

УДК 616.433

А.В. Витебская,

канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней лечебного факультета, заведующая детским эндокринологическим отделением Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Дж.Р. Амшинская,

студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

О.В. Шуминов,

студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

A.V. Vitebskaya,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Children's Diseases, Head of the Pediatric Endocrinology Department, University Children's Hospital, Sechenov University

J.R. Amshinskaya,

A student of Sechenov University

O.V. Shuminov,

A student of Sechenov University

ГОНАДОТРОПИЗАВИСИМОЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ У ДЕВОЧЕК. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

GONADOTROPIN DEPENDENT PREMATURE PUBERTAL DEVELOPMENT IN GIRLS. DESCRIPTION OF CLINICAL CASES

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Витебская Алиса Витальевна, канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней лечебного факультета, заведующая детским эндокринологическим отделением Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119881, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, корп. 2

Тел.: +7 (499) 248-44-33

e-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 11.01.2017

Статья принята к печати: 31.03.2017

CONTACT INFORMATION:

Alisa Vitebskaya, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Children's Diseases, Head of the Pediatric Endocrinology Department, University Children's Hospital, Sechenov University

Address: 19-2, B. Pirogovskaya, Moscow, 119881, Russia

Tel.: +7 (499) 248-44-33

e-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

The article received: January 11, 2017

The article approved for publication: March 31, 2017

Аннотация. Преждевременное половое развитие (ППР) – одно из наиболее частых нарушений полового созревания у детей. Характерными проявлениями ППР являются: ускорение физического развития в дебюте заболевания, преждевременное появление вторичных половых признаков, раннее закрытие зон роста и формирование низкорослости во взрослом возрасте. Цель работы – продемонстрировать важность ранней диагностики истинного ППР у девочек, основные принципы лечения и диспансерного наблюдения. Нами проанализированы два клинических случая, где обе пациентки имели идиопатическое гонадотропинзависимое ППР, диагноз был установлен в одинаковом возрасте, но длительность заболевания на момент выявления была различна. Пациенткам была назначена терапия длительно действующими аналогами люлиберина, эффективность терапии подтверждена клиническими и лабораторными исследованиями. Своевременно назначенное лечение у наших пациенток способствовало нормализации ростового прогноза.

Abstract. Precocious puberty (PP) is one of the most common abnormalities of pubertal development in children. Typical PP features are: accelerated physical development, premature development of secondary sexual characteristics, early growth plates closure and formation of short stature in adult age. The article tempts to demonstrate the

importance of early diagnostics of true PP in girls, the basic principles of treatment and dispensary observation. We have analyzed two clinical cases where both patients had idiopathic gonadotropin dependent PP, the diagnosis was defined at the same age, but the duration of the disease at the time of diagnosis was different. The patients received therapy with long-acting analogues of luteinizing releasing hormone, the effectiveness of therapy was confirmed by clinical and laboratory tests. Timely started treatment to our patients contributed to the normalization of the growth forecast.

Ключевые слова. Гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие девочки, нарушение роста.

Keywords. Gonadotropin dependent precocious puberty, girls, growth abnormality.

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременное половое развитие (ППР) – появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет – одно из наиболее частых нарушений полового созревания у детей. ППР выявляется у 0,5% населения, причем у девочек в 4–5 раз чаще, чем у мальчиков [1].

Различают гонадотропинзависимое (истинное), гонадотропиннезависимое и ложное преждевременное половое развитие [1]. Истинное ППР регулируют гонадотропные гормоны гипофиза, как это происходит в норме. Причина их преждевременной активации часто остается неясной (идиопатическое гонадотропинзависимое ППР), но могут выявляться гипоталамические гамартомы и другие объемные образования головного мозга. Однако у 85% пациентов (как мальчиков, так и девочек) с истинным ППР даже при тщательном обследовании не удается выявить анатомических причин заболевания [2].

Общими признаками для пациенток с ППР являются: ускорение физического развития в дебюте заболевания, преждевременное появление вторичных половых признаков, раннее закрытие зон роста, что является причиной низкого конечного роста во взрослом возрасте [1–3].

Для лечения истинного ППР используют агонисты люлиберина (ЛГ-РГ). Непрерывное действие агонистов ЛГ-РГ приводит к блокировке рецепторов на гонадотропных клетках гипофиза и снижает секрецию его гормонов, тем самым уменьшая уровни половых стероидов. При своевременном выявлении пациентов с истинным ППР, правильной диагностике и лечении удается остановить прогрессирование ППР до достижения пациентами пубертатного возраста. Это позволяет пациентам достичь нормального конечного роста [1–3].

Цель работы – продемонстрировать важность ранней диагностики и лечения истинного ППР у девочек, основные принципы лечения и диспансерного наблюдения пациенток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлены клинические случаи двух пациенток. Диагноз ППР устанавливался на основании появления вторичных половых признаков у девочек в возрасте до 8 лет; стадия полового развития опре-

делялась в соответствии с критериями Таннера [5]. Диагноз истинного гонадотропинзависимого ППР подтверждался на основании пубертатного подъема уровня гонадотропинов в ходе теста с аналогом ЛГ-РГ [1–4]. Для исключения объемных образований головного мозга, как возможной причины истинного ППР, проводилась МРТ головного мозга [1–4]. Для уточнения ростового прогноза измерялся рост и представлялся в виде числа стандартных отклонений от среднего (standard deviation score, SDS, где 0 – средний показатель для данного возраста и пола, –2 – нижняя граница нормы, +2 – верхняя граница нормы) [5; 6], по рентгенограммам левой кисти определялся костный возраст [7], рассчитывался целевой и предполагаемый конечный рост [8]. Для подавления пубертатной секреции гонадотропинов при истинном ППР назначалась терапия аналогом ЛГ-РГ длительного действия. Эффективность терапии оценивалась с учетом уровней гонадотропинов на фоне лечения, динамики костного возраста, роста и эхографической картины органов малого таза [1–4].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинический случай 1

Пациентка Т. родилась от 2-й физиологически протекавшей беременности, окончившейся кесаревым сечением в связи с тазовым предлежанием. Раннее развитие без особенностей. С 4 лет наблюдается у гематолога с диагнозом тромбоцитопеническая пурпура. Рост матери и отца – 157 см.

Девочка впервые проконсультирована эндокринологом в сентябре 2014 г., в возрасте 7 лет 8 месяцев. За полгода до этого, в феврале 2014 г. (в возрасте 7 лет), мама пациентки стала отмечать увеличение молочных желез и появление оволосения в аксиллярных областях, в августе этого же года (в возрасте 7 лет 7 месяцев) появилось лобковое оволосение.

При обследовании в детском эндокринологическом отделении: рост 120,6 см (SDS роста +0,39, соответствует среднепопуляционным значениям), масса тела 25 кг (индекс массы тела (ИМТ) 17,2 кг/м², SDS ИМТ +0,68, соответствует норме). Половое развитие соответствует стадии II–III по Таннеру (B3, P2). Костный возраст 8 лет. Эхографическая картина органов малого таза соответствовала допубертатному периоду. Истинный (гонадотропинзависимый)

характер ППР был подтвержден в ходе теста с аналогом ЛГ-РГ (табл. 1). На фоне стимуляции максимальный подъем лютеинизирующего гормона (ЛГ) составил 32,8 мМЕ/мл, фолликулостимулирующего (ФСГ) – 9,7 мМЕ/мл. При проведении МРТ головного мозга патологии хиазмально-селлярной области выявлено не было.

Таблица 1

Уровни гонадотропинов в ходе теста с ЛГ-РГ у пациентки Т.

Гормоны	Исходно	Через 1 час	Через 4 часа
ЛГ, мМЕ/мл	0,2	32,8	16,5
ФСГ, мМЕ/мл	<0,3	7,3	9,7

В связи с выявлением гонадотропинзависимого ППР с декабря 2014 г. (7 лет 11 месяцев) пациентке была назначена терапия агонистом ЛГ-РГ (диферелин 3,75 мг) 1 раз в 28 дней внутримышечно. Дальнейшее наблюдение осуществлялось с целью контроля эффективности и безопасности проводимой терапии.

Через 3 месяца после начала терапии в марте 2015 г. (8 лет 1 месяц) отмечено отсутствие прогрессирования полового развития (стадия II–III по Таннеру (В3, Р2), торможение прогрессирования костного возраста (9 лет при паспортном 8 лет 1 месяц), при продолжающемся росте ребенка: рост 124,5 см (SDS роста –0,20), скорость роста 7,66 см/год (SDS скорости роста +2,56), масса тела 26,4 кг (ИМТ 17,03 кг/м², SDS ИМТ +0,51). Низкие допубертатные значения гонадотропинов и эстрадиола, исследованные через 4 недели после введения аналога ЛГ-РГ (ЛГ 0,10 мМЕ/мл, ФСГ менее 0,3 мМЕ/мл, эстрадиол менее 43 пмоль/л), свидетельствовали об эффективности терапии.

Через год лечения в ноябре 2015 г. (8 лет 10 месяцев) по данным объективного исследования положительный эффект терапии сохраняется. Ребенок продолжает расти: рост 126,9 см (SDS роста –0,43), скорость роста 5,4 см/год (SDS скорости роста –0,15, масса тела 27,2 кг (ИМТ 16,89 кг/м² SDS ИМТ +0,3). При этом данные костного возраста (9 лет при паспортном 8 лет 9 месяцев) и полового развития (стадия II–III по Таннеру (В3, Р2) не меняются. При проведении УЗИ органов малого таза эхографическая картина соответствует допубертатному периоду, что также свидетельствует об эффективности терапии. Значения гонадотропинов и эстрадиола остаются по-прежнему низкими (ЛГ 0,10 мМЕ/мл, ФСГ менее 0,3 мМЕ/мл, эстрадиол 73 пмоль/л).

При очередном плановом обследовании через 1 год 4 месяца после начала лечения в апреле 2016 г. (9 лет 2 месяца) состояние пациентки оставалось стабильным. Костный возраст (9 лет) и стадия по-

лового развития (II–III по Таннеру (В3, Р2) девочки остаются без изменений. УЗ-картина соответствует допубертатному периоду. Сохраняется неплохая динамика роста (рост 129,2 см (SDS роста –0,41), скорость роста 6,13 см/год (SDS скорости роста 0,83), масса тела 30,6 кг (ИМТ 18,33 кг/м², SDS ИМТ 0,80).

Клинический случай 2

Пациентка А. родилась от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, плановое кесарево сечение на сроке 38 недель. Раннее развитие без особенностей. Рост матери 155 см, рост отца 177 см. При анализе семейного анамнеза обращает на себя внимание указание на низкий рост (около 150 см) и раннее менархе в 8–9 лет у бабушки со стороны отца.

Девочка впервые проконсультирована эндокринологом в апреле 2015 г. в возрасте 7 лет 7 месяцев в связи с тем, что с 6-летнего возраста было отмечено увеличение молочных желез и появление лобкового оволосения. На момент обследования в детском эндокринологическом отделении рост 133 см (SDS роста +1,85, соответствовал норме, ближе к верхней границе), масса тела 37 кг (ИМТ 20,92 кг/м², SDS ИМТ +2,05, на границе между избытком массы тела и ожирением 1 степени). Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. Половое развитие соответствует III стадии по Таннеру (В3, Р3), менархе отрицает. Костный возраст составил 10 лет. Эхографическая картина органов малого таза соответствовала допубертатному периоду. Истинный (гонадотропинзависимый) характер ППР был подтвержден в ходе теста с аналогом ЛГ-РГ (табл. 2). На фоне стимуляции максимальный подъем ЛГ составил 21,9 мМЕ/мл. При проведении МРТ головного мозга патологии хиазмально-селлярной области выявлено не было.

Таблица 1

Уровни гонадотропинов в ходе теста с ЛГ-РГ у пациентки А.

Гормоны	Исходно	Через 1 час	Через 4 часа
ЛГ, мМЕ/мл	0,20	20,30	21,90
ФСГ, мМЕ/мл	1,7	12,1	20,8

С декабря 2015 г. (7 лет 3 месяца) пациентке была назначена терапия диферелином 3,75 мг 1 раз в 28 дней внутримышечно.

Пациентка обратилась на обследование к эндокринологу более чем через год после начала терапии в апреле 2016 г. в возрасте 8 лет 7 месяцев в связи с тем, что мать пациентки стала отмечать появление комедонов на коже девочки, что могло быть одним из возможных проявлений ППР. Проведено контрольное обследование. Отмечено

отсутствие прогрессирования полового развития (стадия III по Таннеру) и костного возраста (10 лет при паспортном 8 лет); при продолжающемся росте: рост 137,8 см (SDS роста +1,75), скорость роста 4,8 см/год, масса тела 42,1 кг (ИМТ 22,17, SDS ИМТ +2,14, соответствует ожирению 1 степени). Низкие допубертатные значения гонадотропинов и эстрадиола, исследованные через 4 недели после предшествующего введения аналога ЛГ-РГ (ЛГ 0,50 мМЕ/мл, ФСГ менее 1,8 мМЕ/мл, эстрадиол менее 135 пмоль/л), свидетельствовали об эффективности действия препарата. По данным УЗИ органов малого таза, размеры матки и яичников без существенной динамики по сравнению с предыдущим обследованием.

ОБСУЖДЕНИЕ

Период полового созревания является крайне важной стадией развития человека. От того, насколько полноценно у ребенка протекает и насколько благополучно завершается половое развитие, во многом зависит окончательное становление репродуктивной функции, фертильность, детородный прогноз и финальный рост.

В представленных нами клинических случаях обе пациентки имели идиопатическое гонадотропинзависимое ППР. Объемные образования головного мозга у пациенток не были выявлены, что согласуется с литературными данными. Опухоли и доброкачественные врожденные объемные образования у девочек выявляются в 45–75% случаев, что несколько реже, чем у мальчиков с ППР [2].

Считается, что существенное влияние на сроки начала полового созревания оказывает наследственная предрасположенность [2–4]. В первом и во втором клинических случаях имеются данные об отягощенной наследственности по ППР. У пациентки Т. рост отца 157 см, что для взрослого мужчины соответствует SDS –2,66 и может быть расценено как низкорослость. Одной из возможных причин задержки роста отца пациентки могло быть раннее половое созревание, хотя убедительные данные по этому аспекту отсутствуют. При анализе генеалогического древа пациентки А. обращает на себя внимание низкий рост (150 см для женщины соответствует SDS –2,00) и раннее менархе в 8–9 лет у бабушки со стороны отца.

Следствием ППР во взрослом возрасте является низкий конечный рост, что является важнейшим симптомом этого заболевания. Раннее закрытие зон роста вследствие преждевременной активации половых гормонов не позволяет пациентам достичь среднепопуляционных показателей. Важным фактором, позволяющим улучшить конечный рост пациентов, является раннее выявление ППР и своевременное назначение терапии [3; 4].

Пациентка Т. впервые была обследована в возрасте 7 лет 8 месяцев, через полгода после возникновения первых симптомов (7 лет). Костный возраст составил 8 лет, лишь на год опережал паспортный.

Пациентка А. впервые была обследована примерно в том же возрасте – 7 лет 7 месяцев, однако первые признаки полового развития у нее появились значительно раньше – за 1,5 года до обращения. На момент обследования у девочки была более поздняя стадия полового созревания (В3, Р3) по сравнению с пациенткой Т. (В3, Р2). Следствием более позднего обращения явилось более выраженное опережение костного возраста – 10 лет, опережающий паспортный на 2 года.

Для оценки ростового прогноза мы рассчитали целевой рост пациенток с учетом роста их родителей по формуле: $(\text{рост матери} + \text{рост отца})/2 - 6$ (см) [9]. Для пациентки Т. целевой рост составил 151 см, что соответствует нижней границе нормы для женщин. Невысокий целевой рост пациентки обусловлен низкими ростовыми показателями отца, у которого, вероятно, также было ППР. Для пациентки А. целевой рост составил 160 см, что соответствует среднепопуляционным значениям.

Показатель целевого роста не учитывает особенности полового развития и опережение костного возраста. Для оценки степени влияния ППР на ростовой прогноз мы использовали метод расчета предполагаемого конечного роста (ПКР), учитывающего рост и костный возраст на момент обследования [7; 8], и сравнивали его с целевыми показателями.

На момент первичного обращения ПКР пациентки Т. примерно соответствовал целевому (152,7 см). Через 1 год 4 месяца после начала терапии отмечено значительное улучшение ростового прогноза (156,2 см) (табл. 3).

У пациентки А. до начала терапии ПКР был ниже целевого (154,3 см), и достиг целевого через год после начала терапии (159,9 см) (табл. 4).

Следует отметить, что на фоне терапии у обеих пациенток отмечается уменьшение скорости роста, обусловленное подавлением секреции половых гормонов. До начала лечения скорость роста соответствовала пубертатному ростовому скачку, а на фоне терапии снизилась до нормальных препубертатных значений. Одновременно произошло торможение прогрессирования костного возраста. В результате, несмотря на снижение скорости роста, это привело к увеличению ПКР.

Таблица 3

Динамика показателей роста у пациентки Т.

Возраст	Рост, см	SDS роста	Костный возраст, лет	Предполагаемый конечный рост (ПКР), см
7 лет 8 месяцев	120,6	+0,39	8	152,7
9 лет 2 месяца	129,2	–0,41	9	156,2

Таблица 4

Динамика показателей роста у пациентки А.

Возраст	Рост, см	SDS роста	Костный возраст, лет	Предполагаемый конечный рост (ПКР), см
7 лет 7 месяцев	133,0	+1,85	10	154,3
8 лет 7 месяцев	137,8	+1,75	10	159,9

ВЫВОДЫ

Преждевременное половое развитие у девочек характеризуется увеличением молочных желез и/или появлением аксиллярного и лобкового оволосения до 8-летнего возраста. Причины ППР часто остаются неясными, возможен семейный характер идиопатического гонадотропинзависимого ППР.

Продемонстрированные клинические случаи свидетельствуют о необходимости более раннего выявления ППР. Это позволяет начать терапию до того, как преждевременная выработка половых гормонов существенно повлияет на ростовой прогноз.

Эффективность назначения длительно действующих аналогов люлиберина подтверждается клиническими и лабораторными исследованиями. Своевременно назначенное лечение у наших пациенток способствовало нормализации ростового прогноза.

Список литературы

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. М.: Литтера; 2014: 496. [Dedov I.I., Peterkova V.A. Pediatric endocrinologist guide. Moscow: Littera; 2014: 496 (in Russian).]
2. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М.: Колор Ит Студио; 2002: 232. [Dedov I.I., Semicheva T.V., Peterkova V.A. Sexual development of children: norm and potologies. Moscow: Color it Studio; 2002: 232 (in Russian).]
3. Брук Ч.Г.Д., Браун Р.С. Руководство по детской эндокринологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 341. [Brooke C.G.D., Brown R.S. Guide to Pediatric Endocrinology. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 341 (in Russian).]
4. Дедов И.И., Петеркова В.А. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М.: Практика; 2014: 442. [Dedov I.I., Peterkova V.A. Federal clinical guidelines (protocols) on the management of children with endocrine disorders. Moscow: Praktika; 2014: 442 (in Russian).]
5. Tanner J.M. Whitehouse RH Clinical longitudinal standards for height, height velocity, and weight velocity and the stages of puberty. *Arch. Dis. Child.* 1976; 51: 170–179.
6. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta. Pediatr. Suppl.* 2006; 450: 76–85.
7. Greulich W.W., Pyle S. Radiographic atlas of skeleton development of the hand and the wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford Univ. Press; 1979: 272.
8. Bayley N., Pinneau S.R. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J. Pediatr.* 1952; 40: 32–441.
9. Петеркова В.А., Витебская А.В., Генне Н.А. и др. Справочник педиатра по детской эндокринологии: Методическое пособие. М.: Верди; 2016: 140. [Peterkova V.A., Vitebskaya A.V., Geppe N.A. et al. Directory pediatrical for pediatric endocrinology: Toolkit. Moscow: Verdi; 2016: 140 (in Russian).]