

А.С. Еськова, В.А. Сас
**ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ
И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ**

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
**CHARACTERISTICS OF THE MAIN CLINICAL MANIFESTATIONS
AND EVALUATE EFFICIENCY OF DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF PRECIOUS PUBERTY**

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: гормон, яичники, менархе, гонадотропины, трипторелин.

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: hormone, ovaries, menarche, gonadotropins, triptorelin.

Актуальность. Преждевременное половое развитие (ППР) является достаточно частой патологией в практике детского эндокринолога 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. Происходит повышение секреции половых гормонов вследствие стимуляции половых желез гонадотропными гормонами гипофиза. 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.

ППР центрального генеза может быть проявлением органического поражения ЦНС (арахноидальные кисты, травмы, гидроцефалия), опухолей хиазмально-селлярной области, генетических нарушений (мутации гена-рецептора кисспептина GPR54 или гена кисспептина KISS1 и инактивирующие мутации гена MKRN3). Гонадотропин-зависимая форма ППР характерна для синдрома Вильямса, Темпла, Сильвера–Рассела. Однако в большинстве случаев причина центральной формы ППР остается неизвестной, в таких случаях говорят об идиопатическом гонадотропин-зависимом ППР.

При гонадотропин-независимой (периферической) форме продукция половых гормонов происходит независимо от гонадотропинов. Такая ситуация может возникнуть при секреции половых стероидов опухолью гонад или надпочечников, избыточном образовании андрогенов надпочечниками при нарушении стероидогенеза. Помимо этого причиной могут стать генетические нарушения (тестостоксикоз 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 возникновению вторичных половых признаков и ускорению скорости роста костей.

Истинное ППР характеризуется формированием вторичных половых признаков по изосексуальному типу, в соответствии с генетическим и гонадным полом ребенка. Эта форма всегда завершенная (от 1-й до 3-й стадии по Таннеру) и обусловлена гиперсекрецией гонадотропных гормонов. Ложное ППР происходит из-за избыточной секреции половых гормонов половыми железами и надпочечниками независимо от гонадотропных гормонов. Возникает в результате образования стероидсекретирующих опухолей или врожденных ферментативных дефектов надпочечникового стероидогенеза. Ложная форма ППР может быть как изо-, так и гетеросексуальной и всегда является незавершенной.

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

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

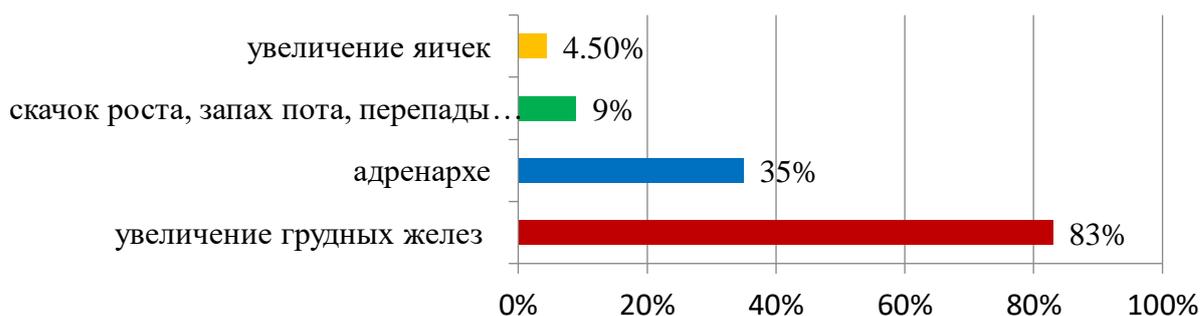
Цель: определить особенности различных клинических проявлений ППР, данных лабораторных, инструментальных методов исследования и эффективность лечения.

Задачи:

1. Установить частоту выявления заболевания у мальчиков и девочек.
2. Определить возраст манифестации заболевания и первичные жалобы пациентов.
3. При ультразвуковом исследовании измерить размеры матки и яичников девочек и сравнить их с возрастной нормой.
4. Уточнить соответствие костного и паспортного возраста детей.
5. Выявить наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания.
6. Проанализировать эффективность лечения детей аналогами 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.

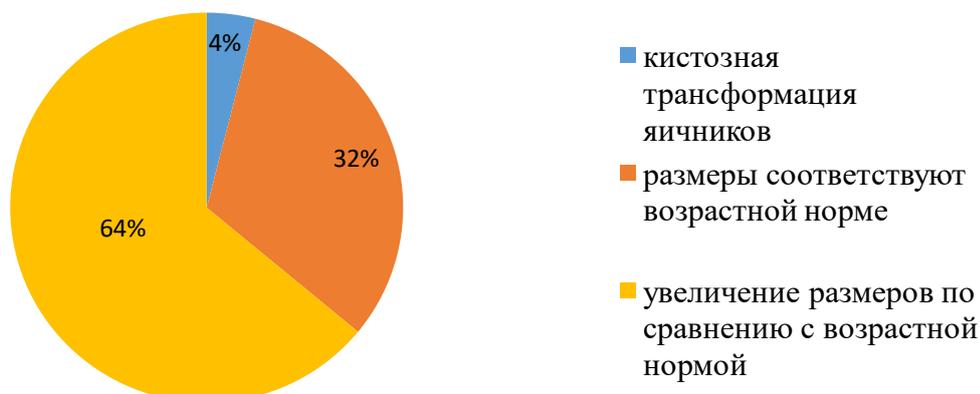
Результаты и их обсуждение. При выполнении работы было установлено, что преждевременное половое развитие чаще встречается у девочек (92%), чем у мальчиков (8%). Первые клинические признаки появились в возрасте от 6 до 7,9 лет у 46% детей, у 29% - от 2 до 5,9 лет, у 25% - от 0 до 1,9 лет. Чаще всего пациенты впервые обращались к врачу с жалобой на увеличение грудных желез (83%), адренархе проявлялось у 35% пациентов, 9% беспокоил скачок роста, запах пота, перепады настроения, мальчик (4,5%) отмечал увеличение яичек (диагр.1).



Диагр. 1 Структура первичных жалоб пациентов

Все дети имели центральную форму ПППР, что можно сказать по результатам пробы с диферелином (трипторелином). При анализе 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 (диагр.2).

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



Диагр. 2 Структура результатов первичного УЗИ ОМТ

Из сопутствующей патологии наиболее часто встречались: 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.

Проведен анализ гормональных показателей у детей при первичном обращении к эндокринологу и через год после назначенного лечения (табл.1).

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

Показатель	Первичное обращение	После лечения
ТТГ, мкМЕ/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 результатам УЗ-исследования ОМТ через год после первичного 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. (диагр.3).



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

При проведении R-граммы левой кисти через год после получаемого лечения у 81% пациентов костный возраст опережал паспортный в среднем на $2,1 \pm 0,3$ года.

Выводы:

1. Проанализировав истории развития ребенка, было установлено, что преждевременное половое развитие выявляется чаще у девочек (92%).

2. ППР у девочек манифестирует в возрасте от 6 до 7,9 лет в виде увеличения грудных желез.

3. При ультразвуковом исследовании органов малого таза у девочек с ППР в 64% случаев отмечалось увеличение матки и яичников по сравнению с возрастной нормой.

4. Отмечалось значительное снижение количества детей с увеличением размеров матки и яичников по сравнению с возрастной нормой (24%) на фоне лечения аналогами гонадотропин-релизинг-гормона.

5. У пациентов с ППР более чем в 80% случаев 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.