

Л.М. Фархутдинова*

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

L.M. Farkhutdinova*

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY

Резюме

Статья посвящена проблеме преждевременного полового созревания центрального генеза — одному из орфанных заболеваний. Отражены современная классификация, этиопатогенез, клиника, диагностика и дифференциальная диагностика, лечение, прогноз и профилактика болезни. Преждевременное половое созревание значительно чаще встречается у девочек, чем у мальчиков, и наиболее распространенным патогенетическим вариантом является идиопатический. В основе патогенеза — ранняя активация оси гипоталамус-гипофиз-половые железы, что обуславливает развитие пубертата, клинически сходного с физиологическим. Избыток половых гормонов приводит к закрытию эпифизов и низкому конечному росту. Ключевыми диагностическими мероприятиями являются проба с гонадотропин-рилизинг-гормоном, а также визуализирующие исследования головного мозга, надпочечников и половых желез. Главным гормональным критерием центральной формы преждевременного полового созревания считается значительное повышение лютеинизирующего гормона в ответ на стимуляцию люлиберином — более 10 мЕД/мл. Для лечения преждевременного полового созревания центрального генеза применяются аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, непрерывное введение которых блокирует рецепторы на гонадотропных клетках гипофиза, что вызывает снижение секреции гонадотропинов и соответственно половых стероидов. Через 3 месяца терапии наблюдается регресс вторичных половых признаков, через 1–1,5 года снижается скорость роста до нормальных значений, к концу 3-го года лечения уменьшается отношение костного возраста к хронологическому, что улучшает ростовой прогноз. Терапию продолжают до начала пубертата, так как ее прекращение вызывает возобновление болезни. Лечение является наиболее эффективным при раннем начале, когда костный возраст не превышает 12 лет. Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

Ключевые слова: гонадотропин-зависимое преждевременное половое созревание, ускоренное половое развитие

Для цитирования: Фархутдинова Л.М. ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(4): 245 - 251. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-245-251

Abstract

The article is devoted to the problem of central precocious puberty — one of the orphan diseases. The modern classification, etiopathogenesis, clinic, diagnosis and differential diagnosis, treatment, prognosis and prevention of the disease are presented. Precocious puberty is much more common in girls than in boys, and the most common pathogenetic option is idiopathic. The pathogenesis is the early activation of the hypothalamic-pituitary-sex gland axis, which causes the development of puberty clinically similar to the physiological one. Excess sex hormones lead to the closure of the epiphyses and low final growth. The key diagnostic measure is a test with gonadotropin-releasing hormone, as well as visualizing studies of the brain, adrenals and gonads. The main hormonal criterion for the central form of precocious puberty is a significant increase in luteinizing hormone in response to stimulation with luliberin — more than 10 mU/ml. Gonadotropin-releasing hormone analogues are used for the treatment of central precocious puberty, the continuous injection of which blocks receptors on gonadotropic cells of the pituitary gland, which causes a decrease in the secretion of gonadotropins and, accordingly, sex steroids. Regress of secondary sexual characteristics is observed after 3 months of therapy, decrease in the rate of growth to normal values after 1-1,5 years, decrease in the ratio of bone age to chronological, which improves the growth forecast — by the end of the 3rd year of treatment. Therapy is continued until the onset of puberty, as its cessation causes the resumption of the disease. Treatment is most effective at an early onset, when the bone age does not exceed 12 years. The forecast is favorable in most cases.

Key words: gonadotrophin-dependent precocious puberty, accelerated sexual development

For citation: Farkhutdinova L.M. CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY. Archive of internal medicine. 2017; 7(4): 245 - 251. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-245-251

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-245-251

17-ОП — 17-гидроксипрогестерон, ВДКН — врожденная дисфункция коры надпочечников, ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон, ДГЭА-С — дегидроэпиандростерон, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ППС — преждевременное половое созревание, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

*Контакты/Contacts. E-mail: farkhutdinova@gmail.com

Введение

Преждевременное половое созревание (ППС) центрального генеза — орфанное заболевание, которое выявляется с частотой 1 случай на 5–10 тысяч детей. В связи с редкой распространенностью болезни одной из проблем является недостаточная осведомленность практических врачей. Вместе с тем своевременное лечение данной патологии в большинстве случаев обеспечивает благоприятный прогноз.

Половое созревание считается ранним при появлении вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет. Синдром ППС значительно чаще встречается у девочек, чем у мальчиков, и его центральная форма является наиболее распространенной.

Классификация синдрома преждевременного полового созревания

Основана на представлениях о патогенезе заболевания и локализации первичного патологического процесса в системе гипоталамус–гипофиз–половые железы–надпочечники. Классификация включает гонадотропин-зависимые (центральные или истинные) формы патологии, обусловленные активацией гипоталамо-гипофизарной системы, а также гонадотропин-независимые (периферические или ложные), связанные с избыточной секрецией половых гормонов половыми железами или надпочечниками. Перечисленные клинические варианты ППС характеризуются наличием всех основных признаков пубертата — появление вторичных половых признаков, увеличение объема наружных половых органов, ускорение роста и костного созревания, поэтому называются полными. Выделяют также неполное, или парциальное ППС, которое проявляется изолированным вторичным оволосением (ускоренное пубархе) и изолированным увеличением молочных желез (ускоренное телархе).

- Гонадотропинзависимое ППС
 - Идиопатическое
 - Церебральное
 - Опухоли (гамартомы гипоталамуса, глиомы зрительного тракта и дна III желудочка, пинеаломы)
 - Неопухолевая патология (арахноидальные кисты III желудочка, гидроцефалия, родовая травма, энцефалит, менингит, токсоплазмоз, облучение, хирургическое вмешательство)
 - Врожденные синдромы (нейрофиброматоз 1-го типа, туберозный склероз, синдром Рассела-Сильвера, синдром ВанВайк-Грумбах при некомпенсированном первичном гипотиреозе)

- Длительное воздействие половых гормонов (позднее или неадекватное лечение врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), позднее удаление стероидпродуцирующей опухоли)
- Гонадотропин-независимое ППС
 - Автономная активация гонад (синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева, тестостоксикоз, овариальные кисты)
 - Опухоли гонад (яичек — лейдигоммы, сертолиомы; яичников — гранулезоклеточные опухоли, овариальные карциномы)
 - Заболевания надпочечников (ВДКН — дефицит 21- и 11 β -гидроксилазы, аденома, карцинома)
 - ХГЧ (хорионический гонадотропин человека) — секретирующие опухоли краниальной и экстракраниальной локализации (гепатобластома, пениалома, герминома, хориокарцинома, тератома)
- Неполные формы ППС
 - Ускоренное пубархе
 - Ускоренное телархе

Следует учитывать, что гонадотропин-независимые формы ППС могут трансформироваться в гонадотропин-зависимые в результате вторичной активации гипоталамо-гипофизарной оси под действием повышенного уровня половых гормонов [2, 5, 6].

Этиопатогенез

Гонадотропин-зависимое ППС в подавляющем числе случаев является идиопатическим. Исследования последних лет выявили при данной форме заболевания генетические дефекты — активирующие мутации в гене *GPR54*, а также инактивирующие мутации в гене *MKNR3*, который регулирует синтез белка-ингибитора импульсной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Второй по частоте причиной ППС у девочек и наиболее частой у мальчиков является гипоталамическая гамартома — доброкачественная опухоль, обусловленная врожденным нарушением формирования головного мозга. Она представляет собой эктопию гипоталамической ткани, нейроны которой секретируют ГнРГ и не реагируют на воздействие физиологических ингибиторов в допубертатный период. Реже раннее половое созревание связано с глиомой — первичной опухолью головного мозга, пинеаломой — опухолью шишковидного тела. При неопухолевом генезе этиологическими факторами центрального ППС являются также арахноидальные кисты хиазмально-селлярной области и дна III желудочка, гидроцефалия, последствия родовой травмы, энцефалита, менингита.

Развитие ППС при нейрофиброматозе 1-го типа и туберозном склерозе связывают с формировани-

ем в центральной нервной системе генетически детерминированных доброкачественных новообразований. Наследственный синдром Рассела-Сильвера характеризуется выраженными нарушениями эмбриогенеза с повышенным уровнем гонадотропинов, вызывающих ранний пубертат. Преждевременное половое созревание при врожденном первичном гипотиреозе — синдром Ван-Вайка-Грумбах, обусловлено повышением функциональной активности гипофиза на фоне тиреоидной недостаточности.

При центральной форме заболевания ранняя активация секреции ГнРГ приводит к увеличению выработки гипофизарных гонадотропинов, которые, в свою очередь, активируют синтез половых гормонов в яичниках и яичках, что обуславливает развитие признаков пубертата.

В отличие от истинного ППС гиперпродукция половых гормонов при ложных формах синдрома не связана с влиянием гонадотропинов. Наиболее частой причиной периферического ППС являются ферментативные дефекты синтеза стероидов в надпочечниках (подавляющее число случаев — дефицит 21-гидроксилазы, в 10 раз реже — 11 β -гидроксилазы), вызывающие повышенную продукцию надпочечниковых андрогенов. Синдром Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева, развивающийся у девочек, и тестотоксикоз у мальчиков обусловлены генетическими мутациями. В первом случае мутация гена *GNAS1* активирует рецепторы лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что приводит к увеличению секреции эстрогенов в яичниках и образованию крупных кист. Во втором — мутация гена *LHCGR*, кодирующего рецептор ЛГ, вызывает избыточную продукцию тестостерона в яичках без увеличения их объема, так как последний зависит от стимулирующего влияния ФСГ. ХГЧ-секретирующие опухоли обуславливают развитие ППС в связи с ЛГ-подобной активностью ХГЧ и выявляются преимущественно у мальчиков. К редким причинам ППС относятся также опухоли гонад.

Ускоренное телархе связывают с транзиторной активацией секреции ФСГ и повышенной чувствительностью ткани грудных желез к эстрадиолу, ускоренное пубархе — с преходящей гиперпродукцией андрогенов надпочечниками.

Риск развития нарушений полового созревания повышается у детей, матери которых употребляют во время беременности алкоголь, наркотики, страдают эндокринными заболеваниями и не получают адекватного лечения. Провоцировать развитие ППС могут также ожирение, экзогенное поступление гормонов, неблагоприятные факторы окружающей среды [1, 2, 5, 6].

Клиника

Центральное ППС характеризуется изменениями в гипоталамо-гипофизарной системе, которые происходят в процессе полового созревания у здоровых детей, поэтому клинически имитирует нормальный препубертатный и пубертатный периоды, являясь полным (со всеми признаками половой зрелости) и изосексуальным. В отличие от физиологического пубертата, средний возраст которого у девочек колеблется от 8 до 13 лет, а у мальчиков — от 9 до 14 лет, ППС манифестирует обычно в возрасте 3–5 лет, а при гипоталамической гамартоме — до 3-х лет.

Половое развитие у девочек включает увеличение молочных желез (телархе), лобковое (пубархе) и аксиллярное оволосение, а также менархе. По сравнению с нормальным пубертатом половое оволосение характеризуется меньшей интенсивностью. Другие андрогензависимые признаки (акне, жирная себорея, активность потовых желез) также в большинстве случаев появляются после 6–7 лет, в возрасте физиологической активации андрогеновой функции надпочечников. Развитие менархе зависит от активности патологического процесса. При идиопатическом ППС менструальная реакция в большинстве случаев наблюдается через 5–6 лет после появления вторичных половых признаков, при гипоталамической гамартоме — через несколько месяцев, при ложной форме ППС — одновременно с увеличением молочных желез. У девочек при полной форме заболевания формируется женская фигура.



Рисунок 1. Перуанская девочка в возрасте 5 лет и 7 месяцев с сыном [3]

Figure 1. Peruvian girl at the age of 5 years and 7 months with her son [3]

Известен случай идиопатического ППС у перуанской девочки, которая в 5 лет и 7 месяцев родила здорового мальчика весом 2700 г, став самой молодой мамой в истории медицины (рис. 1). Впоследствии она вышла замуж, родила второго сына в 38 лет, дожила до 83-х летнего возраста и умерла от инфаркта [3].

На рисунке 2 представлен случай ППС у девочки 4-х лет на фоне гамартомы.



А

Б

Рисунок 2. А. 4-х-летняя девочка с развитием молочных желез III-IV стадии по шкале Таннера на фоне преждевременной половой зрелости центрального генеза. **Б.** Магнитно-резонансная томография головного мозга: стрелкой указана гамартома [9]
Figure 2. А. 4-year-old girl with the development of the mammary glands of the III-IV stage on a scale of Tanner because of central precocious puberty. **В.** Magnetic resonance imaging of the brain: the arrow indicates hamartoma [9].



Рисунок 3. Преждевременное половое созревание у мальчика 3-х лет на фоне опухоли головного мозга [4]
Figure 3. 3 years boy with central precocious puberty because of a brain tumor [4]

Симптомами ППС центрального генеза у мальчиков являются увеличение наружных половых органов, половое оволосение (рост усов и бороды), акне, специфическое потоотделение, увеличение мышечной массы и сперматогенез. У них появляется грубый мужской голос. Ложная форма ППС отличается прогрессированием вторичных половых признаков в отсутствии увеличения объема яичек.

На рисунке 3 представлена фотография мальчика 3-х лет, симптомы ППС у которого появились в полугодовалом возрасте. При обследовании диагностирована опухоль головного мозга, и после ее удаления пациент выздоровел.

Раннее половое созревание сопровождается ускорением роста, которое достигает пубертатных значений — 10–15 см в год, вместе с тем избыток половых гормонов приводит к раннему закрытию эпифизов и низкому конечному росту. Ускорение костного возраста считается наиболее точным маркером интенсивности полового созревания. При истинном ППС конечный рост составляет в среднем 146–150 см у девочек и 150–156 см у мальчиков. Максимальное ускорение костного возраста наблюдается у детей с гипоталамической гамартомой, при которой конечный рост колеблется в пределах 135–148 см.

Психоневрологический статус при ППС характеризуется двигательной и эмоциональной расторможенностью, эйфоричностью, у мальчиков возможны агрессивность, аффективные реакции. Интеллектуальное развитие, как правило, не страдает.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Основными диагностическими мероприятиями являются: проба с ГнРГ (люлиберином¹), повышение ЛГ в ходе которой считается главным гормональным маркером истинного ППС, а также визуализирующие исследования головного мозга, надпочечников и половых желез. При истинном ППС базальный уровень гонадотропинов достигает пубертатных значений, однако в 30–50 % случаев не превышает препубертатного диапазона. Содержание тестостерона у мальчиков возрастает, а концентрация эстрогенов у девочек может колебаться от допубертатного до пубертатного уровня.

Таким образом, характерными признаками центрального ППС являются: пубертатный базальный

¹ Люлиберин — синоним ГнРГ, поскольку последний в большей степени влияет на секрецию ЛГ, чем ФСГ.

уровень гонадотропинов и пубертатное повышение их уровня, прежде всего ЛГ, в ответ на стимуляцию ГнРГ, увеличение яичников и матки у девочек и пубертатный объем яичек и уровень тестостерона у мальчиков, а также объемное образование головного мозга при опухолевом генезе заболевания.

В дифференциальной диагностике различных форм ППС имеют значение также анамнез, особенности клинического статуса, результаты анализа стероидной секреции, цитогенетический анализ, рентгенографическое определение костного возраста, данные офтальмологического исследования.

В семейном анамнезе наличие братьев с ППС или сестер с признаками вирилизации свидетельствует о возможном ВДКН. Тестотоксикоз характеризуется преждевременным пубертатом у мужчин по материнской и отцовской линии. Анамнез болезни при гипоталамической гамартоме и тестотоксикозе отличается ранней манифестацией и быстрым прогрессированием вторичных половых признаков. Кратковременный анамнез наблюдается также при ППС опухолевого генеза. Для синдрома Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева характерно волнообразное течение заболевания, а также мульти-системность поражения: гиперпигментация кожи, костная дисплазия, гиперфункция других эндокринных желез и др.

Клинический осмотр позволяет дифференцировать полные формы ППС и изолированные телархе и пубархе. Признаки выраженной эстрогенизации (пигментация половых органов и ареол, наличие кровянистых выделений) отличают эстрогенпродуцирующие опухоли яичника. Выраженная андрогенизация у мальчиков без увеличения объема яичек предполагает патологию надпочечников (андростерома, ВДКН), а в сочетании с асимметрией яичек — опухоль яичек и тестотоксикоз.

Пигментные неправильной формы крупные пятна кофейного цвета на коже выявляются при синдроме Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева, а множественные мелкие пятна и пальпируемые подкожные фибромы — при нейрофиброматозе 1-го типа. Наиболее частыми проявлениями туберозного склероза являются гипопигментные кожные пятна и ангиофибромы лица. Синдром Рассела-Сильвера отличается задержкой роста и непропорциональностью туловища. Признаки гипотиреоза — значительное отставание в росте, мышечная гипотония, низкий грубый голос, задержка психомоторного развития и др., свидетельствуют о синдроме ВанВайк-Грумбах.

Психоневрологические нарушения отмечаются при гипоталамической гамартоме, патогномичным признаком которой являются пароксизмаль-

ные состояния с приступами так называемого насильственного смеха. Новообразования головного мозга (глиома, пинеалома, нейрофиброматоз 1-го типа, туберозный склероз, интракраниальная ХГЧ-секретирующая опухоль) характеризуются многообразной неврологической симптоматикой, различными нарушениями зрения.

Лабораторные исследования включают тест с ГнРГ, определение содержания половых гормонов (тестостерон, эстрадиол), дегидроэпиандростерона (ДГЭА-С), 17-гидроксипрогестерона (17-ОП) и ХГЧ. Для исключения гипотиреоза анализируют уровень тиреотропного гормона и свободного тироксина. Молекулярно-генетические исследования позволяют подтвердить диагноз наследственного заболевания.

Для проведения теста с ГнРГ наиболее информативным считается использование аналогов люлиберина со сроком действия 24 часа: диферелин 0,1 подкожно или буселерин по одной капле в каждую ноздрю. Уровень ЛГ и ФСГ анализируют до пробы, а также через 1 и 4 часа после введения препарата. Для гонадотропин-зависимого ППС характерно значительное повышение ЛГ в ответ на стимуляцию — более 10 мЕД/мл. При гонадотропин-независимых формах ответная реакция ЛГ резко снижена. У больных с ХГЧ-секретирующей опухолью исходный уровень ЛГ, в связи с перекрестной иммунологической реактивностью с ХГЧ, повышен и не изменяется после введения люлиберина. При преждевременном телархе выявляется выраженный подъем ФСГ в ходе теста, в то время как ответ ЛГ незначительный.

Анализ уровня половых гормонов в дифференциальной диагностике большого значения не имеет. Так, при гонадотропин-зависимой форме ППС у девочек однократное определение концентрации эстрадиола может не выявить отклонений. У больных с синдромом Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева обнаруживают увеличение уровня эстрадиола до 1000 пкмоль/л, снижающегося до препубертатных значений при регрессе заболевания. У мальчиков повышенное содержание тестостерона обнаруживают при всех формах ППС.

Значительное увеличение уровня ДГЭА-С, который не подавляется в ходе дексаметазонового теста, характерно для андрогенпродуцирующих опухолей надпочечников. При ускоренном пубархе ДГЭА-С повышен до пубертатных значений. Классическая форма ВДКН отличается сверхвысокой концентрацией 17-ОП, снижающейся в ответ на прием дексаметазона. При неклассической форме ВДКН уровень 17-ОП повышен умеренно и возрастает в 4–5 раз после стимуляции адренкортикотропным гормоном.

В случае ХГЧ-продуцирующих опухолей выявляется значительное увеличение бета-ХГЧ и альфа-фетопротейна. При первичном гипотиреозе обнаруживают выраженное повышение тиреотропного гормона в сочетании со снижением свободного тироксина.

Молекулярно-генетическое исследование при ВДКН выявляет мутацию гена *CYP21* (дефицит 21-гидроксилазы) или *CYP11B1* (дефицит 11β-гидроксилазы). Для синдрома Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева характерна мутация гена *GNAS1*, тестостоксикоза — гена *LHCGR*, нейрофиброматоза 1-го типа — мутация гена *NF1*.

Визуализация головного мозга проводится с использованием магнитно-резонансной томографии. ХГЧ-секретирующие опухоли интенсивно васкуляризированы, поэтому для их выявления применяется томография с контрастированием. Наиболее информативным методом визуализации надпочечников является компьютерная томография. Ультразвуковое исследование органов малого таза у девочек позволяет определить степень увеличения яичников и матки, обнаружить опухоли яичников, фолликулярные кисты при синдроме Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева. У мальчиков сонография выявляет опухоли яичка, а также аденоматозные узлы, которые характерны для тестостоксикоза.

Рентгенография кистей рук с определением костного возраста позволяет оценить степень влияния на костную ткань половых гормонов, которая зависит от их уровня и длительности воздействия. Наибольшее увеличение костного возраста характерно для гипоталамической гамартомы, тестостоксикоза и ВДКН. В меньшей степени костный возраст повышается при андрогенсекретирующей опухоли надпочечника, а также некоторых опухолях головного мозга, обуславливающих наряду с ППС недостаточность гормона роста. Изолированные телархе и пубархе не сопровождаются изменением скорости созревания костной ткани.

Офтальмологическое исследование позволяет выявить нарушения, характерные для опухоли центральной нервной системы [1, 2, 5-7, 9].

Лечение

Применяются аналоги ГнРГ, непрерывное введение которых блокирует рецепторы на гонадотропных клетках гипофиза, что вызывает снижение секреции его гормонов и соответственно половых стероидов. В России зарегистрированы трипторелин и лейпрорелин. Являясь синтетиче-

скими, они устойчивы к разрушающему действию пептидаз, при этом активность в 100 раз выше, чем у натурального пептида. Средняя доза — 100 мкг/кг массы тела, вводится внутримышечно 1 раз в 28 дней.

Критерии для проведения терапии:

- подтвержденное гонадотропин-зависимое ППС (уровень ЛГ в ответ на стимуляцию ГнРГ выше 10 ЕД/л);
- быстрое прогрессирование клинических симптомов болезни (опережение костного возраста на 2 года и более, ускорение роста более чем на 2 SD за предшествующий год);
- повторные менструации у девочек до 7 лет и увеличение объема яичек более 8 мл у мальчиков до 8 лет.

Медленно прогрессирующие формы ППС («телархе-вариант») у девочек не требуют терапии.

На фоне лечения аналогом ГнРГ выраженное снижение гонадотропинов и половых гормонов наблюдается через 3 недели после введения препарата. Спустя 3 месяца от начала терапии происходит регресс вторичных половых признаков, а через 1–1,5 года снижается скорость роста до нормальных значений — 4–5 см в год. К концу 3-го года лечения уменьшается отношение костного возраста к хронологическому, что улучшает ростовой прогноз. Терапию аналогом ГнРГ продолжают до начала пубертата, так как ее прекращение вызывает возобновление болезни.

Лечение является наиболее эффективным при раннем начале, когда костный возраст не превышает 12 лет. Благодаря обратимости гонадотропной супрессии под действием аналога ГнРГ, через 3–12 месяцев после окончания терапии процессы полового созревания восстанавливаются.

Гипоталамическая гамартома в диаметре обычно не превышает 1,5 см и не имеет тенденции к росту, поэтому в случае преобладания симптомов ППС лечение проводят аналогами ГнРГ. При выраженных неврологических симптомах используют высокотехнологические методы (радиохирургический, стереотаксическая радиочастотная термокоагуляция). Следует учитывать, что удаление гамартомы не всегда эффективно, поскольку вторичная активация астроглиальных клеток в окружающих гипоталамус тканях может стимулировать секрецию ЛГ-РГ, что обуславливает сохранение клиники ППС.

При глиомах хиазмально-оптической области и дна III желудочка применяют нейрохирургические методы и лучевую терапию. Оптические гли-

омы в сочетании с нейрофиброматозом 1-го типа способны спонтанно регрессировать, поэтому в таких случаях тактика часто выжидательная. Герминативно-клеточные опухоли характеризуются высокой радиочувствительностью, что позволяет использовать лучевую терапию в комбинации с химиотерапией.

В случае синдрома ВанВайк-Грумбах замещающая терапия тиреоидными гормонами вызывает обратное развитие симптомов ППС.

Лечение аналогами ГнРГ гонадотропин-независимой формы ППС является ошибкой. При ложном ППС неопухоловой природы применяют препараты, изменяющие гормональный метаболизм, блокирующие секрецию гормонов или их взаимодействие с рецепторами. Длительная гиперэстрогемия с частыми и массивными кровотечениями при синдроме Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева является показанием к назначению ингибитора ароматазы, превращающей андрогены в эстрогены, или рецепторов к эстрогенам. При тестостеронемии применяется блокатор стероидогенеза кетоканазол, антиандроген ципротерон, а также комбинация бикалутамида, ингибирующего андрогеновые рецепторы, и антиэстрогенового препарата, подавляющего периферическую конверсию андрогенов в эстрогены.

Всех детей с синдромом ППС следует наблюдать 1 раз в 3–6 мес. до завершения физиологического пубертата. Исследование костного возраста проводят 1 раз в год.

Прогноз

Прогноз у пациентов с идиопатической формой ППС и гипоталамическими гамартомами в большинстве случаев благоприятный. В случае глиальных новообразований III желудочка хирургическое вмешательство и лучевая терапия часто приводит к гипопитуитаризму и необходимости замещающей гормональной терапии.

Профилактика

Мерами профилактики считаются рациональное и сбалансированное питание, контроль массы тела, регулярное посещение педиатра, наблюдение эндокринолога в случае наследственной предрасположенности к раннему половому созреванию, ранняя диагностика врожденного дефицита ферментов стероидогенеза надпочечников, генетическое консультирование с учетом данных семейного анамнеза [5-8].

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Петеркова В.А., Семичева Т.В., Горельшев С.К., Лозовая Ю.В. Преждевременное половое развитие. Клиника, диагностика, лечение. Пособие для врачей. М. 2013; 40 с. Peterkova V.A., Semicheva T.V., Gorelyshev S.K., Lozovaya Y.V. Premature sexual development. Clinic, diagnostics, treatment. Manual for physicians. M. 2013; 40 p. [in Russian].
2. Руководство по детской эндокринологии под ред. Чарльза Г.Д. Брука, Розалинд С. Браун; пер. с англ. под ред. В.А. Петерковой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 352 с. Guidelines for pediatric endocrinology ed. Charles GD Brooke, Rosalind S. Brown: translation from english. ed. VA Peterkova. M.: GEOTAR Media. 2009; 352 p. [in Russian].
3. Сайт «Редкие исторические фото» (Rare Historical Photos) <http://rarehistoricalphotos.com/lina-medina-youngest-mother-1939/> (дата обращения 10.01.17). Site «Rare historical photos» (Rare Historical Photos) <http://rarehistoricalphotos.com/lina-medina-youngest-mother-1939/> (date of the application 10.01.17) [in Russian].
4. Сайт <http://daily.bhaskar.com/news/TOP-delhi-boy-early-puberty-5337589-PHO.html?seq=2> (дата обращения 10.01.17). Site <http://daily.bhaskar.com/news/TOP-delhi-boy-early-puberty-5337589-PHO.html?seq=2> (date of the application 10.01.17) [in Russian].
5. Смирнов В.В. Накула А.А. Преждевременное половое развитие: причины, диагностика, лечение. Лечащий врач. 2014; 1: 12–20. Smirnov VV, Nakula AA. The premature sexual development: causes, diagnosis, treatment // The attending physician. 2014; 1: 12-20 [in Russian].
6. Карева М.А., Семичева Т.В. Синдром преждевременного полового созревания. В кн.: Эндокринология: национальное руководство под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016; 1031–1044. Kareva M.A., Semicheva T.V. Syndrome of precocious puberty. In the book: Endocrinology: national leadership ed. I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. M.: GEOTAR Media. 2016; 1035–1044 [in Russian].
7. Kim E.Y. Long-term effects of gonadotropin-releasing hormone analogs in girls with central precocious puberty. Korean J. Pediatr. 2015; 58(1): 1-7. doi: 10.3345/kjp.2015.58.1.1. Epub 2015 Jan 31.
8. Li P., Li Y., Yang C.L. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment to increase final stature in children with precocious puberty: a meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2014 Dec; 93(27): e260. doi: 10.1097/MD.0000000000000260.
9. Stephen M.D., Zage P.E., Waguespack S.G. Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty: Neoplastic Causes and Endocrine Considerations. International Journal of Pediatric Endocrinology. 2011. doi:10.1155/2011/184502.

Ⓐ

Статья получена/Article received 30.01.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
29.05.2017 г.