

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

А. В. СОЛНЦЕВА, А. В. СУКАЛО

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2010

УДК 616.692 + 618.172–39.11–53.2(075.8)
ББК 57.31 я 73
С 60

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия от 26.05.2010 г., протокол № 10

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. Шепелькевич А. П., канд. мед. наук, доц. В. В. Строгий

Солнцева, А. В.

С 60 Преждевременное половое развитие у детей : учеб.-метод. пособие / А. В. Солнцева, А. В. Сукало. – Минск : БГМУ, 2010. – 31 с.

ISBN 978-985-528-248-9.

Обобщены современные представления об особенностях периодов полового созревания ребенка, аспекты оценки полового развития, отражены этиологическая структура преждевременного развития, классификация, алгоритмы клинической и лабораторной диагностики данной патологии, подходы к ее терапии.

Предназначено для студентов педиатрического и лечебного факультетов 5–6 курсов, врачей-интернов, клинических ординаторов.

УДК 616.692 + 618.172–039.11–053.2(075.8)
ББК 57.31 я 73

ISBN 978-985-528-248-9

© Оформление. Белорусский государственный медицинский университет, 2010

Список сокращений

ВДКН — врожденная дисфункция коры надпочечников

ГнРГ — гонадотропин релизинг-гормон

КТ — компьютерная томография

ЛГ — лютеинизирующий гормон

ЛГРГ — релизинг-гормон лютеинизирующего гормона

МРТ — магнитно-резонансная томография

ППР — преждевременное половое развитие

Т — тестостерон

ТТГ — тиреотропный гормон

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

ХГ — хорионический гонадотропин

ЦНС — центральная нервная система

Э₂ — эстрадиол

GABA — гамма-аминобутировая кислота

NMDA — N-метил-D-аспартат

Состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси в разные периоды развития ребенка

Пубертат — это процесс созревания гипоталамо-гипофизарной системы, при котором происходит развитие гонад с появлением вторичных половых признаков, становление физических и психологических процессов в организме ребенка, что определяет способность к репродукции. В литературе часто в качестве синонима термина «пубертат» используется «подростковый период», придающий дополнительный психосоциальный смысл данному понятию.

Процесс полового созревания контролируется и регулируется совокупностью нейроэндокринных факторов и гормонов. Ведущую роль в этом играет гипоталамо-гипофизарно-гонадная система. Повышение ее активности приводит к пубертатной секреции гормонов органов-мишеней.

Гипоталамо-гипофизарная регуляция осуществляется по принципу прямой и обратной связи между гипоталамическим ГнРГ (или ЛГРГ), тропными гормонами гипофиза (лютеинизирующим и фолликулостиму-

лирующим) и периферическими эндокринными железами (яичниками и яичками). У детей в зависимости от возраста активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы носит волнообразный характер.

В период раннего внутриутробного развития гонадотропная стимуляция гонадной функции плода происходит за счет фетального ХГ, который синтезируется плацентой и тканями плода (печень, почки и др.). Пик уровня ХГ определяется на 8–10-й неделях гестации и не зависит от пола плода.

Гипофиз плода синтезирует ЛГ и ФСГ на 5-й неделе беременности. Циркулирующие уровни этих гормонов выявляются к концу 3-го месяца гестации. Максимальный пик в крови базальных концентраций гонадотропинов наблюдается в 25–29 недель эмбриогенеза, затем уровень ЛГ и ФСГ снижается и становится минимальным в момент родов.

Клетки Лейдига развиваются параллельно с дифференцировкой фетальных яичек и начинают вырабатывать тестостерон с 6–7-й недель беременности. Максимальные концентрации Т определяются между 8–15-й неделями, в 3 раза превышая показатели у мужчин. К концу эмбрионального периода отмечается снижение тестикулярной активности вследствие снижения уровней ЛГ и фетального ХГ.

Дифференциация яичников заканчивается позже яичек. Ароматазная система, которая ответственна за превращение андрогенов в эстрогены, активизируется к 20-й неделе беременности. С этого периода концентрация Э₂ у девочек в 2 раза выше, чем у мальчиков. В настоящее время не определены точные механизмы регуляции стероидогенеза в фетальных яичниках, не найдены рецепторы к ЛГ/ХГ на фетальной овариальной ткани. Рецепторы к ФСГ определяются к концу эмбрионального периода.

Подъем показателей гонадотропных гормонов отмечается с 6–7-го дня жизни ребенка, достигая пика к 3–6-му месяцу жизни. Подъем ЛГ более выражен у мальчиков, ФСГ — у девочек. У некоторых детей повышенные уровни ЛГ и ФСГ наблюдаются до 2 лет. От 2 до 4 лет после рождения секреция гонадотропных гормонов начинает снижаться и остается низкой до начала полового созревания.

В первые 6 месяцев жизни мальчиков концентрация Т крови увеличивается приблизительно до половины уровня взрослых и снижается к 1 году, оставаясь низким до наступления полового созревания. Неонатальный подъем показателей Т связан с повышением уровня ЛГ. Также отмечается параллельное повышение концентрации секретируемого клетками Сертоли ингибина В, которая превышает нормальный уровень у взрослых и снижается медленнее тестостерона. Ингибин В стимулируется ФСГ. Таким образом, данный выброс гонадотропных гормонов важен для развития яичек.

У девочек способность яичников к стероидогенезу появляется при рождении. Главным секретлируемым продуктом яичников является Э₂. В яичниках также образуются эстрон, андростендион, Т и другие стероиды. Уровень эстрогенов быстро уменьшается в течение первой недели жизни и остается низким до начала пубертата.

В допубертатном возрасте период кратковременной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы сменяется длительным этапом ее торможения. Существуют 2 механизма блокады импульсной секреции ЛГРГ. Первый связан с высокой чувствительностью гипоталамо-гипофизарной оси к подавляющему действию половых гормонов (feedback-контроль). Вторым механизмом блокады осуществляется через центральный механизм торможения импульсной секреции ГнРГ. Предполагается, что главную роль играют гамма-аминобутировая кислота и GABA-зависимые рецепторы, находящиеся в области гипоталамуса и блокирующие амплитуду импульсной секреции ЛГРГ.

Циркулирующие ароматизируемые андрогены (дегидроэпиандростерон, его сульфат и андростендион) имеют преимущественно надпочечниковое происхождение. Концентрации этих гормонов возрастают в крови у девочек с 6–7 лет, у мальчиков с 8–9 лет, достигая максимума к 13–14 годам. Этот феномен называется адренархе. Он начинается до роста секреции гонадотропных гормонов. У девочек росту волос на лобке и подмышками способствуют адrenalовые андрогены, у — тестикулярные андрогены. Одним из предполагаемых факторов, стимулирующих адренархе, является инсулин и инсулиноподобный фактор роста-1.

Первое эндокринное проявление полового созревания — появление импульсных выбросов ЛГ во время сна. Повышение ночной секреции ЛГ отражает результат «пробуждения» гонадостата, связанный с ослаблением сдерживающего влияния центральной нервной системы на секрецию ЛГРГ, который вырабатывается в клетках гипоталамуса в импульсном режиме.

Установлено, что к пубертату увеличивается порог чувствительности гипоталамуса к негативному воздействию циркулирующих половых стероидов. Низкие уровни половых гормонов не способны сдерживать синтез и секрецию ЛГРГ и гонадотропных гормонов. Отрицательный feedback-контроль обеспечивается все более высокими концентрациями половых стероидов. Устанавливается новый уровень равновесия в системе гипоталамус–гипофиз–гонады. Это изменение гипоталамо-гипофизарной активности обусловлено влиянием многочисленных нейротрансмиттеров и нейропептидов ЦНС.

Важными факторами, отвечающими за пубертатное увеличение синтеза ГнРГ, являются: снижение тормозящего влияния GABA путем уменьшения или инактивации GABA-эргических нейронов и стимуляция

ответа ГнРГ через рецепторы N-метил-D-аспартат. Одновременно наблюдается изменение активности декарбоксилазы глутаминовой кислоты, превращающей глутамат в GABA. Глутамат является нейротрансмиттером, активизирующим рецепторы NMDA. Таким образом, происходит противопоставление тормозящему действию GABA. Рассмотренные факторы, регулирующие наступление пубертата, тесно взаимодействуют с другими нейромедиаторами, оказывающими влияние на выработку ГнРГ. Стимулирующее воздействие на высвобождение ГнРГ и на потенциальную секрецию ЛГ оказывают: нейропептид Y (NPY), серотонин, норэпинефрин, окситоцин, эндотелин, галанин, субстанция P. Эндорфины и интерлейкины тормозят секрецию гонадолиберина.

В пубертате отмечается резкий подъем базальных показателей гонадотропных гормонов, связанный с повышением уровня лептина, гормона, вырабатываемого дифференцированными адипоцитами, продуктом гена ожирения. При достижении массы жирового депо организма определенного критического уровня, отмечается увеличение концентрации лептина. Этот гормон передает в гипоталамус информацию относительно размера накопленной энергии в виде количества жирового депо организма, и, активизируя гипоталамические центры, регулирует энергетический и метаболический баланс. Кроме того, лептин воздействует на нейроэндокринные механизмы, влияет на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, стимулируя выработку гонадолиберина, что ведет к половому развитию ребенка.

При прогрессировании полового созревания увеличиваются частота и амплитуда секреторных пиков ЛГ, их появление в период бодрствования. К завершению пубертата разница в суточном секреторном характере ЛГ исчезает. У девочек в возрасте 10–11 лет (стадия 2 по Таннеру) увеличивается уровень ФСГ, через год начинает увеличиваться концентрация ЛГ. Соотношение ФСГ/ЛГ снижается, приближаясь к 1,5. У мальчиков уровень гонадотропных гормонов значительно повышается одновременно с увеличением объема яичек.

Увеличение количества ЛГ клетки Лейдига активно влияет на секретирование андрогенов. На ранних стадиях полового созревания показатели Т повышаются в ночные часы. В дневное время концентрация Т возрастает между 2-й и 3-й стадиями пубертата, достигая половозрелого уровня к 4-й стадии. У девочек значительный рост концентрации эстрогенов отмечается ко 2-й стадии. Максимальные значения наблюдаются между 3–4-й стадиями. Достоверных доказательств суточного ритма секреции эстрогенов не установлено. Становление овуляторных циклов завершает пубертат у девочек.

Срок наступления пубертата зависит от совокупности генетических и внешнесредовых факторов (стабильность социально-экономических условий, повышение уровня жизни, полноценное питание и др.). В норме

половое развитие у девочек начинается в 10 лет (9–13 лет), у мальчиков — в 12 лет (11–14 лет).

Оценка развития вторичных половых признаков у детей проводится по стадиям Таннера (см. прил.). Первая стадия характеризуется отсутствием вторичных половых признаков и соответствует допубертатному периоду, четвертая и пятая стадии — половозрелому статусу. У девочек отмечаются формирование молочных желез и появление вторичного оволосения, у мальчиков — размеры яичек и вторичное оволосение. (2-я и 3-я стадии представлены в прил.).

Первым признаком полового развития девочек является увеличение молочных желез. Железистая ткань может первоначально появляться только с одной стороны. Асимметрия развития молочных желез сохраняется в течение первых 1,5–2 лет полового созревания. Через 3–6 месяцев после увеличения молочных желез отмечается лобковое и несколько позже аксиллярное оволосение. Через 2 года наступает менструация (в среднем в 12–13 лет). Если с момента начала менструаций прошло менее года, то речь идет о четвертой стадии Таннера, если более года — о пятой. Первые овуляторные циклы обычно отмечаются через 9–12 месяцев после менархе. Через год после установления менструального цикла процесс полового созревания у девочек закончен (13–18 лет), длительность пубертата составляет 3–5 лет.

У мальчиков первым признаком полового созревания является достижение размеров одного или обоих яичек 4 мл в объеме по орхидометру Прадера или более 2,5 см в длину. Оволосение на лобке появляется через 2 года после увеличения яичек. Аксиллярное оволосение развивается на 3–4-й стадиях полового развития по Таннеру. Оволосение на лице отмечается на 5-й стадии пубертата. Наличие сперматогенеза гистологически подтверждается в интервале 11–15 лет. Первая эякуляция наблюдается через 1 год после начала 3-й стадии (15 лет). Поэтому мальчики могут быть фертильными задолго до завершения развития вторичных половых признаков. Половое созревание у мальчиков продолжается в среднем 3–5 лет и заканчивается в 15–20 лет.

Повышение уровня половых гормонов приводит и к скачку роста. Начало ускорения роста у девочек происходит при достижении 2-й стадии по Таннеру. Максимальная скорость роста (8–10 см/год) отмечается к третьей стадии и совпадает с началом менархе, после чего процесс роста завершается.

У мальчиков скачок роста наблюдается на 3-й стадии полового развития. Максимальное значение пубертатного ускорения роста (10–12 см/год) отмечается к 13–14 годам. Конечный рост мальчиков на 13–15 см больше, чем у девочек. Это связано с более высокими ростовыми параметрами к началу пубертатного ускорения роста, высокой скоростью в период скачка его, более медленным закрытием зон роста.

Параллельно с увеличением уровня половых стероидов и развитием вторичных половых признаков изменяется архитектура тела, которая имеет гендерные различия. У детей допубертатного возраста процентное распределение массы тела, костной, мышечной и жировой массы примерно одинаковое. Возрастание массы тела у девочек отмечается с 6–7 лет, у мальчиков — с 9,5–10 лет. К завершению полового созревания показатели общей и костной массы у мальчиков превышают в 1,5 раза показатели у девочек. У девочек масса жировой ткани в 2 раза больше по сравнению с мальчиками. Пик минерализации костной ткани достигается у девочек после завершения скачка роста в 14–16 лет, у мальчиков — в 17–18 лет.

Определение и классификация

Преждевременное половое развитие — это появление некоторых или всех вторичных половых признаков у девочек младше 8 лет или у мальчиков младше 9 лет.

Классификация ППР, принятая Европейской ассоциацией детских эндокринологов (ESPE, 2007 г.), построена по патогенетическому принципу (табл. 1). В зависимости от вовлечения в патологический процесс определенного участка оси гипоталамус–гипофиз–гонады–надпочечники выделяют *истинное* (центральное, гонадотропин зависимое) и *периферическое* (ложное, гонадотропине зависимое) ППР. В самостоятельную группу выделяются *неполные формы ППР*, характеризующиеся изолированным развитием вторичного оволосения (преждевременное адренархе), или увеличением молочных желез (преждевременное телархе), или преждевременным изолированным менархе.

При *истинном ППР* формирование вторичных половых признаков происходит по изосексуальному типу, что соответствует генетическому и гонадному полу ребенка. Эта форма всегда завершенная (от 1-й до 3-й стадии по Таннеру); обусловлена активацией гипоталамуса и гиперсекрецией гонадотропных гормонов.

Ложное ППР вызвано автономной избыточной секрецией половых гормонов половыми железами и надпочечниками, которая происходит независимо от секреции гонадотропных гормонов в результате стероидсекретирующих опухолей или врожденных ферментативных дефектов надпочечникового стеродогенеза. Всегда является незавершенным. Может быть изо- и гетеросексуальным.

Классификация ППР (по ESPE, 2007 г.)

| Форма | Код МКБ-10 |
|--|-------------------------|
| Истинное ППР | E22.8 |
| Идиопатическое | E22.8 |
| Врожденные пороки развития ЦНС (септо-оптическая дисплазия, другие дефекты средней линии, эктопия нейрогипофиза, гипоплазия аденогипофиза и др.) | E22.8 |
| Приобретенные заболевания ЦНС: – опухоли; – постинфекционное, посттравматическое (гидроцефалия, родовая травма, последствия лучевой терапии и химиотерапии, нейрофиброматоз), поражение ЦНС неопухолевого генеза | E22.8 |
| Гамартома гипоталамуса | E22.8 |
| Вторичное относительно периферического ППР (позднее лечение врожденной гиперплазии коры надпочечников после удаления стероидсекретирующих опухолей) | E22.8 |
| Другие специфические заболевания, не связанные с ЦНС | E22.8 |
| Ложное ППР | |
| Врожденная гиперплазия коры надпочечников | E25.0 |
| Вирилизирующие и феминизирующие опухоли надпочечников | |
| Опухоль клеток Лейдига яичек | M859-M867 |
| Опухоль герминозных клеток яичников | Манифестация D27 |
| Гранулезноклеточная опухоль яичников | Малигнизация C56 |
| Дефицит ароматазы у девочек | E25.8 |
| Гонадотропинсекретирующие опухоли: – опухоли ЦНС (герминомноклеточные); – другие опухоли (хориокарцинома, гепатобластома, герминоклеточные опухоли средостения) | E30.1 |
| Автономная гонадная гиперфункция: – синдром Мак-Кьюна–Олбрайта; – автономные фолликулярные кисты яичников; – семейный тестостоксикоз; – дефицит ароматазы у мальчиков | Q78.1 E28.0 E29.0 |
| Прием половых стероидов | Код лекарства Y42 |
| Первичный гипотиреоз | E03.9 |
| Опухоли, продуцирующие андрогены или эстрогены внеяичникового или внеяичкового происхождения | E25.9 |
| Отдельные варианты нормального пубертата | |
| Преждевременное адренархе | E27.0 |
| Преждевременное телархе | E30.8 |
| Преждевременное изолированное менархе | E30.1 |
| Гипертрихоз | L68.1-L68.9 Q84.2 |

Истинное (центральное) ППР

Этиология, патогенез. Истинное ППР всегда обусловлено ранней активацией гипоталамо-гипофизарной системы вследствие спонтанного усиления секреции гонадолиберина или гонадотропных гормонов. Частота встречаемости заболевания составляет 1 : 5000 – 1 : 10 000. Выделяют два вида истинного ППР: центральный и идиопатический.

Центральные или церебральные заболевания (опухоль, травматические повреждения — родовая травма, мальформации и облучение) развиваются из-за нарушений в гипоталамической или гипофизарной областях. Церебральные формы, связанные с опухолями ЦНС, чаще встречаются у мальчиков.

Диагноз *идиопатического* ППР основан на исключении церебральной патологии. Он во многом зависит от применения современных методов топической диагностики и составляет от 30 до 75 % всех случаев ППР. У девочек 90 % истинного ППР относится к идиопатическому.

Дополнительно выделяют *конституциональную* форму ППР, которая имеет наследственную предрасположенность и отмечается у 0,6 % детей в популяции. Для нее характерно появление вторичных половых признаков близкое к возрасту раннего нормального пубертата: у девочек 6–8 лет, у мальчиков 7–9 лет.

Механизм развития истинного ППР полностью не раскрыт. Врачи предполагают, что основным толчком, активизирующим гонадотропную функцию при истинном преждевременном пубертате является увеличение пульсовой секреции ЛГРГ путем включения активирующих механизмов или за счет повреждения ингибиторных факторов, оказывающих влияние на его выброс.

В качестве возможных факторов, участвующих в развитии истинного ППР рассматриваются: лейцин, трансформирующий ростовой фактор- α , генетические причины (мутации лиганда GPR54 и пептида KiSS-1), отек аркуатных ядер гипоталамуса.

Клиническая картина. Манифестация истинного ППР чаще происходит в возрасте 3–5 лет. У пациентов с гипоталамической гамартомой (наиболее часто выявляемое образование ЦНС) симптомы преждевременного пубертата наблюдаются раньше — до 3 лет. Последовательность развития вторичных половых признаков при истинном ППР обычно такая, как и при физиологическом течении пубертата.

У девочек увеличиваются молочные железы, затем появляется аденоархе. Интенсивность полового оволосения выражена меньше, чем при нормальном течении пубертата. Другие андрогензависимые признаки (акне, активность потовых желез, жирная себорея) появляются в возрасте 6–7

лет после физиологической активации функций надпочечников (адренархе). Также наблюдается ускорение линейного роста за полгода или год до появления вторичных половых признаков, опережение дифференциации костного скелета (соотношение костного возраста к хронологическому более 1,5–2). Скорость роста достигает показателей пубертатного ростового скачка — 8–10 см в год. Ускорение костной зрелости приводит к преждевременному закрытию зон роста. Окончательный рост девочек при истинном ППП составляет 146–150 см.

При высокой активности патологического процесса наступает менархе. У некоторых девочек появление телархе и менархе может отмечаться задолго до возникновения адренархе. Это связано с независимой регуляцией секреции эстрогенов в яичниках и андрогенов в надпочечниках. Для девочек с гипоталамической гамартомой характерно раннее начало менструаций: через несколько месяцев после начала заболевания. У большинства пациенток менархе может отсутствовать в течение 5–6 лет после появления вторичных половых признаков. У 10 % девочек с идиопатическим истинным ППП устанавливается ановуляторный цикл. При ультразвуковом исследовании органов малого таза размеры матки имеют пубертатные размеры (длина более 35 мм; форма луковицы; отмечается утолщение эндометрия). Овариальная структура представлена крупными фолликулами. Степень увеличения яичников не соответствует стадии пубертата и не имеет диагностического значения.

У мальчиков увеличиваются в размерах яички (более 4 мл в объеме, 2,5 см в длину) и половой член, появляется адренархе, наблюдается ускорение роста. В отличие от девочек половое созревание прогрессирует достаточно быстро, часто сокращая период пубертата до 1,5–2 лет. Средний окончательный рост мальчиков с истинным ППП колеблется от 150 до 156 см.

Преждевременное половое и физическое развитие может привести к расстройствам психики ребенка, поведенческим нарушениям, социальной дезадаптации. С точки зрения неврологии у пациентов с истинным ППП возникает органический психосиндром, для которого характерны эмоциональная расторможенность, эйфория, назойливость, подражание взрослой манере поведения, агрессивность (у мальчиков). Для детей с гамартомой гипоталамуса патогномичным признаком является приступ навязчивого смеха, который может сопровождаться кратковременным исключением сознания, страхом, тревогой.

Серьезным осложнением истинного ППП является низкорослость из-за преобладания процессов ускорения костного созревания над линейным ростом.

Ложное ППР у девочек

Ложное изосексуальное ППР у девочек обусловлено автономной избыточной секрецией эстрогенов надпочечниками или яичниками либо ятрогенной причиной, связанной с приемом эстрогенов или гонадотропных гормонов.

Клиническая картина. Симптомы ложного изосексуального ППР у девочек такие же, как и при истинном ППР: появление телархе, адренархе, ускорение роста. У некоторых больных могут наблюдаться нерегулярные маточные кровотечения вследствие колебания или резкого падения уровня эстрогенов в крови.

Особенности клинической картины при заболевании яичников.
Гранулезноклеточная опухоль. Для данного опухолевого образования характерен высокий уровень базальных эстрогенов и низкое (допубертатное) содержание базальных и стимулированных показателей ФСГ и ЛГ. Костный возраст опережает хронологический более чем на год. Часто можно пропальпировать образование в брюшной полости. Отмечается появление не регулярных выделений крови, сменяющихся маточными кровотечениями при отсутствии развития молочных желез и лобкового оволосения. Опухоль часто носит злокачественный характер.

Лютеома. Для данного заболевания яичников характерен высокий базальный уровень эстрогенов и прогестерона в крови.

Фолликулярная киста. Самой частой причиной развития ложного изосексуального ППР у девочек является наличие фолликулярной кисты яичников. Факторами риска развития кист являются недоношенность и малая масса тела при рождении. Основной причиной формирования фолликулярных кист является транзиторный подъем уровня ФСГ вследствие незрелости системы гонадостата. Кратковременная активация секреции ФСГ может вызывать созревание овариального фолликула с последующей эстрогенной стимуляцией. При значительном росте фолликула секреция эстрогенов становится автономной. В фолликулярных кистах выявлены мутации α -субъединицы С-протеина, активирующего функцию яичников без влияния гонадотропных гормонов.

Типичной жалобой являются боли внизу живота. При клиническом осмотре определяются увеличенные молочные железы. Степень их развития у большинства девочек не превышает 2 стадии по Таннеру. Может пальпироваться объемное образование в брюшной полости. Нередко отмечается появление нециклических менструации.

В большинстве случаев фолликулярные кисты регрессируют, тогда оперативное лечение не требуется. Кисту удаляют только при перекруте ножки или ее разрыве.

При *ложном гетеросексуальном ППР у девочек* отмечается формирование вторичных мужских половых признаков, вызванное избытком андрогенов. У пациенток появляется преждевременное адренархе, множественные акне. Наблюдается гипертрофия клитора, гирсутизм, ускорение роста, изменение тембра голоса, маскулинизация фигуры.

Наиболее частой причиной ложного ППР является ***врожденная дисфункция коры надпочечников*** (дефект ферментов 21-гидроксилазы и 11 β -гидроксилазы). Девочки с классическим вариантом ВДКН подвергаются избыточному действию андрогенов уже в пренатальный период и рождаются с бисексуальными наружными половыми органами. При рождении отмечается гипертрофия клитора, сращение мошоночного шва различной степени выраженности, формирование уrogenитального синуса (ложный женский гермафродитизм). В редких случаях внутриутробная андрогенизация настолько выражена, что наружные половые органы пациентки практически соответствуют мужским (5-я степень вирилизации по шкале Прадера).

Характерна гиперпигментация кожных покровов. У 75 % детей при полной потере активности фермента 21-гидроксилазы в периоде новорожденности наблюдается сочетание глюкокортикоидной и минералокортикоидной недостаточности с развитием сольтеряющей формы заболевания. На 2–3-й неделе жизни появляются неспецифические симптомы заболевания: вялое сосание, частые срыгивания, рвота, диарея, потеря массы тела. Нарастание электролитного дисбаланса приводит к развитию гипонатриемической дегидратации, гиперкалиемии, метаболическому ацидозу и кардиогенному шоку.

Патогномоничным симптомом дефицита 11 β -гидроксилазы является артериальная, причина которого — повышенный уровень 11-дезоксикортикостерона, обладающего свойствами задерживать натрий и жидкость в кровяном русле. В некоторых случаях отмечаются гипокалиемия, алкалоз.

В постнатальном периоде при несвоевременном установлении диагноза (вирильная форма) или отсутствии адекватного лечения отмечаются симптомы андрогенизации. У девочек увеличиваются размеры клитора, с 1,5–2 лет появляется половое оволосение, акне вульгарис. В первые годы жизни ускоряются темпы физического развития, больные опережают сверстников в линейном росте. Но из-за преждевременной костной дифференциации эпифизарные зоны роста закрываются к 9–10 годам, что приводит к последующей выраженной низкорослости ребенка. Окончательный рост девочек с адреногенитальным синдромом ниже генетических показателей на 1–2 стандартных отклонения.

Истинный пубертат пациенток, получающих неадекватное лечение, наступает поздно. Увеличение молочных желез у девочек соответствует

2-й степени по Таннеру, отмечаются нарушения менструального цикла (олигоменорея, аменорея) из-за избыточного уровня андрогенов надпочечников и подавления циклической секреции гонадотропных гормонов. Яичники гипоплазированы, с признаками поликистоза. Регулярный менструальный цикл и нормальная репродуктивная функция возможны при правильном лечении.

Основным гормональным критерием диагностики ВДКН является повышенный уровень 17-гидроксипрогестерона. При 21-гидроксилазной недостаточности с сольтеряющим синдромом отмечается повышение ренина плазмы, гиперкалиемия и гипонатриемия. При дефиците 11 β -гидроксилазы характерно увеличение концентраций 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона. Снижается активность ренина плазмы, реже гипокалиемия и гипернатриемия.

Арренобластомы — злокачественные образования стромы яичника. Чаще встречаются в пубертате и постпубертате. Опухоль секретирует андрогены. Для арренобластомы характерны: гирсутизм, алоpecia, снижение тембра голоса, гипоплазия молочных желез, аменорея, высокий уровень Т и низкий уровень гонадотропных гормонов.

Ложное ППР у мальчиков

Ложное изосексуальное ППР у мальчиков обусловлено автономной избыточной секрецией андрогенов или ХГ. Ложное ППР является неполной формой и, как правило, не сопровождается стимуляцией сперматогенеза (исключение составляет семейный тестостоксикоз).

Клиническая картина. Вирилизующие формы ВДКН являются одной из наиболее распространенных причин ложного ППР у мальчиков и обусловлены недостаточностью 21-гидроксилазы и 11 β -гидроксилазы (см. выше). При рождении наружные половые органы сформированы соответственно генетическому полу: увеличивается половой член, вторичная пигментация мошонки и сосков вследствие повышенной секреции меланоцитостимулирующего гормона. В постнатальном периоде при несвоевременном обращении к врачу и отсутствии адекватного лечения появляются симптомы андрогенизации: продолжают увеличиваться размеры полового члена, появляются эрекции и аденоархе, акне, формируется маскулинное телосложение. Размеры яичек остаются допубертатными. Ускоряется линейный рост и костная дифференциация. Зоны роста преждевременно закрываются, что приводит к значительному снижению окончательного роста. Гонадная функция более сохранна, может быть гипоплазия яичек и нарушения сперматогенеза (олиго-, азооспермия).

Андрогенсекретирующие опухоли яичек представлены обычно *лейдигомами*, секретирующими только Т. Базальные и стимулированные уровни ЛГ и ФСГ имеют допубертатные значения. Лейдигомы встречаются

ся после 7 лет. Данная доброкачественная опухоль локализуется в одном яичке, хорошо визуализируется при ультразвуковом исследовании. Пораженное яичко увеличено в объеме, плотное, болезненное.

Арренобластомы и сертолиомы секретируют не только андрогены, но и эстрогены. Уровни гонадотропных гормонов резко снижены. У больных может быть гинекомастия и лобковое оволосение по женскому типу, скорость роста ускорена. Опухоли могут носить доброкачественный и злокачественный характер.

ХГ-секретирующие опухоли представлены гепатобластомами, забрюшинными и герминовыми опухолями. Герминомы часто локализуются в головном мозге, хорошо видны при проведении КТ головного мозга с контрастированием; встречаются у 4–15 % мальчиков с ППР.

Синдром преждевременного созревания связан с повышенной секрецией ХГ, который обладает биологической активностью ЛГ, стимулирует выработку Т клетками Лейдига. Отмечается гиперплазия клеток Лейдига; клетки Сертоли и сперматогенный эпителий незрелые. Объем яичек не соответствует стадии достигнутого пубертата. Гипоталамо-гипофизарная ось интактна.

При лабораторном исследовании повышаются сывороточные концентрации ХГ (β -субъединица) и α -фетопротеина, показатели Т соответствуют пубертатному уровню. Из-за перекрестной реакции с ХГ возможно повышение базальных значений ЛГ. При проведении стимуляционной пробы секреторная реакция ЛГ на гонадолиберин соответствует допубертатному уровню. Базальные концентрации ФСГ низкие.

Краниальным ХГ-секретирующим опухолям сопутствуют неврологические симптомы (повышение внутричерепного давления, зрительные нарушения), эндокринная патология (несахарный диабет, дефицит гормона роста).

Семейный тестотоксикоз представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся у мужчин, вызванное повышенной секрецией Т из-за гиперплазии клеток Лейдига, которая возникает при точечной мутации гена рецептора ЛГ и ХГ.

Первые симптомы вирилизации проявляются уже в 2 года. Характерно раннее начало и быстрое прогрессирование клинических признаков. Выраженная андрогенизация приводит к преждевременному закрытию зон роста и выраженной низкорослости. При гистологическом исследовании клетки Лейдига и герментативные клетки созревают преждевременно. Причем может быть односторонняя или двусторонняя гиперплазия клеток Лейдига. У многих больных активизируется сперматогенез. Объем яичек увеличен незначительно и не соответствует уровню определяемого Т и стадии достигнутого пубертата.

По клинике семейный тестотоксикоз сходен с истинным ППР, но есть и достоверные различия лабораторных показателей: отсутствует импульсная ночная секреция ЛГ и ФСГ, отмечается допубертатная стимуляция гонадолиберинем ЛГ. У взрослых фертильность не нарушена, описаны случаи первичного андрогенного дефицита.

Вирилизующие опухоли надпочечников (адренокарциномы, кортикоэстромы) носят злокачественный характер, у детей встречаются редко.

Заболевания, сопровождающиеся ППР

Синдром Ван-Вика–Грумбах. Этот синдром преждевременного полового созревания связан с поздно диагностированным первичным гипотиреозом. При дефиците тиреоидных гормонов происходит перекрестная стимуляция секреции тиролиберина и ЛГРГ. Усиление выработки ТТГ сопровождается подъемом гонадотропных гормонов. Предполагается, что ТТГ может оказывать ФСГ-подобный эффект на гонады. У детей с синдромом Ван-Вика–Грумбах повышено содержание в крови ЛГ, ФСГ, пролактин, ТТГ.

У девочек с синдромом Ван-Вика–Грумбах увеличиваются молочные железы, галакторея, раннее нерегулярное менархе, отсутствует вторичное оволосение. При ультразвуковом обследовании яичников часто наблюдается поликистоз.

У мальчиков яички увеличиваются в размерах при отсутствии или слабой выраженности признаков андрогенизации. При гистологии гонад выявляются гиперплазия тубулярного эпителия и слабая выраженность клеток Лейдига. Ускорение роста и костной дифференциации отсутствует.

При лечении тиреоидными гормонами нормализуется уровень ТТГ и регрессирует половое развитие.

Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта. Он является одним из наиболее частых заболеваний, относящихся к гонадотропиннезависимым формам ППР; встречается спорадически, преимущественно у девочек.

Эндокринные нарушения вызваны активацией мутации α -субъединицы G-протеина, который связывает трансмембранные рецепторы ЛГ и ФСГ с аденилатциклазой в гонадах. Мутантный белок постоянно активирует аденилатциклазу в отсутствие гонадотропов. Это ведет к усилению секреции эстрогенов. Предполагают, что мутация гена происходит на ранних этапах эмбриогенеза.

Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта характеризуется триадой симптомов: пигментными пятнами кофейного цвета в виде географической карты, фиброзной остеодисплазией, эндокринными нарушениями, самым частым из которых является ППР. Встречаются другие эндокринопатии: двусторонняя адреналовая гиперплазия, заболевания щитовидной железы

(тиреотоксикоз, узловой и диффузный зоб), гиперпаратиреоз, соматотропинпродуцирующие аденомы гипофиза.

ППР начинается позже и протекает медленнее, чем при других формах ППР. Задолго до телархе и адренархе проявляются маточные кровотечения, которые вызваны повышенным уровнем эстрогенов. У некоторых больных могут быть истинное ППР и повышенные уровни гонадотропинов. Преждевременное половое созревание или остеодисплазию можно обнаружить и при отсутствии кожной пигментации. Но не у всех больных отмечается ППР. Девочки с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта имеют повышенный риск развития рака груди.

Синдром Рассела–Сильвера. Данный синдром — это генетическое заболевание, характеризующееся внутриутробной и постнатальной задержкой развития, нарушением формирования скелета в раннем детском возрасте. Тип наследования не уточнен, большинство случаев имеют спорадический характер. У детей маленькое треугольное лицо с углами рта, опущенными книзу, гипоплазия нижней челюсти, позднее закрытие родничков и прорезывание зубов, асимметрия туловища и конечностей. Причина прогрессивного полового развития в 5–6 лет — избыточная секреция гонадотропных гормонов.

Диагностика преждевременного полового развития

Диагностика проводится с целью выделения истинного и ложного ППР от изолированных форм (телархе или адренархе) и медленно прогрессирующего пубертата (табл. 2).

Таблица 2

Основные критерии прогрессирующего центрального преждевременного пубертата (адаптировано по J.-C. Carel, N. Lahlou, J. L. Chaussain, 2004)

| Признак | Медленно прогрессирующий пубертат | Истинное ППР |
|--|--|---|
| Стадия пубертата | Стабилизация/регресс вторичных половых признаков | Прогрессирование на 1 стадию менее чем за 6 месяцев |
| Скорость роста | Соответствует возрастным нормам | Ускорение (более 6 см/год) |
| Увеличение молочных желез (девочки) или яичек (мальчики) | Да | Да |
| Прогноз роста | В пределах границ целевого роста | Ниже целевого роста/ популяционной нормы |
| костный возраст (КВ) > хронологический возраст (ХВ) более 1 года | Нет | Да |

Окончание табл. 2

| Признак | Медленно прогрессирующий пубертат | Истинное ППР |
|-------------------------|-----------------------------------|---|
| Размеры матки (девочки) | Не увеличены | Длина более 35 мм в формулуковицы, утолщение эндо |

| | | |
|---|---------------------------------------|------------|
| | | метрия |
| Размеры яичников | Диагностически не значимы, поликистоз | |
| Уровень Э ₂ (девочки) и Т (мальчики) | Диагностически не значимо | |
| Базальный уровень ЛГ | Диагностически не значимо | |
| ЛГ/ФСГ после стимуляции аналогом ЛГРГ | < 1 | > 1 |
| Возрастание ЛГ после стимуляции аналогом ЛГРГ | в 2–4 раза | в 8–10 раз |

Установление диагноза при ППР включает следующие этапы:

1) Клиническая диагностика — на основании данных клинической картины высказывается предположение о наличии ППР.

2) Лабораторное подтверждение ППР — при помощи гормональных исследований, объем которых определяется конкретной клинической ситуацией, устанавливается форма заболевания.

3) Этиологическая диагностика — выяснение причины преждевременной половой зрелости ребенка.

Клиническая диагностика включает сбор анамнеза с уточнением сроков и последовательности появления вторичных половых признаков, наличия ростового скачка. Важным является определение характера полового развития родственников, наличия кровнородственных браков, прием гормональных препаратов ребенком или матерью в период беременности и лактации. Также проводится антропометрическое измерение ребенка; построение ростовой кривой с использованием соматограммы; уточнение скорости роста; оценивается степень полового развития по Таннеру.

Лабораторная диагностика включает тест первого уровня — определение костного возраста. Для его определения используется рентгенологический снимок левой кисти и запястья. Широкий набор точек окостенения, каждая из которых появляется в определенном возрасте ребенка, дает наиболее полную информацию о созревании костей. Существуют методики определения костного возраста по W. W. Greulich, S. I. Pyle (1963) или Таннеру (1965) с использованием индексных таблиц для расчета прогнозируемого роста.

Наиболее простым и информативным методом является метод W. W. Greulich и S. I. Pyle, при котором рентгенограмма левой кисти и запястья пациента сравнивается со стандартными рентгенограммами определенного хронологического возраста для данного пола, представленными в атласе указанных авторов. Обращается внимание не только на количество костей запястья, но и на их плотность, а также состояние зон роста.

При истинном ППР отмечается опережение костного возраста ребенка по сравнению с хронологическим (паспортным) возрастом более чем на год. При проведении комплексной оценки соотношения костного возраста относительно хронологического и роста ребенка уже в момент

первичной диагностики возможен расчет *конечного (финального) роста ребенка* или его *прогностического роста* и сравнение со среднепарантеральным (генетическим), что помогает в диагностике и решении вопроса о целесообразности лечения ребенка с ППР:

Рост ребенка (см/% · 100 %) = прогностический (конечный) рост ребенка (см).

У девочек при проведении ультразвукового обследования органов малого таза оценивают размеры матки и яичников по сравнению с возрастными нормами, наличие фолликулярных кист, опухолевых образований яичника. У мальчиков ультразвуковой метод позволяет диагностировать опухоли яичка и аденоматозные узлы. Диагностическая ценность сонографии объемных образований надпочечников менее значима, дополнительно необходимо сделать КТ или МРТ.

Проведение *КТ* или *МРТ* *головного мозга* целесообразно только на заключительных этапах диагноза ППР. В последние десятилетия изменилась позиция в плане выполнения рентгенологического исследования черепа: оно считается устаревшим, малоинформативным и не должно использоваться для диагностики преждевременного полового созревания у детей. Конкретной целью проведения КТ или МРТ у пациентов с установленным диагнозом ППР является исключение или подтверждение опухолевого или другого образования головного мозга.

Определение базальных показателей гонадотропных и половых гормонов имеет ограниченное диагностическое значение, так как у многих больных с ППР они часто соответствуют допубертатному уровню. Может наблюдаться и выраженное повышение указанных гормонов, достигающее пубертатных значений, которое при соответствующих данных клинической картины подтверждает ППР.

Для дифференциальной диагностики центральных и гонадотропин-независимых форм ППР проводят *стимуляционный тест с ГнРГ*, который является «золотым» стандартом диагностики.

Методика теста с ГнРГ. Устанавливают катетер в периферическую вену ребенка и берут кровь для определения исходных уровней ЛГ и ФСГ. Струйно вводят аналог гонадолиберина в дозе 25–50 мкг/м². В течение 60–120 мин с интервалами в 15–20 мин берут кровь для определения уровней ЛГ и ФСГ.

Оценка результатов теста. У здоровых детей в допубертате уровень ЛГ возрастает после введения ГнРГ в 2–4 раза, а в пубертате — в 8–10 раз. Секреция ФСГ тоже усиливается, но разница между допубертатными и пубертатными значениями не всегда достоверна, поэтому при оценке результатов данного теста учитывается динамика базальных и стимулированных показателей ЛГ.

При истинном ППР секреция ЛГ на введение гонадолиберина резко усилена и соответствует пубертатным значениям. При ложном ППР секреторная реакция ЛГ на введение гонадолиберина нормальная и соответствует допубертатному уровню.

При подозрении на заболевание надпочечников дополнительно определяют базальные значения 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростендиола, проводится тест с АКТГ. При изолированном телархе с галактореей обязательно определяют ТТГ, пролактин.

**Дифференциальная диагностика
преждевременного полового развития
(по В. А. Петерковой с соавторами, 2009)**

Истинное ППР у мальчиков:

- 1) пубертатный базальный уровень гонадотропных гормонов;
- 2) пубертатный стимулированный ГнРГ уровень ЛГ (преимущественно) и ФСГ;
- 3) пубертатный уровень Т;
- 4) размеры яичек соответствуют нормальному пубертату;
- 5) при наличии объемного образования — характерная КТ/МРТ картина.

ХГ-секретирующие опухоли:

- 1) высокие уровни ЛГ (РИА метод), ХГ;
- 2) отсутствие ответа ЛГ на стимуляцию ГнРГ;
- 3) пубертатный уровень Т;
- 4) небольшое увеличение яичек.

Ложное ППР (опухоли яичек):

- 1) низкий уровень ЛГ и ФСГ;
- 2) отсутствие ответа ЛГ на стимуляцию ГнРГ;
- 3) очень высокий уровень Т;
- 4) одностороннее увеличение яичка.

Тестотоксикоз:

- 1) низкий базальный уровень ЛГ и ФСГ;
- 2) отсутствие ответа ЛГ на стимуляцию ГнРГ;
- 3) пубертатный или очень высокий уровень Т;
- 4) размер яичек больше допубертатной нормы, но меньше стадии полового созревания; возможен одно- или двусторонний аденоматоз.

Истинное ППР у девочек:

- 1) пубертатный базальный уровень гонадотропных гормонов;
- 2) пубертатный стимулированный ГнРГ уровень ЛГ (преимущественно) и ФСГ;
- 3) увеличение яичников и матки;

4) при наличии объемного образования — характерная КТ/МРТ картина.

Ложное ППР (гранулезноклеточные опухоли яичников):

- 1) низкий уровень ЛГ и ФСГ;
- 2) отсутствие ответа ЛГ на стимуляцию ГнРГ;
- 3) очень высокий уровень Э₂;
- 4) увеличение яичника при физикальном, ультразвуковом и МРТ-исследовании.

Фолликулярные кисты:

- 1) низкий базальный уровень ЛГ и ФСГ;
- 2) отсутствие ответа ЛГ на стимуляцию ГнРГ, но характер ответа ФСГ может быть пубертатным;
- 3) уровень Э₂ варьирует в зависимости от размеров овариальных кист;
- 4) ультразвуковое исследование выявляет наличие овариальных кист.

На рис. 1–4 представлены алгоритмы дифференциальной диагностики разных форм ППР у девочек и мальчиков в зависимости от порядка появления признаков полового созревания.



Рис. 1. Алгоритм диагностики ППР у девочек с увеличением молочных желез



Рис. 2. Алгоритм диагностики ППР у девочек с увеличением молочных желез и менструальной реакцией



Рис. 3. Алгоритм диагностики ППР у девочек с изолированным появлением полового оволосения (адренархе)

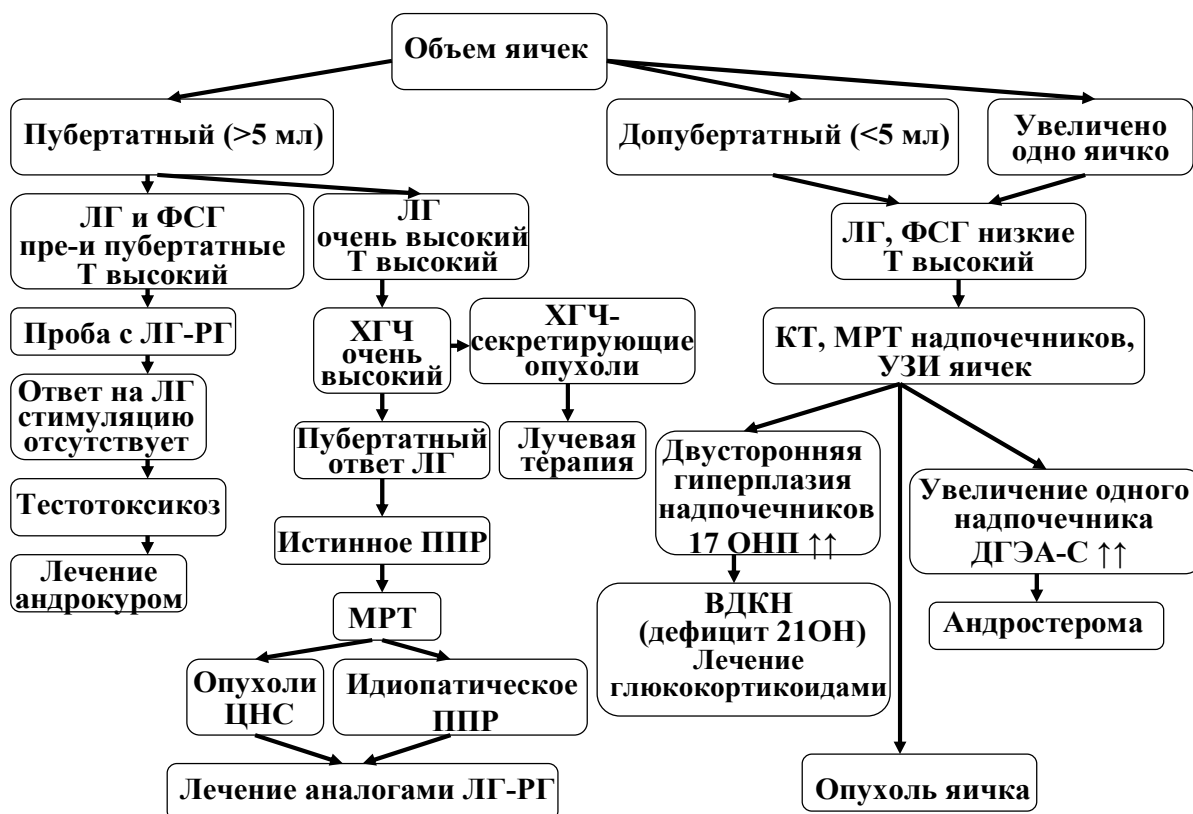


Рис. 4. Алгоритм диагностики ППР у мальчиков

Диспансерное наблюдение больных с ППР

Диспансерное наблюдение детей с ППР осуществляется на базе областного (городского) эндокринологического диспансера эндокринологами-педиатрами. Частота наблюдения пациентов 1 раз в 3 месяца.

Обязательный объем диагностических мероприятий при диспансеризации включает: антропометрию; осмотр окулиста (глазное дно, поле зрения), невропатолога, гинеколога-эндокринолога (девочки); рентгенограмму левой кисти и запястья (костный возраст); УЗИ органов малого таза (девочки) и яичек (мальчики); гормональный анализ (Э₂, Т, пролактин, ФСГ, ЛГ; тест с ГнРГ; КТ/МРТ головного мозга).

Дополнительный объем диагностических мероприятий (по показаниям) включает: консультацию нейрохирурга; генетиков с определением кариотипа; КТ/МРТ надпочечников; гормональный анализ: 17-оксипрогестерон, дегидроэпиандростерона сульфат, андростендион, ТТГ; АКТГ-тест.

Лечение преждевременного полового развития

Цель лечения истинного ППР — задержка полового развития ребенка с обратным регрессом вторичных половых признаков, снижение скорости роста до возрастной нормы, улучшение прогнозируемого окончательного роста.

Медикаментозное лечение истинного ППР направлено на подавление импульсной секреции гонадотропных гормонов. Для лечения применяются агонисты ГнРГ.

Непрерывное действие гонадолиберина приводит к блокировке его рецепторов на гонадотропных клетках и подавляет секрецию ЛГ и ФСГ, снижает уровни половых стероидов. Эффект парадоксального подавления гонадотропной функции активными агонистами ЛГРГ лежит в основе клинического использования этих препаратов при лечении истинного ППР (рис. 5).

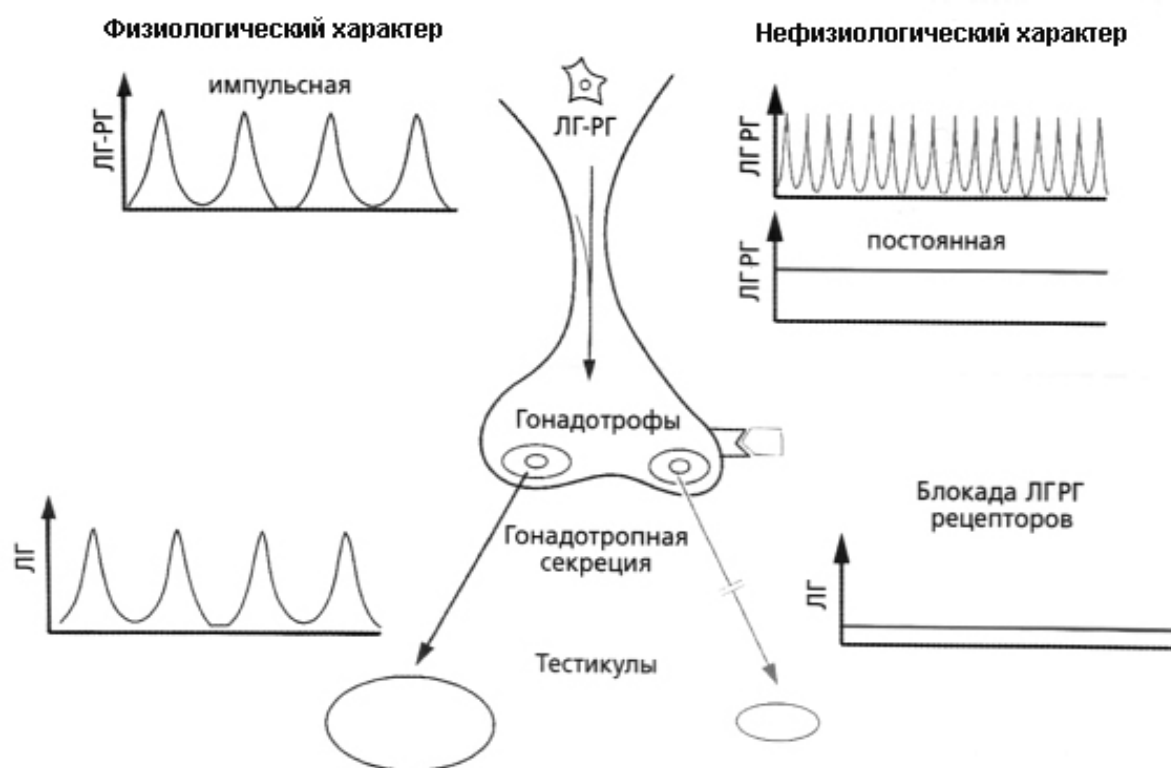


Рис. 5. Механизм антигонадотропного действия аналогов ЛГРГ.

Абсолютные показания назначения агонистов ГнРГ (М. А. Sperling, 2002):

- 1) полное истинное ППР;
- 2) пубертатный уровень ЛГ и соотношение ЛГ/ФСГ выше диагностического значения после стимуляции ЛГРГ;
- 3) быстро прогрессирующее половое созревание;

4) выраженное снижение показателей прогнозируемого роста относительно целевого или ниже 3-й перцентили для популяционных показателей.

Относительные показания назначения агонистов ГнРГ (М. А. Sperling, 2002): наличие психологических, социальных и эмоциональных проблем у ребенка и его семьи; выраженное уменьшение скорости роста за период наблюдения.

Препараты агонистов ГнРГ. В последнее время для лечения пациентов с ППР применяются депонированные препараты — агонисты ЛГРГ (табл. 3).

Таблица 3

Препараты агонистов ЛГРГ

| Действующее вещество | Торговое название | Фирма производитель |
|----------------------|-------------------|---------------------|
| Лейпролид | Люкрин | Abbot |
| Бусерелин | | Hoechst |
| Госерелин | Золадекс | Zeneca |
| Трипторелин | Декапептил | Ferring |
| Трипторелин | Диферелин | Beaufour Ipsen |

В настоящий момент на нашем рынке представлено несколько депонированных агонистов ЛГРГ с действующим веществом трипторелин. Он является синтетическим аналогом, в котором проведена замена аминокислоты L-глицин в позиции 6 на D-триптофан. Благодаря этому трипторелин обладает высокой способностью связываться с рецепторами ЛГРГ в гипофизе и является более устойчивым к разрушающему действию пептидаз. Препарат в 100 раз активнее натурального пептида. Активный компонент трипторелин введен в состав микросфер, содержащих лактид-гликолид-полимер. Это обеспечивает медленное высвобождение действующего вещества и поддержание его постоянной концентрации на протяжении четырех недель. Трипторелин начинает дисрегуляцию рецепторов ЛГРГ через 7 дней после инъекции и полностью блокирует их к концу 3-й недели, что приводит к значительному снижению уровней ЛГ, ФСГ и половых гормонов.

Трипторелина ацетат представлен в виде суспензии, вводится внутримышечно из расчета 60–100 мкг/кг массы тела ребенка 1 раз в 28 дней.

Через 3 месяца после начала лечения отмечается отчетливый регресс вторичных половых признаков. У девочек уменьшается объем железистой ткани молочных желез, снижаются размеры матки и яичников, достигая к концу первого года лечения допубертатных показателей. Из-за резкого прекращения секреции эстрогенов в течение первого месяца терапии может возникнуть маточное кровотечение. В этом случае дополнительно назначают антиандрогены (андрокур (ципротерона ацетат), спиронолактон 100 мг/м² в сутки 2–3 раза в день). У мальчиков исчезают эрек-

ции, снижаются эмоциональная лабильность и агрессивность поведения. На фоне лечения объем яичек не прогрессирует.

У детей скорость роста снижается до допубертатных значений; отсутствует прогрессирование скелетного созревания у пациентов с костным возрастом, имеющим к началу лечения пубертатные значения (11–12 лет у девочек и 12–13 лет у мальчиков). У детей с меньшими показателями костного дифференцирования возможно естественное прогрессирование — ежегодное увеличение на 1 год.

Важным аспектом лечения с применением агонистов ЛГРГ является обратимость гонадотропной супрессии и восстановление процесса полового созревания. Уровни гонадотропных гормонов и половых стероидов повышаются до исходных пубертатных значений через 3–12 месяцев после последней инъекции препарата. Восстановление менструальной функции происходит через 0,5–2 года после прекращения лечения. Практически все доступные опубликованные данные свидетельствуют о положительном влиянии агонистов ЛГРГ на конечный рост ребенка. Показатели увеличения ростовых параметров различны. Это объясняется различными методическими подходами и неточностью метода прогнозирования целевого роста. У некоторых больных во время лечения скорость роста ниже возрастной нормы. Это связано с поздним началом лечения и тем, что период пубертатного ускорения роста уже пройден из-за преждевременного созревания скелета.

При диагностировании заболевания ЦНС наряду с лечением агонистами гонадолиберина проводят этиологическое и симптоматическое лечение.

Критерии отмены лечения агонистами ЛГРГ:

- 1) достижение хронологического возраста нормального пубертата;
- 2) резкое замедление темпов роста;
- 3) благоприятный прогноз роста по костному возрасту.

Оценка эффективности лечения агонистами ЛГРГ. Терапия позволяет снизить уровни гонадотропных и половых гормонов. При проведении пробы с гонадолиберином отмечается допубертатный уровень стимулированного ответа ЛГ и ФСГ. Оценивается скорость роста, прогрессия костного возраста и динамика полового развития.

Лечение ложного ППР. При ВДКН проводится заместительная терапия глюкокортикоидами (препарат выбора гидрокортизона 10–12 мг/м² в сутки) и минералокортикоиды (при сольтеряющей форме).

При новообразованиях ЦНС лечебная тактика различна. Гипоталамическая гемартома не имеет тенденции к росту и не представляет угрозы для жизни ребенка. При интрагипоталамической локализации, проявляющейся неврологическими симптомами, рекомендуется проведение, удаление и разрушение гемартом методами радиохирургии, стереотаксической радиочастотной термокоагуляции. При наличии только

симптоматики ППР рекомендуется применять депонированные агонисты ЛГРГ.

Хирургическая и лучевая терапия *глиом хиазмально-оптической области и дна третьего желудочка* проводится по нейрохирургическим показаниям. *Герментативно-клеточные опухоли* любой локализации обладают высокой радиочувствительностью, поэтому лучевая терапия является методом выбора.

При *семейном тестотоксикозе* рекомендуется применение кетоконазола — противогрибкового препарата, ингибирующего стероидогенез на уровне превращения 21-стероидов в 19-стероиды-андрогены в дозе 30 мкг/кг в сутки перорально. Использование кетоконазола может сопровождаться нарушением функции надпочечников и печени.

Применяются препараты с рецепторным антиандрогеновым действием: ципротерона ацетат, спиронолактон, флутамид.

Для кратковременного подавления секреции тестостерона назначают комбинацию спиронолактона 1 мг/кг внутрь 2 раза в день, и ингибитор ароматазы — тестолактон (5 мг/кг внутрь 4 раза в день с увеличением дозы до 10 мг/кг).

При позднем начале лечения (костный возраст 12–13 лет) может начаться истинное ППР, и требуется лечение агонистами ЛГРГ.

Лечение синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта. Лечение следует начинать только при длительной гиперэстрогемии, проявляющейся частыми и массивными кровотечениями. С целью прекращения менструации применяют медроксипрогестерона ацетат внутрь в дозе 10–100 мг/сут (обычно 20–30 мг/сут) или внутримышечно в дозе 100–200 мг 1 раз в 2 недели. Механизм действия заключается в подавлении секреции гонадотропных гормонов и прямом влиянии на гонадный стероидогенез. Побочные эффекты обусловлены глюкокортикоидными свойствами препарата и проявляются в уменьшении секреции АКТГ и кортизола.

Лечение синдрома Рассела–Сильвера. Так как ППР у больных данным синдромом начинается относительно поздно, лечение агонистами ГнРГ нецелесообразно.

Оценка полового развития детей по Таннеру

Степень полового развития ребенка является одним из наиболее значимых показателей биологической зрелости. В педиатрической практике рекомендуется оценивать уровень полового созревания ребенка по стадиям Таннера (табл. 4 и 5).

Таблица 4

Половое развитие у девочек

| Стадии | Описание |
|--------|--|
| 1 | Молочные железы допубертатные, диаметр околососковых кружков < 2 см. Соски не пальпируются. Лобковое оволосение отсутствует |
| 2 | Телархе: начало роста молочных желез, соски пальпируются, околососковые кружки увеличиваются. Адренархе: начало лобкового оволосения, в основном, на больших половых губах (волосы редкие, длинные, прямые, слабо пигментированные). Пубертатное ускорение в росте и прибавка в весе |
| 3 | Дальнейшее увеличение и нагрубание молочных желез. Оволосение распространяется на лобок. Подмышечное оволосение |
| 4 | Сосок и околососковый кружок образуют вторичный бугорок над поверхностью молочной железы. Лобковое оволосение как у взрослых, но не распространяется на промежность и внутреннюю поверхность бедер. Появление угрей, менархе |
| 5 | Регулярные менструации. Полное развитие молочных желез. Лобковое оволосение распространяется на внутреннюю поверхность бедер |

Таблица 5

Половое развитие мальчиков

| Стадии | Описание |
|--------|--|
| 1 | Яичка, мошонка, половой член имеют такие же размеры и пропорции, как в раннем детстве. Лобковое оволосение отсутствует. Объем яичек < 4 мл, продолжная длина яичек < 2,5 см |
| 2 | Мошонка и яички увеличиваются, кожа мошонки утолщается и приобретает красноватый цвет. Редкие, слабо пигментированные волосы у корня полового члена. Объем яичек до 4–8 мл, продолжная длина яичек > 2,4 см |
| 3 | Половой член удлиняется и несколько утолщается. Яички и мошонка увеличиваются. Волосы на лобке утолщаются, становятся вьющимися. Объем яичек 8–10 мл |
| 4 | Половой член удлиняется и утолщается, формируется головка полового члена, яички и мошонка продолжают увеличиваться, пигментация кожи мошонки. Лобковое оволосение как у взрослых, но не распространяется на внутреннюю поверхность бедер. Объем яичек 10–20 мл |
| 5 | Размеры яичек, полового члена, мошонки как у взрослых. Лобковое оволосение в виде перевернутого треугольника, распространяется на внутреннюю поверхность бедер, но не распространяется по белой линии живота. Объем яичек 20–25 мл |

Литература

1. Дедов, И. И. Половое развитие детей : норма и патология / И. И. Дедов, Т. В. Семичева, В. А. Петеркова. М., 2002. 232 с.
2. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С. И. Козлова [и др.]. Ленинград : Медицина, 1987. 320 с.
3. Петеркова, В. А. Преждевременное половое развитие / В. А. Петеркова [и др.]. М., 2009. 43 с.
4. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М., 2006. 1080 с.
5. Физиология эндокринной системы / под ред. Дж. Гриффина, С. Охеды. М., 2008. С. 352–356.
6. Эндокринология / под ред. Н. Лавина. М., 1999. С. 480–518.
7. Leiber, B. Die Klinischen Syndrome / B. Leiber. Muenchen, Wien, Baltimore : Urban & Schwarzenberg, 1990. P. 805.
8. Ranke, M. B. Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents / M. B. Ranke. Leipzig : Heidelberg, 1996. P. 448.
9. Sperling, M. A. Pediatric Endocrinology / M. A. Sperling. New-York : Alan R. Liss, 2002. P. 796.

Оглавление

| | |
|---|----|
| Список сокращений | 3 |
| Состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси в разные периоды развития ребенка | 3 |
| Определение и классификация | 8 |
| Истинное (центральное) ППР | 10 |
| Ложное ППР у девочек | 12 |
| Ложное ППР у мальчиков | 14 |
| Заболевания, сопровождающиеся ППР | 16 |
| Диагностика преждевременного полового развития | 17 |
| Дифференциальная диагностика преждевременного полового развития (по В. А. Петерковой с соавторами, 2009) | 20 |
| Диспансерное наблюдение больных с ППР | 23 |
| Лечение преждевременного полового развития | 24 |
| Приложение | 28 |
| Литература | 29 |

Учебное издание

Солнцева Анжелика Викторовна
Сукало Александр Васильевич

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало
Редактор А. В. Михалёнок
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 28.05.10. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».
Печать офсетная. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,52. Тираж 50 экз. Заказ 630.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.