

## **Клинические рекомендации – Преждевременное половое развитие – 2021-2022-2023 (13.01.2023) – Утверждены Минздравом РФ**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: E30.1, E22.8, E28.1, E29.0, E31.1

Год утверждения (частота пересмотра): 2021

Возрастная категория: Дети

Пересмотр не позднее: 2023

ID: 648

По состоянию на 13.01.2023 на сайте МЗ РФ

Официально применяется с 01.01.2022 в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 17.11.2021 N 1968

### **Разработчик клинической рекомендации**

- Российская ассоциация эндокринологов

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

### **Список сокращений**

МКБ 10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

ППР – преждевременное половое развитие

Синдром МОБ – синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева

ГГ – гипоталамическая гамартома

СВ – синдром Вильямса

УДД – уровень достоверности доказательств

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ГРР – сложившаяся клиническая практика

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ДГЭА – дегидроэпиандростерон

ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон сульфат

ВДКН – врожденная дисфункция коры надпочечников

ЦНС – центральная нервная система

### **Термины и определения**

Преждевременное половое развитие – это появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет.

Гонадотропин-зависимое (центральное, истинное) преждевременное половое развитие – это появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет, обусловленное преждевременной активацией гипоталамо-гипофизарной системы.

Гонадотропин-независимое (периферическое) преждевременное половое развитие – это появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет, обусловленные автономной секрецией половых стероидов гонадами, стероид-секретирующими опухолями гонад или надпочечников, избыточной секрецией андрогенов надпочечниками вследствие нарушений стероидогенеза, ХГЧ-секретирующими герминативно-клеточными опухолями, декомпенсированным первичным гипотиреозом.

Преждевременное изолированное телархе – изолированное появление железистой ткани

молочных желез у девочек до 8 лет без других клинико-лабораторных признаков преждевременного полового развития.

Преждевременное изолированное адренархе – изолированное появление лобкового оволосения у девочек до 8 лет без других клинико-лабораторных признаков преждевременного полового развития.

Уровень достоверности доказательств – степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным

Уровень убедительности рекомендаций – степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации

Сложившаяся клиническая практика – (англ. good practice point, GPP) используется для тезисов-рекомендаций, относящихся к сбору жалоб и анамнеза пациента, физикальному осмотру пациента, а также характеризующих организацию медицинской помощи (организацию медицинского процесса) в случае, если отсутствуют доказательства, полученные на основании результатов систематического поиска и отбора клинических исследований.

## **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)**

### **1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Преждевременное половое развитие – это появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет [1, 2, 3, 4].

### **1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Выделяют гонадотропин-зависимую (центральную, истинную), гонадотропин-независимую (периферическую) и парциальную формы ППР.

Гонадотропин-зависимое ППР обусловлено преждевременной активацией центрального звена гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы – повышение секреции половых стероидов гонадами при данной форме является следствием стимуляции половых желез гонадотропными гормонами гипофиза. Причиной преждевременного полового развития центрального генеза являются опухоли хиазмально-селлярной области, органическое поражение ЦНС (арахноидальные кисты, травмы, гидроцефалия), генетические нарушения (активирующие мутации гена-рецептора кисс-пептина GPR54 или гена кисс-пептина KISS1 и инактивирующие мутации гена MKRN3, переданного от отца) [1, 5]. Центральное преждевременное половое развитие с манифестацией в 6-7 лет характерно для синдрома Вильямса, синдрома однородительской дисомии 14 хромосомы материнского происхождения (синдром Темпла), отмечено при синдроме Сильвера-Рассела [6, 7, 8, 9]. Также преждевременная активация гонадолиберин-гонадотропов может возникнуть в ответ на избыток половых стероидов, возникающий при периферических формах ППР [10].

В большинстве случаев причина центрального ППР остается неизвестной, такие случаи называются идиопатическим гонадотропин-зависимым ППР.

Гонадотропин-независимое (периферическое) ППР обусловлено секрецией половых стероидов гонадами или опухолями гонад или надпочечников, избыточной секрецией андрогенов надпочечниками вследствие нарушений стероидогенеза [11].

Активация гонад без стимулирующего воздействием гонадотропинов и в отсутствие опухолей может быть следствием генетических нарушений (тестотоксикоз и синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева), воздействия на половые железы ХГЧ при герминогенных опухолях или ТТГ при декомпенсированном первичном гипотиреозе.

Тестотоксикоз – заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, возникает вследствие активирующих мутаций в гене LHCGR, кодирующем рецептор ЛГ. Постоянная активация рецептора приводит к стимуляции клеток Лейдига и синтезу тестостерона в яичках, несмотря на низкий уровень ЛГ [12, 13].

Синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева (синдром МОБ) обусловлен активирующими соматическими мутациями гена GNAS, кодирующего стимулирующую альфа-субъединицу G-белка (Gas). Эта субъединица играет важную роль в передаче сигнала от множества пептидных гормонов в клетках мишенях, в частности от ЛГ и ФСГ. Активация Gas приводит к повышению цАМФ в клетках гонад и продукции половых стероидов в отсутствие стимуляции гонадотропинами [14, 15]. Клоны клеток с мутантными аллелями распределяются в гонадах неравномерно. У девочек они могут локализоваться в одном или двух яичниках, обуславливая периодическое появление эстрогенпродуцирующих кист с последующим их регрессом. У мальчиков также может возникать периферическое ППР, но чаще наблюдается изолированный макроорхидизм, что отмечается при преимущественном наличии мутаций в клетках Сертоли с меньшим содержанием или отсутствием таковых в клетках Лейдига [16, 17, 18].

Кроме синдрома МОБ, вариантом автономной гиперфункции половых желез у девочек является проходящее периферическое ППР вследствие функциональных кист яичников, причины появления которых остаются неясными [19, 20].

ХГЧ-секретирующие герминогенные опухоли – объемные образования, возникающие вследствие нарушения дифференцировки плюрипотентных зародышевых клеток, возникающие в половых железах или вне гонад по срединной линии тела по пути миграции примордиальных зародышевых клеток [21]. Вырабатываемый опухолью ХГЧ, сходный по структуре с ЛГ, активирует рецепторы к ЛГ в клетках Лейдига в яичках и приводит к повышению секреции тестостерона. При этом, как правило, не происходит значимого увеличения в объеме яичек, так как клетки Сертоли, обеспечивающие сперматогенез, активируются под воздействием ФСГ [22]. ХГЧ-секретирующие герминогенные опухоли вызывают преждевременное половое развитие у мальчиков, тогда как для девочек с этим заболеванием ППР не характерно. Это объясняется тем, что биосинтез эстрогенов в яичниках требует воздействия как ЛГ, так и ФСГ. Тем не менее, в литературе есть описание двух случаев периферического ППР у девочек с ХГЧ-секретирующими герминогенными опухолями [23, 24].

Декомпенсированный первичный гипотиреоз также может быть причиной гонадотропин-независимого ППР. Наиболее вероятным механизмом развития ППР в этом случае считается стимуляция значительно повышенным ТТГ рецепторов к ФСГ в гонадах, что становится возможным благодаря наличию одинаковых альфа-субъединиц в структуре ТТГ и ФСГ [25]. Впервые ППР, обусловленное тяжелым первичным гипотиреозом, было описано в 1960 г. Ван Виком и Громбахом и теперь известно как синдром Ван Вика-Громбаха [26].

Опухоли надпочечников чаще секретируют андрогены, вызывая изосексуальное ППР у мальчиков и гетеросексуальное ППР у девочек, редко могут секретировать эстрогены, что приводит к развитию гетеросексуального преждевременного полового развития у мальчиков и изосексуального преждевременного полового развития у девочек. Среди стероид-секретирующих опухолей яичек чаще встречаются лейдигомы; опухоли яичников могут секретировать как эстрогены, так и андрогены.

Избыточная секреция андрогенов надпочечниками вследствие нарушений стероидогенеза при различных вариантах врожденной дисфункции коры надпочечников приводит к периферическому ППР по типу изосексуального у мальчиков и гетеросексуального у девочек.

Полные формы ППР характеризуются системным воздействием половых гормонов на организм ребенка, что проявляется прогрессирующим развитием вторичных половых признаков и ускорением костного созревания с увеличением скорости роста.

Парциальные формы ППР представляют собой преждевременное изолированное увеличение молочных желез у девочек (изолированное преждевременное телархе) и преждевременное

изолированное развитие полового оволосения (изолированное преждевременное адренархе) [1, 27].

Изолированное увеличение молочных желез у девочек рассматривается как следствие транзиторной активации центрального звена гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси с преобладающим избытком ФСГ [29].

Изолированное преждевременное адренархе возникает вследствие преждевременного созревания сетчатой зоны коры надпочечников с повышением уровня дегидроэпиандростерон-сульфата. (ДГЭА-С), обладающего относительно слабыми андрогенными свойствами. Патогенез преждевременного адренархе остается неясным, на данный момент лишь установлено, что девочки с этим состоянием находятся в группе риска по развитию синдрома поликистозных яичников [30].

### **1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Распространенность преждевременного полового развития зависит от нозологического варианта, пола и возраста. Гонадотропин-зависимые формы ППР встречаются у девочек значительно чаще, чем у мальчиков. По данным мировой литературы распространенность центральных форм ППР у девочек до 2 лет составляет 0,5 случаев на 10000 детского населения, от 2 до 4 лет – 0,05:10000, от 5 до 9 лет – 8:10000. Среди мальчиков ППР встречается реже вне зависимости от возраста – 0,05:10000 [31].

Гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие встречается гораздо реже, распространенность зависит от формы заболевания.

### **1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

- E30.1 Преждевременное половое созревание
- E22.8 Преждевременное половое развитие центрального происхождения
- E28.1 Избыток андрогенов
- E29.0 Гиперфункция яичек
- E31.1 Полигландулярная гиперфункция

### **1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

В основу классификации синдрома ППР положен патогенетический принцип, учитывающий первичную локализацию патологического процесса в системе гипоталамус – гипофиз – гонады – надпочечники.

#### **1. Гонадотропин-зависимое ППР**

- Гипоталамическая гамартома (эктопия гипоталамической ткани, вызванная патологией миграции нейронов в эмбриональном периоде).
- Объемные образования головного мозга (глиомы, астроцитомы, арахноидальные кисты хиазмально-селлярной области и дна 3 желудочка).
- Органическое поражение ЦНС (гидроцефалия, лучевая терапия, травма в т.ч. хирургическая, воспалительное поражение).
- Генетически обусловленное (мутации в генах KISS1, GPR54, MKRN3).
- Обусловленное предварительным избытком половых стероидов, возникающим при периферических формах ППР
- Идиопатическое ППР.

- Ассоциированное с синдромальной патологией (синдром Вильямса, синдром однородительской дисомии 14 хромосомы материнского происхождения, синдром Сильвера-Рассела)

## 2. Гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие

### 2.1. Обусловленное секрецией половых стероидов гонадами.

у девочек

- Синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева
- Персистирующие фолликулярные кисты
- Первичный гипотиреоз (синдром Ван Вика-Громбаха)

у мальчиков

- ХГЧ-секретирующие опухоли (герминомы)
- Синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева
- Тестотоксикоз
- Первичный гипотиреоз (синдром Ван Вика-Громбаха)

### 2.2. Обусловленное секрецией половых стероидов опухолями гонад или надпочечников:

- Эстроген-продуцирующие опухоли яичников
- Андроген-продуцирующие опухоли яичников
- Лейдигомы
- Эстроген-продуцирующие опухоли надпочечников
- Андроген-продуцирующие опухоли надпочечников

2.3. Обусловленное избыточной секрецией андрогенов надпочечниками вследствие нарушений стероидогенеза (формы врожденной дисфункции коры надпочечников) – всегда изосексуальное у мальчиков и гетеросексуальное у девочек

- Дефицит 21-гидроксилазы
- Дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы
- Дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы (только у девочек приводит к преждевременному адренархе)

## 3. Изолированные формы преждевременного полового развития

3.1. Изолированное преждевременное телархе

3.2. Изолированное преждевременное адренархе

Таблица 1. Классификация преждевременного полового развития

Уровень поражения	Нозологический вариант	Соответствие полу
Гонадотропин-зависимое (центральное) преждевременное половое развитие	Гипоталамическая гамартома	Всегда изосексуальное
	Опухоли хиазмально-селлярной области (астроцитомы, глиомы и т.д.)	
	Врожденные аномалии ЦНС (гидроцефалия, арахноидальные кисты, супраселлярные кисты, гранулематозные заболевания)	
	Приобретенные травмы ЦНС (хирургическое вмешательство, облучение, травма, воспаление)	

	Генетически обусловленное (мутации в генах KISS1, GPR54, MKRN3)	
	Ассоциированное с синдромальной патологией (синдром Вильямса, синдром однородительской дисомии 14 хромосомы материнского происхождения, синдром Сильвера-Рассела)	
	Предварительный избыток половых стероидов, возникающий при периферических формах ППП	
Гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие, обусловленное автономной секрецией половых стероидов гонадами	Мутации в гене GNAS – синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева: эстрогенпродуцирующие кисты яичников у девочек/автономная гиперсекреция тестостерона в яичках у мальчиков/макроорхидизм без автономной гиперсекреции тестостерона у мальчиков	Всегда изосексуальное
	Фолликулярные кисты яичников	
	Мутации в гене LHCGR – семейный тестотоксикоз	
	ХГЧ-секретирующие герминомы	
	Первичный гипотиреоз (синдром Ван Вика-Громбаха)	
Гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие, обусловленное опухолями гонад и надпочечников	Эстроген-продуцирующие опухоли яичников	Изосексуальное у девочек
	Андроген-продуцирующие опухоли яичников	Гетеросексуальное у девочек
	Лейдигомы	Изосексуальное у мальчиков
	Эстроген-продуцирующие опухоли надпочечников	Гетеросексуальное у мальчиков и изосексуальное у девочек
Гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие, обусловленное нарушениями стероидогенеза	Формы врожденной дисфункции коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы)	Гетеросексуальные у девочек и изосексуальные у мальчиков
Неполные (изолированные) формы преждевременного полового развития	Преждевременные изолированные телархе	Изосексуальное у девочек
	Преждевременные изолированные адренархе	Изосексуальное у мальчиков и гетеросексуальное у девочек (надпочечникового генеза)

## 1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Истинное гонадотропин-зависимое преждевременное половое развитие всегда бывает полным, т.е. у девочек после увеличения молочных желез и ускорения темпов роста появится половое оволосение и наступит менархе, а у мальчиков наряду с увеличением гениталий и ускорением роста будет происходить увеличение объема яичек.

При гонадотропин-независимом половом развитии у мальчиков происходит андрогенизация, однако нет стимулирующего воздействия ФСГ на гонады, вследствие чего не отмечается роста объема яичек; у девочек возможны нециклические менструалоподобные кровотечения, обусловленные резкими колебаниями уровня эстрогенов при кистах яичников или при синдроме МакКьюна-Олбрайта-Брайцева.

### Особенности клинической картины при различных нозологических формах ППР

Гипоталамическая гамартома (ГГ) – наиболее часто выявляемое образование центральной нервной системы (ЦНС) у детей с истинным ППР до 3 лет жизни вне зависимости от пола. Гипоталамическая гамартома не является опухолью, а представляет собой врожденную эктопию гипоталамической ткани. ГГ в 70% случаев вызывает ППР [32]. Помимо ППР, гамартмы гипоталамической локализации могут сопровождаться неврологическими и поведенческими аномалиями. Типичным проявлением интрагипоталамического (сесильного) типа гамартом является приступы насильственного смеха (gelastic seizures). Часто отмечаются эмоциональная лабильность, агрессивность, снижение памяти, возможно снижение интеллекта [33, 34].

Глиомы и астроцитомы как причина истинного ППР встречаются значительно реже. Большинство глиом, сопровождающихся клиникой ППР, локализируются в области хиазмы и дна 3-го желудочка или распространяются вдоль зрительного тракта. Подавляющее число глиом обладает низкой пролиферативной активностью и представляют собой доброкачественные пилоидные астроцитомы, обладающие тенденцией к медленному росту. Анапластические астроцитомы (злокачественный вариант глиомы) встречается преимущественно у взрослых. На МР-снимках глиомы представляют собой однородную массу, сходную по плотности с веществом мозга. Оптические глиомы небольших размеров могут манифестировать только симптомами ППР, большие размеры опухоли хиазмы и дна 3-го желудочка могут сопровождаться явлениями несахарного диабета, СТГ-дефицита, сужением полей зрения, снижением остроты зрения и общемозговыми симптомами, связанными с повышением внутричерепного давления. Достаточно часто симптомы ППР, или ускоренного пубертата, развиваются сразу после оперативного удаления или облучения глиом хиазмально-селлярной локализации [35].

Синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева (ОММ 174800) – мультисистемное заболевание, компонентами которого являются пятна цвета кофе-с-молоком, фиброзная дисплазия скелета, гиперфункция эндокринных желез (гонад, соматотрофов гипофиза, фетальной коры надпочечников, щитовидной железы), а также ряд патологий других органов (тахикардия, холестатический гепатит, гастроинтестинальные полипы, внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль поджелудочной железы) [17, 36]. Фиброзная дисплазия проявляется деформациями верхних конечностей, деформациями нижних конечностей по типу пастушьего посоха, деформациями черепа, патологическими переломами костей, сопровождается гиперфосфатурией с возможностью развития гипофосфатемического рахита [40]. Характерной особенностью периферического ППР при синдроме МОБ у девочек является волнообразное течение с непредсказуемой частотой появления признаков ППР в виде увеличения молочных желез с/или без кровянистых выделений из половых путей [16, 17, 41]. У мальчиков при синдроме МОБ чаще наблюдается макроорхидизм без других признаков ППР и в отсутствие повышения тестостерона [16, 17, 18].

Активирующие мутации гена рецептора к ЛГ приводят к периферическому ППР только у

мальчиков, и такой вариант заболевания называется тестотоксикоз. Его отличительной чертой является высокий уровень тестостерона при подавленных уровнях гонадотропинов и при размере яичек, не соответствующем повышенным значениям тестостерона (не более 6-8 мл), поскольку основной объем яичек составляют структуры, рост которых стимулируется ФСГ. При данной нозологии отмечается ранняя манифестация (на первом году жизни) и быстрая прогрессия признаков полового развития [12, 13].

ХГЧ-секретирующие герминогенные опухоли. В детском возрасте встречаются ХГЧ-секретирующие гепатобластомы, реже медиастенальные тератомы и тератобластомы, ретроперитонеальные карциномы, хориокарциномы и герминомы гонад. Для краниальных ХГЧ-секретирующих опухолей наиболее типичная локализация – пинеальная область, реже супраселлярная цистерна. До 30% герминативно-клеточных опухолей имеют злокачественный характер. Краниальные ХГЧ-секретирующие опухоли характеризуются многообразной неврологической симптоматикой. При супраселлярной локализации в неврологической симптоматике преобладают симптомы повышения внутричерепного давления и зрительные нарушения, связанные с поражением оптической хиазмы. Возможны эндокринные нарушения: с высокой частотой встречается несахарный диабет, реже-СТГ-дефицит. При опухолях, локализующихся в пинеальной области, ведущей является неврологическая симптоматика, обусловленная сдавлением тенториума: нистагм, парез взора вверх, анизокория, а также выраженные симптомы внутричерепной гипертензии [42].

Синдром Ван Вика-Громбаха характеризует ППР на фоне декомпенсированного первичного гипотиреоза. У девочек отмечаются кровянистые выделения из половых путей, реже – увеличение молочных желез и галакторея, у мальчиков – увеличение в объеме яичек. Костный возраст, как правило, отстает. После назначения заместительной терапии левотироксином натрия симптомы ППР регрессируют [25, 26]

Однородительская дисомия 14 хромосомы материнского происхождения, делеции 14 хромосомы отцовского происхождения и нарушения метилирования дифференциально метилируемых регионов 14 хромосомы приводят к развитию синдрома Темпла (по имени автора, впервые описавшего это заболевание в 1991 г.), включающего в себя: дефицит веса, пре- и постнатальную задержку роста, гипотонию, акромикрию кистей и стоп, умеренные проявления лицевого дисморфизма, легкую степень задержки умственного развития, преждевременное половое развитие с менархе в возрасте 8-10 лет, сопровождающееся опережением костного возраста в отсутствие значимого ускорения роста [7, 8].

Синдром Вильямса (СВ) – это мультисистемное заболевание, обусловленное делециями длинного плеча 7 хромосомы. При СВ отмечается ряд фенотипических черт (характерное "лицо эльфа", пухлые губы и хриплый голос), поведенческих особенностей (чрезмерно дружелюбное поведение, умственная отсталость) и патологий различных органов и систем (надклапанный аортальный стеноз, стеноз периферических легочных артерий, аномалии развития почек, конечный рост ниже среднего и др.). Из эндокринных нарушений при СВ отмечаются гиперкальциемия с манифестацией в первые годы жизни, гипотиреоз, нарушения углеводного обмена, центральное преждевременное половое развитие с манифестацией в возрасте 6-7 лет [6].

Преждевременное изолированное телархе характеризуется увеличением молочных желез до 3 стадии развития по Tanner, без ускорения костного возраста и прогрессии других вторичных половых признаков [28, 29]. Чаще всего возникает в течение первых двух лет жизни и в большинстве случаев регрессирует. После 2 лет также возможно возникновение изолированного телархе, однако в таких случаях повышен риск трансформации изолированного телархе в полную центральную форму ППР [29].

Преждевременное изолированное адренархе не является признаком истинного центрального ППР, так как процесс активации сетчатой зоны коры надпочечников, где образуются андрогены, не регулируется гонадотропными гормонами. Клиническими признаками преждевременного адренархе являются типичные проявления гиперандрогении в виде появления лобкового

оволосения, запаха пота и угревой сыпи, также характерно ускорение костного возраста [29, 30, 43]. Преждевременное адренархе – это диагноз-исключение, который может быть установлен только после обследования на предмет других возможных причин гиперандрогении.

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

- Рекомендуется обследование детям с клиническими признаками ППР – девочкам с вторичными половыми признаками, манифестировавшими до 8 лет и мальчикам с вторичными половыми признаками, манифестировавшими до 9 лет [5, 10]. УДД – 5 УУР – С

Диагностика ППР происходит поэтапно. На первом этапе необходимо констатировать наличие преждевременного полового развития, выделить группу неполных форм, т.н. изолированное телархе и адренархе.

На втором этапе у пациентов с подтвержденным преждевременным половым развитием необходимо установить нозологический вариант с целью определения тактики лечения.

### **2.1. Жалобы и анамнез**

- При сборе анамнеза рекомендуется уточнить следующие вопросы:

- Время появления молочных желез у девочек: появление молочных желез на первом году жизни чаще встречается при изолированном телархе [28, 44] УДД – 4 УУР – С

- Скорость прогрессии вторичных половых признаков:

- для овариальных эстрогенпродуцирующих кист яичников характерно интермиттирующее течение полового развития [45, 46, 47, 48]. УДД – 4 УУР – С

- Скорость роста за период 3-6 мес.: при преждевременном изолированном телархе и адренархе не отмечается ускорения роста. Также отсутствие ускорения роста наблюдается при ППР на фоне гипопитуитаризма при арахноидальных кистах, септо-оптической дисплазии, опухолях ЦНС, после облучения ЦНС и при пороках развития гипоталамо-селлярной области. [49, 50, 51]. УДД – 3 УУР – В

- Наличие неврологической симптоматики и симптомов несахарного диабета: преждевременное половое развитие может быть последствием органического поражения ЦНС [52, 53] УДД – 4 УУР – С

- Наличие признаков частых компонентов синдрома МакКьюна-Олбрайта-Брайцева: фиброзная дисплазия и/или пятна цвета кофе-с-молоком с неровными "географическими" краями [16, 17, 37, 38, 39]. УДД – 4 УУР – С

- Наличие признаков синдромальной патологии (возможные синдром Вильямса, Сильвера-Рассела, Темпла): стигмы дисэмбриогенеза, отставание в развитии, низкорослость, поведенческие особенности, пороки развития сердца, гиперкальциемия, признаки мышечной гипотонии, низкорослость и т.д.

### **2.2. Физикальное обследование**

- Рекомендуется проводить клиническую оценку полового развития на основании шкалы Таннер всем детям для определения степени полового созревания и ее соответствия возрасту ребенка: степень полового развития Tanner 2 и более у девочек младше 9 лет и мальчиков младше 9 лет является критерием ППР [52, 54, 55] УДД – 4 УУР – С

- Рекомендуется девочкам младше 8 лет и мальчикам младше 9 лет с клиническими признаками ППР выполнять:

- антропометрию с целью оценки коэффициента стандартного отклонения по росту –

превышение роста более 2SD относительного целевого роста на данный возраст является критерием ППР [49, 5, 27] УДД – 5 УУР – С

- подсчет скорости роста за предшествующие 6-12 мес. с целью определения скорости роста – увеличение скорости роста более 2SD за предшествующий период свидетельствуют в пользу является критерием ППР [49, 5, 27] УДД – 5 УУР – С.

- Рекомендуется мальчикам проводить оценку объема гонад или длину яичка. Несоответствие размера яичек степени полового развития является критерием гонадотропин-независимого преждевременного половом развитии [111] УДД – 5 УУР – С.

- Рекомендуется девочкам проводить оценку менструальной функции – наличие менструаций у девочек младше 8 лет является критерием ППР. [17, 5]. УДД – 5 УУР – С

Комментарии:

Дополнительно при осмотре можно выявить сопутствующие симптомы, характерные для отдельных нозологических форм:

- Наличие пятен цвета кофе-с-молоком с неровными географическими краями характерно для синдрома МакКьюна-Олбрайта-Брайцева

- Наличие округлых/овальных пятен цвета кофе-с-молоком, веснушек в подмышечных областях, нейрофибром характерно нейрофиброматоза 1 типа, при котором развитие ППР обусловлено глиомами зрительного нерва.

- Наличие деформаций костей конечностей по типу пастушьего посоха, деформаций и асимметрий черепа характерно для синдрома МакКьюна-Олбрайта-Брайцева.

- Наличие неврологической симптоматики (нистагм, косоглазие, шаткость походки и т.п.) может свидетельствовать в пользу органического поражения ЦНС.

- Нерегулярные менструалоподобные реакции характерны для синдрома МакКьюна-Олбрайта-Брайцева

### 2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется девочкам младше 8 лет с клиническими признаками ППР и мальчикам младше 9 лет с клиническими признаками ППР определение уровня гонадотропных гормонов (исследование лютеинизирующего гормона (ЛГ) крови, исследование фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) крови и половых стероидов (исследование уровня общего тестостерона в крови, исследований уровня общего эстрадиола в крови) для подтверждения преждевременного полового развития и дифференциальной диагностики его формы. [5, 56, 57, 58, 59, 60]. УДД – 4 УУР – С

Комментарии:

- Наибольшей информативностью в диагностике гонадотропин-зависимого ППР обладает уровень ЛГ, но только при использовании высокочувствительных методик (ИСМАС чувствительностью 0,01 Ед/л или ЕСЛИА с чувствительностью 0.1 Ед/л) и наличии в лаборатории допубертатных нормативов.

- Значение ЛГ выше 0,3 Ед/л при использовании вышеуказанных методик с высокой вероятностью свидетельствует о наличии гонадотропин-зависимого ППР [56, 57, 58, 59].

- Значение ЛГ менее 0,3 Ед/л не позволяет исключить гонадотропин-зависимое ППР, так как до 50% здоровых девочек со второй стадией полового развития имеют допубертатный уровень ЛГ [59, 61, 62, 63]

- Уровень ЛГ у здоровых девочек младше 2 лет может соответствовать пубертатным значениям в соответствии с характерным для этого возраста "мини-пубертатом", что следует иметь в виду при интерпретации результатов [64, 65].

- У девочек с пальпируемыми молочными железами возрастом до 3 лет повышенный уровень ФСГ при допубертатных значениях ЛГ указывает на наличие неполной формы ППР –

преждевременного телархе. [66, 67].

- Рекомендуется девочкам младше 8 лет с клиническими признаками ППР и мальчикам младше 9 лет с клиническими признаками ППР проведение пробы с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона короткого действия с целью дифференциальной диагностики гонадотропин-зависимого варианта ППР и гонадотропин-независимых форм ППР [5, 59, 66]. УДД – 5 УУР – С

Комментарии:

При клинической картине, соответствующей стадии полового развития 3 по Таннеру и выше, в сочетании с пубертатным уровнем ЛГ, в проведении пробы с аналогом Гн-РГ нет необходимости.

Методика проведения пробы с гонадотропин-рилизинг-гормоном: определяется базальный уровень ЛГ и ФСГ крови, вводится аналог ГнРГ короткого действия, на фоне стимуляции которым определяется в динамике уровень ЛГ и ФСГ крови. Препараты ГнРГ, используемые для пробы, и временные точки забора крови представлены в [таблице 2](#).

Критерии оценки пробы с гонадотропин-рилизинг-гормоном: повышение ЛГ более 6 Ед/л на фоне стимуляции свидетельствует в пользу гонадотропин-зависимого ППР. [59, 60, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73].

Таблица 2. Варианты проведения пробы с препаратом гонадотропин-рилизинг гормона.

Препарат	Доза	Способ введения	Время забора крови	Определяемые гормоны
#Бусерелин**	300 мкг	интраназально	0, 1 ч, 4 ч	ЛГ и ФСГ
#Трипторелин**	100 мкг	п/к	0, 1 ч, 4 ч	

В инструкции к применению #трипторелина\*\* 0,1 мг и #бусерелина\*\* 150 мкг/доза нет указания на применение в рамках диагностических тестов при обследовании по поводу нарушений полового развития. Однако данные препараты применяются с указанной выше целью вне зарегистрированных показаний на основании результатов эффективности и безопасности по международным данным и клиническим опытом в ФГБУ НМИЦ эндокринологии [74, 75, 76, 77, 78, 79].

Ранее пороговым значением ЛГ на пробе с аналогом ГнРГ, подтверждающим центральное ППР, считалось значение 10 Ед/л, однако в соответствии с данными международных исследований и клиническим опытом в ФГБУ НМИЦ эндокринологии, рекомендовано снизить пороговое значение до 6 Ед/л [59, 60, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73].

Отсутствие повышения ЛГ свидетельствует в пользу гонадотропин-независимого ППР.

Превышение уровня ФСГ над уровнем ЛГ свидетельствует в пользу изолированного телархе.

Исследование уровня общего тестостерона крови у мальчиков, исследование уровня общего эстрадиола у девочек позволяет подтвердить диагноз ППР при выраженной прогрессии полового развития и не является информативным на ранних стадиях истинного преждевременного полового развития.

Значительное превышение уровня общего эстрадиола крови на фоне допубертатных значений гонадотропных гормонов является критерием эстроген-секретирующих кист и опухолей яичников [17, 19, 20, 46, 47, 48, 80].

Значительное превышение уровня андрогенов крови на фоне допубертатных значений гонадотропных гормонов является критерием гиперфункции яичек, опухолей яичек или надпочечников [11, 13].

- Рекомендуется у мальчиков с ППР обязательное определение исследование уровня 17-гидроксипрогестерона (17ОНП) в крови для исключения врожденной дисфункции коры

надпочечников (ВДКН), альфа-фетопroteина, бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ -ХГЧ) для исключения герминогенных опухолей, исследование уровня дегидроэпиандростерона (ДГЭА) крови и/или дегидроэпиандростерона сульфата крови (ДГЭА-С) для исключения андроген-продуцирующих опухолей надпочечников [81, 82, 84, 85, 86, 87]. УДД – 4 УУР – С

- Рекомендуется у девочек с преждевременным адренархе обязательное исследования уровня 17ОНР и ДГЭА/ДГЭА-С для исключения ВДКН; андростендиона крови, ДГЭА/ДГЭА-С крови и общего тестостерона крови для исключения андроген-продуцирующих опухолей яичников или надпочечников [81, 82, 84, 88]. УДД – 4 УУР – С

Комментарии:

- при идиопатическом преждевременном адренархе уровень ДГЭА-С (ДГЭА-С менее переменный показатель по сравнению с ДГЭА) соответствует 2 стадии по Таннер (40-135 мкг/дл или 1,1-3,7 нмоль/л), тогда как при андроген-продуцирующих опухолях надпочечников ДГЭА-С превышает 500 мкг/дл (15 нмоль/л).

- уровень 17ОНР выше 15 нмоль/л (5 нг/мл) с высокой вероятностью свидетельствует о неклассической форме дефицита 21-гидроксилазы. В сомнительных случаях (уровень 17ОНР 6-15 нмоль/л) рекомендовано дообследование (изложены в протоколах по ВДКН).

#### 2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется девочкам младше 8 лет с клиническими признаками ППР и мальчикам младше 9 лет с клиническими признаками ППР проведение рентгенограммы кистей рук для оценки костного возраста [89, 90, 91, 92, 93, 96, 94, 95, 97, 98]. УДД – 3 УУР – С

Комментарии

- Определение костного возраста проводится на основании рентгенографии кистей (левой кисти для правой) – опережение костного возраста более чем на 2 года от паспортного является критерием ППР [89, 94, 95, 97, 98].

- При определении костного возраста рекомендуется использовать атлас Greulich-Pale или систему Tanner-Whitehouse или метод Бухмана [89, 91, 92, 95]

- Рекомендуется проведение МРТ головного мозга при доказанном гонадотропин-зависимом характере ППР девочкам с манифестацией ППР в возрасте 6 лет и младше и мальчикам с манифестацией ППР до 9 лет с целью исключения объемных образований гипоталамо-селлярной области [3, 32, 34, 99, 100] УДД – 4 УУР – С

Комментарии

- Обязательно проведение МРТ у всех мальчиков с гонадотропин-зависимым ППР и у девочек младше 6 лет.

- Девочкам с дебютом гонадотропин-зависимого ППР в промежутке от 6 до 8 лет МРТ проводится при наличии неврологической симптоматики и/или признаков гипопитуитаризма [3, 100].

- Поскольку гонадотропин-зависимое ППР не связано с аденомами гипофиза, нет необходимости в контрастном усилении при проведении МРТ.

- Рекомендуется проведение УЗИ мошонки мальчикам с клиническими признаками ППР для оценки соответствия возрасту объема яичек, исключения объемных образований яичек мальчикам с клиническими признаками ППР [102, 103, 104, 105]. УДД – 4 УУР – С

- Рекомендуется проведение УЗИ органов малого таза девочкам с клиническими признаками ППР для оценки соответствия возрасту размеров матки и объема яичников, исключения объемных образований яичников [3, 46, 47, 48,]. УДД – 3 УУР – В

- Рекомендуется проведение визуализирующих методов исследования надпочечников (УЗИ надпочечников и/или МРТ надпочечников, или по показаниям МСКТ надпочечников) для исключения объемных образований и гиперплазии надпочечников детям с адренархе и/или повышенным уровнем ДГЭА/ДГЭА-С. [84, 85, 86, 87, 88, 88, 106] УДД – 4 УУР – С

Комментарии:

- наличие эхо-признаков фолликула более 1 см в диаметре у девочки препубертатного возраста определяется как киста яичника.

- при проведении УЗИ органов малого таза в рамках диагностики ППР следует оценивать соответствие размеров матки и объема яичников возрасту. Объем яичников рассчитывается по формуле: длина (см) x ширина (см) x высота (см) x 0,5233. При центральном ППР у девочек отмечаются бóльшие размеры матки и объем яичников (по сравнению с препубертатным контролем и девочками с изолированным телархе) [107].

- высокоспецифичным, но малочувствительным признаком гонадотропин-зависимого преждевременного полового развития является наличие эхо-признаков эндометрия [45]

- у девочек на стадии манифестации гонадотропин-зависимого ППР матка и яичники могут быть еще допубертатных размеров, в связи с чем при дифференциальной диагностике между гонадотропин-зависимым преждевременным половым развитием и изолированным телархе проведение УЗИ матки и яичников у девочек может использоваться только как вспомогательный метод [45, 109, 110]

- Рекомендуется проведение МРТ головного мозга, УЗИ печени, КТ средостения мальчикам с ППР и повышенным ХГЧ с целью поиска герминативно-клеточных опухолей [42, 110, 113, 114, 160]. УДД – 5 УУР – С.

## 2.5. Иные диагностические исследования

- Детям с диагнозом синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева рекомендуется обследование для исключения других компонентов заболевания [115, 116, 117] УДД – 5 УУР – С

Комментарии:

Пациентам с синдромом МакКьюна-Олбрайта-Брайцева необходимо регулярное обследование с целью скрининга компонентов заболевания:

- УЗИ щитовидной железы для исключения узлового поражения

- Исследование уровня свободного тироксина (свТ4) крови, исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови для исключения тиреоидной автономии.

- Исследование уровня соматотропного гормона в крови, исследование уровня пролактина крови, исследование уровня инсулиноподобного ростового фактора I в крови (ИФР1) для исключения акромегалии и гиперпролактинемии

- Оценка уровня тубулярной реабсорбции фосфатов для исключения гипофосфатемического рахита

- Исключение синдрома Кушинга у детей первых лет жизни (исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови (АКТГ), исследование уровня общего кортизола крови, исследование уровня свободного кортизола в моче мочи, исследование уровня дегидроэпиандростерона сульфата в крови (ДГЭА-С))

- Проведение глюкозотолерантного теста с определением СТГ (по показаниям – при повышенном уровне СТГ и/или ИФР1)

- МРТ головного мозга для исключения аденомы гипофиза (по показаниям – при отсутствии подавления СТГ на пробе или при гиперпролактинемии)

- Сцинтиграфия костей всего тела для уточнения распространенности фиброзной дисплазии (после 5-6 лет) и/или рентгенография в прямой проекции нижних конечностей для исключения очагов фиброзной дисплазии, угрожаемых патологическими переломами и/или требующих оперативного лечения.

- МСКТ головы (по показаниям – для уточнения очагов фиброзной дисплазии черепа).
- Офтальмоскопия (по показаниям – для исключения атрофии зрительных нервов при наличии очагов фиброзной дисплазии черепа).
- Детям с ППР вследствие объемных образований головного мозга, локализующихся в хиазмально-селлярной области, и детям с ППР, перенесшим облучение хиазмально-селлярной области рекомендуется обследование для исключения гипопитуитаризма. [118, 119, 120] УДД – 4 УУР – С

### **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

#### **3.1. Консервативное лечение**

Терапевтическая тактика определяется этиологическим вариантом ППР. Целью лечения ППР является торможение прогрессирования костного возраста и препятствие прогрессии полового развития, что позволит адаптировать пациентов с психологической и социальной точек зрения.

- Рекомендуется назначение пролонгированных аналогов гонадотропин-рилизинг гормона при установленном диагнозе гонадотропин-зависимого преждевременного полового развития у девочек до 6 лет и у мальчиков до 9 лет [3, 118]. УДД – 5 УУР – С

- Рекомендуется при установленном диагнозе гонадотропин-зависимого преждевременного полового развития у девочек с 6 до 8 лет индивидуальное решение вопроса о назначении пролонгированных аналогов гонадотропин-рилизинг гормона [3, 122] УДД – 5 УУР – С

Комментарии:

- Возможно назначение пролонгированных аналогов ГнРГ после 8 лет у девочек и 9 лет у мальчиков при наличии приобретенного СТГ дефицита на фоне опухолей ЦНС в том случае, если есть возможность терапии препаратами гормона роста (Н01АС: Соматропин Гормоны передней доли гипофиза и их аналоги) для улучшения ростового прогноза.

- Пациентов с гонадотропин-зависимой формой ППР следует включать в Федеральный регистр лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности граждан или их инвалидности" [122].

- В группе девочек с гонадотропин-зависимым преждевременным половым развитием в возрасте от 6 до 8 лет достоверного улучшения ростового прогноза не получено. Вопрос о назначении терапии в данной группе пациентов решается индивидуально с учетом психологической составляющей.

- В России на сегодняшний день зарегистрированы для использования у детей с гонадотропин-зависимым преждевременным половым развитием два препарата из группы пролонгированных аналогов ГнРГ для ежемесячных инъекций: #трипторелин\*\* 3,75 мг и #лейпрорелин\*\* 3,75 мг. Оба препарата имеют схожую эффективность и безопасность. Препараты трипторелин\*\* или лейпрорелин\*\* назначаются в/м 1 раз в 28 дней в стартовой дозе 3,75 мг вне зависимости от веса ребенка [124, 125, 126, 127, 128].

- В России имеются пролонгированные аналоги ГнРГ более длительного действия – трипторелин\*\* 11,25 мг и #лейпрорелин\*\* 11,25 мг, которые назначаются в/м с частотой 1 раз в 12 недель. Эти препараты используются в Европе и США в лечении детей с преждевременным половым развитием с доказанной эффективностью и безопасностью. [3, 118]

- Детям, получающим терапию пролонгированными аналогами ГнРГ по поводу ППР, рекомендуется обязательное соблюдение условий терапии пролонгированными аналогами ГнРГ:

непрерывность терапии, ведение календаря и соблюдение режима инъекций [118, 129] УДД – 5 УУР – С

- Детям, получающим терапию пролонгированными аналогами ГнРГ по поводу ППР, рекомендуется регулярная оценка эффективности проводимой терапии [3, 118] УДД – 5 УУР – С.

Комментарии:

Оценка эффективности проводится не раньше, чем через 3 месяца от начала лечения, затем не реже 1 раза в год. Оценка результата лечения проводится только по совокупности клинических и лабораторных показателей [3, 130]

Протокол ведения пациентов, получающих терапию пролонгированными аналогами ГнРГ:

- Оценка полового развития – 1 раз/6 мес
- Антропометрия – 1 раз/6 мес
- Рентгенография кистей – 1 раз/год, при высоких темпах роста и прогрессии полового развития – 1 раз/6 мес
- Исследование уровня гормонов крови: ЛГ (целевой уровень менее 0,5 Ед/л), общий тестостерон (целевое значение менее 1 нмоль/л) или общий эстрадиол (целевое значение менее 70 пмоль/л) – 1 раз/6 мес (анализы производятся за 1-3 дня до очередной инъекции препарата).
- УЗИ органов малого таза у девочек – 1 раз/6 мес. в первый год лечения и далее по показаниям.

К критериям эффективности терапии относятся следующие параметры:

- Скорость роста – снижение до возрастной нормы;
- Отсутствие прогрессии полового развития или регресс вторичных половых признаков;
- Прогрессия костного возраста не более чем на 1 год за 1 год (проводится 1 раз в год, при необходимости через 6 мес);
- Базальный уровень ЛГ и стероидных гормонов крови (общего тестостерона для мальчиков, общего эстрадиола для девочек) может служить критерием эффективности только в том случае, если изначально определялся повышенный уровень этих гормонов; умеренно повышенный уровень ФСГ не является признаком отсутствия эффекта от терапии;
- Через 6 месяцев от начала терапии в сомнительных случаях (при неполном соответствии критериям эффективности терапии) проводится проба с аналогом ГнРГ (за один день до очередной инъекции аналога ГнРГ), критерием эффективности лечения является отсутствие выброса ЛГ на пробе более 4 Ед/л [131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138].

Считается доказанным отсутствие негативного влияния длительной терапии пролонгированными аналогами ГнРГ на набор веса и снижение минеральной плотности костной ткани у детей с ППР [130]

В настоящее время не существует четких критериев, определяющих сроки отмены терапии, каждый случай рассматривается индивидуально, принимая во внимание следующие критерии [3]:

- Достижение пубертатного возраста (девочки 10-12 лет, мальчики 11-13 лет)
- Достижение костного возраста (девочки 12-13 лет, мальчики 14 лет)
- Снижение скорости роста менее 2 SD для данного костного возраста
- Достижение роста, соответствующего костному возрасту (конечный прогнозируемый рост, близкий к целевому)
- Психологическая готовность ребенка и родителей

- Рекомендуется коррекция терапии детям, получающим терапию пролонгированными аналогами ГнРГ по поводу ППР, в случае недостаточного подавления гонадотропинов на фоне лечения рекомендуется увеличение дозы препарата (трипторелина или лейпрорелина) с 3,75 мг/28 дней до 7,5 мг/28 дней. [132, 138] УДД – 3 УУР – В.

## Лечение гонадотропин-независимого ППР

- Рекомендуется детям с ППР вследствие врожденной дисфункцией коры надпочечников обследование и лечение в соответствии с клиническими рекомендациями по врожденной дисфункции коры надпочечников [139] УДД – 5 УУР – С.

- Рекомендуется детям с гонадотропин-независимыми формами преждевременного полового развития вопрос о назначении лечения решать в каждом случае индивидуально в специализированных центрах. [11, 140] УДД – 5 УУР – С.

Комментарии:

В настоящее время используются ингибиторы ароматазы 3 поколения – #летрозол, #анастрозол\*\*; антиэстрогены – #тамоксифен\*\* или #фулвестрант\*\*, антиандрогены – #бикалутамид\*\*, при этом не существует единых общепринятых схем и доз терапии гонадотропин-независимых форм преждевременного полового развития данными препаратами, но по данным мировой практики при лечении гонадотропин-независимого преждевременного полового развития #летрозол используют в дозе 2,5 мг ежедневно перорально, #анастрозол\*\* 1 мг в день ежедневно, перорально, #тамоксифен\*\* в дозе 10-20 мг в день ежедневно перорально, #фулвестрант\*\* 4 мг/кг внутримышечно каждые 28 дней, #бикалутамид\*\* в дозах от 12,5 до 100 мг/день по данным разных источников. [141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149]

Ни у одного из использующихся с этой целью препаратов в настоящее время в показаниях к назначению не имеется преждевременного полового развития, при назначении лекарственного препарата вне зарегистрированных показаний рекомендуется информированное согласие родителей и инициация или согласование терапии в специализированных научных центра с согласованием на врачебной комиссии [140].

Лечение гонадотропин-независимого преждевременного полового развития при синдроме МакКьюна-Олбрайта-Брайцева у девочек назначается в случае опережения костного возраста на 2 года и более от паспортного, частых эпизодов кровянистых выделений и в настоящее время рекомендуется назначение ингибитора ароматазы 3 поколения – #летрозол\*\* 2,5 мг x 1 раз в день. При неэффективности данной терапии – сочетание или замена на антиэстрогены – #тамоксифен\*\* 10 мг x 1 раз в день или #фулвестрант\*\* 4 мг/кг/месяц [117, 141, 142, 143, 144, 145, 146].

Для лечения гонадотропин-независимого преждевременного полового развития при синдроме МакКьюна-Олбрайта-Брайцева у мальчиков, сопровождающегося опережением костного возраста на 2 года и более от паспортного, и для лечения тестотоксикоза в настоящее время рекомендуется назначение ингибитора ароматазы 3 поколения #анастрозол\*\* 1 мг x 1 раз в день перорально сочетании с антиандрогенами #бикалутамидом\*\* в дозах от 12,5 до 100 мг/день по данным разных источников. [147, 148, 149]

Возможна трансформация гонадотропин-независимого ППР в гонадотропин-зависимое при костном возрасте, близком к пубертатному. Для диагностики данного состояния используется стандартная проба с аналогом ГнРГ (см. [Диагностика](#)). При доказанном гонадотропин-зависимом характере ППР у детей с первично периферическим ППР возможно применение пролонгированных аналогов ГнРГ [11, 150, 151] УДД – 3 УУР – В.

### 3.2. Хирургическое лечение

- Хирургическое или лучевое лечение объемных образований головного мозга у детей с ППР рекомендуется проводить только по показаниям, определяемым врачом-нейрохирургом: гонадотропин-зависимое преждевременное половое развитие хорошо поддается терапии пролонгированными аналогами ГнРГ вне зависимости от нозологического варианта и не является показанием к хирургическому лечению [126, 127, 130, 131, 132, 152] УДД – 5 УУР – С.

- Детям с ППР, обусловленным объемными образованиями надпочечников и гонад,

рекомендовано хирургическое лечение (см. протокол ведения пациентов с опухолями надпочечников и гонад) [153, 154, 155, 156] УДД – 3 УУР – В.

- Не рекомендуется хирургическое удаление кист яичников девочкам при синдроме МакКьюна-Олбрайта-Брайцева, учитывая потенциальный негативный эффект на фертильности и высокую вероятность рецидива кист в оставшейся ткани яичника. Исключения составляют случаи длительной персистенции кист и подозрение на новообразование [117] (УДД – 5 УУР – С).

### **3.3. Иное лечение**

- Детям с синдромом МакКьюна-Олбрайта-Брайцева рекомендовано проводить терапию каждого компонента заболевания в зависимости от представленности проявлений заболевания в каждом конкретном случае [117] УДД – 5 УУР – С

#### **Комментарии**

Мальчики с ХГЧ-секретирующими герминативно-клеточными опухолями получают лечение у врачей-онкологов по соответствующим протоколам [158] УДД – 3 УУР – В.

## **4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

При отсутствии своевременного назначения лечения при преждевременном половом развитии отмечается ускоренное закрытие зон роста и негативный прогноз конечного роста, что может потребовать психологической поддержки для адаптации пациента.

## **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

- Всем детям рекомендуется для раннего выявления признаков преждевременного полового развития и своевременного назначения лечения проводить антропометрию, регулярный подсчет скорости роста за предшествующие 6-12 мес., клиническую оценку полового развития на основании шкалы Таннер (см. [физикальное обследование](#)) [4, 49] УДД – 3 УУР – В

- Детям с преждевременным половым развитием рекомендуется проводить регулярное обследование с оценкой параметров эффективности на фоне назначенного по поводу преждевременного полового развития лечения (см. [Лечение](#)) [3, 118] УДД – 5 УУР – С

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

### **Показания для госпитализации в медицинскую организацию:**

Плановая госпитализация в стационар или дневной стационар детей с подозрением на преждевременное половое развитие при отсутствии возможности проведения первичного обследования в полном объеме амбулаторно.

Плановая госпитализация в стационар или дневной стационар детей с установленным диагнозом преждевременного полового развития при отсутствии возможности проведения динамического обследования в полном объеме амбулаторно.

Плановая госпитализация в специализированный стационар или дневной стационар детей с подозрением на преждевременное половое развитие при отсутствии возможности уточнения диагноза и определения тактики ведения в условиях госпитализации в текущей медицинской организации.

Плановая госпитализация в специализированный стационар или дневной стационар детей с

подозрением или установленным диагнозом преждевременное половое развитие при необходимости решения вопроса о назначении препаратов вне зарегистрированных показаний.

Экстренная госпитализация детей в стационар с подозрением на преждевременное половое развитие при наличии неврологической симптоматики, симптомах "острого живота" на фоне объемных образований гонад или надпочечников.

#### **Показания к выписке пациента из медицинской организации:**

После уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения.

Маршрутизация пациента в специализированную медицинскую организацию при отсутствии возможности уточнения диагноза и определения тактики ведения в условиях госпитализации в текущей медицинской организации.

### **7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

На течение и исход заболевания влияют сроки манифестации заболевания, сроки установления диагноза, особенности основного заболевания, на фоне которого развилось преждевременное половое развитие

#### **Критерии оценки качества медицинской помощи**

N	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнено измерение роста и оценка SDS роста	УДД – 3 УУР – В	УДД – 3 УУР – В
2	Проведен подсчет скорости роста за предшествующие 6 – 12 месяцев (при наличии данных роста)	УДД – 3 УУР – В	УДД – 3 УУР – В
3	Выполнена клиническая оценка полового развития на основании шкалы Таннер	УДД – 3 УУР – В	УДД – 3 УУР – В
4	Выполнена рентгенография кистей с оценкой костного возраста при диагностике ППР	УДД – 3 УУР – С	УДД – 3 УУР – С
5	Выполнено исследование уровня ЛГ крови при диагностике ППР	УДД – 3 УУР – В	УДД – 3 УУР – В
6	У детей с преждевременным адренархе выполнено определение в крови 17ОНР, ДГЭА/ДГЭА-С при диагностике ППР	УДД – 3 УУР – В	УДД – 3 УУР – В
7	Мальчикам с гонадотропин-зависимым ППР и девочкам с гонадотропин-зависимым ППР младше 6 лет выполнено МРТ головного мозга при диагностике ППР	УДД – 4 УУР – С	УДД – 4 УУР – С
8	Выполнено УЗИ органов малого таза у девочек с ППР и УЗИ мошонки у мальчиков с ППР при диагностике ППР	УДД – 4 УУР – С	УДД – 4 УУР – С
9	Проведены визуализирующие методы исследования надпочечников	УДД – 4 УУР – С	УДД – 4 УУР – С

	(УЗИ/МРТ/МСКТ) детям с адrenaрхе и/или с повышенным уровнем ДГЭА и/или ДГЭА-С при диагностике ППР		
10	Девочкам младше 6 лет и мальчикам младше 9 лет назначен аналог Гн-РГ пролонгированного действия при доказанном центральном ППР	УДД – 5 УУР – С	УДД – 5 УУР – С
11	Детям с центральным ППР, получающим лечение аналогом Гн-РГ пролонгированного действия, проводится регулярное (1 раз в 6 – 12 мес.) обследование для оценки эффективности терапии	УДД – 5 УУР – С	УДД – 5 УУР – С
12	Детям с центральным ППР, получающим лечение аналогом Гн-РГ пролонгированного действия, при выявлении неэффективности проводимого лечения, проведена коррекция терапии.	УДД – 3 УУР – В	УДД – 3 УУР – В

### Список литературы

1. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие: норма и патология. – М. изд. Колор Ит Студио, 2002: 67-69
2. Дедов И.И., Петеркова В.А.,/Руководство по детской эндокринологии/Москва. Универсум паблишинг. 2006 г:
3. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Antoniazzi F, et al.; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009 Apr; 123(4): 752 – 62.
4. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970 Feb; 45(239): 13-23.
5. Chen M, Eugster EA. Central Precocious Puberty: Update on Diagnosis and Treatment. *Paediatr Drugs*. 2015 Aug; 17(4): 273 – 81. doi: 10.1007/s40272-015-0130-8
6. Partsch CJ, Japing I, Siebert R, Gosch A, Wessel A, Sippell WG, Pankau R. Central precocious puberty in girls with Williams syndrome. *J Pediatr*. 2002 Sep; 141(3): 441 – 4.
7. Temple IK, Cockwell A, Hassold T, Pettay D, Jacobs P. Maternal uniparental disomy for chromosome 14. *J Med Genet*. 1991 Aug; 28(8): 511 – 4.
8. Ioannides Y, Lokulo-Sodipe K, Mackay DJ, Davies JH, Temple IK. Temple syndrome: improving the recognition of an underdiagnosed chromosome 14 imprinting disorder: an analysis of 51 published cases. *J Med Genet*. 2014 Aug; 51(8): 495-501. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102396. Epub 2014 Jun 2.
9. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Blik J, Canton AP, Chrzanowska KH, Davies JH, Dias RP, Dubern B, Elbracht M, Giabicani E, Grimberg A, Grønskov K, Hokken-Koelega AC, Jorge AA, Kagami M, Linglart A, Maghnie M, Mohnike K, Monk D, Moore GE, Murray PG, Ogata T, Petit IO, Russo S, Said E, Tumba M, Tümer Z, Binder G, Eggermann T, Harbison MD, Temple IK, Mackay DJ, Netchine I. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Feb; 13(2): 105-124. doi: 10.1038/nrendo.2016.138. Epub 2016 Sep 2.
10. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009; 1(4): 164 – 74. doi: 10.4274/jcrpe.v1i4.3. Epub 2009 May 2. DOI: 10.4274/jcrpe.v1i4.3
11. Haddad NG, Eugster EA. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal

hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jun; 33(3): 101273. doi: 10.1016/j.beem.2019.04.007. Epub 2019 Apr 13.

12. Rousseau-Merck MF, Misrahi M, Atger M, et al. Localization of the human luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene (LHCGR) to chromosome 2p21. *Cytogenet Cell Genet* 1990; 54(1e2): 77e9.

13. Shenker A, Laue L, Kosugi S, et al. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. *Nature* 1993; 365(6447): 652e4.

14. Weinstein L.S. et al. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome//*N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 325, N 24. P. 1688-1695.

15. Svoboda P. et al. Biochemistry of transmembrane signaling mediated by trimeric G proteins//*Physiol. Res.* 2004. Vol. 53 Suppl 1. P. S141-152.

16. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3: 12.

17. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7(1): 1-14. Brown R.J., Kelly M.H., Collins M.T. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome//*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95, N 4. P. 1508-1515.

18. Coutant R, Lumbroso S, Rey R, Lahlou N, Venara M, Rouleau S, et al. Macroorchidism due to autonomous hyperfunction of Sertoli cells and G(s)alpha gene mutation: an unusual expression of McCune-Albright syndrome in a prepubertal boy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Apr; 86(4): 1778 – 81.

19. Sinnecker G, Willig RP, Stahnke N, Braendle W. Precocious pseudopuberty associated with multiple ovarian follicular cysts and low plasma oestradiol concentrations. *Eur J Pediatr.* 1989 Jun; 148(7): 600 – 2.

20. Pienkowski C, Cartault A, Carfagna L, Ernoult P, Vial J, Lemasson F, Le Mandat A, Galinier P, Tauber M.. Ovarian cysts in prepubertal girls. *Endocr Dev.* 2012; 22: 101-111. doi: 10.1159/000326627. Epub 2012 Jul 25

21. Dehner LP: Gonadal and extragonadal germ cell neoplasia of childhood. *Hum Pathol* 14 (6): 493-511, 1983

22. McLachlan RI, O'Donnell L, Meachem SJ, Stanton PG, de Kretser DM, Pratis K, et al. Identification of specific sites of hormonal regulation in spermatogenesis in rats, monkeys, and man. *Recent Prog Horm Res.* (2002) 57: 149 – 79. doi: 10.1210/rp.57.1.149

23. Kubo O, Yamasaki N, Kamijo Y, Amano K, Kitamura K, Demura R. Human chorionic gonadotropin produced by ectopic pinealoma in a girl with precocious puberty. Case report. *J Neurosurg.* 1977 Jul; 47(1): 101 – 5.

24. Kitanaka C, Matsutani M, Sora S, Kitanaka S, Tanae A, Hibi I. Precocious puberty in a girl with an hCG-secreting suprasellar immature teratoma. Case report. *J Neurosurg.* 1994 Oct; 81(4): 601 – 4.

25. Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM, Nisula BC. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Jan; 80(1): 276 – 9.

26. Van Wyk JJ, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism. An example of hormonal overlap in pituitary feedback. *J Pediatr.* 1960; 57: 416 – 35

27. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun; 98(6): 2198 – 207. doi: 10.1210/jc.2013-1024

28. Mills JL, Stolley PD, Davies J, Moshang T Jr. Premature thelarche: natural history and etiologic investigation. *Am J Dis Child* 1981; 135: 743 – 5.

29. de Vries L, Guz-Mark A, Lazar L, Reches A, Phillip M. Premature thelarche: age at presentation affects clinical course but not clinical characteristics or risk to progress to precocious puberty. *J Pediatr.* 2010 Mar; 156(3): 466 – 71. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.09.071.

30. Novello L, Speiser PW. Premature Adrenarche. *Pediatr Ann.* 2018 Jan 1; 47(1): e7-e11. doi: 10.3928/19382359-20171214-04.

31. Teilmann G1, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries.

Pediatrics. 2005 Dec; 116(6): 1323 – 8.

32. Jung H, Ojeda SR. Pathogenesis of precocious puberty in hypothalamic hamartoma. *Hormone Research*. 2002; 57(2, supplement): 31-34. doi: 10.1159/000058097.

33. Valdueza JM, Cristante L, Dammann O, Bentele K, Vortmeyer A, Saeger W, Padberg B, Freitag J, Herrmann HD, Hoffman HJ, Fahlbusch R. Hypothalamic hamartomas: with special reference to gelastic epilepsy and surgery. *Neurosurgery*. 1994; 34(6): 949-958. doi: 10.1227/00006123-199406000-00001

34. Gjikopulli A, Kollcaku L, Grimci L, Tako A, Bushati A, Dedo B, et al. P32 – 2702: Hypothalamic hamartoma, gelastic epilepsy and precocious puberty. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 May 1; 19: S103.

35. Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG. Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty: Neoplastic Causes and Endocrine Considerations. *Int J Pediatr Endocrinol.*; 2011(1): 184502.

36. Wood L.D. et al. Patients with McCune-Albright syndrome have a broad spectrum of abnormalities in the gastrointestinal tract and pancreas//*Virchows Arch. Int. J. Pathol*. 2017. Vol. 470, N 4. P. 391-400.

37. Burke AB, Collins MT, Boyce AM. Fibrous dysplasia of bone: craniofacial and dental implications. *Oral Dis*. 2017 Sep; 23(6): 697-708. doi: 10.1111/odi.12563. Epub 2016 Sep 1.

38. Robinson C, Collins MT, Boyce AM. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: Clinical and Translational Perspectives. *Curr Osteoporos Rep*. 2016 Oct; 14(5): 178 – 86.

39. Kim I, Kim ER, Nam HJ, Chin MO, Moon YH, Oh MR, Yeo UC, Song SM, Kim JS, Uhm MR, Beck NS, Jin DK. Activating mutation of Gsa in McCune-Albright syndrome causes skin pigmentation by tyrosinase gene activation on affected melanocytes. *Horm Res*. 1999; 52: 235-240. doi: 10.1159/000023467.

40. Imel EA, Econs MJ. Fibrous dysplasia, phosphate wasting and fibroblast growth factor 23. *Pediatr Endocrinol Rev PER*. 2007 Aug; 4 Suppl 4: 434 – 9.

41. Foster CM, Ross JL, Shawker T, Pescovitz OH, Loriaux DL, Cutler GB Jr, et al. Absence of pubertal gonadotropin secretion in girls with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. (1984) 58: 1161 – 5. doi: 10.1210/jcem-58-6-1161

42. Rivarola null, Belgorosky A, Mendilaharsu H, Vidal G. Precocious puberty in children with tumours of the suprasellar and pineal areas: organic central precocious puberty. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2001 Jul; 90(7): 751 – 6.

43. DeSalvo DJ, Mehra R, Vaidyanathan P, Kaplowitz PB. In children with premature adrenarche, bone age advancement by 2 or more years is common and generally benign. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013; 26(3-4): 215 – 21. doi: 10.1515/jpem-2012-0283.

44. Van Winter JT, Noller KL, Zimmerman D & Melton LJ. Natural history of premature thelarche in Olmsted County, Minnesota, 1940 to 1984. *Journal of Pediatrics* 1990 116 278-290.

45. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jun; 154(6): 891 – 8.

46. Millar DM, Blake JM, Stringer DA, Hara H, Babiak C. Prepubertal ovarian cyst formation: 5 years' experience. *Obstet Gynecol*. 1993; 81: 434-438

47. de Sousa G, Wunsch R, Andler W. Precocious pseudopuberty due to autonomous ovarian cysts: a report of ten cases and long-term follow-up. *Hormones (Athens)* 2008; 7: 170-174.

48. Papanikolaou A, Michala L. Autonomous Ovarian Cysts in Prepubertal Girls. How Aggressive Should We Be? A Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015 Oct; 28(5): 292 – 6.

49. Papadimitriou A, Beri D, Tsialla A, Fretzayas A, Psychou F, Nicolaidou P. Early growth acceleration in girls with idiopathic, precocious puberty. *J Pediatr*. 2006; 149(1): 43-46

50. Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child*. 1989; 64(8): 1170-1176

51. Ladjouze A, Soskin S, Garel C, Jullien M, Naud-Saudreau C, Pinto G, Czernichow P, Léger J.

GH deficiency with central precocious puberty: a new rare disorder associated with a developmental defect of the hypothalamic-pituitary area. *Eur J Endocrinol*. 2007 Apr; 156(4): 463 – 9.

52. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000; 13 (suppl 1): 695-701

53. Wendt S, Shelso J, Wright K, Furman W. Neoplastic Causes of Abnormal Puberty. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Apr; 61(4): 664.

54. Marshall WA, Tanner JM (February 1970). "Variations in the pattern of pubertal changes in boys". *Arch. Dis. Child*. 45 (239): 13-23. doi: 10.1136/adc.45.239.13.

55. Marshall WA, Tanner JM (June 1969). "Variations in pattern of pubertal changes in girls". *Arch. Dis. Child*. 44 (235): 291-303. doi: 10.1136/adc.44.235.291.

56. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr*. 1995; 127(1): 40-46

57. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr*. 1995; 127(1): 47-52

58. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls. *Pediatrics*. 2009 Jun; 123(6): e1059 – 63.

59. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(4): 1424-1429

60. Bay K, Andersson AM, Skakkebaek NE. Estradiol levels in prepubertal boys and girls: analytical challenges. *Int J Androl*. 2004; 27(5): 266-273

61. Harrington J, Palmert MR, Hamilton J. Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty. *Arch Dis Child*. 2014 Jan; 99(1): 15-20.

62. Lee D-M, Chung I-H. Morning basal luteinizing hormone, a good screening tool for diagnosing central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2019 Mar; 24(1): 27-33.

63. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr*. 2019; 91(6): 357 – 72.

64. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Infancy: Minipuberty. *Horm Res Paediatr*. 2014; 82(2): 73-80.

65. Bizzarri C, Spadoni GL, Bottaro G, Montanari G, Giannone G, Cappa M, et al. The response to gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation test does not predict the progression to true precocious puberty in girls with onset of premature thelarche in the first three years of life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Feb; 99(2): 433 – 9.

66. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 67(3): 474-479

67. Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, Barnes KM, Cutler GB Jr. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71(5): 1251-1258

68. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr*. 1995; 127(1): 40 – 6.

69. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MB, Thirone AC, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(10): 3539 – 44.

70. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(9): 4338 – 42.

71. Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, Haim A, HersHKovitz E. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166: 295 – 9.

72. Sathasivam A, Garibaldi L, Shapiro S, Godbold J, Rapaport R. Leuprolide stimulation testing for the evaluation of early female sexual maturation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 73(3): 375 – 81.
73. Lee DS, Ryoo NY, Lee SH, Kim S, Kim JH. Basal luteinizing hormone and follicular stimulating hormone: is it sufficient for the diagnosis of precocious puberty in girls? *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013; 18: 196-201.
74. Freire AV, Escobar ME, Gryngarten MG, Arcari AJ, Ballerini MG, Bergada I, et al. High diagnostic accuracy of subcutaneous triptorelin test compared with GnRH test for diagnosing central precocious puberty in girls. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 78(3): 398-404.
75. Eckert, K.L., Wilson, D.M., Bachrach, L.K., Anhalt, H., Habiby, R.L., Olney, R.C., Hintz, R.L. & Neely, E.K. (1996) A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty. *Pediatrics*, 97, 517-519.
76. Roger M, Lahlou N, Chaussain JL. Gonadotropin-releasing hormone testing in pediatrics. In: Ranke MB, ed. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*. Heidelberg, Germany: Johann Ambrosius Barth; 1996: 346-369
77. Wilson DA, Hofman PL, Miles HL, Unwin KE, McGrail CE, Cutfield WS. Evaluation of the buserelin stimulation test in diagnosing gonadotropin deficiency in males with delayed puberty. *J Pediatr*. 2006 Jan; 148(1): 89-94. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.08.045. PMID: 16423605.
78. Prasad HK, Khadilkar VV, Jahagirdar R, Khadilkar AV, Lalwani SK. Evaluation of GnRH analogue testing in diagnosis and management of children with pubertal disorders. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 May; 16(3): 400 – 5. doi: 10.4103/2230-8210.95682. PMID: 22629507; PMCID: PMC3354848.
79. Болмасова А.В. Оптимизация ростового прогноза у детей с гонадотропинзависимыми формами преждевременного полового развития опухолевого и неопухолевого генеза: автореферат дис.... кандидата медицинских наук: 14.01.02/Болмасова Анна Викторовна; [Место защиты: Эндокрин. науч. центр]. – Москва, 2012. – 26 с.: ил. РГБ ОД, 9 12-1/2667
80. Chudecka-Głaz A, Rzepka-Górska I, Kosmowska B, Głaz C. [The levels of selected hormones in serum and ovarian cyst fluid in girls and young women]. *Ginekol Pol*. 1999 May; 70(5): 236 – 41.
81. Padilla SL. Androgen-producing tumors in children and adolescents. *Adolesc Pediatr Gynecol*. 1989 Jun 1; 2(3): 135 – 42.
82. Englund AT, Geffner ME, Nagel RA, Lippe BM, Braunstein GD. Pediatric germ cell and human chorionic gonadotropin-producing tumors. Clinical and laboratory features. *Am J Dis Child*. 1991 Nov; 145(11): 1294 – 7.
83. Armengaud J-B, Charkaluk M-L, Trivin C, Tardy V, Bréart G, Brauner R, et al. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Aug; 94(8): 2835 – 40.
84. Livadas S, Dracopoulou M, Dastamani A, Sertedaki A, Maniati-Christidi M, Magiakou A-M, et al. The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP21A2 gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Apr; 82(4): 543 – 9.
85. Razavi Z.\*, RastgooHaghi A. Precocious Puberty Associated with an Adrenal Tumor: A case report/Iran *J Ped Hematol Oncol*. 2016, Vo 16. No 2, 136-141
86. Goyal A, Malhotra R, Khadgawat R Precocious pseudopuberty due to virilising adrenocortical carcinoma progressing to central precocious puberty after surgery *BMJ Case Reports CP* 2019; 12: e229476.
87. Kafi SE, Alagha E, Shazly MA, Al-Agha A. Pseudo-precocious Puberty Associated with an Adrenocortical Tumor in a Young Child. *Cureus*. 2019; 11(12): e6440. Published 2019 Dec 22. doi: 10.7759/cureus.6440
88. Comite F, Schiebinger RJ, Albertson BD, Cassorla FG, Vander Ven K, Cullen TF, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Isosexual precocious pseudopuberty secondary to a feminizing adrenal tumor. *J Clin*

Endocrinol Metab. 1984 Mar; 58(3): 435 – 40. doi: 10.1210/jcem-58-3-435. PMID: 6693544.

89. Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, et al.: Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method). New York: Academic Press, 1975.

90. Vejvoda M, Grant DB: Discordant bone maturation of the hand in children with precocious puberty and congenital adrenal hyperplasia. Acta Paediatr 1981; 70: 903-905.

91. Жуковский М.А., Бухман А.И. Сроки окостенения скелета кисти и дистального отдела предплечья у детей и подростков г. Москвы в кн. Детская эндокринология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1995, с. 40

92. Greulich W, Pyle S. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. Stanford, Calif: Stanford University Press, 1999.

93. Bull RK, Edwards PD, Kemp PM, Fry S, Hughes IA. Bone age assessment: a large scale comparison of the Greulich and Pyle, and Tanner and Whitehouse (TW2) methods. Arch Dis Child 1999; 81(2): 172-173.

94. Fahmy JL, Kaminsky CK, Kaufman F, Nelson MD, Parisi MT: The radiological approach to precocious puberty. Br J Radiol 2000; 73: 560.

95. Martin DD, Stahl K, Schweizer R, Thodberg HH, Ranke MB: Validation of BoneXpert in children with precocious puberty. Horm Res 2008; 70 (suppl 1): 73.

96. Breen MA, Tsai A, Stamm A, Kleinman PK. Bone age assessment practices in infants and older children among Society for Pediatric Radiology members. Pediatr Radiol 2016; 46(9): 1269-1274.

97. Xu Y-Q, Li G-M, Li Y. Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty. J Pediatr (Rio J). 2018 Feb; 94(1): 69-75.

98. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, van Rijn RR, Fricke O, Werther G, et al. The use of bone age in clinical practice – part 2. Horm Res Paediatr. 2011; 76(1): 10 – 6.

99. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. PLoS One. 2012; 7(1): e29829.

100. Lee J, Kim J, Yang A, Cho SY, Jin DK. Etiological trends in male central precocious puberty. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2018 Jun; 23(2): 75-80.

101. aul B. Kaplowitz Do 6-8 year old girls with central precocious puberty need routine brain imaging? Int J Pediatr Endocrinol; 2016: 9. doi: 10.1186/s13633-016-0027-5

102. Kim I, Young R, Scully R. Leydig cell Tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. Am J Surg Path. 1985; 9: 177-192.

103. Cecchetto G, Alaggio R, Bisogno G, et al. Sex cord-stromal tumors of the testis in children. A clinicopathologic report from the Italian TREP project. J Pediatr Surg. 2010; 45: 1868-1873.

104. Wendt S, Shelso J, Wright K, Furman W. Neoplastic causes of abnormal puberty. Pediatr Blood Cancer. 2014; 61(4): 664-671. doi: 10.1002/pbc.24825

105. Alagha E, Kafi SE, Shazly MA, Al-Agha A. Precocious Puberty Associated with Testicular Hormone-secreting Leydig Cell Tumor. Cureus. 2019; 11(12): e6441. Published 2019 Dec 22. doi: 10.7759/cureus.6441

106. Jakubowska A, Grajewska-Ferens M, Brzewski M, Sopyło B. Usefulness of imaging techniques in the diagnostics of precocious puberty in boys. Pol J Radiol. 2011; 76(4): 21-27.

107. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. Eur J Pediatr. 1995; 154(3): 182-186

108. Eksioglu AS, Yilmaz S, Cetinkaya S, Cinar G, Yildiz YT, Aycan Z. Value of pelvic sonography in the diagnosis of various forms of precocious puberty in girls. J Clin Ultrasound JCU. 2013 Feb; 41(2): 84-93.

109. Sathasivam A, Rosenberg HK, Shapiro S, Wang H, Rapaport R. Pelvic ultrasonography in the evaluation of central precocious puberty: comparison with leuprolide stimulation test. J Pediatr. 2011 Sep; 159(3): 490 – 5.

110. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Evaluation of pelvic

- ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Nov; 32(6): 819 – 27. doi: 10.1002/uog.6148.
111. Kang E, Cho JH, Choi J-H, Yoo H-W. Etiology and therapeutic outcomes of children with gonadotropin-independent precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016 Sep; 21(3): 136 – 42.
112. Schneider DT, Terenziani M, Cecchetto G. Schneider DT, Brecht IB, Olson TA, Ferrari A, et al., editors. Gonadal and extragonadal germ cell tumors, sex cord stromal and rare gonadal tumors. Chap 39. *Rare Tumors in Children and Adolescents.* Germany: Springer Berlin Heidelberg; 2102. 327-402.
113. Parida L. Nonurological malignancies in children. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014; 19: 31 – 7.
114. Lin X, Wu D, Zheng N, Xia Q, Han Y. Gonadal germ cell tumors in children. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jun 30 [cited 2019 Dec 2]; 96(26).
115. Mulder RL, Kremer LCM, van Santen HM, Ket JL, van Trotsenburg ASP, Koning CCE, et al. Prevalence and risk factors of radiation-induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2009 Nov; 35(7): 616 – 32.
116. van Iersel L, Li Z, Srivastava DK, Brinkman TM, Bjornard KL, Wilson CL, et al. Hypothalamic-Pituitary Disorders in Childhood Cancer Survivors: Prevalence, Risk Factors and Long-Term Health Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Dec 1; 104(12): 6101 – 15.
117. Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, Ong J, Defabianis P, Offiah A, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 13; 14(1): 139.
118. Costin, G., Kaufman, F. HYPOPITUITARISM AND PRECOCIOUS PUBERTY (PP). *Pediatr Res* 18, 166 (1984). <https://doi.org/10.1203/00006450-198404001-00437>
119. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy. *Pituitary.* 2009; 12(1): 40-50. doi: 10.1007/s11102-008-0088-4. PMID: 18270844.
120. Darzy, K. Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test. *Nat Rev Endocrinol* 5, 88-99 (2009). <https://doi.org/10.1038/ncpendmet1051>
121. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr.* 2019; 91(6): 357 – 72.
122. Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 N 403 (ред. от 20.11.2018) "О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента".
123. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Sep; 92(9): 3483 – 9.
124. Parker KL, Baens-Bailon RG, Lee PA. Depot leuprolide acetate dosage for sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 50 – 2
125. Partsch CJ, von Buren E, Brand M, et al. Efficacy of the subcutaneous reformulated triptorelin depot in children with central precocious puberty. *Acta Paediatr.* 1998 Dec; 87(12): 1240 – 4.
126. Tato L, Savage MO, Antoniazzi F, et al. Optimal therapy of pubertal disorders in precocious/early puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 Suppl. 2: 985 – 95
127. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs.* 2004; 6(4): 211 – 31.
128. Yilmaz GC, Kara C, Bitkin EC, Aydin HM. Comparison of Triptorelin Versus Leuprolide in Treatment of Girls with Central Precocious Puberty. In *European Society for Paediatric Endocrinology*; 2016 [cited 2019 Dec 9]. Available from: <http://abstracts.eurospe.org/hrp/0086/hrp0086p2-p778>
129. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2000 Jul; 13 Suppl 1: 723 – 37.

130. Boepple PA, Mansfield MJ, Wierman ME, Rudlin CR, Bode HH, Crigler JF, et al. Use of a potent, long acting agonist of gonadotropin-releasing hormone in the treatment of precocious puberty. *Endocr Rev.* 1986 Feb; 7(1): 24-33.
131. Cook JS, Doty KL, Conn PM, Hansen JR. Assessment of depot leuprolide acetate dose-adequacy for central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 May; 74(5): 1206 – 9
132. Carel JC, Lahlou N, Guazzarotti L, Joubert-Collin M, Roger M, Colle M, Chaussain JL. *Eur J Endocrinol.* Treatment of central precocious puberty with depot leuprorelin. French Leuprorelin Trial Group 1995 Jun; 132(6): 699-704
133. Lawson ML1, Cohen N. A single sample subcutaneous luteinizing hormone (LH)-releasing hormone (LHRH) stimulation test for monitoring LH suppression in children with central precocious puberty receiving LHRH agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Dec; 84(12): 4536 – 40.
134. Brito VN1, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep; 89(9): 4338 – 42. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls.
135. Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N; Triptorelin 3-month CPP Study Group. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2006 Jan; 154(1): 119 – 24.
136. Badaru A1, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, Gandrud LM, Durham E, Wintergerst K, Chi C, Klein KO, Neely EK. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 May; 91(5): 1862 – 7. Epub 2006 Jan 31.
137. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Mar; 4(3): 265-274. doi: 10.1016/S2213-8587(15) 00380-0. Epub 2016 Feb 4.
138. Bangalore Krishna, Kanthi & Fuqua, John S & Rogol, Alan & Klein, Karen O & Popovic, Jadranka & Houk, Christopher & Charmandari, Evangelia & Lee, Peter A. (2019). Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Hormone Research in Paediatrics.* 91. 1-16. 10.1159/000501336.
139. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей Ф32 с эндокринными заболеваниями [интернет]/под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М.: Практика, 2014. – С. 277-294.
140. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 5 мая 2012 г. N 502н г. Москва "Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации"
141. Mieszczyk J, Lowe ES, Plourde P, et al. The aromatase inhibitor anastrozole is ineffective in the treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(7): 2751e4. N.G. Haddad, E.A. Eugster/Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 33 (2019) 101273 13
142. Estrada A, Boyce AM, Brillante BA, et al. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *Eur J Endocrinol* 2016; 175(5): 477 e83.
143. Feuillan P, Calis K, Hill S, et al. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2100 e6.
144. Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, et al. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr* 2003; 143(1): 60 e6.
145. de GBPC, Kuperman H, Cabral de Menezes-Filho H, et al. Tamoxifen improves final height prediction in girls with McCune-Albright syndrome: a long follow-up. *Hormone Res Paediatrics* 2015; 84(3): 184 e9.
146. Sims EK, Garnett S, Guzman F, et al. Fulvestrant treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012; 2012(1): 26.
147. Kreher NC, Pescovitz OH, Delameter P, et al. Treatment of familial male-limited precocious

puberty with bicalutamide and anastrozole. *J Pediatr* 2006; 149(3): 416 e20.

148. EO Reiter et al. Bicalutamide plus anastrozole for the treatment of gonadotropin-independent precocious puberty in boys with testotoxicosis: a phase II, open-label pilot study (BATT) *J Pediatr Endocrinol Metab* (2010) PMID: 21158211 DOI: 10.1515/jpem.2010.161

149. Tessaris D, Matarazzo P, Mussa A, et al. Combined treatment with bicalutamide and anastrozole in a young boy with peripheral precocious puberty due to McCune-Albright Syndrome. *Endocr J* 2012; 59(2): 111 e7.

150. Guven A, Nurcan Cebeci A, Hancili S. Gonadotropin releasing hormone analog treatment in children with congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty. *Hormones (Basel)* 2015; 14(2): 265 e71.

151. Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F, et al. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58(5): 857 e61.

152. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PC, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab*. 2016 Apr; 60(2): 163 – 72. doi: 10.1590/2359-3997000000144.

153. Breen JL, Maxson WS. Ovarian tumors in children and adolescents. *Clinical Obstetrics Gynecol* 1977; 20(3): 607 e23

154. Mayer SK, Oligny LL, Deal C, et al. Childhood adrenocortical tumors: case series and reevaluation of prognosis-a 24-year experience. *J Pediatr Surg* 1997; 32(6): 911 e5.

155. Chevile JC, Sebo TJ, Lager DJ, et al. Leydig cell tumor of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(11): 1361 e7

156. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol Official J Am Soc Clinical Oncol* 2004; 22(5): 838 e45.

157. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on the management of intersex disorders. *J Ped Urol*. 2006; 2: 148.

158. Murray MJ, et al. Consensus on the management of intracranial germ-cell tumours. *Lancet Oncol*. 2015. PMID: 26370356 Review

159. Мартыш Н.С., Киселева И.А. Корреляция данных эхографического обследования внутренних органов с физическим и половым развитием здоровых детей.//Нарушение репродуктивной системы в периоде детства и полового созревания. – М., 1986. – С. 40-51.

160. Клинические рекомендации "Экстракраниальные герминогенно-клеточные опухоли у детей" разработанные Национальным обществом детских гематологов, онкологов. Год утверждения 2020. [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/69\\_1#doc\\_b](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/69_1#doc_b)

Приложение А1

### **Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

Петеркова Валентина Александровна – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, научный руководитель Института детской эндокринологии ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, заведующая кафедрой детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, главный внештатный детский специалист эндокринолог Минздрава России

Безлепкина Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, и.о. заместителя директора Центра – директор Института детской эндокринологии ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, профессор кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и

дополнительного профессионального образования ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России

Карева Мария Андреевна – доктор медицинских наук, заведующая детским отделением опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России.

Зубкова Наталья Анатольевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения наследственных эндокринопатий детского возраста ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России.

Калинченко Наталья Юрьевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник детского отделения тиреоидологии, репродуктивного и соматического развития Института детской эндокринологии ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России.

Колодкина Анна Александровна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения наследственных эндокринопатий детского возраста ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России.

Орлова Елизавета Михайловна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник детского отделения опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России.

Маказан Надежда Викторовна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник детского отделения опухолей эндокринной системы ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, старший преподаватель кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России.

Шапкина Любовь Александровна – доктор медицинских наук, профессор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО "Тихоокеанский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Дальневосточного ФО.

Таранушенко Татьяна Евгеньевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии института последиplomного образования ГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенеvского" Минздрава России, главный внештатный специалист Красноярского края, главный внештатный специалист детский эндокринолог Сибирского ФО.

Петрайкина Елена Ефимовна – доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ г. Москвы "Детская городская клиническая больница им. Святого Владимира Департамента здравоохранения г. Москвы", главный внештатный специалист детский эндокринолог г. Москвы, главный внештатный специалист детский эндокринолог Центрального ФО

Малиевский Олег Артурович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Приволжского ФО.

Кияев Алексей Васильевич – доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Свердловской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Уральского ФО.

Кострова Ирина Борисовна – заведующая отделением детской эндокринологии ГБУ "Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева", главный внештатный специалист

республики Дагестан, главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо-Кавказского ФО

Храмова Елена Борисовна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО "Тюменский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Тюменской области.

Гирш Яна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Медицинского института БУ ВО "Сургутский государственный университет ХМАО – Югры", главный внештатный специалист детский эндокринолог Ханты-Мансийского автономного округа – Югра

Алимова Ирина Леонидовна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии факультета ДПО ФГБОУ ВО "Смоленский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Смоленской области

Самсонова Любовь Николаевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детской эндокринологии ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России

Болотова Нина Викторовна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО "Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского" Минздрава России

Башнина Елена Борисовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГОУВО "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова", главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо-Западного ФО

Галкина Галина Александровна – доктор медицинских наук, заведующая детским эндокринным отделением НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Ростовской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Южного ФО

Сибилева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВПО "Северный государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Архангельской области

Конфликт интересов у членов рабочей группы отсутствует.

Приложение А2

### **Методология разработки клинических рекомендаций**

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являлись публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска – 15 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств: консенсус экспертов; оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств: обзоры опубликованных клинических исследований и систематических обзоров.

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи – детские эндокринологи;
2. Врачи – педиатры;
3. Врачи общей практики

**Таблица 3. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица 4. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Примечание.

Нумерация таблиц дана в соответствии с официальным текстом документа.

**Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

### Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение А3

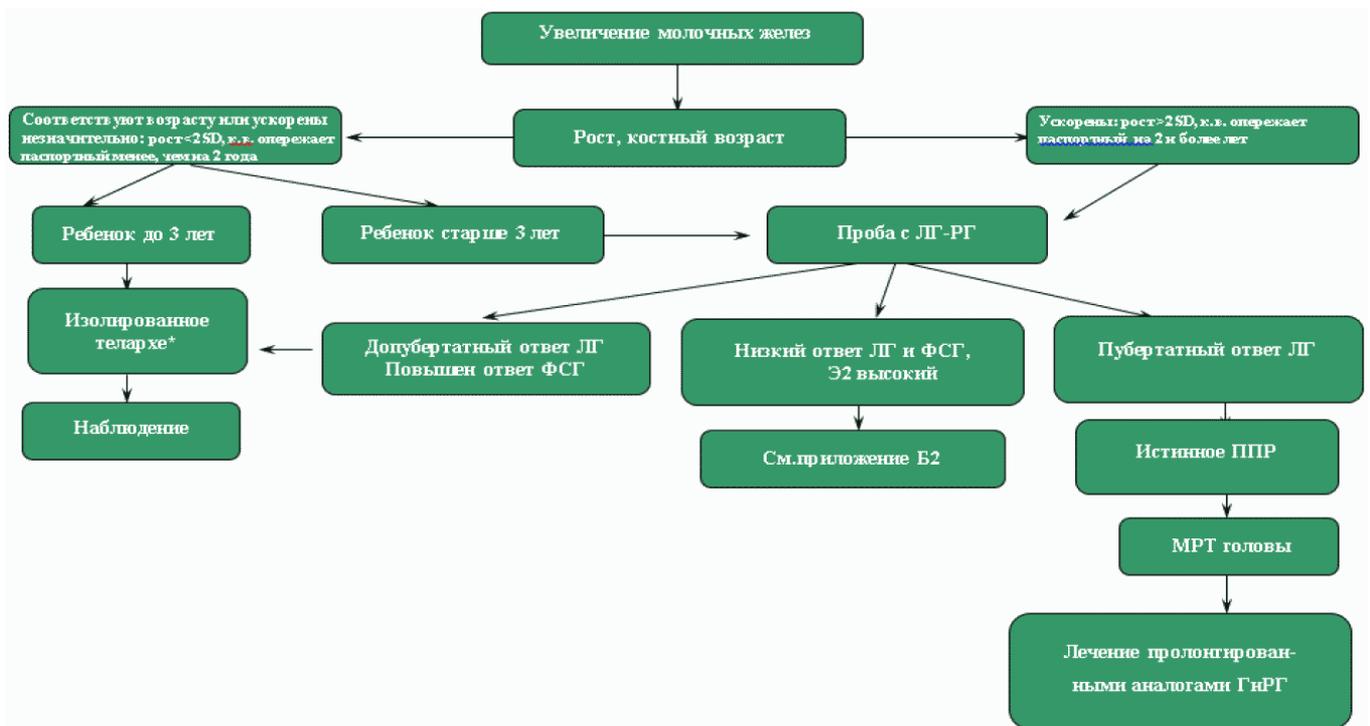
### Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 725н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при преждевременном половом созревании, в том числе вторичного генеза" (Зарегистрировано в Минюсте России 13.02.2013 N 27056)

2. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 N 1561н Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при преждевременном половом созревании (Зарегистрировано в Минюсте России 05.03.2013 N 27477)

Алгоритмы действий врача

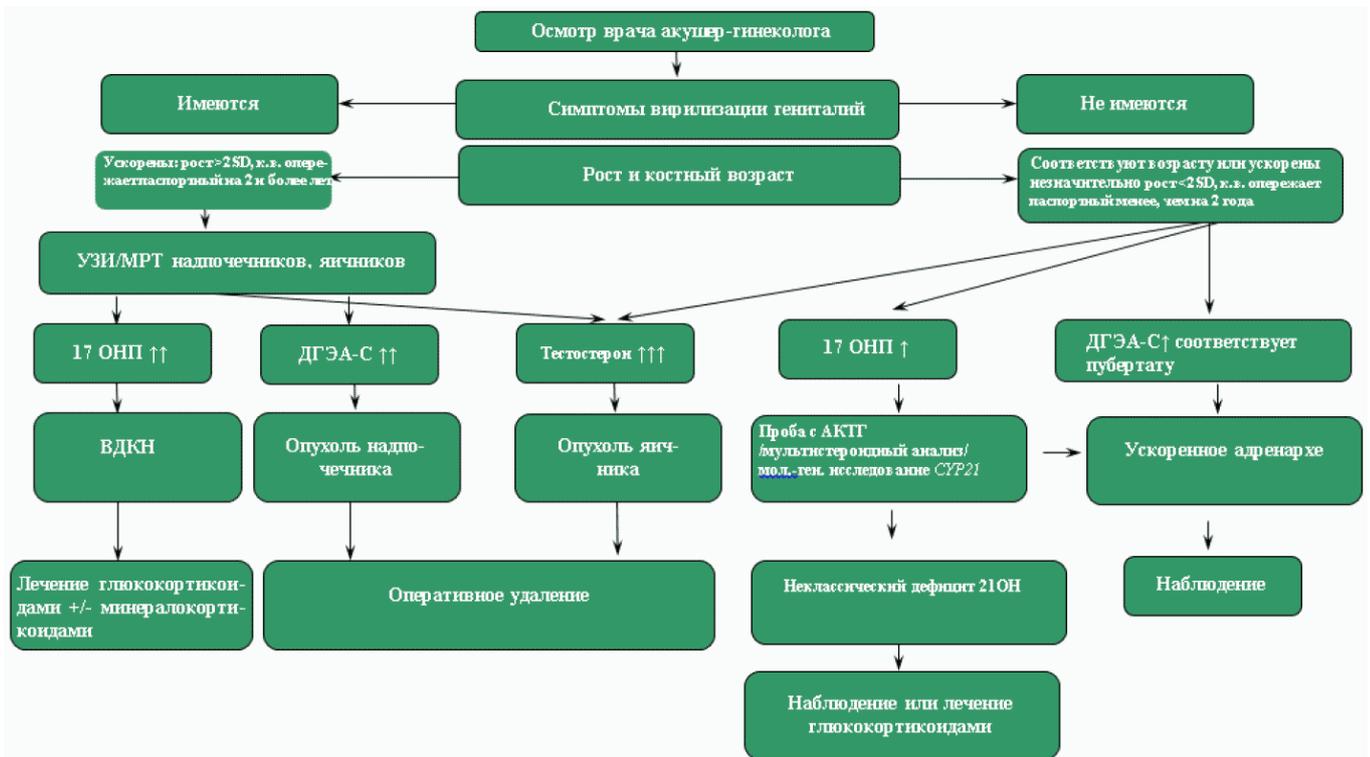
**Б1. Алгоритм диагностики ППР у девочек с преждевременным увеличением молочных желез**



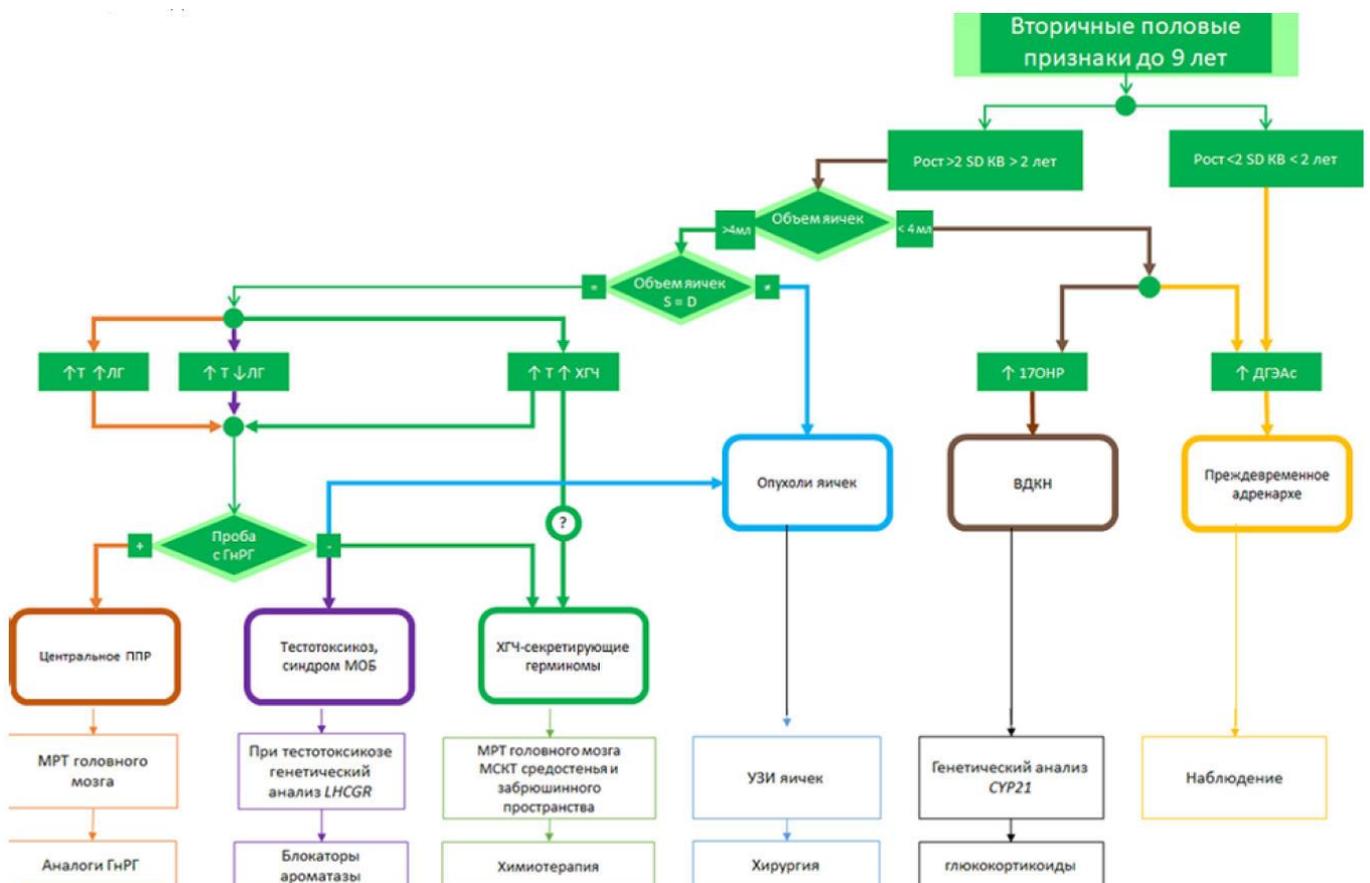
**Б2. Алгоритм диагностики ППР у девочек с преждевременным увеличением молочных желез и менструалоподобными выделениями**



### Б3. Алгоритм диагностики ППР у девочек с преждевременным изолированным адrenaрхе



### Б4. Алгоритм диагностики ППР у мальчиков



## Информация для пациента

### Что такое преждевременное половое развитие?

Преждевременное половое развитие (ППР) – это заболевание, при котором вторичные половые признаки появляются раньше срока. Половое развитие считается преждевременным, если оно возникает: у девочек до 8-ми лет, у мальчиков до 9-ти лет.

### Что должно насторожить родителей в состоянии здоровья ребенка?

В первую очередь родителям следует обращать внимание на темпы роста и развития ребенка, а также его поведение. В случае опережения темпов роста выше нормативных значений, увеличения молочных желез, появления менструаций, полового (лобкового и/или подмышечного) оволосения (у девочек – до 8 лет, у мальчиков – до 9 лет), увеличения яичек, полового члена, изменения тембра голоса, требуется незамедлительно обратиться к эндокринологу.

### Что нужно знать о половом развитии?

Система, регулирующая половое развития человека, включает в себя:

- гипоталамус – структура головного мозга, выделяющей гонадотропин-рилизинг-гормон (Гн-Рг).

- гипофиз – главная железа-координатор. Под действием Гн-РГ гипофиз выделяет тропные гормоны: Лютеинизирующий (ЛГ) и Фолликулостимулирующий (ФСГ) гормоны.

- Яичники и Яички (гонады) – половые железы женского и мужского организмов. Под действием ЛГ и ФСГ гипофиза они выделяют мужские и женские гормоны (тестостерон и эстрогены, соответственно).

- Эстрогены и тестостерон выделяются гонадами и непосредственно влияют на ткани и органы организма, отвечают за внешние и внутренние изменения тела. Кроме этого, под действием половых гормонов ускоряются темпы роста, и одновременно с этим происходит закрытие ростовых костных пластин – так называемых "зон роста".

В норме, в возрасте 9-10 лет, гипоталамус начинает импульсно выделять Гн-РГ, активируя гипофиз, который стимулирует половые железы для выделения половых гормонов. Под действием половых гормонов у ребенка происходит ускорение темпов роста ("ростовой скачок"), появляются вторичные половые признаки.

### Каковы причины и механизмы развития ППР?

Существует несколько механизмов развития ППР. Те формы ППР, при которых гипоталамус начинает раньше срока импульсно выделять ЛГ-РГ, называются Центральными, или Гонадотропин-зависимыми. Другим механизмом развития ППР является продукция половых гормонов самими гонадами (яичек или яичников) или опухолями гонад или надпочечниками без влияния гипоталамуса и гипофиза. Такие формы называются Периферическими или Гонадотропин-независимыми.

Центральное (гонадотропин-зависимое) ППР. Причинами такой активации могут служить различные органические поражения центральной нервной системы (ЦНС): гидроцефалия, последствия родовой травмы, нейроинфекции, арахноидальные кисты и др., а также различные опухоли головного мозга (глиомы, астроцитомы). Достаточно частой причиной этого заболевания служит так называемая гипоталамическая гамартома – образование ЦНС, которое является доброкачественным, и содержит нейросекреторные гранулы, выделяющие Гн-РГ. В том случае, если ППР носит гонадотропин-зависимый характер, а патологии со стороны ЦНС не выявляют, такой вариант называется идиопатическим.

Центральная форма ППР чаще встречается у девочек и реже у мальчиков. При этом в 45-75% детей с церебральными формами ППР выявляются опухоли или доброкачественные объемные образования центральной нервной системы. Стоит заметить, что патология со стороны ЦНС чаще выявляется у мальчиков (от 46 до 90%), а у девочек более распространена идиопатическая форма ППР, при которой не выявляется никаких органических изменений со стороны ЦНС.

Периферическое (гонадотропин-независимое) ППР. Данная форма ППР обусловлена повышенной секрецией половых гормонов непосредственно половыми железами яичниками, яичками, надпочечниками, гормонально-активными опухолями вне зависимости от секреции гонадотропинов. При этом половое развитие может протекать как по изосексуальному типу, когда вторичные половые признаки соответствуют полу ребенка, так и по гетеросексуальному типу, когда проявление полового созревания не соответствует полу (у мальчиков могут увеличиваться молочные железы, у девочек – увеличивается клитор, грубеет голос, прогрессирует оволосение).

Причинами повышенной секреции половых гормонов могут быть объемные образования гонад, различные синдромы (МакКьюна-Олбрайта-Брайцева, тестотоксикоз), при которых половые железы спонтанно, без действия ЛГ и ФСГ начинают продуцировать половые стероиды; нарушения синтеза гормонов надпочечниками (врожденная дисфункция коры надпочечников).

Периферические формы ППР встречаются значительно реже центральных.

Кроме того, следует выделять неполные формы ППР, при которых в клинической картине присутствует только один признак полового созревания.

Изолированное преждевременное телархе является наиболее часто встречаемым доброкачественным вариантом ППР у девочек. Для данной формы характерно только увеличение молочных желез. В большинстве случаев это состояние наблюдается у девочек до 3 лет жизни: до 1% всех девочек этого возраста имеют увеличение молочных желез. Причиной развития преждевременного телархе считают временное повышение ФСГ, обусловленное незрелостью гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Временная активация секреции ФСГ может приводить к кратковременной стимуляции яичников. При этом темпы роста и костного созревания у девочек не отличаются от нормативов. Это состояние не требует специального лечения, однако в ряде случаев (0,1%), изолированное телархе переходит в полную форму ППР, поэтому дети с этой формой ППР нуждаются в динамическом наблюдении эндокринолога.

Изолированное преждевременное адренархе. Преждевременное адренархе характеризуется ранним изолированным появлением полового оволосения. Это состояние чаще наблюдается у девочек в возрастной период с 6 до 8 лет. Изолированное адренархе является следствием ускоренной секреции половых гормонов надпочечников и может служить проявлением различных заболеваний надпочечников (неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, гормонально-активные опухоли надпочечников). Поэтому все дети с преждевременным адренархе нуждаются в тщательном обследовании. Изолированное преждевременное адренархе ставится в том случае, если по результатам обследования не выявлено никаких других патологических причин для появления полового оволосения.

### **Каковы последствия преждевременного полового развития и зачем нужно его лечить?**

Для ребенка и семьи ППР сопряжено с тяжелой психоэмоциональной травмой. Так, при преждевременной активации полового развития в детском возрасте, происходит выраженное ускорение темпов роста. Такие дети могут быть значительно выше своих сверстников, однако, под действием половых гормонов "зоны роста" в костях очень скоро закрываются, что впоследствии приводит к низкорослости. Кроме того, ППР может являться одним из симптомов ряда новообразований головного мозга, врожденных синдромов, патологии надпочечников, яичек или яичников.

### **Будет ли мой ребенок нормально расти и достигнет ли он удовлетворительного конечного роста?**

Своевременное обращение к эндокринологу, уточнение формы ППР и вовремя начатое лечение, в большинстве случаев позволяют предотвратить прогрессирование развития половых признаков и достичь социально-приемлемого роста ребенка. Важно иметь в виду, что при формах ППР, требующих динамического наблюдения, необходим регулярный контроль темпов развития ребенка, чтобы в случае прогрессирования заболевания вовремя принять меры.

### **Каковы методы лечения ППР?**

ППР является гетерогенной группой заболеваний, поэтому точность постановки диагноза определяет тактику ведения пациента и позволяет дать прогноз его дальнейшего состояния.

При диагностике центральных форм, применяются препараты – аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (аналоги Гн-РГ), способствующие блокировке циркадного ритма собственного Гн-Рг.

Терапия преследует две основные цели:

1. Подавление развития вторичных половых признаков, вызывающих эмоциональные и психологические проблемы у ребенка и его семьи.
2. Снижение темпов костного созревания, позволяющие улучшить ростовой прогноз.

Кроме этого, в случае выявления патологических образований головного мозга, вопрос о тактике ведения решается совместно с нейрохирургами.

Решение об отмене терапии всегда принимается индивидуально, в зависимости от возраста, ростовых показателей и психологического состояния.

Терапия периферических форм является более сложной, может включать несколько групп препаратов, в зависимости от формы и течения заболевания.

## Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

### Г1. Стадии развития молочных желез и полового оволосения у девочек по Tanner

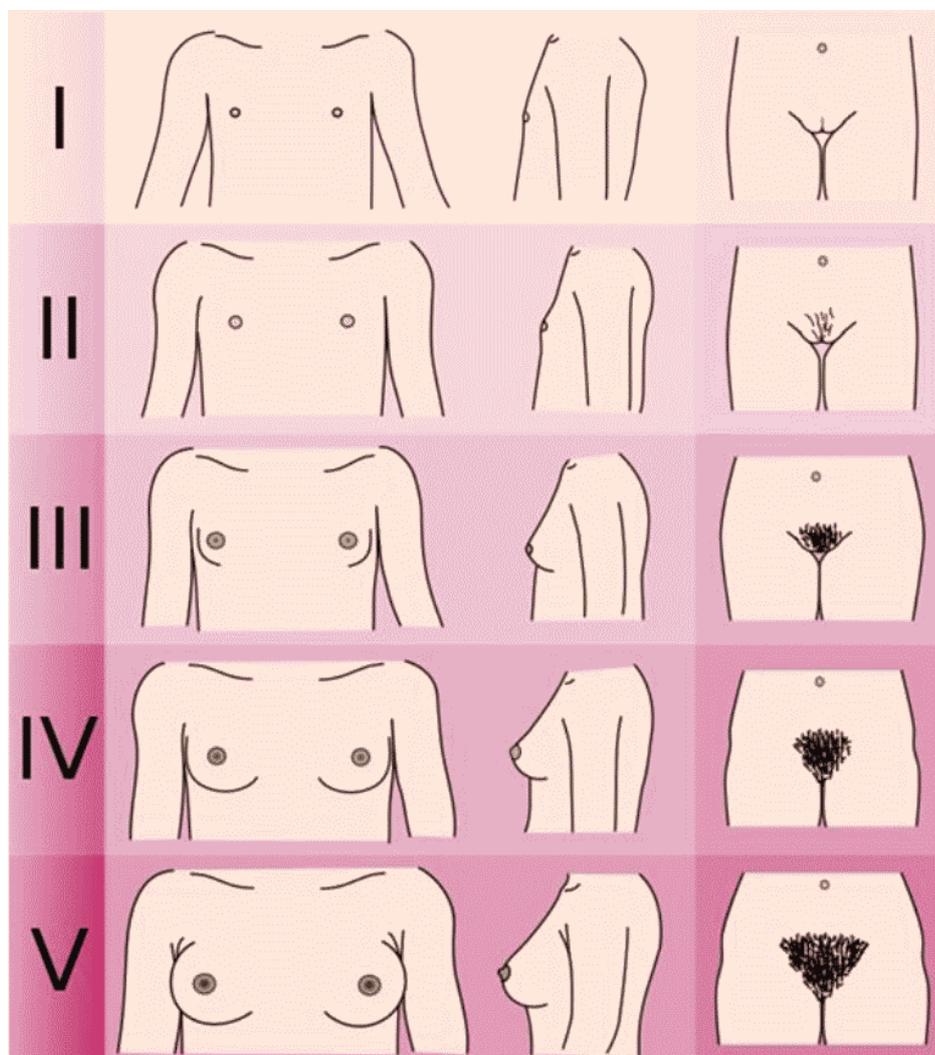


Рисунок 1. Стадии развития молочных желез и полового оволосения у девочек по Tanner.

Молочные железы: 1 стадия: молочные железы препубертатные, Препубертатный железистая ткань отсутствует, диаметр ареолы < 2 см, ареолы бледно окрашены. 2 стадия: молочные железы и ареолы выступают в виде конуса без выделения их контуров, появляется пигментация ареолы. 3 стадия – Ареола интенсивно окрашена, выступает в виде второго конуса над тканью молочной железы. 4 стадия – выступание ареолы и соска над грудной железой; ареола интенсивно окрашена, выступает в виде второго конуса над тканью молочной железы 5 – взрослые контуры грудной железы с выступанием только соска; контур между тканью молочной железы и ареолой сглажен.

Половое оволосение: 1 стадия – оволосение отсутствует. 2 стадия – рост редких пигментированных волос на половых губах. 3 стадия – волосы становятся темнее и гуще, располагаются на лонном сочленении. 4 стадия – Густые, взрослого типа волосы, не распространяющиеся на медиальную поверхность бедер.. 5 – Волосы взрослого типа, распространяющиеся в форме классического треугольника.

**Г2. Стадии полового развития у мальчиков по Tanner**

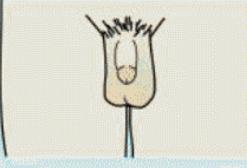
I		3	<2,5
II		4	2,5-3,2
III		10	3,6
IV		16	4,1-4,5
V		25	>4,5

Рисунок 2. Стадии полового развития у мальчиков. 1 стадия – оволосение отсутствует; яички, мошонка и половой член допубертатные. Объем яичек 2-3 мл. 2 стадия – рост редких пигментированных волос вокруг основания полового члена; мошонка увеличивается, становится слегка окрашенной. Объем яичек 4 мл. 3 стадия – волосы становятся темнее и гуще, располагаются на лонном сочленении; начинается рост полового члена в длину; мошонка начинает приобретать складчатость. Объем яичек 10 мл. 4 стадия – оволосение лобковой области полное, но отсутствует оволосение бедер и нижней части живота; половой член продолжает расти в длину; увеличивается диаметр головки; наружные гениталии приобретают пигментацию. Объем яичек – от 12 мл. 5 стадия – Взрослый "ромбовидный" тип оволосения; наружные гениталии достигают максимальных размеров. Объем яичек – от 15 мл.

**Г3. Корреляция размеров матки и яичников с половым развитием здоровых девочек**

Возраст	Половое развитие по Tanner	Шейка матки	Симптом зрачка	Данные ректального исследования	Размеры при УЗ – исследовании				
					матка				яичники
					Длина матки	Длина шейки	Ширина матки	Передне-задний размер	
2-7	VIPI Me <sub>нет</sub>	Субконическая	"-"	Матка маленькая	3,2		1,5	0,9	1,7-1,3-1,6
8-9	VI – IIPI Me <sub>нет</sub>	"	"-"	"	3,6		1,7	1,1	1,9-1,4-1,8
10-11	VIPI Me <sub>нет</sub>	"	"-"	"	4,9		2,0	1,5	2,0-1,6-2,0
	VIPI Me <sub>нет</sub>	"	"-"	"	4,0		2,3	1,7	1,7-1,3-1,6
12	VIPI – IIIPI Me <sub>нет</sub>	"	+-	Намечается угол	3,7	2,4	2,6	2,2	2,4-1,8-2,0
	VIPI – IIIPI – IVPI Menarche	Цилиндрическая	++	Угол выраженный	3,9	2,4	3,3	2,6	3,0-2,1-3,0
	VIPI – IIPI Me <sub>нет</sub>	Субконическая	--	Матка маленькая	4,0		2,0	1,5	2,1-1,6-1,0
13	VIPI – IIIPI – IIIPI Me <sub>нет</sub>	Коническая	+-	Намечается угол	3,9	2,0	3,2	2,1	2,2-1,6-1,0
	VIPI – IIIPI – IVPI Menarche	Цилиндрическая	++	Угол выраженный	4,0	2,5	3,7	2,5	3,5-2,0-2,3
14-16	VIPI – IIIPI – IVPI Me <sub>+</sub>	"	++	"	4,2	2,6	3,8	2,8	3,0-2,0-2,0
17-19	VIPI – IVPI Me <sub>+</sub>	"	++	"	4,8	2,6	4,1	3,3	3,2-2,0-3,0

Примечание: данные исследования Н.С. Мартыш и И.А. Киселевой [158]

**Г4. Размеры матки при физиологическом половом развитии девочек и девушек**

Возраст, лет	Размеры матки, мм					М-эхо у не менструирующих девочек	М-эхо у менструирующих девочек	
	общая длина тела с шейкой	длина матки	передне-задний размер	ширина матки	длина шейки матки		день цикла 1-14	день цикла 25-28 (35)
5	30-40		5	15-20	-		-	
6	30-40	-	5-6	15-25	-	-	-	
7	35-50	-	5-8	15-25	-	-	-	
8	35-50	-	6-10	15-25	-	J2	-	
9	40-50	-	6-10	15-25	-	J2	-:	
10	45-50	35-40	6-10	20-25	20-28	2-4	-	
11	50-55	35-40	10-15	25-35	20-25	Тоже	2-4	6-7
12	55-65	35-40	10-15	25-35	20-25	"	Тоже	Тоже
13	64-80	40-45	10-15	40-50	24-30	"	* >	ь
14	69-80	45-50	20-25	40-50	24-30	"	" "	ь
15	80-85	50-55	25-30	40-50	24-30	-	2-6	6-9
16	Тоже	Тоже	35-40	40-54	25-30	-	Тоже	Тоже
17	"	&	40-45	Тоже	Тоже		*	

Примечание: данные исследования Н.С. Мартыш и И.А. Киселевой [158]

Новые, изданные в 2020-2023 гг. и официально утверждённые Минздравом РФ, клинические рекомендации (руководства, протоколы лечения) – на нашем сайте.

Интернет-ссылка:

[http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie\\_rekomendacii\\_protokoly\\_lechenija/54](http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie_rekomendacii_protokoly_lechenija/54).



Если где-то кем-то данный документ был ранее распечатан, данное изображение QR-кода поможет вам быстро перейти по ссылке с бумажной копии – в нём находится эта ссылка.