

НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Часть 1. Преждевременное половое развитие

Н.П. Жукова, Н.И. Киселева, И.М. Арестова, О.И. Прусакова, А.В. Цецохо

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Клиническая лекция посвящена актуальной проблеме детской гинекологии – преждевременному половому созреванию. Представлены современные данные о патогенезе, диагностике и лечении данной патологии.

Ключевые слова: преждевременное половое созревание, дети, нарушения полового развития.

SEXUAL DEVELOPMENT DISORDERS

Part I. Advanced sexual development

N.P. Zhukova, N.I. Kiseleva, I.M. Arestova, O. I. Prusakova, A.V. Tsetsokho

Educational institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

Abstract

The clinical lecture is devoted to the acute problem of pediatric gynecology - advanced sexual development. The modern data on the pathogenesis, diagnostics and treatment of this pathology are presented.

Key words: advanced sexual development, children, sexual development disorders.

Половое развитие (созревание) – генетически детерминированный процесс, обуславливающий переход морфофункционального состояния организма от детства к зрелости. Данный процесс связан с активацией функции гипоталамо-гипофизарной системы, половых желез и, соответственно, стимуляцией секреции половых стероидов, и его длительность, по мнению большинства исследователей, составляет 10 лет (от 7 до 18 лет). В широком смысле половое созревание – это период, когда организм достигает биологической зрелости.

В современной эндокринологии выделяют 3 фазы полового созревания:

I – препубертатный период (7–9 лет);

II – первая фаза пубертатного периода (10–13 лет);

III – вторая фаза пубертатного периода (14–17 лет).

Основными факторами, влияющими на сроки и темпы полового развития, являются: генотип, течение перинатального периода, гормональная регуляция, состояние вегетативной нервной системы, питание, режим труда и отдыха, психоэ-

моциональные, климато-географические, экологические, хронические заболевания и интоксикации.

При этом необходимо помнить о следующих тенденциях в современном тренде полового созревания:

- акселерация (ускорение темпов физического и полового развития);
- астенизация (увеличение в популяции лиц астенического типа);
- грациализация (снижение доли мышечной и костной массы, ослабление опорно-двигательного аппарата и уменьшение силы мышц, увеличение доли жировой ткани);
- интерсексуализация морфотипа (сглаживание половых различий в строении тела);
- ювенилизация (увеличение мозговой части черепа при редукции лицевой части).

Нарушения полового развития (НПР)

Известно, что механизмы гипоталамо-гипофизарно-гонадной регуляции у новорожденных девочек уже полностью сформированы и довольно активно функционируют до 2-3 лет жизни,

затем следует период «ювенильной паузы» до 6-7 летнего возраста, когда резко снижается импульсная секреция ЛГ-РГ и, соответственно, отмечается низкий уровень половых стероидов. Отрицательное влияние вышеперечисленных экзо- и эндогенных факторов в этот критический период чаще всего и способствует формированию нарушений полового развития.

Нарушения полового развития наблюдаются у девочек довольно часто – 30:1000.

Большинство исследователей выделяют следующие группы НПР:

- преждевременное половое развитие;
- задержка полового развития;
- отсутствие полового развития.

Преждевременное половое развитие – ППР (pubertas praecox)

По современным данным преждевременным половым развитием у девочек белой расы принято считать появление вторичных половых признаков в возрасте до 7 (8) лет, а у девочек негроидной расы – до 6 (7) лет. Распространенность ППР у девочек составляет от 0,5 до 8 на 10 000 детей (в зависимости от возраста появления патологии).

Расстройства, вызывающие преждевременное половое развитие, можно разделить на те, при которых повышенная секреция половых стероидов зависит от стимуляции гипофизарными гонадотропинами, и те, при которых избыток половых стероидов не связан с секрецией этих

гормонов. Преждевременное половое развитие может протекать по женскому (изосексуальное) и по мужскому (гетеросексуальное) типу.

В клинической практике принята следующая классификация (рис. 1):

1. Гонадотропин зависимая форма (центральное, истинное) ППР:

а) конституциональная или идиопатическая форма;

б) преждевременное половое развитие церебрального генеза;

в) синдром Рассела-Сильвера.

2. Гонадотропинне зависимая форма (периферическое, ложное) ППР:

а) яичникового генеза;

б) надпочечникового генеза;

в) эндо- и экзогенно-медикаментозного генеза;

г) синдром Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева.

3. Неполная форма:

а) изолированное увеличение молочных желез (телархе);

б) изолированное менархе;

в) изолированное развитие полового оволощения (адренархе).

Гонадотропинзависимая форма ППР (истинное преждевременное изосексуальное половое развитие)

К истинному ППР относятся все формы, в основе которых лежит повышенная продукция



Рисунок 1. Классификация ППР

гонадотропных гормонов, возникающая в результате преждевременной реактивации гипоталамического импульсного генератора ЛРГ. Поэтому данное состояние иногда называют ЛРГ-зависимое ППР. Истинное преждевременное половое развитие всегда изосексуальное.

Конституциональная, или идиопатическая, форма ППР встречается довольно редко, у 0,6% здоровых девочек признаки полового созревания появляются до 7-летнего возраста. Однако при истинном ППР данная форма является самой распространенной и составляет 90%.

Причины и патогенез

Эту форму ППР иногда связывают с семейным фактором (раннее половое созревание у родителей), возможно, в редких случаях, истинное преждевременное половое созревание передается по наследству как аутосомно-рецессивный или доминантный признак. Встречается идиопатическая форма ППР у девочек в 7,5 раз чаще, чем у мальчиков и может проявляться даже в младенческом возрасте. В основе патогенеза – преждевременная секреция гонадотропных гормонов. При этом не удается выявить неврологической, церебральной или другой патологии. Последовательность и темпы физического и полового развития не нарушены и как бы сдвинуты на более ранний возраст.

Клиническая картина

Ранним симптомом является выраженное ускорение роста и дифференцировка скелета. Вначале имеет место значительное превышение роста по сравнению с одногодками. Однако, в связи с преждевременным закрытием эпифизарных щелей под воздействием эстрогенов, рост заканчивается раньше. Во время ускорения роста эти девочки обгоняют сверстников, но, став взрослыми, они ниже их на 14-20 см со специфическим телосложением: относительно короткие руки и ноги при длинном туловище. Характерны также ускоренное физическое развитие этих детей, значительная мышечная сила, более выраженное развитие мышц по сравнению со сверстниками, ранняя феминизация фигуры. При этом психическое развитие соответствует хронологическому возрасту.

Вторичные половые признаки прогрессируют быстрее, чем при нормальном половом развитии, тем не менее, последовательность появления их аналогична нормально протекающему периоду. Сначала отмечается увеличение молочных желез, затем появляется лобковое

оволосение. Менархе совпадает с появлением аксиллярного оволосения. Менструации могут быть регулярными и быстро устанавливаться. Уровень гонадотропных гормонов и эстрогенов у девочек соответствует степени их полового развития. Изменения наружных половых органов напоминают таковые при нормальном половом созревании, но происходят раньше и быстрее. Нередко у девочек в этом возрасте возможна овуляция и даже не исключена фертильность. ППР не приводит к более ранней менопаузе, однако возрастает риск развития рака молочных желез в детстве.

Преждевременное половое развитие церебрального генеза (истинное полное ППР)

Полная форма ППР – наличие всех признаков зрелости репродуктивной системы и ускоренное закрытие зон роста у девочек младше 7 лет при сохранении физиологической скорости созревания других органов и систем вследствие преждевременной активации импульсной секреции гонадотропинов.

При нарушениях и повреждениях ЦНС в процесс вовлекаются гипофизарные структуры гипоталамуса, которые, секретировав РГ-ЛГ, стимулируют образование и выделение гонадотропных гормонов гипофизом, что, в свою очередь, способствует росту и созреванию фолликулов, усилению секреции эстрогенов в яичниках, вызывая функционирование, таким образом, всех уровней репродуктивной системы.

Причины и патогенез

Церебральная форма ППР может быть обусловлена патологией ЦНС двух типов: органического и функционального характера.

Патогенез преждевременного полового созревания церебрального генеза связан либо с непосредственным увеличением секреции гонадолиберина (опухоль гипоталамуса, опухоль серого бугра-гамартома) и гонадотропинов (опухоль гипофиза), либо с уменьшением влияния тормозящих центров на гипоталамо-гипофизарную активность (опухоль эпифиза, краниофарингиомы, воспалительные, гранулематозные и травматические повреждения мозга). Опухоли эпифиза могут вызывать преждевременное половое развитие не только за счет гипопродукции антигонадотропных веществ, но и за счет повышения секреции гонадотропин-подобного полипептида. Церебральную форму ППР иногда обуславлива-

ют арахноидальные кисты, образующиеся после инфекционного процесса или хирургической операции, а также саркоидальные или туберкулезные гранулемы гипоталамуса, независимо от наличия туберкулезного менингита.

Среди причин нарушений ЦНС функционального характера наиболее часто встречаются следующие: инфекционные заболевания и интоксикации, перенесенные как матерью девочки при вынашивании данной беременности, так и самим ребенком в первые годы жизни (2-4 года); осложненное течение беременности (преклампсия и др.) и родов, тяжелая соматическая патология у матери.

Клиническая картина

Половое созревание идет по изосексуальному типу, клиническая картина соответствует идиопатической форме, однако в отличие от нее при церебральной форме четко выражены признаки поражения центральной нервной системы в зависимости от этиологии. У девочек определяются следующие нарушения: изменение функций III, VIII, XII пар черепно-мозговых нервов; снижение мышечного тонуса; изменения в двигательной (малые судороги) и чувствительной сферах, а также расстройства регуляторной функции гипоталамо-гипофизарной зоны (полидипсия, полиурия, булимия, ожирение, нарушение терморегуляции); снижение остроты зрения; ограничение полей зрения; застойные явления в области зрительных нервов; интеллектуальная неполноценность; головная боль. Из эмоциональных нарушений у этих детей иногда отмечаются агрессивность, злобность, резкая смена настроений, припадки истерического смеха.

Появление вторичных половых признаков уже с рождения ребенка (при внутриутробном поражении ЦНС) или в более поздние сроки (постнатальное поражение ЦНС) на фоне выраженной неврологической симптоматики является ранним клиническим признаком истинного ППР центрального генеза.

При органическом поражении ЦНС вторичные половые признаки всегда появляются позже неврологической симптоматики или (реже) на фоне ее. Одним из характерных симптомов при этом является внутричерепная гипертензия, которая у ряда пациентов проявляется гидроцефалией со значительным увеличением окружности головы. У большинства девочек на рентгенограмме черепа выявляется усиленный рисунок пальцевых вдавлений в костях свода и основания черепа.

При функциональном характере церебральной патологии признаки преждевременного полового развития появляются первыми, а иногда являются и единственными проявлениями нарушения функции гипоталамуса. При этом часто выявляются обменно-вегетативные нарушения: гипергидроз, акроцианоз, субфебрилитет, незначительное ожирение.

Для полной формы ППР центрального генеза характерно быстрое развитие вторичных половых признаков, ускоренное созревание костей, при этом темпы окостенения опережают скорость развития костей. Костный возраст обычно опережает паспортный, и ежегодная его прибавка может соответствовать 2-4 годам. Без лечения зоны роста закрываются в 9-14 лет, и рост девочек достигает всего 133–150 см при диспропорциональном строении туловища (короткие конечности, длинное туловище, широкий таз, узкие плечи).

Содержание в крови половых гормонов и экскреция их с мочой соответствуют выраженности полового развития.

Существуют и другие нарушения ЦНС, при которых развивается ППР – эпилепсия, психическая отсталость, посттравматическое состояние.

Синдром Рассела - Сильвера

Точная причина неизвестна, предполагается, что развитие заболевания обусловлено генетическими нарушениями, связанными с материнскими генами на 7 и 11 хромосомах. Характеризуется следующими симптомами, по наличию которых и ставится диагноз:

- внутриутробная задержка развития;
- недостаточная длина и масса тела при рождении (обычно менее 2000 г) при доношенной беременности;
- нарушение формирования костей черепа и скелета в раннем детстве (синдактилия, клинодактилия, готическое небо, укорочение проксимального отдела конечностей);
- своеобразное треугольное лицо (малый лицевой череп, относительно большой мозговой череп) и выраженная асимметрия туловища и конечностей;
- углы рта опущены – «рот карпа»;
- отставание от своих сверстников в росте на всех этапах жизни (рост остается карликовым);
- совпадение костного и календарного возраста;

- появление полной формы ППР к 5-6 годам жизни (иногда);
- у большинства девочек интеллект развит нормально;
- умеренно избыточная продукция гонадотропинов.

Для диагностики рекомендуется также использовать исследование мутаций в гене *BSCL2* и клиническую балльную систему Нетчина-Харбисона для группировки клинических признаков в балльную оценку.

Данный синдром не имеет специфического лечения, оно в основном симптоматическое, направлено на улучшение качества жизни и внешнего вида ребенка и включает:

- полноценное питание;
- ЛФК, ортопедическое протезирование и хирургическое лечение (при асимметрии конечностей и нарушении осанки);
- психологическую помощь;
- терапию гормоном роста, начиная с 2 лет до подросткового возраста.

Гонадотропинне зависимая форма (периферическое, ложное) ППР (ЛРГ-независимое ППР)

Причинами могут быть гормонально-активные опухоли яичников, надпочечников, адреногенитальный синдром на фоне врожденной гиперплазии коры надпочечников, злокачественные заболевания печени, применение медикаментозных средств, ускоряющих половое созревание (андрогены, анаболические стероиды, гонадотропные гормоны). В основе ложного преждевременного полового созревания обычно лежит автономная продукция половых гормонов.

Ложное изосексуальное ППР обусловлено такими состояниями, при которых эстрогены секретируются **автономно**. Приблизительно у 10% пациентов с опухолями, развивающимися из половых клеток яичника, имеются признаки неполного изосексуального преждевременного полового развития в виде менструаций, развития молочных желез, пигментации ареол.

Причины и патогенез

Причинами ложного ППР могут быть гормоноактивные опухоли (гранулезоклеточные и текаклеточные опухоли яичников, тератобластомы и хорионэпителиомы с элементами тератобластом, фолликулярные кисты). При этом опухоли яичников секретируют эстро-

гены автономно и в большом количестве, что обуславливает появление вторичных половых признаков. Концентрация эстрадиола в плазме может быть очень высока, тем не менее, содержание ФСГ и ЛГ, как правило, снижено, что, по-видимому, связано с незрелостью гипоталамических структур и гипофиза. При опухолях, секретирующих только ХГЧ, признаки полового созревания отсутствуют. Однако при наличии тератобластомы или хорионэпителиомы с элементами тератобластомы, секретирующих ХГЧ, возможно появление преждевременного полового развития, что связано с одновременной секрецией опухолью и эстрогенов. Среди этих опухолей в детском возрасте наиболее часто обнаруживается доброкачественная кистозная тератома.

Клиническая картина

Первым симптомом преждевременного полового созревания у девочек с гормонопродуцирующими опухолями яичника и с фолликулярными кистами являются кровянистые выделения из половых путей при незначительном увеличении грудных желез. Затем появляется скудное оволосение в области лобка и подмышечных впадин. Ускорения соматического развития при этом не наблюдается. Костный возраст, рост и масса тела соответствуют календарному возрасту.

При гинекологическом исследовании у большинства девочек отмечаются не соответствующая возрасту «сочность» вульвы, выраженная складчатость влагалища, положительный симптом «зрачка»; незначительное увеличение матки, однако наличие угла между телом и шейкой матки, открытого впереди (характерного для пубертатного периода), не наблюдается. Иногда выявляется опухоль или увеличение одного яичника, что подтверждается данными ультразвуковой сонографии.

Секреция эстрогенов повышена. Кольпцитология характеризуется наличием промежуточных клеток и клеток с пикнотическим ядром.

Для девочек с фолликулярной кистой характерно транзитное преждевременное половое созревание, когда его признаки в течение 2-3 месяцев наблюдения подвергаются обратному развитию.

Ложное гетеросексуальное ППР обусловлено автономной продукцией андрогенов.

Причины и патогенез

Причинами гетеросексуального ППР являются, как правило, врожденная гиперплазия коры

надпочечников и андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (врожденный адено-генитальный синдром – АГС) является аутосомным врожденным заболеванием, обусловленным дефицитом одного из четырех стероидгидролизующих ферментов: 21-гидроксилазы, 3 β -ол-дегидрогеназы, 11 β -гидроксилазы или 17 β -гидроксилазы, 18-гидроксилазы, прегненолонсинтетазы (десмолазы).

Наиболее распространенной формой врожденного АГС является простая вирилизующая форма с дефицитом 21-гидроксилазы, которая встречается у 1 из 5 000–7 000 новорожденных. В результате дефицита фермента возникает недостаток кортизола увеличивается секреция АКГГ, что вызывает двустороннюю гиперплазию коры надпочечников и увеличение синтеза стероидных гормонов. Эти биохимические нарушения проявляются сразу после рождения девочки вирилизацией наружных половых органов (женский псевдогермафродитизм).

Вирилизующие опухоли надпочечников – кортико-андростеромы относятся к редкой патологии (1-3% всех опухолей). Болеют преимущественно девочки и женщины до 35 лет. Опухоли автономно секретируют андрогены и могут достигать больших размеров – до 1 000–1 200 г.

Вирилизующие опухоли яичников – андробластомы – редкая форма патологии у детей. Андробластомы встречаются в 0,09% случаев из 2 309 опухолей яичников. Основным источником андрогенов в этих опухолях являются клетки Лейдига и в меньшей степени клетки Сертоли.

Клиническая картина

Клиника врожденного АГС характеризуется вирилизацией наружных половых органов у девочек (пенисообразный клитор, персистенция уrogenитального синуса, мошонкообразные большие половые губы, углубление преддверия влагалища, высокая промежность), преждевременным физическим и половым развитием по гетеросексуальному типу. Нарушение функции надпочечников начинается внутриутробно, избыток андрогенов коры надпочечников приводит к вирилизации *in utero* и развитию наружных половых органов неясной половой принадлежности, включая увеличение клитора у девочек, у которых вирилизация продолжается и после рождения.

На дифференцировку внутренних гениталий андрогены не влияют, их маскулинизация возможна только в присутствии яичек, выделяющих особую «антимюллерову» субстанцию. Развитие матки и яичников происходит нормально. При рождении у всех девочек отмечается неправильное строение наружных половых органов. Внутриутробная степень вирилизации наружных гениталий может быть очень выраженной, нередки случаи, когда генотипически женским особям ошибочно присваивался мужской гражданский пол при рождении.

Вследствие анаболического действия андрогенов в первое десятилетие жизни девочки растут, обгоняя сверстников (костный возраст 3-6-летних девочек превосходит календарный на 5 лет); рано появляется оволосение как вторичный половой признак; происходит раннее закрытие эпифизарных зон роста костей (иногда уже к 12-14 годам). Как правило, к 12 годам процессы окостенения почти завершаются, рост прекращается, не достигая среднего.

Телосложение девочек весьма характерно: широкие плечи, узкий таз, короткие конечности, трубчатые кости довольно массивные, хорошо развита мускулатура.

Период полового созревания начинается рано (6-7 лет) и протекает по гетеросексуальному типу: увеличивается клитор, развиваются мужские вторичные половые признаки (оволосение по мужскому типу, понижается тембр голоса, возрастает мышечная сила). При достижении пубертатного возраста у девочек не происходит развития молочных желез, матка резко отстает в размерах от возрастной нормы, менструации не наступают. В то же время усиливается вирилизация наружных половых органов, голос становится низким, половое оволосение развивается по мужскому типу.

Клинические проявления вирилизующей опухоли надпочечников - кортико-андростеромы характеризуются развитием ложного преждевременного полового развития по гетеросексуальному типу и обусловлены избыточной продукцией андрогенов. Степень вирилизации зависит от гормональной активности опухоли, длительности заболевания. У девочек заболевание проявляется вирилизацией разной степени: уменьшается подкожно-жировой слой, увеличивается мышечная масса, отмечается рост волос на лобке, а нередко и на лице, туловище, конечностях, происходит ускорение физического развития, огрубение голоса, гипертрофия клитора, костный возраст опережает фактический, пре-

ждевременно закрываются зоны роста. В то же время яичники и матка обычно соответствуют возрасту ребенка. У девочек пубертатного возраста (второго и третьего периодов) молочные железы начинают подвергаться более или менее выраженной атрофии, менструации (при их наличии) начинают «путаться» и вскоре прекращаются. Происходит характерное изменение наружных гениталий - увеличение и вирилизация клитора. В поздних стадиях заболевания ухудшается самочувствие, наступает истощение, слабость, могут возникнуть боли, обусловленные большими размерами опухоли. Количество андрогенов, определяемых в крови и моче, может увеличиваться в десятки раз.

Для дифференциальной диагностики между вирилирующей опухолью коры надпочечников и их гиперплазией проводится проба с нагрузкой дексаметазоном и исследованием кортизола сыворотки крови. При врожденной вирилирующей гиперплазии коры надпочечников наблюдается значительное снижение кортизола сыворотки крови после блокады адренокортикотропной функции гипофиза дексаметазоном. При кортикоандростероме снижения содержания кортизола в сыворотке крови на фоне приема дексаметазона не наблюдается.

Преждевременное половое развитие может быть обусловлено медикаментозными средствами, такими как эстрогены и анаболические стероиды, а также примесью половых гормонов в продуктах, применяемых для интенсификации животноводства.

Использование у ребенка кремов и мазей, содержащих половые гормоны, может привести к возникновению симптомов преждевременного полового развития.

В диагностике ППР, обусловленного медикаментозными средствами, помогает изучение анамнеза, отсутствие других причин преждевременного полового развития, исчезновение симптомов заболевания с прекращением введения экзогенных гормонов.

Синдром Мак-Кьюн-Олбрайта-Брайцева (МОБ)

Это генетически обусловленное заболевание, которое в 2 раза чаще встречается у девочек, чем у мальчиков и составляет 1 к 500 000 в общей популяции. Синдром МОБ связан с мутацией гена *GNAS1* (*Gsa*, *Gia*), расположенного на длинном плече 20 хромосомы. G-протеин активирует аденилатциклазу и способствует повышению внут-

риклеточного уровня цАМФ, что вызывает фосфорилирование и дефосфорилирование внутриклеточных белков-мишеней, участвующих в специфических клеточных реакциях (эффекты гликопротеидных гормонов, глюкагона и эстрогенов вне зависимости от гонадотропинов).

Гонадотропин-независимая полная форма ППР при синдроме МОБ имеет следующие клинические признаки:

- пигментные изменения кожи (светло-кофейного цвета, неправильной формы, асимметричные пятна);
- автономно функционирующие фолликулярные кисты яичников («волнообразное» течение);
- полиоссальная фиброзно-кистозная дисплазия трубчатых костей (по типу «пастушьего посоха») и костей лицевого скелета, частые переломы;
- гиперфункция эндокринных желез (ППР, тиреотоксикоз, гиперплазия коры надпочечников, акромегалия с гиперсекрецией СТГ);
- ППР манифестируется маточными кровотечениями.

Диагностика синдрома МОБ проводится на основании клинических признаков и дополнительного обследования:

- УЗИ щитовидной железы для исключения узлового поражения;
- св.Т4, ТТГ для исключения тиреоидной автономии;
- СТГ, пролактин, ИФР1 для исключения акромегалии и гиперпролактинемии;
- оценка уровня тубулярной реабсорбции фосфатов для исключения гипофосфатемического рахита;
- исключение синдрома Кушинга у детей первых лет жизни (АКТГ, кортизол крови и мочи, ДГЭАС);
- оральная глюкозотолерантная проба с определением СТГ (по показаниям – при повышенном уровне СТГ и/или ИФР1);
- МРТ головного мозга для исключения аденомы гипофиза (по показаниям – при отсутствии подавления СТГ на пробе или при гиперпролактинемии);
- остеогаммасцинтиграфия костей для уточнения распространенности фиброзной дисплазии (после 5-6 лет);
- МСКТ головы (по показаниям – для уточнения очагов фиброзной дисплазии черепа);
- осмотр глазного дна (для исключения атрофии зрительных нервов при наличии очагов фиброзной дисплазии черепа).

Лечение синдрома МОБ индивидуально и зависит от преобладания того или иного симптома у пациентки. Оно должно быть направлено на улучшение качества жизни и облегчение симптомов заболевания, что может потребовать участия врачей разных профилей (педиатра, ортопеда, хирурга, эндокринолога, гинеколога и др.). С целью терапии ППР при данном синдроме возможно назначение ингибиторов ароматазы и антиэстрогенов, хотя доказательной базы по эффективности этой терапии нет.

Парциальные (неполные) формы преждевременного полового развития – заболевания, при которых преждевременно появляется лишь один признак полового созревания (менархе, телархе, адренархе, пубархе). Эти состояния, как правило, рассматривают как условно патологические. Неполные формы ППР обусловлены повышенной чувствительностью органов-мишеней к нормальному уровню гормонов.

Преждевременное телархе (изолированное развитие молочных желез) – формирование у девочек молочных желез в возрасте до 8 лет без других признаков преждевременного полового созревания. Чаще всего развитие желез начинается в первые 2 года жизни и редко – после 4 лет. Иногда наблюдается увеличение только одной железы. Через несколько месяцев молочные железы регрессируют, но иногда это увеличение сохраняется годами. При этом, как правило, отсутствует развитие сосков.

Преждевременное развитие молочных желез представляет собой доброкачественный самоизлечивающийся процесс, в некоторых случаях – это семейный признак. Рост и окостенение скелета не нарушены, менструации появляются в обычное время, уровни фоллитропина и лютропина в плазме крови нормальные, реакция на введение люлиберина усилена, содержание эстрогенов в крови нормальное. При ультразвуковом исследовании яичников иногда выявляется одна или несколько кист яичников.

Преждевременное появление менструации

Причины данного состояния неизвестны. Описаны случаи, когда у девочек 1-9 лет начинались циклические менструалоподобные кровотечения при отсутствии других вторичных половых признаков. Затем, через 1-6 лет кровотечения прекращались, и половое созревание начиналось своевременно. Уровень гонадотропинов в плазме крови данных пациентов в пределах нормы,

но концентрация эстрадиола может быть увеличена. У некоторых девочек при ультразвуковом исследовании выявляются фолликулярные кисты яичников.

Преждевременное адренархе (пубархе) – появление волос на лобке, в подмышечных впадинах без других признаков полового созревания или вирилизации. Это непрогрессирующее состояние, не оказывающее влияние на течение и сроки нормального полового созревания. Данная патология чаще встречается у детей с повреждениями головного мозга. При обследовании девочек необходимо исключить врожденный АГС и андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников и яичников.

Диагностика ППР

Цели диагностики:

- определить форму заболевания (полная, парциальная);
- выявить характер активации половой системы (гонадотропин зависимое, гонадотропиннезависимое);
- определить источник повышенного уровня половых и гонадотропных гормонов.

Диагностика ППР проводится поэтапно.

I этап – установление наличия ППР:

- выяснить возраст начала ускорения полового созревания и его динамику (появление вторичных половых признаков или менархе до 7 лет);
- установить наличие перинатальной патологии или травмы, неонатальных и постнатальных инфекционных заболеваний и травм, использование при лечении ребенка лекарственных средств, содержащих половые гормоны;
- определить при объективном осмотре степень развития вторичных половых признаков по шкале Таннера, наличие угрей, полос растяжения, признаков гирсутизма, развитие мускулатуры, характер отложения жира;
- провести антропометрию и подсчет скорости роста за предшествующие 6-12 месяцев – увеличение скорости роста более чем на 2SD за предшествующий период может свидетельствовать о ППР;
- оценить костный возраст на основании Rtg «нерабочей» кисти – опережение костного возраста более, чем на 2 года от паспортного подтверждает ППР;
- провести гинекологическое исследование, включающее определение состояния наружных половых органов, кольпоцитологию, при необ-

ходимости и возможности-вагиноскопию влагалища и шейки матки, ректо-абдоминальное исследование матки и ее придатков.

Дополнительное обследование:

- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (увеличение размеров матки более 3,4 см; формирование угла между шейкой и телом матки, появление М-эха, увеличение размеров яичников более 1,3 мм);

- исследование гормонов сыворотки крови (повышение ЛГ, ФСГ и их соотношения характерно для гонадотропин зависимого ППР; повышение эстрадиола, тестостерона, андростендиона, 17-ОНР и ДГЭА/ДГЭАс позволяет установить гонадотропинне зависимое ППР). Наибольшей информативностью в диагностике гонадотропин зависимого ППР обладает уровень ЛГ. Определение ФСГ имеет меньшую диагностическую ценность, но соотношение ЛГ/ФСГ помогает дифференцировать быстро прогрессирующие формы ППР от медленно прогрессирующих форм, не требующих терапии. Определение повышенного уровня эстрадиола позволяет подтвердить диагноз ППР уже при выраженной прогрессии полового развития и не является информативным на ранних стадиях.

II этап – у пациенток с подтвержденным ППР устанавливают нозологический вариант с целью определения тактики лечения.

Лабораторные методы исследования

Стимуляционная проба с гонадотропин-рилизинг-гормоном (ГнРГ) позволяет дифференцировать гонадотропин зависимые формы ППР от гонадотропин-независимых и от изолированного телархе у девочек.

Методика проведения пробы: определяется базальный уровень ЛГ и ФСГ, вводится ГнРГ, на фоне стимуляции определяются уровни ЛГ и ФСГ. Препараты ГнРГ, используемые для пробы, и временные точки забора крови представлены в табл. 1.

Критерии оценки пробы:

- повышение ЛГ более 10 Ед/л свидетельствует в пользу гонадотропин зависимого ППР,

отсутствие стимуляции ЛГ свидетельствует в пользу гонадотропинне зависимого ППР;

- превышение ФСГ над ЛГ свидетельствует в пользу изолированного телархе.

У девочек с гетеросексуальным вариантом ППР обязательным является определение 17-ОП и ДГЭА/ДГЭАс для исключения ВДКН, андростендиона, ДГЭАс и тестостерона для исключения андрогенпродуцирующих опухолей яичников или надпочечников.

Визуализирующие методы обследования:

- МРТ головного мозга проводится при доказанном гонадотропин-зависимом характере ППР у девочек младше 6 лет обязательно, у девочек от 6 до 8 лет - при наличии неврологической симптоматики и признаков гипопитуитаризма;

- УЗИ яичников и/или надпочечников проводится при гонадотропин-независимом ППР у девочек;

- проба с АКТГ (синактеном) проводится при наличии у ребенка преждевременного адренархе/пубархе и позволяет диагностировать неклассические формы ВДКН;

- молекулярно-генетические методы исследования используются для подтверждения моногенных форм ППР (тестотоксикоз, ВДКН).

В зависимости от нозологического варианта, вызвавшего ППР, показано дополнительное обследование для исключения других проявлений заболевания.

Пациентам с объемными образованиями головного мозга, локализующимися в хиазмально-селлярной области, необходимо исключение гипопитуитаризма.

Лечение

Основные задачи наблюдения и лечения истинного ППР:

1. Обнаружение и лечение прогрессирующих внутричерепных нарушений.

2. Задержка преждевременного полового созревания до нормального возраста начала пубертата.

Таблица 1. Стимуляционная проба с ГнРГ

Препарат ГнРГ	Доза	Способ введения	Время забора крови	Определяемые гормоны
Люлиберин	2,5мкг/кг (макс 100 мкг)	внутривенно	0, 30 мин, 60 мин	ЛГ и ФСГ
Бусерелин	150-300 мкг	интраназально	0, 1 ч, 4 ч	
Диферелин	50-100 мкг	подкожно	0, 1 ч, 4 ч	

3. Регрессия уже имеющихся вторичных половых признаков.

4. Обеспечение нормального окончательного роста, снижение высокой скорости созревания скелета.

5. Профилактика эмоциональных расстройств у девочек и родителей, облегчение социальной адаптации к возрастной среде.

6. Снижение раннего риска начала половой жизни.

7. Предотвращение беременности у девочек.

8. Сохранение фертильности в будущем.

9. Снижение повышенного риска развития рака молочных желез.

Консервативное лечение

Для консервативной терапии всех вариантов гонадотропин зависимого ППР применяют агонисты гонадотропинлизинг гормона (трипторелина ацетат 3,75 мг и лейпрорелина ацетат 3,75 мг). Начинать терапию следует не позднее 6-8 лет, т.е. до начала периода физиологического пубертата (при динамическом прогрессировании костного возраста).

Агонисты гонадотропного рилизинг-гормона (аГнРГ) в современной гинекологической практике являются одними из самых высокоэффективных медикаментозных средств с антипролиферативными свойствами. Являясь синтетическими аналогами природного рилизинг-гормона гонадотропинов (РГ-Гн), они по активности превосходят РГ-Гн и вызывают его блокирование, обуславливая кратковременное повышение концентрации половых гормонов в начале терапии, с последующим снижением концентрации половых стероидов до уровня, характерного для допубертатного возраста.

Появление лекарственной возможности влияния на работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и устранения отрицательного воздействия половых гормонов на основные мишени позволяет рассматривать применение агонистов ГнРГ в качестве патогенетической терапии гонадотропин зависимого (истинного) преждевременного полового развития, суммарное действие которых основано на следующих механизмах:

- снижение концентрации яичниковых стероидов до уровня, характерного для «ювенильной паузы»;
- снижение чувствительности рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в тканях-мишенях;
- снижение активности локальных факторов роста и их рецепторов;
- снижение активации ангиогенеза и стимуляция скорости апоптоза.

В Беларуси на сегодняшний день зарегистрированы для использования у детей с гонадотропин зависимым преждевременным половым развитием два лекарственных средства из группы пролонгированных агонистов ГнРГ: трипторелина ацетат 3,75 мг и лейпрорелина ацетат 3,75 мг. Оба лекарственных средства имеют схожую эффективность и безопасность.

Показания:

1. Подтверждение гонадотропин зависимого характера ППР (максимальный подъем ЛГ на стимуляцию рилизинг-фактором >10 Ед/л).

2. Быстрое прогрессирование клинических симптомов заболевания (увеличение КВ на 2 года и более, ускорение роста больше 2SD за предшествующий год).

3. Наличие повторных менструаций до 7 лет.

NOTA BENE!!!

Медленно прогрессирующие формы ППР («телархе-вариант») у девочек в возрасте после 5-6 лет терапии не требуют.

Детям с весом более 30 кг вводить 3,75 мг лекарственного средства, с весом менее 30 кг – 1,8 мг. Кратность введения 1 раз в 28 дней в стартовой дозе 3,75 мг внутримышечно или подкожно, продолжительность терапии 1–4 года.

Через 3 месяца от начала терапии у девочек отмечается регресс вторичных половых признаков (уменьшаются объем и интенсивность развития железистой ткани молочной железы, но полного исчезновения не происходит). Достоверно уменьшаются размеры яичников и матки, и к концу первого года лечения они соответствуют биологическому возрасту. Половое оволосение полностью не исчезает, но стабилизируется через 1–1,5 года.

Скорость роста снижается с 12–10 до 4–5 см/год, параллельно тормозится скелетное созревание. Но улучшение ростового прогноза более отчетливо лишь у детей с ранним началом лечения при костном возрасте, не превышающем 12 лет.

Рекомендуется обязательное соблюдение условий терапии пролонгированными аналогами ГнРГ: непрерывность терапии, ведение календаря, соблюдение режима инъекций, а также регулярная оценка эффективности проводимой терапии.

Оценка эффективности проводится не раньше, чем через 3 месяца от начала лечения, затем не

реже 1 раза в год по совокупности клинических и лабораторных показателей:

- оценка полового развития – 1 раз/6 мес.;
- антропометрия – 1 раз/6 мес.;
- рентгенография кистей – 1 раз/год при высоких темпах роста и прогрессии;
- полового развития – 1 раз/6 мес.;
- гормоны крови: ЛГ (целевой уровень менее 0,5 Ед), тестостерон (целевое значение менее 1 нмоль/л) или эстрадиол (целевое значение менее 70 пмоль/л) – 1 раз/6 мес. (анализы производятся за 1-3 дня до очередной инъекции лекарственного средства);
- проба с ГнРГ – через 6 мес. от начала терапии и при прогрессии полового развития (анализы производятся за 1-3 дня до очередной инъекции лекарственного средства);
- УЗИ органов малого таза – 1 раз/6 мес.

Критериями эффективности терапии являются следующие параметры:

- скорость роста – снижение до возрастной нормы;
- отсутствие прогрессии полового развития или регресс вторичных половых признаков;
- прогрессия костного возраста не более, чем на 1 год за 1 год.

Базальный уровень ЛГ и стероидных гормонов (эстрадиол) может служить критерием эффективности только в том случае, если изначально определялся повышенный уровень этих гормонов.

Умеренно повышенный уровень ФСГ не является признаком отсутствия эффекта от терапии.

Через 3-6 месяцев от начала терапии в сомнительных случаях проводится проба с аналогом ГнРГ, критерием эффективности лечения является отсутствие выброса ЛГ на пробе более 2,5 Ед/л.

В случае недостаточного подавления гонадотропинов на фоне лечения проводится коррекция терапии: возможно увеличение дозы лекарственного средства или сокращение интервала между инъекциями.

Считается доказанным отсутствие негативного влияния длительной терапии пролонгированными аналогами ГнРГ на набор веса и снижение минеральной плотности костной ткани у детей с ППР.

В настоящее время не существует четких критериев, определяющих сроки отмены терапии. Каждый случай рассматривается индивидуально, принимая во внимание следующие критерии:

- достижение пубертатного возраста (10-12 лет);

- достижение костного возраста (12-13 лет);
- снижение скорости роста менее 2SD для данного костного возраста;
- достижение роста, соответствующего костному возрасту (конечный прогнозируемый рост, близкий к целевому);
- психологическая готовность ребенка и родителей.

Другим потенциальным средством лечения при ППР центрального генеза являются антагонисты ЛРГ, но их применение дает менее обнадеживающие результаты. Все вышеперечисленные методы лечения являются симптоматическими и не влияют на причину заболевания.

Лечение гонадотропин-независимого ППР

При вирилизирующей гиперплазии коры надпочечников проводится лечение преднизолоном или кортизоном пожизненно с индивидуальным подбором дозы лекарственного средства. У детей до 1 года доза преднизолона обычно не превышает 2,5 мг/сутки, у более старших девочек – от 5 до 10 мг/сутки. Адекватность дозы оценивают по уровню 17 гидроксипрогестерона в сыворотке крови, который должен соответствовать биологическому возрасту девочки.

При первичной гиперплазии клеток Лейдига проводится лечение антиандрогенами и ингибиторами ароматазы 3 поколения. Однако их эффективность пока не доказана.

Если ложная форма преждевременного полового развития обусловлена приемом медикаментов, лечение заключается в их отмене.

Хирургическое лечение

При ППР церебрального генеза, обусловленного наличием новообразований головного мозга, проводится лучевая терапия или оперативное лечение по заключению нейрохирурга. При невозможности провести операцию проводят предложенное выше лечение.

Терапия ложной формы преждевременного полового развития заключается в хирургическом удалении опухоли надпочечников или яичников.

Не рекомендуется хирургическое удаление кист яичников при синдроме МОБ (исключение – подозрение на злокачественное образование).

Некоторые опухоли, например герминомы, высокочувствительны к лучевой терапии.

Диспансерное наблюдение за девочками с ППР следует проводить не реже 1 раза в пол-

года, оценивая темпы физического и полового развития, рентгенологически контролируя зоны роста костей. После отмены антигонадотропной терапии необходимо наблюдение за восстановлением функции репродуктивной системы.

Литература

1. Гуркин, Ю.А. Гинекология детского и подросткового возраста: руководство для врачей / Ю.А. Гуркин, Н.Н. Рухляда. – М: ООО «Медицинское информационное агенство», 2019. – 392 с.
2. Дедов, И.И. Детская эндокринология / И.И. Дедов, В.А. Петеркова, О.А. Малиевский, Т.Ю. Ширяева. – Из-во: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 256 с.
3. Манухин, И.Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян, Е.И. Манухина. – Из-во: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 415 с.
4. Шабалов, Н.П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков / Н.П. Шабалов. – Из-во: МЕДпресс, 2021. – 416 с.
5. Bangalore Krishna, K. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium / K. Bangalore Krishna, J.S. Fuqua, A.D. Rogol et al. // *Horm. Res. Paediatr.* - 2019. – V 91 (6). – P. 357–372.
6. Eksioglu, A.S. Value of pelvic sonography in the diagnosis of various forms of precocious puberty in girls / A.S. Eksioglu, S. Yilmaz, S. Cetinkaya, et al. // *J. Clin. Ultrasound JCU.* – 2013. – V. 41(2). – P. 84–93.
7. Haddad, N.G. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes / N.G. Haddad, E.A. Eugster // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2019. – V. 33 (3). – P. 1012–1023.
8. Kang, E. Etiology and therapeutic outcomes of children with gonadotropin-independent precocious puberty / E. Kang, J.H. Cho, J-H. Choi, H-W. Yoo // *Ann Pediatr. Endocrinol. Metab.* - 2016. - V. 21(3). - P. 136–142.
9. Lee, D-M. Morning basal luteinizing hormone, a good screening tool for diagnosing central precocious puberty / D-M. Lee, I-H. Chung // *Ann Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2019. – V. 24 (1). – P. 27–33.
10. Papanikolaou, A. Autonomous Ovarian Cysts in Prepubertal Girls. How Aggressive Should We Be? A Review of the Literature / A. Papanikolaou, L. Michala // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* - 2015. - V. 28 (5). - P. 292–296.
11. Xu, Y-Q. Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty / Y-Q. Xu, G-M. Li, Y. Li // *J. Pediatr.* – 2018. - V. 94 (1). – P. 69–75.