

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

ББК

С

Утверждено Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия от 2010 г., протокол №

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. Мохорт Т.В.; канд. мед. наук, доцент В.В. Строгий

Солнцева А.В.

С 60 Преждевременное половое развитие : учеб.-метод. пособие / А. В. Солнцева. – Минск: БГМУ, 2010. – 45 с.

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.

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 компонент 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 гонадотропин релизинг-гормоном (или релизинг-гормон лютеинизирующего гормона), тропными гормонами гипофиза (лютеинизирующим и фолликулостимулирующим) 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 преимущественно за счет фетального хорионического гонадотропина, который синтезируется плацентой и тканями

плода (печень, почки и др.). Пик уровня ХГ определяется на 8 – 10 неделе 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 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 недели беременности. Максимальные концентрации Т определяются между 8 – 15 неделями, превышая в 3 раза показатели взрослых мужчин. К концу эмбрионального периода отмечается снижение тестикулярной активности вследствие снижения уровней ЛГ и фетального хорионического гонадотропина.

Дифференцировка яичников заканчивается позднее, чем яичек. Ароматазная система, которая ответственна за превращение андрогенов в эстрогены, активизируется к 20 неделе беременности. С этого периода концентрация E_2 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 дня жизни ребенка, достигая пика к 3 - 6 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 на протяжении детства.

В первые 6 месяцев жизни мальчиков концентрация Т крови увеличивается приблизительно до половины уровня взрослых и снижается к 1 году, оставаясь низкой до наступления полового созревания. Неонатальный подъем показателей Т связан с повышением уровня ЛГ. Отмечается параллельное повышение концентраций секретируемого клетками Сертоли ингибина В, которые превышают нормальный уровень у взрослых и снижаются медленнее тестостерона. Ингибин В стимулируется ФСГ. Т.о. данный выброс гонадотропных гормонов важен для развития яичек.

У девочек способность яичников к стероидогенезу проявляется при рождении. Главным секретируемым 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 (feed-back-контроль). Второй механизм блокады осуществляется через центральный механизм торможения импульсной секреции ГнРГ. Предполагается, что главную роль играют гамма-

аминобутыровая кислота и ГАВА-зависимые рецепторы, находящиеся в области гипоталамуса и блокирующие амплитуду импульсной секреции ЛГРГ.

Циркулирующие ароматизируемые андрогены (дегидроэпиандростерон и 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. Адреналовые андрогены у девочек ответственны за рост волос на лобке и подмышками, у мальчиков ведущее значение в этом играют тестикулярные андрогены. Одним из предполагаемых факторов, стимулирующих адренархе, является инсулин и инсулиноподобный фактор роста-1.

Первое эндокринное проявление наступления 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 feed-back-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 посредством рецепторов N-метил-D-аспартата. Одновременно наблюдается изменение активности декарбоксилазы глутаминовой кислоты, превращающей глутамат в GABA. Глутамат является нейротрансмиттером, активизирующим рецепторы NMDA, т.о. 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, тормозят секрецию гонадолиберина - эндорфины, интерлейкины.

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, активируя гипоталамические центры, таким образом, регулирует энергетический и метаболический баланс. Кроме того, лептин воздействует на нейроэндокринные механизмы, влияя на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, стимулируя выработку гонадолиберина, что ведет к запуску полового развития у 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) прогрессивно нарастает уровень ФСГ, через год начинает увеличиваться концентрация ЛГ. Соотношение ФСГ/ЛГ снижается, приближаясь к 1,5. У мальчиков значительное повышение уровней гонадотропных гормонов отмечается одновременно с увеличением объема яичек.

Под влиянием возрастающего количества ЛГ клетки Лейдига начинают активно секретировать андрогены. На ранних стадиях полового созревания показатели Т повышаются в ночные часы. В дневное время концентрации Т возрастают между 2 и 3 стадиями пубертата, достигая половозрелого уровня к 4 стадии.

У девочек значительный рост концентрации эстрогенов отмечается ко 2 стадии. Максимальные значения наблюдаются между 3 - 4 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 (приложение). Первая стадия характеризуется отсутствием вторичных половых признаков и соответствует допубертатному периоду, четвертая и пятая стадии – половозрелому статусу. У девочек отмечаются динамика формирования молочных желез и появления вторичного оволосения, у мальчиков – размеры яичек и вторичное оволосение.

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 аксилярное оволосение. Через 2 года наступают менструации (в среднем в 12 - 13 лет). Если с момента начала менструаций прошло менее 1 года речь идет о четвертой, если более 1 года - о пятой стадии полового развития по Таннеру. Первые овуляторные циклы отмечаются обычно 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 и/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 третьей - четвертой стадиях полового развития по Таннеру. Оволосение на лице отмечается на пятой стадии пубертата. Наличие сперматогенеза гистологически подтверждается в интервале 11 - 15 лет. Первая эякуляция наблюдается через 1 год после начала 3-й стадии, ее средний возраст составляет 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 ростовому скачку. Начало ускорения роста у девочек происходит при достижении второй стадии по Таннеру. Максимальная скорость роста (8 – 10 см/год) отмечается к третьей стадии и совпадает с началом менархе. Наступление менструации является сигналом завершения процессов роста.

У мальчиков ростовой скачок наблюдается при третьей стадии полового развития. Максимальные значения пубертатного ускорения роста (10 – 12 см/год) отмечаются к 13 – 14 годам. Конечный рост мальчиков на 13 – 15 см больше, чем у девочек. Это связано с более высокими достигнутыми

ростовыми параметрами к началу пубертатного ускорения роста, высокой скоростью в период ростового скачка, более медленным закрытием зон роста.

Параллельно с увеличением уровня половых стероидов и развитием вторичных половых признаков изменяется архитектоника 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 мальчики имеют показатели общей и костной массы, превышающие в 1,5 раза таковые у девочек. У девушек масса жировой ткани в 2 раза больше по сравнению с мальчиками. Пик минерализации костной ткани достигается у девочек после завершения ростового скачка в 14 - 16 лет, у мальчиков – в 17 – 18 лет.

Определение

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

Классификация

Классификация ППР, принятая Европейской ассоциацией детских эндокринологов (ESPE, 2007), построена по патогенетическому принципу. В зависимости от вовлечения в патологический процесс определенного участка оси гипоталамус - гипофиз - гонады - надпочечники выделяют **истинное** (синонимы: **центральное, гонадотропинзависимое**) и **периферическое** (синонимы: **ложное, гонадотропиннезависимое**) ППР. Самостоятельной

группой являются **неполные формы ППР**, характеризующиеся изолированным развитием вторичного оволосения (преждевременное адренархе), изолированным увеличением молочных желез (преждевременное телархе), преждевременным изолированным менархе.

При **истинном ППР** формирование вторичных половых признаков происходит по изосексуальному типу, соответствует генетическому и гонадному полу ребенка. Эта форма обусловлена активацией гипоталамуса и гиперсекрецией гонадотропных гормонов, всегда завершенная.

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

Классификация ППР (по ESPE, 2007)

Форма	Код МКБ 10
1. Истинное ППР	E22.8
1.1. Идиопатическое	E22.8
1.2. Врожденные пороки развития ЦНС (септо-оптическая дисплазия, другие дефекты средней линии, эктопия нейрогипофиза, гипоплазия аденогипофиза и др.)	E22.8
1.3. Приобретенные заболевания ЦНС: 1.3.1. опухоли; 1.3.2. поражение ЦНС неопухолевого генеза (гидроцефалия, родовая травма, постинфекционное, посттравматическое, последствия лучевой и химиотерапии, нейрофиброматоз)	E22.8
1.4. Гамартома гипоталамуса	E22.8
1.5. Вторичное относительно периферического ППР (позднее лечение врожденной гиперплазии коры	E22.8

надпочечников, после удаления стероидсекретирующих опухолей)	
1.5. Другие специфические заболевания, несвязанные с ЦНС	E22.8
2. Ложное ППР	
2.1. Врожденная гиперплазия коры надпочечников	E25.0
2.2. Вирилизирующие и феминизирующие опухоли надпочечников	
2.3. Опухоль клеток Лейдига яичек	M859-M867
2.4. Опухоль герминозных клеток яичников	Манифестация D27
2.5. Гранулезноклеточная опухоль яичников	Малигнизация C56
2.6. Дефицит ароматазы у девочек	E25.8
2.7. Гонадотропинсекретирующие опухоли: 2.7.1. опухоли ЦНС (герминозноклеточные); 2.7.2. другие опухоли (хориокарцинома, гепатобластома, герминозноклеточные опухоли средостения)	E30.1
2.8. Автономная гонадная гиперфункция: 2.8.1. синдром МакКьюна-Олбрайта; 2.8.2. автономные фолликулярные кисты яичников; 2.8.3. семейный тестостеронизм; 2.8.4. дефицит ароматазы у мальчиков	Q78.1 E28.0 E29.0
2.9. Прием половых стероидов	Код лекарства Y42
2.10. Первичный гипотиреоз	E03.9
2.11. Опухоли, продуцирующие андрогены или эстрогены внеяичникового или внеяичкового происхождения	E25.9
3. Отдельные варианты нормального пубертата	
3.1. Преждевременное адренархе	E27.0
3.2. Преждевременное телархе	E30.8
3.3. Преждевременное изолированное менархе	E30.1
3.4. 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 : 10000. Выделяют два варианта истинного ППР: центральный и идиопатический.

Центральные или церебральные формы заболевания развиваются вследствие нарушений в гипоталамической или гипофизарной областях, включая опухоли, травматические повреждения (родовая травма), мальформации и облучение. 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. Предполагается, что основным толчком, активирующим гонадотропную функцию при истинном преждевременном пубертате является увеличение пульсовой секреции ЛГ-РГ путем включения активирующих механизмов или за счет повреждения ингибиторных факторов, оказывающих влияние на его выброс.

В качестве возможных факторов-кандидатов, 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

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

У девочек увеличиваются молочные железы, затем появляется адренархе. 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). Наблюдается ускорение линейного роста за 0,5 - 1 года до появления вторичных половых признаков, опережение дифференцировки 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 с истинным ППР составляет 146 – 150 см.

При высокой активности патологического процесса наступает менархе. У некоторых пациенток появление телархе и менархе может отмечаться задолго

до возникновения адренархе, и 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 могут отсутствовать в течение 5 - 6 лет после появления вторичных половых признаков. У 10% девочек с идиопатическим истинным ППР устанавливается ановуляторный цикл. При ультразвуковом исследовании органов малого таза размеры матки имеют пубертатные размеры (длина более 35 мм, в форме 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 или 2,5 см в длину) и половой член, появляется адренархе, наблюдается ускорение роста. В отличие от девочек симптомы полового созревания прогрессируют достаточно быстро, часто сокращая период пубертата до 1,5 – 2 лет. Средний окончательный рост мальчиков с истинным ППР колеблется от 150 до 156 см.

Преждевременное половое и физическое развитие может привести к расстройствам психики ребенка, поведенческим нарушениям, социальной дезадаптации. В неврологическом статусе пациентов с истинным ППР преобладает органический психосиндром, для которого характерны эмоциональная расторможенность, эйфория, назойливость, подражание взрослой манере поведения, у мальчиков – агрессивность. Для детей с гамартомой гипоталамуса патогномичным признаком является приступ

навязчивого смеха, который может сопровождаться кратковременным выключением сознания, страхом, тревогой.

Серьезным осложнением истинного ППР является формирование низкорослости 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: отмечается появление телархе, адренархе, ускорение роста. У некоторых больных могут наблюдаться нерегулярные маточные кровотечения вследствие колебаний 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 нерегулярных кровянистых выделений, сменяющихся маточными

кровотечениями при отсутствии развития молочных желез и лобкового оволосения. Опухоль часто носит злокачественный характер.

Лютеома. Для данного заболевания яичников характерным является 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 менструаций.

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

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

Наиболее частой причиной ложного ППР является **врожденная дисфункция коры надпочечников** вследствие дефекта 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 урогенитального синуса (ложный женский гермафродитизм). В редких случаях внутриутробная андрогенизация настолько выражена, что наружные половые органы пациентки практически соответствуют мужским (5 степень вирилизации по шкале Prader).

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 и рвота, диарея, потеря массы тела. Прогрессирующее нарастание электролитного дисбаланса приводит к

развитию гипонатриемической дегидратации, гиперкалиемии, метаболическому ацидозу и кардиогенному шоку.

Патогномоничным симптомом дефицита 11β -гидроксилазы является артериальная гипертензия вследствие повышенного уровня 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 отмечается нарастание симптомов андрогенизации. У девочек увеличиваются размеры клитора, с 1,5-2 лет появляется половое оволосение, акне вульгарис. В первые годы жизни наблюдается ускорение темпов физического развития, больные опережают сверстников в линейном росте. Но вследствие преждевременной костной дифференцировки 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 степени по Таннеру, отмечаются нарушения менструального цикла (олигоменорея, аменорея) вследствие избыточного уровня андрогенов надпочечников и подавления циклической секреции гонадотропных гормонов. Яичники гипоплазированы, с признаками поликистоза. Регулярный

менструальный цикл и нормальная репродуктивная функция возможны только на фоне компенсации заболевания при правильно подобранном 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. Отмечается снижение активности ренина плазмы, реже гипокалиемия и гипернатриемия.

Арренобластомы – злокачественные образования стромы яичника. Чаще встречаются в пубертате и постпубертате. Опухоль секретирует андрогены. Отмечаются выраженные симптомы вирилизации: гирсутизм, алопеция, снижение тембра голоса, гипоплазия молочных желез, аменорея. Характерны высокие уровни Т и низкие - 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 тестотоксикоз).

Клиническая картина

Вирилизирующие 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. Наблюдается увеличение полового члена, вторичная пигментация мошонки и сосков вследствие повышенной секреции меланоцитостимулирующего гормона. В постнатальном периоде при несвоевременном обращении и отсутствии адекватного лечения отмечается нарастание симптомов андрогенизации: продолжают увеличиваться размеры полового члена, появляются эрекции и адренархе, акне, формируется маскулинное телосложение. Размеры яичек остаются допубертатными. Наблюдается ускорение линейного роста и костной дифференцировки. Зоны роста преждевременно закрываются, что приводит к значительному снижению окончательного роста. Гонадная функция более сохранна, могут наблюдаться 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 после 7 лет. Опухоль доброкачественная, локализуется в одном яичке, хорошо визуализируется при ультразвуковом исследовании. Пораженное яичко увеличено в объеме, плотное, болезненное.

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

ХГ-секретирующие опухоли представлены гепатобластами, забрюшинными и герминомными опухолями. Герминомы часто локализуются в головном мозге, хорошо диагностируются 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 отмечается повышение сывороточных концентраций 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.

Краниальные ХГ-секретирующие опухоли характеризуются сопутствующей неврологической симптоматикой (повышение внутричерепного давления, зрительные нарушения), эндокринной патологией (несахарный диабет, дефицит гормона роста).

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

Первые симптомы вирилизации проявляются уже в 2 года ребенка. Характерно раннее начало и быстрое прогрессирование клинических признаков. Выраженная андрогенизация приводит к преждевременному закрытию зон роста и выраженной низкорослости. При гистологическом исследовании наблюдается преждевременное созревание клеток Лейдига и герментативных клеток. В ряде случаев отмечается односторонняя или двусторонняя гиперплазия клеток Лейдига. У многих больных активируется сперматогенез. Объем яичек увеличен незначительно и не соответствует уровню определяемого Т и стадии достигнутого пубертата.

По клинике семейный тестотоксикоз сходен с истинным ППР. Но имеется достоверное различие лабораторных показателей: отсутствует импульсная ночная секреция ЛГ и ФСГ, отмечается допубертатная стимуляция гонадолиберином ЛГ. У взрослых фертильность не нарушена, описаны случаи первичного андрогенного дефицита.

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

Заболевания, сопровождающиеся ППР

Синдром Ван – Вика - Грумбаха

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 – Грумбаха повышено содержание в крови ЛГ, ФСГ, пролактина, ТТГ.

У девочек с синдромом Ван – Вика – Грумбаха отмечается увеличение молочных желез, галакторея, раннее нерегулярное менархе, отсутствие вторичного оволосения. 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 дифференцировки отсутствует.

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

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

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

Синдром Мак-Кьюна - Олбрайта характеризуется триадой симптомов: пигментными пятнами кофейного в виде географической карты, фиброзной

остеодисплазией, эндокринными нарушениями, самым частым из которых является ППР. Встречаются другие эндокринопатии: двусторонняя аденоидная гиперплазия, заболевания щитовидной железы (тиреотоксикоз, узловой и диффузный зоб), гиперпаратиреоз, соматотропин-продуцирующие аденомы гипофиза.

ППР начинается позже и протекает медленно, чем при других формах ППР. Часто первым проявлением маточные кровотечения, задолго до телархе и адренархе. Кровотечения вызваны повышенным уровнем эстрогенов. У некоторых больных могут быть повышены уровни гонадотропинов, и наблюдается истинное ППР. Преждевременное половое созревание или остеодисплазия могут регистрироваться и при отсутствии кожной пигментации, не у всех больных отмечается ППР. Девочки с синдромом Мак-Кьюна - Олбрайта имеют повышенный риск развития рака груди.

Синдром Рассела - Сильвера

Генетическое заболевание, характеризующееся внутриутробной и постнатальной задержкой развития, нарушением формирования скелета в раннем детском возрасте. Тип наследования не уточнен, большинство случаев имеют спорадический характер. Характерно маленькое, треугольное лицо с углами рта, опущенными книзу, гипоплазия нижней челюсти, позднее закрытие родничков и прорезывание зубов. Часто отмечается асимметрия туловища и конечностей. Причина прогрессирования полового развития в 5 – 6 лет избыточная секреция гонадотропных гормонов.

Диагностика преждевременного полового развития

Целью проводимой диагностики является выделение истинного и ложного ППР от изолированных форм (телархе или адренархе) и медленно прогрессирующего пубертата (табл.1).

Таблица 1. 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
Ростовой прогноз	в пределах границ целевого роста	ниже целевого роста/ популяционной нормы
КВ>ХВ более 1 года	нет	да
Размеры матки (девочки)	не увеличены	длина более 35 мм в форме луковицы утолщение эндометрия
Размеры яичников	диагностически не значимы поликистоз	
Уровень Э ₂ (девочки) и Т (мальчики)	диагностически не значимо	
Уровень ЛГ базальный	диагностически не значимо	
ЛГ/ФСГ после стимуляции аналогом ЛГ-РГ	<1	>1
Возрастание ЛГ после стимуляции аналогом ЛГ-РГ	2-4 раза	8-10 раз

Диагностический поиск при ППР включает следующие этапы:

1. Клиническая диагностика (на основании данных клинической картины высказывается предположение о наличии ППР);
2. Лабораторное подтверждение ППР (на этом этапе, при помощи гормональных исследований, объем которых определяется конкретной клинической ситуацией, устанавливается форма заболевания);
3. Этиологическая диагностика, которая подразумевает 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 выяснение характера полового развития родственников, наличия кровнородственных браков, прием гормональных препаратов ребенком или матерью (беременность, лактация).

Проводится антропометрическое измерение ребенка, построение ростовой кривой с использованием соматограммы, уточнение скорости роста. Оценивается степень полового развития по Таннеру.

Лабораторная диагностика

Тестом первого уровня в диагностике преждевременной зрелости ребенка является определение костного возраста. Для определения костного возраста используется рентгенологический снимок левой кисти и запястья. Эта область дает наиболее полную информацию о созревании костей из-за широкого набора точек окостенения, каждая из которых появляется в определенном возрасте

ребенка. Существует несколько методик определения костного возраста: W.W. Greulich и S.I. Pyle (1963) или J.M. Tanner (1965) с использованием индексных таблиц для расчета прогнозируемого роста.

Наиболее простым и информативным методом является метод Greulich и 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 плотность костей, 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 возраста и роста ребенка, уже в момент первичной диагностики возможен расчет **конечного (финального) роста ребенка** или его **прогностический рост** и сравнение со среднепарантеральным (генетическим), что значительно помогает в диагностике и решении вопроса о целесообразности лечения ребенка с ППР:

рост ребенка в 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 применение КТ или МРТ.

Проведение **КТ или МРТ головного мозга** целесообразно только на заключительных этапах диагностического поиска 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, поскольку 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 гонадотропиннезависимых форм ППР показано проведение **стимуляционного теста 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. На протяжении 60 -120 мин с интервалами 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.

Истинное ППР. Секреция ЛГ на введение гонадолиберина резко усилена и соответствует пубертатным значениям.

Ложное ППР. Секреторная реакция ЛГ на введение гонадолиберина нормальная и соответствует допубертатному уровню.

При подозрении на заболевание надпочечников дополнительно выполняется определение базальных значений 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростендиола, проводится тест с АКТГ. При изолированном телархе с галактореей обязательно включают в обследование определение ТТГ, пролактина.

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

МАЛЬЧИКИ

Истинное ППР:

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.

ДЕВОЧКИ

Истинное ППР:

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 Э_2 ;
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 Э_2 варьируется в зависимости от размеров овариальных кист;
4. ультразвуковое исследование выявляет наличие овариальных кист.

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



Рисунок 1. Алгоритм диагностики ППР у девочек с увеличением молочных желез (по В. А. Петерковой с соавторами, 2009).



Рисунок 2. Алгоритм диагностики ППР у девочек с увеличением молочных желез и менструальной реакцией (по В. А. Петерковой с соавторами, 2009).



Рисунок 3. Алгоритм диагностики ППР у девочек с изолированным появлением полового оволосения (адренархе) (по В. А. Петерковой с соавторами, 2009).

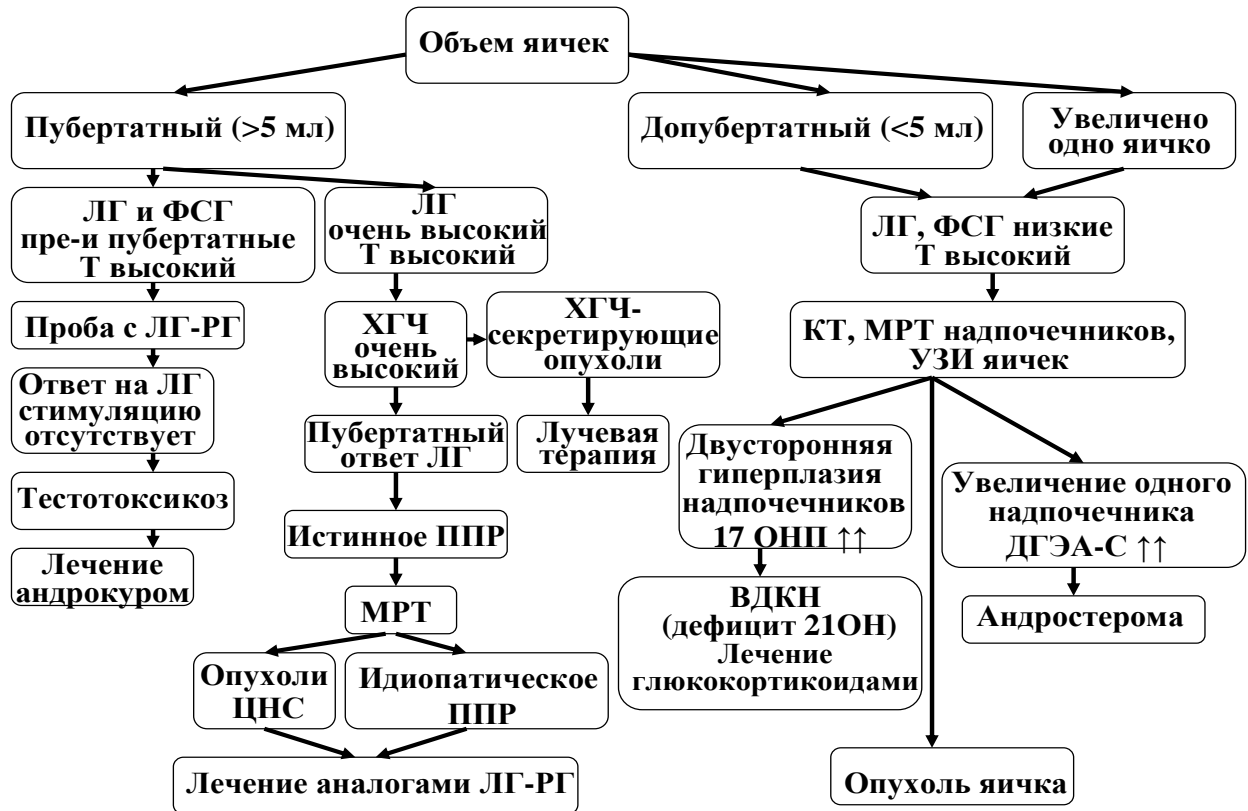


Рисунок 4. Алгоритм диагностики ППР у мальчиков (по В. А. Петерковой с соавторами, 2009).

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, поля зрения), невропатолога, гинеколога-эндокринолога (девочки); рентгенограмму левой кисти и запястья (костный возраст); УЗИ органов малого таза (девочки)/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; консультацию

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 истинного ППР 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 ЛГ-РГ лежит в основе клинического использования этих препаратов при лечении истинного ППР (рис. 5).

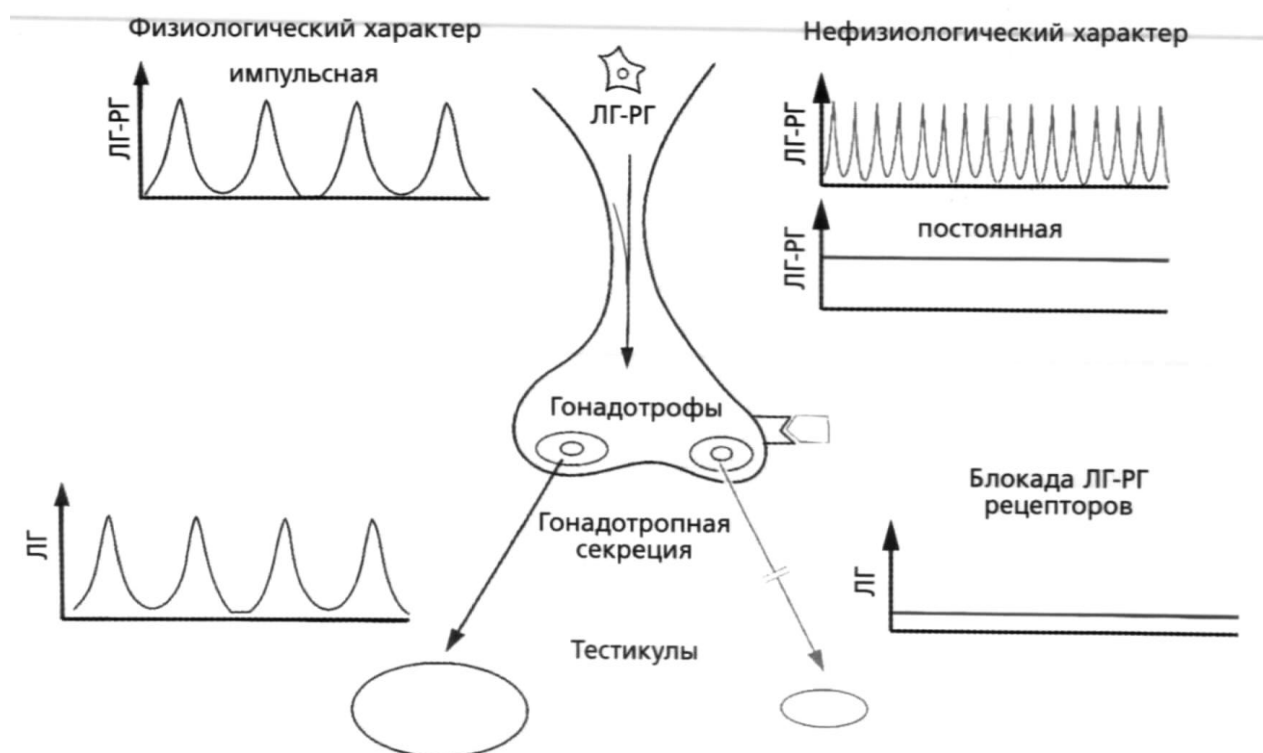


Рисунок 5. Механизм антигонадотропного действия аналогов ЛГРГ.

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):

1. наличие психологических, социальных и эмоциональных проблем у ребенка и его семьи;
2. выраженное уменьшение скорости роста за период наблюдения.

Препараты агонистов ГнРГ

В последнее время для лечения пациентов с ППР применяются депонированные препараты – агонисты 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. Трипторелин 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 медленно 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 агонистами ГнРГ 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, дополнительно назначают антиандрогены (андрокур (ципротерона ацетат), спиронолактон 100 мг/м²/сутки 2 - 3 раза в день). У мальчиков исчезают эрекции, снижаются эмоциональная лабильность и агрессивность поведения. На фоне лечения объем яичек не прогрессирует.

У детей обоего пола скорость роста снижается до допубертатных значений. Параллельно отмечается отсутствие прогрессирования 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 костной дифференцировки 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 отмечается 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. Другие факторы, влияющие на эффективность лечения – позднее начало и длительность терапии. 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. На фоне терапии достоверно снижаются уровни гонадотропных и половых гормонов. При проведении пробы с гонадолиберинотом 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/сутки) и минералокортикоиды (при сольтерющей форме).

При новообразованиях ЦНС лечебная тактика различная. **Гипоталамическая гамартома** не имеет тенденции к росту и не представляет угрозы для жизни ребенка. При интрагипоталамической локализации,

проявляющейся наличием неврологической симптоматики, рекомендуется проведение удаления и разрушение гемартом методами радиохирургии, стереотаксической радиочастотной термокоагуляции. При наличии только симптоматики ППР рекомендуется применение депонированных агонистов 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.

Семейный тестостоксикоз. Рекомендуется применение кетоконазола – противогрибкового препарата, ингибирующего стероидогенез на уровне превращения 21-стероидов с 19-стероиды – андрогены) в дозе 30 мкг/кг/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 ингибиторы ароматазы - тестолактон (с 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. Медроксипрогестерона ацетат с целью прекращения менструации внутрь в дозе 10 - 100 мг/сутки (обычно 20 - 30 мг/сутки) 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 угнетением секреции АКТГ и кортизола.

Лечение синдрома Рассела - Сильвера.

Так как ППР у больных данным синдромом начинается относительно поздно, лечение агонистами ГнРГ нецелесообразно.

Приложение

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. 2 и 3).

Таблица 2

Половое развитие у девочек

1 стадия	Молочные железы допубертатные, диаметр околососковых кружков <2 см. Соски не пальпируются. Лобковое оволосение отсутствует.
2 стадия	Телархе: начало роста молочных желез, соски пальпируются, околососковые кружки увеличиваются. Адренархе: начало лобкового оволосения, в основном, на больших половых губах (редкие, длинные, прямые, слабо пигментированные). Пубертатное ускорение в росте и прибавка в весе.
3 стадия	Дальнейшее увеличение и нагрубание молочных желез. Оволосение распространяется на лобок. Появление подмышечного оволосения.
4 стадия	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.

	<p>Появление угрей.</p> <p>Менархе.</p>
5 стадия	<p>Регулярные менструации.</p> <p>Полное развитие молочных желез.</p> <p>Лобковое оволосение распространяется на внутреннюю поверхность бедер.</p>

Таблица 3

Половое развитие мальчиков

1 стадия	<p>Яичка, мошонка, половой член имеют такие же размеры и пропорции, как в раннем детстве.</p> <p>Лобковое оволосение отсутствует. Объем яичек < 4 мл, продольная длина яичек < 2,5 см.</p>
2 стадия	<p>Мошонка и яички увеличиваются, кожа мошонки утолщается и приобретает красноватый цвет.</p> <p>Редкие, слабо пигментированные волосы, главным образом, у корня полового члена. Объем яичек до 4 - 8 мл, продольная длина яичек > 2,4 см.</p>
3 стадия	<p>Половой член удлиняется и несколько утолщается. Яички и мошонка увеличиваются.</p> <p>Волосы на лобке утолщаются, становятся вьющимися, распространяются на лобок. Объем яичек 8 - 10 мл.</p>
4 стадия	<p>Половой член удлиняется и утолщается, формируется головка полового члена, яички и мошонка продолжают увеличиваться, пигментация кожи мошонки.</p> <p>Лобковое оволосение как у взрослых, но не распространяется на внутреннюю поверхность бедер. Объем яичек 10 - 20 мл.</p>
5 стадия	<p>Размеры яичек, полового члена, мошонки как у взрослых.</p>

	<p>Лобковое оволосение как у взрослых, в виде перевернутого треугольника, распространяется на внутреннюю поверхность бедер, но не распространяется по белой линии живота.</p> <p>Объем яичек 20 - 25 мл.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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, Т. В. Семичева, С. К. Горельшев С. К., Ю. В. Лозовая. 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

Солнцева Анжелика Викторовна

ИСТИННОЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало

Редактор

Компьютерная верстка