak J., Lavery G.G. Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen excess // Eur. J. Endocrinol. — 2011. — 165 (2). — P. 189—207.
- Ishimoto H. Development and Function of the Human Fetal Adrenal Cortex: A Key Component in the Feto-Placental Unit // Endocr. Rev. — 2011. — 32 (3). — P. 317—355.
- Lappalainen S., Utriainen P. ACTH receptor promoter polymorphism associates with severity of premature adrenarche and modulates hypothalamo-pituitary-adrenal axis in children // Pediatr. Res. — 2008. — 63 (4). — P. 410—414.
- Lappalainen S., Utriainen P., Kuulasmaa T. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in children with premature adrenarche // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — 93 (4). — P. 1304—1309.
- Lappalainen S., Utriainen P., Kuulasmaa T. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in children with premature adrenarche // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — 93 (4). — P. 1304—1309.
- Livadas S. Elevated coagulation and inflammatory markers in adolescents with a history of premature adrenarche // Metabolism. — 2009. — 58. — P. 576—581.
- Mathew R.P., Najjar J.L., Lorenz R.A. Premature pubarche in girls is Premature adrenarche is associated with functional adrenal but not ovarian hyperandrogenism // J. Pediatr. — 2002. — 141. — P. 91—98.
- Mathieu P., Lemieux I., Despres J.P. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk // Clin. Pharmacol. Ther. — 2010. — 87. — P. 407—416.
- Meas T., Chevenne D., Thibaud E. Endocrine consequences of premature pubarche in post-pubertal Caucasian girls // Clin. Endocrinol. — 2002. — 57. — P. 101—106.
- Nakamura Y., Gang H.X., Suzuki T. Adrenal changes associated with adrenarche // Rev. Endocr. Metab. Disord. — 2009. — 10 (1). — P. 19—26.
- Nguyen T., McCracken J.T., Ducharme S. Interactive Effects of Dehydroepiandrosterone and Testosterone on Cortical Thickness during Early Brain Development // J. Neurosci. — 2013. — 33 (26). — P. 10840—10848.
- Oberfield S.E., Sopher A.B., Gerken A.T. Approach to the Girl with Early Onset of Pubic Hair // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — 96 (6). — P. 1610—1622.
- Oberfield S.E., Sopher A.B., Gerken A.T. Approach to the Girl with Early Onset of Pubic Hair // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — 96 (6). — P. 1610—1622.
- Oettel M. Testosterone metabolism, dose-response relationships and receptor polymorphisms: pharmacological/toxicological considerations on benefits versus risks of testosterone therapy in men // Aging Male. — 2003. — 6 (4). — P. 230—256.
- Oppenheimer E. Decreased insulin sensitivity in prepubertal girls with premature adrenarche and acanthosis nigricans // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — 80. — P. 614—618.
- Parker L.N. Adrenarche // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 1991. — 20. — P. 71—83.
- Rege J., Rainey W. The Steroid Metabolome of Adrenarche // J. Endocrinol. — 2012. — 214 (2). — P. 133—143.
- Rojas J. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity: Navigating the Pathophysiologic Labyrinth // J. Reprod. Med. — 2014. — P. 719050.
- Roldan M.B., White C., Witchel S.F. Association of the GAA1013>GAG polymorphism of the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF1R) gene with premature pubarche // Fertil. Steril. — 2007. — 88 (2). — P. 410—417.
- Rosenfield R.L., Lipton R.B. The larche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index // Pediatrics. — 2009. — 123. — P. 84—88.
- Silverman S.H., Migeon C., Wilkins L. Precocious growth of sexual hair without other secondary sexual development; premature pubarche, a constitutional variation of adolescence // Pediatrics. — 1952. — 10. — P. 426—32.
- Slawik M., Reisch N. Characterization of an adrenocorticotropin (ACTH) receptor promoter polymorphism leading to decreased adrenal responsiveness to ACTH // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — 89 (7). — P. 3131—3137.
- Sopher A.B., Thornton J.C., Silfen M.E. Prepubertal girls with premature adrenarche have greater bone mineral content and density than controls // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — 86. — P. 5269—5272.
- Strott C.A. Sulfonation and molecular action // Endocr. Rev. — 2002. — 23. — P. 703—732.
- Talbot N.B., Butler A.M., Berman R.A. Excretion of 17-ketosteroids by normal and abnormal children // Am. J. Dis. Child. — 1943. — 65. — P. 364—375.
- Tee M.K., Miller W.L. Phosphorylation of Human Cytochrome P450c17 by p38α Selectively Increases 17,20- Lyase Activity and Androgen Biosynthesis // J. Biol. Chem. — 2013. — 288 (33). — P. 23903—23913.
- Thomas J. L. Regulation of Human 3β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 by Adrenal Corticosteroids and Product-Feedback by Androstenedione in Human Adrenarche // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2014. — 352 (1). — P. 67—76.
- Topor L.S., Asai M., Dunn J. Cortisol stimulates secretion of dehydroepiandrosterone in human adrenocortical cells through

- inhibition of 3betaHSD2 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — 96. — P. E31—39.
41. Turcu A. Adrenal androgens and androgen precursors-definition, synthesis, regulation and physiologic actions // *Compr. Physiol.* — 2014. — 4 (4). — P. 1369—1381.
42. Utriainen P., Laakso S. Polymorphism of POR, SULT2A1 and HSD11B1 in children with premature adrenarche // *Metabolism.* — 2012. — 61. — P. 1215—1219.
43. Utriainen P., Jääskeläinen J. Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92 (11). — P. 4282—4285.
44. Utriainen P., Jääskeläinen J. Blood erythrocyte and hemoglobin concentrations in premature adrenarche // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — 98. — P. 87—91.
45. Utriainen P., Laakso S., Liimatta J. Premature Adrenarche — A Common Condition with Variable Presentation // *Horm. Res. Paediatr.* — 2015. — 83. — P. 221—231.
46. Weber A., Clark A.J., Perry L.A. Diminished adrenal androgen secretion in familial glucocorticoid deficiency implicates a significant role for ACTH in the induction of adrenarche // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 1997. — 46. — P. 431—437.
47. White P.C., Rogoff D., McMillan D.R. Hexose 6-phosphate dehydrogenase (H6PD) and corticosteroid metabolism // *Mol. Cell Endocrinol.* — 2007. — 265. — P. 89—92.
48. Zhang L.Z., Rodriguez H. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 1995. — 92 (23). — P. 10619—10623.
49. Zukauskaitė S., Lasiene D., Lasas L., Onset of breast and pubic hair Premature adrenarche // *Arch. Dis. Child.* — 2005. — 90. — P. 932—936.

## Передчасне адренархе: етіологія та клінічне значення

Н.В. Волкова<sup>1</sup>, А.В. Солнцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Друга міська дитяча клінічна лікарня, Мінськ, Республіка Білорусь

<sup>2</sup> Білоруський державний медичний університет, Мінськ

Адренархе — це процес дозрівання сітчастої зони кори наднирників, який супроводжується посиленням продукції андрогенів. Передчасне адренархе характеризується появою лобкового і пахвового оволосіння, сальності шкіри і волосся, «дорослого» запаху поту на тлі підвищення рівня надниркових андрогенів у дівчаток віком до 8 років та хлопчиків віком до 9 років. У статті представлені сучасні дані про етіологію, патогенез, клінічне значення передчасного адренархе. Високий ризик розвитку інсулінорезистентності, синдрому полікістозних яєчників і гіперандрогенії зумовлює необхідність подальшого вивчення етіології передчасного адренархе для виокремлення груп ризику щодо формування метаболічних ускладнень.

**Ключові слова:** передчасне адренархе, пубархе, діти, андрогени, інсулінорезистентність, синдром полікістозних яєчників.

## Premature adrenarche: etiology and clinical significance

N.V. Volkova<sup>1</sup>, A.V. Solntseva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Second City Children's Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup> Belarusian State Medical University, Minsk

Adrenarche is a zona reticularis maturation process accompanied by intensification of androgen production. Premature adrenarche is defined by onset of pubic and underarm hair, greasiness of skin and hair, «mature» sweaty odor against the increase of adrenal androgens level in girls aged up to 8 years and in boys aged up to 9 years. Presented in this article are contemporary data on etiology, pathogenesis, and clinical significance of premature adrenarche. The high risk of development of insulin resistance, polycystic ovarian syndrome and hyperandrogenism necessitates studying the etiology of premature adrenarche further with the aim of identifying risk groups in relation to formation of metabolic complications.

**Key words:** premature adrenarche, pubarche, children, androgens, insulin resistance, polycystic ovarian syndrome.