

Преждевременное половое развитие у девочек: возможности лабораторной диагностики

Л.А. Луценко

Киевский городской клинический эндокринологический центр

Важность своевременного выявления причин преждевременного полового развития обусловлена, прежде всего, возможным наличием опухолевого процесса, а также теми состояниями, которые сопровождают ускоренный пубертат. Ключевую роль в диагностике и контроле эффективности лечения преждевременного полового развития играют лабораторные методы исследования.

Ключевые слова: 17-ОН-прогестерон, кортизол, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, антимюллеров гормон.

Половое развитие – генетически обусловленный процесс превращения детского организма во взрослый, способный к воспроизводству. На сроки начала пубертата влияет ряд факторов: немодифицируемые (генетические) и модифицируемые (эндокринные заболевания, наличие избыточной массы тела, уровень физической нагрузки, социальные условия, экзогенное поступление гормонов). Модифицируемые факторы потенциально поддаются коррекции.

Период полового созревания – важный этап развития ребенка. Активация эндокринных механизмов регуляции полового развития у девочек происходит в возрасте 6–7 лет, но стартовое звено инициации пубертата остается неясным. Инициация полового развития у 99,6% здоровых девочек происходит в возрасте 8–13 лет. Ведущие позиции занимает гипотеза достижения «критической массы тела»: менархе наступает после увеличения массы тела 44–47 кг. Непрерывный процесс полового созревания обычно подразделяется на дискретные стадии, предложенные в качестве критерия визуальной оценки в 1969–1970 г. W. Marshall и J. Tanner; в дальнейшем методика была утверждена ВОЗ.

Телархе – первый признак полового созревания у девочек. Наблюдается в среднем в возрасте 10,5 года. За 2 года грудные железы достигают зрелого размера и формы, соски становятся четко выраженными. Размеры и форма грудных желез у девушек имеют выраженные индивидуальные различия. Пубархе является через несколько месяцев после начала роста грудных желез. У 15% девочек этот признак является первым. Менархе обычно наступает через 2 года после начала роста грудных желез. В течение пубертата под влиянием высокого уровня эстрогенов происходит рост костей таза в ширину, в результате чего бедра становятся шире. Нарастает жировая ткань, жир откладывается в основном в области грудных желез, бедер, ягодиц, плечевого пояса, лобка.

Преждевременным половым развитием (ППР) является появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет. Распространенность ПППР зависит от нозологического варианта, пола, возраста. В последние годы данное заболевание наблюдается все чаще. Актуальность данной проблемы обусловлена развитием таких осложнений ПППР (при отсутствии лечения), как низкорослость (результат преждевременного закрытия зон роста трубчатых костей), диспластическое телосложение (короткие конечности, длинное туловище, широкий таз), ранняя сексуальность, навязчивость, нарушения функции репродуктивной системы (пубертатные маточные

кровотечения, дисфункциональные маточные кровотечения в репродуктивном возрасте, синдром поликистозных яичников, ранний климакс). Поэтому необходимость диагностики и лечения ПППР – общепризнана.

Классификация ПППР (у девочек)

I. Гонадотропинзависимое ПППР обусловлено преждевременной активацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы:

- Гипоталамическая гамартома.
- Объемные образования головного мозга (глиомы и арахноидальные кисты хиазмально-селлярной области и дна третьего желудочка).
- Органическое поражение ЦНС.
- Идиопатическое ПППР.

II. Гонадотропиннезависимое ПППР обусловлено активацией стероидсекретирующих элементов гонад без участия гонадотропинов:

- Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева.
- Персистирующие фолликулярные кисты.

III. Ложное ПППР обусловлено автономной секрецией половых стероидов надпочечниками или опухолью:

- Изосексуальное ПППР у девочек обусловлено секрецией эстрогенов (эстрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников).
- Гетеросексуальное ПППР у девочек обусловлено повышенной секрецией андрогенов (андрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников, врожденная дисфункция коры надпочечников: дефицит 21-гидроксилазы или 11β-гидроксилазы).

IV. Изолированные формы ПППР:

- Изолированное преждевременное телархе.
- Изолированное преждевременное адренархе.

Диагностика ПППР должна проходить в 2 этапа.

1-й этап – подтверждение ПППР. Клиническая диагностика осуществляется на оценке стадии полового развития по шкале Таннера.

Обязательными являются антропометрия и подсчет скорости роста ребенка за предшествующие 6–12 мес. Превышение показателей роста (относительно нормы для данного возраста) и скорости роста более 2SD за предшествующий период свидетельствуют в пользу ПППР.

Необходимое исследование, позволяющее оценить костный возраст, – рентгенография кистей с лучезапястными суставами. Опережение костного возраста паспортного более чем на 2 года подтверждает ПППР.

2-й этап – дифференциальная диагностика нозологических форм ПППР с целью определения тактики лечения. Этот этап включает проведение инструментальных и лабораторных методов исследования. При диагностическом поиске в первую очередь учитываются результаты клинического осмотра.

Развитие ПППР у девочек по гетеросексуальному типу (аномальное строение наружных половых органов, появление оволосения) требует исключения патологий, обуслов-

Оценка стадии полового развития здоровых девочек (J. Tapper, 1969)

Стадия полового развития	Грудные железы (Ma)	Оволосение		Menarche (Me)	Возраст
		Лобковое (P)	Подмышечное (A)		
I	Ma ₁ – допубертатные	P ₁ – отсутствует	A ₁ – отсутствует	Me нет	До 8 лет
II	Ma ₃ – увеличение желез и ареолы без разделения их контуров	P ₂ – единичные прямые волосы в области больших половых губ и лобка	A ₁ – отсутствует	Me нет	8-13 лет
III	Ma ₄ – выступание ареолы и соска с образованием вторичного бугорка	P ₃ – вьющиеся волосы на лобке и в области половых губ P ₄ – лобковое оволосение как у взрослых, но не распространяется на промежность и внутреннюю поверхность бедер	A ₂ – единичные прямые волосы в подмышечных впадинах	Menarche	9-15 лет
IV	Ma ₄ – выступание ареолы и соска с образованием вторичного бугорка	P ₅ – лобковое оволосение распространяется на внутреннюю поверхность бедер	A ₃ – вьющиеся волосы в подмышечных впадинах	Овуляция	11-16 лет
V	Ma ₅ – железа как у взрослых	P ₄₋₅	A ₃		12-17 лет

ленных повышенной секрецией андрогенов (врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), андрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников). Акцент при обследовании – на лабораторной диагностике. Обязательным является определение 17-ОН-прогестерона (17-ОНП), кортизола, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), андростендиона и тестостерона. При выявлении повышенного содержания 17-ОНП и/или ДГЭА-С и тестостерона в крови проводится **малая проба с дексаметазоном**. *Методика проведения пробы:* дексаметазон принимают внутрь в течение двух дней, суточная доза составляет 40 мкг/кг. Забор венозной крови осуществляется в 8 ч утра накануне приема препарата и в 8 ч утра на третьи сутки (после 2-го дня приема).

Критерии оценки малой пробы с дексаметазоном:

- в норме содержание 17-ОНП, ДГЭА-С и тестостерона снижается на 50% и более;
- отсутствие динамики концентрации гормонов предполагает наличие андрогенпродуцирующей опухоли.

Подозрение на андрогенпродуцирующую опухоль требует дальнейшей инструментальной диагностики – проведение УЗИ/МРТ органов малого таза (ОМТ), надпочечных желез.

При обнаружении повышенного уровня 17-ОНП, ДГЭА-С и пониженного или нормального содержания кортизола необходимо исключить неклассическую форму врожденно дисфункции коры надпочечников (ВДКН). Проводится **проба с синтетическим адренкортикотропным гормоном (АКТГ)** короткого или пролонгированного действия (тетракозактидом). *Методика проведения пробы:* в 8–9 ч утра осуществляется забор крови для определения базальных уровней 17-ОНП и кортизола. Затем подкожно или внутривенно вводят тетракозактид в дозе 0,25–1 мг. Повторный забор крови для определения стимулированных уровней 17-ОНП и кортизола осуществляется при введении препарата короткого действия – через 30 и 60 мин, после введения препарата пролонгированного действия – как минимум через 9 ч.

Критерии оценки пробы с тетракозактидом:

- при повышении базального значения 17-ОНП на 20–30% (у девочек с преждевременным пубархе) можно предположить неклассическую форму ВДКН;
- в норме: кортизол > 500 нмоль/л, 17-ОНП ≤ 36 нмоль/л (11,9 нг/мл), при дефиците 21-гидроксилазы: 17-ОНП > 45 нмоль/л (14,9 нг/мл) [1];

Согласно рекомендациям Международного эндокринологического общества определять уровень 17-ОНП необходимо ранним утром в фолликулярную фазу: в норме базаль-

ный 17-ОНП – 2–4 нг/мл, стимулированный 17-ОНП < 10 нг/мл [2].

Для подтверждения моногенных форм ППП (ВДКН) используются молекулярно-генетические методы исследования.

Терапевтическая тактика определяется этиологическим вариантом ППП. Лечение ППП направлено на регресс вторичных половых признаков, прекращение менструаций, улучшение ростового прогноза путем замедления ускоренных темпов оссификации скелета.

При выявлении гормонально-активных опухолей надпочечников и/или яичников применяют хирургические методы лечения. Кроме того, хирургическое лечение применяют при необходимости коррекции наружных половых органов у девочек на фоне ВГКН.

Лечение гетеросексуального ППП на фоне ВГКН – заместительная гормонотерапия глюкокортикоидами. Контроль лечения осуществляется по уровню 17-ОНП (целевой уровень – верхняя граница нормы), также контролируют тестостерон (1 раз в год) и ренин крови.

Клинические проявления ППП у девочек по изосексуальному типу сходны с изменениями, наблюдающимися в период полового созревания: увеличение грудных желез с последующим появлением полового оволосения, феминизация фигуры.

Наибольшая информативность в диагностике гонадотропинзависимого ППП принадлежит лютеинизирующему гормону (ЛГ). Обязательные условия при лабораторном обследовании: использование высокочувствительных методик и наличие в лаборатории допубертатных норм. Меньшей диагностической ценностью обладает фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Использование гонадотропного индекса (ЛГ/ФСГ) помогает дифференцировать быстро прогрессирующие формы ППП от медленно прогрессирующих, не требующих лечения. Эстрадиол позволяет подтвердить диагноз ППП уже при выраженной прогрессии полового развития и не является информативным на ранних стадиях.

Дополнительным показателем, который позволяет подтвердить ППП, является антимюллеров гормон. Уровень данного гормона практически не определяется у девочек до периода полового созревания, на фоне пубертата отмечается рост показателя [3].

С целью дифференциальной диагностики гонадотропинзависимых форм ППП от гонадотропиннезависимых и от изолированного телархе проводится **стимуляционная проба с гонадотропин-рилизинг гормоном** [4].

Препарат	Доза	Способ введения	Время забора крови	Определяемые гормоны
Диферелин	50-100 мкг	подкожно	0,1 ч, 4 ч	ЛГ, ФСГ

Критерии оценки пробы:

- повышение ЛГ более 10 ЕД/л свидетельствует в пользу гонадотропинзависимого ППП;
- отсутствие стимуляции ЛГ свидетельствует в пользу гонадотропиннезависимого ППП;
- превышение ФСГ над ЛГ свидетельствует в пользу изолированного телархе.

Следующим шагом в диагностическом поиске является использование инструментальных методов. УЗИ ОМТ позволяет не только диагностировать признаки ППП, но и является дополнительным методом дифференциальной диагностики между истинным ППП и изолированным телархе.

УЗ-признаки ППП [5]:

- увеличение размеров матки более 3–4 см;
- формирование угла между шейкой и телом матки;
- появление эндометрия (М-эхо) – 100% признак, но чувствительность данного критерия невысока (42–87%);
- увеличение размеров яичников более 1–3 мл.

Наличие единичных фолликулов не позволяет дифференцировать ППП от изолированного телархе. Обнаружение кист яичников помогает в диагностике гонадотропиннезависимых форм ППП (синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева и фолликулярных кист яичников).

Инструментальная диагностика при ППП может также включать проведение МРТ ОМТ, МРТ головного мозга. МРТ головного мозга проводится при доказанном гонадотропинзависимом характере ППП: у девочек младше 6 лет она обязательна, девочкам с дебютом ППП в промежутке от 6 до 8 лет – проводится при наличии неврологической симптоматики и признаков гипопитуитаризма.

Передчасний статевий розвиток у дівчат: можливі лабораторної діагностики
Л.А. Луценко

Важливість своєчасного виявлення причин передчасного статевого розвитку зумовлена, насамперед, можливою наявністю пухлинного процесу, а також станами, які супроводжують прискорений пубертат. Ключову роль у діагностиці та контролі ефективності лікування передчасного статевого розвитку відіграють лабораторні методи обстеження.

Ключові слова: 17-ОН-прогестерон, кортизол, лютеїнізуючий гормон, фолікулоstimулювальний гормон, антимюллерів гормон.

Сведения об авторе

Луценко Л.А. – Киевский городской клинический эндокринологический центр, 01034, г. Киев, ул. Рейтарская, 22, г. Киев, ул. Рейтарская, 22; тел.: (044) 235-29-65

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Карева М.А. Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте / М.А. Карева, И.С. Чугунов // Проблемы Эндокринологии. – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 42–50.
2. Speiser P.W. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / P.W. Speiser, R. Azziz, L.S. Baskin et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95 (9). – P. 4133–4160.
3. Johansen M.L. Anti-Müllerian Hormone and Its Clinical Use in Pediatrics with

Для лечения истинного ППП в настоящее время используют аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Непременное условие терапии пролонгированными аналогами ГнРГ – непрерывность терапии, ведение календаря и соблюдение режима инъекций.

Оценка эффективности терапии проводится не раньше, чем через 3 мес от начала лечения, затем каждые 6 мес по совокупности клинических и лабораторных показателей и включает:

- осмотр ребенка 1 раз в 6 мес (антропометрия, оценка полового развития);
- рентгенографию кистей – 1 раз в год (при высоких темпах роста и прогрессии полового развития – 1 раз в 6 мес);
- проведение инструментальных исследований (УЗИ ОМТ – 1 раз в 6 мес);
- лабораторное обследование. Определение уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола – 1 раз в 6 мес (анализы производятся за 1–3 дня до очередной инъекции препарата), проведение пробы с ГнРГ – через 6 мес от начала терапии и при прогрессии полового развития. Умеренно повышенный уровень ФСГ не является признаком отсутствия эффекта от терапии.

Единых общепринятых схем терапии гонадотропиннезависимых форм преждевременного полового развития (синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева) в настоящее время не существует. Проводятся научные исследования по лечению девочек с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева антиэстрогенами (тамоксифен, торемифен, фулвестрант).

Тесты, рекомендованные Синэво:

- 1009 – Лютеинизирующий гормон (ЛГ)
- 1014 – Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)
- 2069 – 17-α-оксипрогестерон (17-ОНП)

Girls' precocious sexual development, capability of laboratory diagnosis
L.A. Lutsenko

The importance of timely detection of the causes of precocious sexual development is associated, in the first place, with the possible existence of tumor, as well as with the states accompanied by the accelerated puberty. Key role in the diagnosis and the monitoring of effectiveness of precocious sexual development treatment plays methods of laboratory examination.

Key words: 17-OHP, cortisol, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, anti-Müllerian hormone.

Special Emphasis on Disorders of Sex Development / M.L. Johansen, C.P. Hagen, T.H. Johannsen et al. // International Journal of Endocrinology. – 2013. – 10 p.
4. Касаткина Э.П. Диферелин: перспективы использования в практике детского эндокринолога / Э.П. Касаткина, Л.Н. Самсонова, Е.В. Киселева // Фарматека. – 2003. – № 16. – С. 10–12.
5. Карева М.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с преждевременным половым развитием / М.А. Карева // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 6. – С. 50–56.

Статья поступила в редакцию 06.05.2016

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво



СІНЕВО
медична лабораторія

СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно зі стаціонарних телефонів по території України

044 20 500 20

www.synevo.ua

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)