

А.С. Еськова, В.А. Сас

**ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ: ОСОБЕННОСТИ
КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Научный руководитель: канд. мед. наук, ассист. А.Г. Михно

*Кафедра детской эндокринологии, клинической генетики и иммунологии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

H.S. Yaskova, V.A. Sas

**PRECOCIOUS PUBERTY: FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS,
DIAGNOSIS AND TREATMENT**

Tutor: PhD, assistant H.G. Mikhno

*Department of Pediatric Endocrinology, Clinical Genetics and Immunology
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. В работе представлены результаты анализа данных лабораторных, инструментальных методов исследования, особенности клинического течения, частоты встречаемости среди мальчиков и девочек, дебюта заболевания, а также эффективность лечения детей с преждевременным половым созреванием.

Ключевые слова: гипофиз, стероидогенез, телархе, гормон, матка.

Resume. The article presents the results of the analysis of the laboratory, instrumental research methods, features of the clinical course, frequency of occurrence among boys and girls, debut of the disease, as well as the effectiveness of the treatment of children with precocious puberty.

Keywords: pituitary, steroidogenesis, thelarche, hormone, uterus.

Актуальность. Преждевременное половое развитие (ППР) является актуальной проблемой детской эндокринологии и характеризуется клинической и патогенетической гетерогенностью.

Более чем в 50% случаев встречается гонадотропин-зависимая (центральная) форма ППР, которая связана с преждевременной активацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. По данным мировой литературы, распространенность центральных форм ППР у девочек до 2 лет составляет 0,5 случая на 10 000 детского населения, от 2 до 4 лет — 0,05:10 000, от 5 до 9 лет — 8:10 000. Среди мальчиков ППР встречается реже — 0,05:10 000. При этой форме повышение секреции половых стероидов гонадами возникает из-за стимуляции половых желез гонадотропными гормонами гипофиза.

Причиной ППР центрального генеза являются опухоли хиазмально-селлярной области, органическое поражение ЦНС (арахноидальные кисты, травмы, гидроцефалия), генетические нарушения (мутации гена-рецептора кисспептина GPR54 или гена кисспептина KISS1 и инактивирующие мутации гена MKRN3). Центральное ППР характерно для синдрома Вильямса, Темпла, Сильвера–Рассела. Однако в большинстве случаев причина центрального ППР остается неизвестной, такие ситуации называются идиопатическим гонадотропин-зависимым ППР.

Выделяют гонадотропин-независимую (периферическую) форму, когда продукция половых гормонов происходит независимо от секреции гонадотропинов. Это

может быть связано с секрецией половых стероидов опухолями гонад или надпочечников, избыточной секрецией андрогенов надпочечниками вследствие нарушений стероидогенеза. Также причиной могут стать генетические нарушения (тестотоксикоз и синдром МакКьюна-Олбрайта), воздействие на половые железы ХГЧ при герминогенных опухолях или ТТГ при декомпенсированном первичном гипотиреозе.

При полных формах ППР происходит системное воздействие половых гормонов на организм ребенка, что приводит к раннему развитию вторичных половых признаков и ускорению созревания костей с увеличением скорости роста.

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 стероидогенеза. Всегда является незавершенным. Может быть изо- и гетеросексуальным.

В самостоятельную группу выделяются неполные формы ППР, характеризующиеся изолированным развитием вторичного оволосения, или преждевременным телархе, или преждевременным изолированным менархе.

Появление всех или некоторых вторичных половых признаков у девочек ранее 8 лет и 9 лет у мальчиков требует своевременной диагностики и назначения патогенетически обоснованного лечения для устранения причины и достижения целевых показателей конечного роста.

Цель: изучить особенности клинических проявлений, данных лабораторных, инструментальных методов исследования и эффективность лечения.

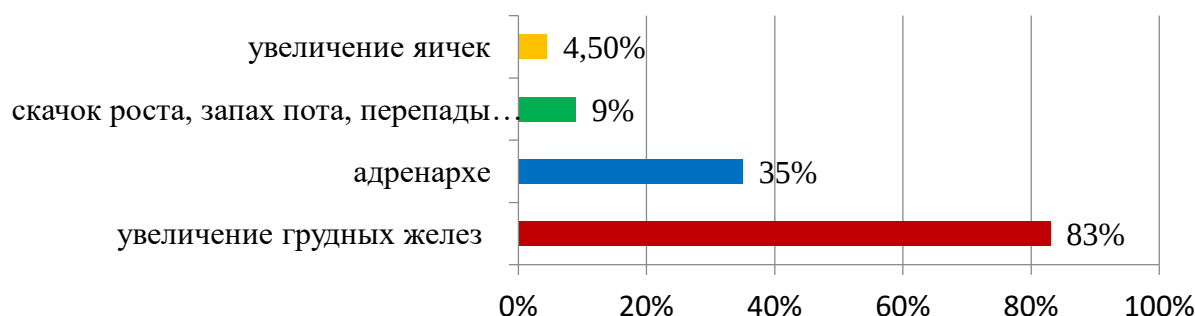
Задачи:

1. Определить частоту встречаемости заболевания среди мальчиков и девочек.
2. Установить возраст начала заболевания и первичные жалобы, с которыми обращались пациенты.
3. Сопоставить размеры матки и яичников девочек с возрастной нормой при ультразвуковом исследовании.
4. Сравнить соответствие костного и паспортного возраста детей.
5. Выявить наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания.
6. Проанализировать изменения результатов инструментальных и гормональных исследований на фоне приема аналогов гонадотропин-релизинг-гормонов в течение 1 года.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ 25 историй развития ребенка, наблюдавшихся в УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска в 2022-2023 гг. Возраст пациентов был от 1 года 9 месяцев до 10 лет 3 месяцев.

Результаты и их обсуждение. В ходе выполнения работы было выявлено, что преждевременное половое развитие чаще встречается у девочек (92%), чем у мальчиков (8%). У 46% пациентов первые клинические проявления появились в возрасте от 6 до 7,9 лет, у 29% - от 2 до 5,9 лет, у 25% - от 0 до 1,9 лет. Наиболее частой жалобой

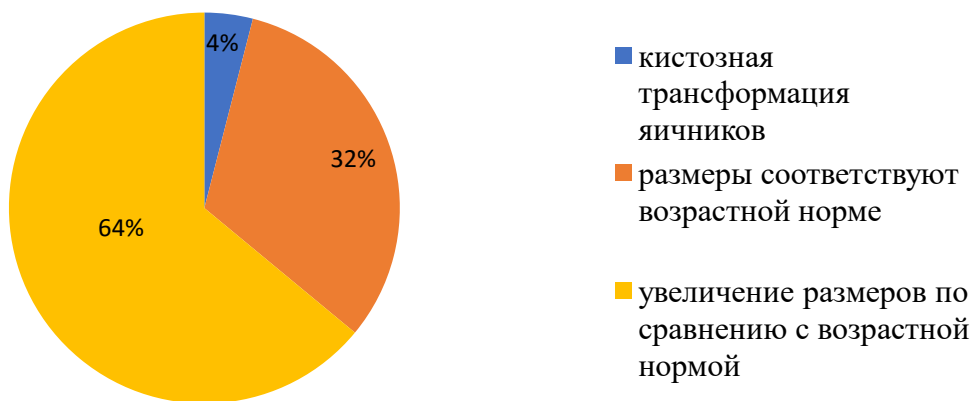
при первичном обращении было увеличение грудных желез (83%), адренархе проявлялось у 35% пациентов, у 9% отмечался скачок роста, запах пота, перепады настроения, мальчика (4,5%) беспокоило увеличение яичек (диаграмма 1).



Диагр. 1 – Структура первичных жалоб пациентов

По результатам пробы с диферелином можно сделать вывод, что все дети имели центральную форму ППР. В результате анализа первичных данных инструментальных методов исследования было выявлено, что у 64% обследованных пациентов отмечалось увеличение размеров матки и яичников по сравнению с возрастной нормой, у 32% размеры соответствуют возрасту, у 4% выявлена кистозная трансформация яичников (диаграмма 2).

Установлено, что при исследовании первичной R-граммы левой кисти у 82% детей костный возраст опережает паспортный в среднем на $2,3 \pm 0,6$ года.



Диагр. 2 – Структура результатов первичного УЗИ ОМТ

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями оказались: высокорослость (13,6%), гипотиреоз (12%), нарушение психоречевого развития (12%), нарушение толерантности к глютену (12%), вторичное расходящееся косоглазие (12%). Все дети получали лечение аналогами гонадотропин-релизинг-гормона в средней дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней, длительность лечения составила в среднем $1,7 \pm 0,4$ мес (таблица 1).

Табл.1. Изменение значений гормонов на фоне лечения аналогами гонадотропин-релизинг- гормонов

Показатель	Первичное обращение	После лечения
ТТГ, мМЕ/мл	$2,6 \pm 0,83$	$3,26 \pm 1,28$
Т4 св., пмоль/л	$15,9 \pm 2,59$	$16,11 \pm 2,26$
ЛГ, мМЕ/мл	$2,89 \pm 2,33$	$1,29 \pm 0,83$
ФСГ, мМЕ/мл	$4,48 \pm 2,31$	$2,31 \pm 2,01$
17-ОН прогестерон, нг/мл	$1,96 \pm 1,07$	$0,8 \pm 0,02$
ДГЭА, мкг/ дл	$7,55 \pm 8,9$	$16,96 \pm 3,31$
ИФР-1, нг/мл	$358,1 \pm 321,3$	$169,95 \pm 36,6$
Тестостерон, ммоль/л	$0,168 \pm 0,12$	$0,67 \pm 0,68$
Кортизол, нмоль/л	$250,64 \pm 141,56$	$346,67 \pm 87,11$

По данным УЗ-исследования через год после обращения на фоне лечения установлено у 24% увеличение матки по сравнению с возрастной нормой, у 24% размеры матки и яичников соответствуют возрасту, у 4% выявлена киста яичника. (диаграмма 3).



Диагр. 3 – Структура результатов УЗИ ОМТ через год лечения аналогами гонадотропин-релизинг-гормона

При исследовании R-граммы кисти через год после обращения у 81% пациентов костный возраст опережал паспортный в среднем на $2,1 \pm 0,3$ года, у 19% отставал в среднем на $1,1 \pm 0,2$ года.

Выводы:

1. Проанализировав истории развития ребенка было установлено, что преждевременное половое развитие преимущественно встречается у девочек (92%).
2. Манифестирует чаще всего в возрасте от 6 до 7,9 лет в виде увеличения грудных желез.

3. В 64% случаев ППР сопровождается увеличением матки и яичников по сравнению с возрастной нормой.

4. На фоне лечения аналогами гонадотропин-релизинг-гормона значительно снизился процент детей с увеличением размеров матки и яичников по сравнению с возрастной нормой (24%).

5. Среди сопутствующей патологии наиболее часто встречается высокорослость.

6. Более чем у 80% пациентов с ППР костный возраст опережает паспортный.

Литература

1. Клинические рекомендации «Преждевременное половое развитие» [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9753823/> (дата обращения 12.06.23).
2. Преждевременное половое развитие у детей: учеб.-метод. пособие / А. В. Солнцева, А. В. Сукало – Минск : БГМУ, 2010. – 31 с.
3. Детская эндокринология: учебник/ И. И. Дедов, В. А. Петеркова, О. А. Малиевский [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. -256с.