

Клинические рекомендации – Преждевременное половое развитие – 2024-2025-2026 (24.07.2024) – Утверждены Минздравом РФ

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

Год утверждения (частота пересмотра): 2024

Возрастная категория: Дети

Пересмотр не позднее: 2026

ID: 648

По состоянию на 24.07.2024 на сайте МЗ РФ

Официально применяется с 01.01.2025 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

КТ – компьютерная томография

МКБ 10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ – магнитно-резонансная томография

ППР – преждевременное половое развитие

Синдром МОБ – синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева

ГГ – гипоталамическая гамартома

СВ – синдром Вильямса

УДД – уровень достоверности доказательств

УУР – уровень убедительности рекомендаций

УЗИ – ультразвуковое исследование

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, 5].

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) [2, 6]. 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 [7, 8, 9, 10]. Также преждевременная активация гонадолиберин-гонадотропов может возникнуть в ответ на избыток половых стероидов, возникающий при периферических формах ППР [11].

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 [12].

Активация гонад без стимулирующего воздействия 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 [13, 14].

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 [15, 16]. 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 [17, 18, 19].

Кроме синдрома МОБ, вариантом автономной гиперфункции половых желез у девочек является преходящее периферическое ППР вследствие функциональных кист яичников, причины появления которых остаются неясными [20, 21].

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 [22]. 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 [23]. 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 [24, 25].

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 [26]. Впервые ППР, обусловленное тяжелым первичным гипотиреозом, было описано в 1960 г. Ван Викам и Громбахом и теперь известно как синдром Ван Вика-Громбаха [27].

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) [2, 28].

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 статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

- E30.1 Преждевременное половое созревание
- E30.8 Другие нарушения полового созревания
- 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 β -гидроксилазы
- Дефицит 3 β -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	Гипоталамическая гамартома	Всегда изосексуальное
	Опухоли хиазмально-селлярной области	

(центральное) преждевременное половое развитие	(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 ППР	
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 изosexуальное
	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	Изosexуальное у девочек
	Андроген-продуцирующие опухоли яичников	Гетерosexуальное у девочек
	Лейдигомы	Изosexуальное у мальчиков
	Эстроген-продуцирующие опухоли надпочечников	Гетерosexуальное у мальчиков и изosexуальное у девочек
Гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие, обусловленное нарушениями стероидогенеза	Формы врожденной дисфункции коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы)	Гетерosexуальные у девочек и изosexуальные у мальчиков
Неполные (изолированные) формы преждевременного полового развития	Преждевременное изолированные телархе	Изosexуальное у девочек
	Преждевременное изолированные адренархе	Изosexуальное у мальчиков и гетерosexуальное 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 гамартм является приступы насильственного смеха (gelastic seizures). Часто отмечаются эмоциональная лабильность, агрессивность, снижение памяти, возможно снижение интеллекта [33].

Глиомы и астроцитомы как причина истинного ППР встречаются значительно реже. Большинство глиом, сопровождающихся клиникой ППР, локализуются 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 [34].

Синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева (OMIM 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) [18, 35]. 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

[36]. 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 [17, 18, 37]. У мальчиков при синдроме МОБ чаще наблюдается макроорхидизм без других признаков ППР и в отсутствие повышения тестостерона [17, 18, 19].

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 [13, 14].

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 зрения вверх, анизокория, а также выраженные симптомы внутричерепной гипертензии [38].

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, отстаёт. После назначения заместительной терапии левотироксином натрия симптомы ППР регрессируют [26, 27, 39, 40, 41].

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 [8, 9].

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 [7].

Преждевременное изолированное телархе характеризуется увеличением молочных желез до 3 стадии развития по Tanner, без ускорения костного возраста и прогрессии других вторичных половых признаков [29, 42]. 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

Критерии установления диагноза: манифестация вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет [5, 6, 11].

Диагностика ППР происходит поэтапно (см. Приложение Б. Алгоритмы действий врача). 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 [42, 44].
Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 4)
- Скорость прогрессии вторичных половых признаков:
 - для овариальных эстрогенпродуцирующих кист яичников характерно интермиттирующее течение полового развития [29, 45, 46, 47].
Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 3)
 - 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 [48, 49, 50].
Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 4)
 - Наличие неврологической симптоматики и симптомов несахарного диабета: преждевременное половое развитие может быть последствием органического поражения ЦНС [51, 52].
Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 4)
 - Наличие признаков частых компонентов синдрома МакКьюна-Олбрайта-Брайцева: фиброзная дисплазия и/или пятна цвета кофе-с-молоком с неровными "географическими" краями [17, 18, 53, 54, 55].
Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 4)
 - 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 Таннер 2 и более у девочек младше 9 лет и мальчиков младше 9 лет является критерием ППР (См. [приложение Г1](#). Стадии развития молочных желез и полового оволосения у девочек по Таннер и [приложение Г2](#). Стадии полового развития у мальчиков по Таннер) [4, 5, 51].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется девочкам младше 8 лет и мальчикам младше 9 лет с клиническими признаками ППР выполнять: антропометрические исследования с целью оценки коэффициента стандартного отклонения по росту – превышение роста более 2SD относительного целевого роста на данный возраст является критерием ППР [6, 28, 48].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется 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 [6, 28, 48].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется мальчикам проводить оценку объема гонад или длину яичка. Несоответствие размера яичек степени полового развития является критерием гонадотропин-независимого преждевременного полового развития [12].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется девочкам проводить оценку менструальной функции – наличие менструаций у девочек младше 8 лет является критерием ППР [5, 6, 18].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

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) в сыворотке крови, исследование фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке 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, 6, 56, 57, 58, 59, 60].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

- Наибольшей информативностью в диагностике гонадотропин-зависимого ППР обладает уровень ЛГ, но только при использовании высокочувствительных методик (ИСМАС чувствительностью 0,01 Ед/л или ECLIA 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, 61, 62, 63].

- 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, 64, 65, 66].

- 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 [67, 68].

- 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 [69, 70].

- 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 [71, 72].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

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, 70, 73, 74, 75, 76, 77].

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

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

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 [78, 79, 80, 81, 82, 83].

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, 61, 62, 63, 70, 73, 74, 75, 76, 77].

Отсутствие повышения ЛГ свидетельствует в пользу гонадотропин-независимого ППР.

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

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 [18, 20, 21, 45, 46, 47, 84].

Значительное превышение уровня андрогенов крови на фоне допубертатных значений гонадотропных гормонов является критерием гиперфункции яичек, опухолей яичек или надпочечников [12, 14].

- Рекомендуется у мальчиков с ППР обязательное определение исследование уровня 17-гидроксипрогестерона (17ОНР) в крови для исключения врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), альфа-фетопротеина, исследование уровня хорионического гонадотропина (свободная бета-субъединица) для исключения герминогенных опухолей, исследование уровня свободного (неконъюгированного) дегидроэпиандростерона (ДГЭА) крови и/или дегидроэпиандростерона сульфата в крови (ДГЭА-С) для исключения андроген-продуцирующих опухолей надпочечников [85, 86, 87, 88, 89, 90].

Уровень убедительности рекомендаций **С** (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется у девочек с преждевременным адренархе обязательное исследования уровня 17ОНР и ДГЭА/ДГЭА-С для исключения ВДКН; андростендиона в крови, ДГЭА/ДГЭА-С крови и общего тестостерона в крови для исключения андроген-продуцирующих опухолей яичников или надпочечников [85, 86, 87, 91].

Уровень убедительности рекомендаций **С** (уровень достоверности доказательств – 4)

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 мкмоль/л), тогда как при андроген-продуцирующих опухолях надпочечников ДГЭА-С превышает 500 мкг/дл (15 мкмоль/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 рентгенографии кистей для оценки костного возраста [5, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100].

Уровень убедительности рекомендаций **С** (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии:

- Определение костного возраста проводится на основании рентгенографии кистей (левой кисти для правшей) – опережение костного возраста более чем на 2 года от паспортного является критерием ППР [96, 97, 99, 100].

- При определении костного возраста рекомендуется использовать атлас Greulich-Pale или систему Tanner-Whitehouse или метод Бухмана [92, 93, 94, 97].

- 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, 101, 102].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 4)

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, 102].

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

- Рекомендуется проведение ультразвуковое исследование органов мошонки мальчикам с клиническими признаками ППР для оценки соответствия возрасту объема яичек, исключения объемных образований яичек мальчикам с клиническими признаками ППР [52, 103, 104, 105].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 4)

- 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, 45, 46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций **B** (уровень достоверности доказательств – 3)

- Рекомендуется проведение визуализирующих методов исследования надпочечников (УЗИ надпочечников и/или МРТ надпочечников, или по показаниям спиральная компьютерная томография почек и надпочечников) для исключения объемных образований и гиперплазии надпочечников детям с адренархе и/или повышенным уровнем ДГЭА/ДГЭА-С [87, 88, 89, 90, 91, 102].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 4)

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 б льшие размеры матки и объем яичников (по сравнению с препубертатным контролем и девочками с изолированным телархе) [106].

- высокоспецифичным, но малочувствительным признаком гонадотропин-зависимого преждевременного полового развития является наличие эхо-признаков эндометрия [107].

- 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 [76, 107, 108].

- Рекомендуется проведение МРТ головного мозга, УЗИ печени, КТ средостения мальчикам с ППР и повышенным ХГЧ с целью поиска герминативно-клеточных опухолей [38, 108, 109, 110, 111].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5. Иные диагностические исследования

- Детям с диагнозом синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева рекомендуется обследование для исключения других компонентов заболевания [112, 113, 114].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

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 (СТ4) сыворотки крови, исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови для исключения тиреотидной автономии.
- Исследование уровня соматотропного гормона (СТГ) в крови, исследование уровня пролактина крови, исследование уровня инсулиноподобного ростового фактора I в крови (ИФР1) для исключения акромегалии и гиперпролактинемии
- Тесты 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, 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.
- Компьютерная томография головного мозга (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 [115, 116, 117].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 4)

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, 115].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

- 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, 118].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

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 (H01AC: Соматропин и его агонисты, H01AX: 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" [118].

- 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 [119, 120, 121, 122].

Согласно клиническим рекомендациям, разработанным международной группой детских эндокринологов, стартовая доза пролонгированных форм аналогов ГнРГ соответствует 3,75 мг в/м с частотой 1 раз в 28 дней вне зависимости от веса ребенка [123].

- 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, 115].

- 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 [3].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

- Детям, получающим терапию пролонгированными аналогами ГнРГ по поводу ППР, рекомендуется регулярная оценка эффективности проводимой терапии [3, 115].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

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, 124].

Протокол ведения пациентов, получающих терапию пролонгированными аналогами ГнРГ:

- Оценка полового развития – 1 раз/6мес

- Антропометрические исследования – 1 раз/6мес

- Рентгенография кистей – 1 раз/год, при высоких темпах роста и прогрессии полового развития – 1 раз/6мес

- 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/6мес (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 Гн-РГ), критерием эффективности лечения является отсутствие выброса ЛГ на пробе более 4 Ед/л [66, 74, 125, 126, 127, 128, 128, 129, 130].

Считается доказанным отсутствие негативного влияния длительной терапии пролонгированными аналогами ГнРГ на набор веса и снижение минеральной плотности костной ткани у детей с ППР [124].

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**) внутримышечно с 3,75 мг/28 дней до 7,5 мг/28 дней [66, 126].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

Согласно клиническим рекомендациям, разработанным международной группой детских эндокринологов, с целью достижения адекватной супрессии возможно увеличение дозы пролонгированного аналога ГнРГ [123].

Лечение гонадотропин-независимого ППР

- Рекомендуется детям с гонадотропин-независимыми формами преждевременного полового развития вопрос о назначении лечения решать в каждом случае индивидуально в специализированных центрах. [12, 131]

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

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** перорально в дозах от 12,5 до 100 мг/день по данным разных источников [132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140].

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 [131].

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 х 1 раз в день. При неэффективности данной терапии – сочетание или замена на антиэстрогены – #тамоксифен** 10 мг х 1 раз в день или #фулвестрант** 4 мг/кг/месяц [114, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 141].

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 х 1 раз в день перорально в сочетании с антиандрогенами #бикалутамидом** в дозах от 12,5 до 100 мг/день по данным разных источников [138, 139, 140, 141, 142, 143].

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 [12, 144, 145].

Уровень убедительности рекомендаций **B** (уровень достоверности доказательств – 3)

3.2. Хирургическое лечение

- Удаление новообразований головного мозга или рентгенотерапия при новообразованиях 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 [121, 124, 125, 126, 146, 147].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

- Детям с ППР, обусловленным объемными образованиями надпочечников и гонад, рекомендовано хирургическое лечение (см. протокол ведения пациентов с опухолями надпочечников и гонад) [148, 149, 150, 151].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 4)

- 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. Исключение составляют случаи длительной персистенции кист и подозрение на новообразование [114].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

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 [114].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

Мальчики с ХГЧ-секретирующими герминативно-клеточными опухолями получают лечение у врачей-онкологов по соответствующим протоколам [152].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

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 антропометрическое исследование, регулярный подсчет скорости роста за предшествующие 6-12 мес., клиническую оценку полового развития на основании шкалы Таннер (см. физикальное обследование) [4, 48].

Уровень убедительности рекомендаций **B** (уровень достоверности доказательств – 3)

- 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, 115].

Уровень убедительности рекомендаций **C** (уровень достоверности доказательств – 5)

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 убедительности доказательств	Уровень достоверности рекомендаций
1.	Выполнено измерение роста и оценка SDS роста	C	5
2.	Проведен подсчет скорости роста за предшествующие 6-12 месяцев (при наличии данных роста)	C	5
3.	Выполнена клиническая оценка полового развития на основании шкалы Таннер	C	4
4.	Выполнена рентгенография кистей с оценкой	C	3

	костного возраста при диагностике ППР		
5.	Выполнено исследование уровня ЛГ крови при диагностике ППР	С	4
6.	У детей с преждевременным адренархе выполнено исследование уровня 17-гидроксипрогестерона (17ОНР) в крови, исследование уровня свободного (неконъюгированного) дегидроэпиандростерона в крови (ДГЭА) и/или дегидроэпиандростерона сульфата в крови (ДГЭА-С) при диагностике ППР	С	4
7.	Мальчикам с гонадотропин-зависимым ППР и девочкам с гонадотропин-зависимым ППР младше 6 лет выполнено МРТ головного мозга при диагностике ППР	С	4
8.	Выполнено УЗИ органов малого таза у девочек с ППР и ультразвуковое исследование органов мошонки у мальчиков с ППР при диагностике ППР	В	3
9.	Проведены визуализирующие методы исследования надпочечников (УЗИ/МРТ/компьютерная томография надпочечников) детям с адренархе и/или с повышенным уровнем ДГЭА и/или ДГЭА-С при диагностике ППР	С	4
10.	Девочкам младше 6 лет и мальчикам младше 9 лет назначен аналог Гн-РГ пролонгированного действия при доказанном центральном ППР	С	5
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	С	5
12.	Детям с центральным ППР, получающим лечение аналогом Гн-РГ пролонгированного действия, при выявлении неэффективности проводимого лечения, проведена коррекция терапии.	В	3

Список литературы

1. Дедов, И.И. Руководство по детской эндокринологии/И.И. Дедов, В.А. Петеркова. – Универсум Паблишинг. – Москва, 2006. – 600 р.
2. Дедов, И.И. Половое развитие детей: норма и патология. Половое развитие детей/И.И. Дедов, Т.В. Семичева, В.А. Петеркова. – Москва: Колор Ит Студио, 2002. – 232 р. – URL: (date accessed: 18.03.2024). – Text: electronic.
3. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children/J.-C. Carel, E. A. Eugster, A. Rogol [et al.]/Pediatrics. – 2009. – Vol. 123. – N 4. – P. e752-762.
4. Marshall, W. A. Variations in the pattern of pubertal changes in boys/W. A. Marshall, J. M. Tanner//Archives of Disease in Childhood. – 1970. – Vol. 45. – N 239. – P. 13-23.
5. Семичева, Т. В. Преждевременное половое развитие (клинические, гормональные,

молекулярно-генетические аспекты)/Т.В. Семичева. – 1998.

6. Chen, M. Central Precocious Puberty: Update on Diagnosis and Treatment/M. Chen, E.A. Eugster//Paediatric Drugs. – 2015. – Vol. 17. – Central Precocious Puberty. – N 4. – P. 273-281.

7. Central precocious puberty in girls with Williams syndrome/C.-J. Partsch, I. Japing, R. Siebert [et al.]//The Journal of Pediatrics. – 2002. – Vol. 141. – N 3. – P. 441-444.

8. Maternal uniparental disomy for chromosome 14/I. K. Temple, A. Cockwell, T. Hassold [et al.]//Journal of Medical Genetics. – 1991. – Vol. 28. – N 8. – P. 511-514.

9. Temple syndrome: improving the recognition of an underdiagnosed chromosome 14 imprinting disorder: an analysis of 51 published cases/Y. Ioannides, K. Lokulo-Sodipe, D. J. G. Mackay [et al.]//Journal of Medical Genetics. – 2014. – Vol. 51. – Temple syndrome. – N 8. – P. 495-501.

10. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement/E. L. Wakeling, F. Brioude, O. Lokulo-Sodipe [et al.]//Nature Reviews. Endocrinology. – 2017. – Vol. 13. – Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome. – N 2. – P. 105-124.

11. Berbero lu, M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management/M. Berbero lu//Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. – 2009. – Vol. 1. – Precocious puberty and normal variant puberty. – N 4. – P. 164-174.

12. Haddad, N. G. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes/N. G. Haddad, E. A. Eugster//Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2019. – Vol. 33. – Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia. – N 3. – P. 101273.

13. Localization of the human luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene (LHCGR) to chromosome 2p21/M. F. Rousseau-Merck, M. Misrahi, M. Atger [et al.]//Cytogenetics and Cell Genetics. – 1990. – Vol. 54. – N 1 – 2. – P. 77-79.

14. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty/A. Shenker, L. Laue, S. Kosugi [et al.]//Nature. – 1993. – Vol. 365. – N 6447. – P. 652-654.

15. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome/L. S. Weinstein, A. Shenker, P. V. Gejman [et al.]//The New England Journal of Medicine. – 1991. – Vol. 325. – N 24. – P. 1688-1695.

16. Biochemistry of transmembrane signaling mediated by trimeric G proteins/P. Svoboda, J. Teisinger, J. Novotn [et al.]//Physiological Research. – 2004. – Vol. 53 Suppl 1. – P. S141-152.

17. Dumitrescu, C. E. McCune-Albright syndrome/C. E. Dumitrescu, M. T. Collins//Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2008. – Vol. 3. – P. 12.

18. Collins, M. T. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia/M. T. Collins, F. R. Singer, E. Eugster//Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2012. – Vol. 7 Suppl 1. – N Suppl 1. – P. S4.

19. 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/R. Coutant, S. Lumbroso, R. Rey [et al.]//The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2001. – Vol. 86. – Macroorchidism due to autonomous hyperfunction of Sertoli cells and G(s)alpha gene mutation. – N 4. – P. 1778-1781.

20. Precocious pseudopuberty associated with multiple ovarian follicular cysts and low plasma oestradiol concentrations/G. Sinnecker, R. P. Willig, N. Stahnke, W. Braendle//European Journal of Pediatrics. – 1989. – Vol. 148. – N 7. – P. 600-602.

21. Ovarian cysts in prepubertal girls/C. Pienkowski, A. Cartault, L. Carfagna [et al.]//Endocrine Development. – 2012. – Vol. 22. – P. 101-111.

22. Dehner, L. P. Gonadal and extragonadal germ cell neoplasia of childhood/L. P. Dehner//Human Pathology. – 1983. – Vol. 14. – N 6. – P. 493-511.

23. Identification of specific sites of hormonal regulation in spermatogenesis in rats, monkeys, and man/R. I. McLachlan, L. O'Donnell, S. J. Meachem [et al.]//Recent Progress in Hormone Research. – 2002. – Vol. 57. – P. 149-179.
24. Human chorionic gonadotropin produced by ectopic pinealoma in a girl with precocious puberty. Case report/O. Kubo, N. Yamasaki, Y. Kamijo [et al.]//Journal of Neurosurgery. – 1977. – Vol. 47. – N 1. – P. 101-105.
25. Precocious puberty in a girl with an hCG-secreting suprasellar immature teratoma. Case report/C. Kitanaka, M. Matsutani, S. Sora [et al.]//Journal of Neurosurgery. – 1994. – Vol. 81. – N 4. – P. 601-604.
26. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism/J. N. Anasti, M. R. Flack, J. Froehlich [et al.]//The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1995. – Vol. 80. – N 1. – P. 276-279.
27. Wyk, J. J. V. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback/J. J. V. Wyk, M. M. Grumbach//The Journal of Pediatrics. – 1960. – Vol. 57. – Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism. – N 3. – P. 416-435.
28. Fuqua, J. S. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update/J. S. Fuqua//The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2013. – Vol. 98. – Treatment and outcomes of precocious puberty. – N 6. – P. 2198-2207.
29. Premature thelarche: age at presentation affects clinical course but not clinical characteristics or risk to progress to precocious puberty/L. de Vries, A. Guz-Mark, L. Lazar [et al.]//The Journal of Pediatrics. – 2010. – Vol. 156. – Premature thelarche. – N 3. – P. 466-471.
30. Novello, L. Premature Adrenarche/L. Novello, P. W. Speiser//Pediatric Annals. – 2018. – Vol. 47. – N 1. – P. e7-e11.
31. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries/G. Teilmann, C. B. Pedersen, T. K. Jensen [et al.]//Pediatrics. – 2005. – Vol. 116. – Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark. – N 6. – P. 1323-1328.
32. Jung, H. Pathogenesis of precocious puberty in hypothalamic hamartoma/H. Jung, S. R. Ojeda//Hormone Research. – 2002. – Vol. 57 Suppl 2. – P. 31-34.
33. Hypothalamic hamartomas: with special reference to gelastic epilepsy and surgery/J. M. Valdueza, L. Cristante, O. Dammann [et al.]//Neurosurgery. – 1994. – Vol. 34. – Hypothalamic hamartomas. – N 6. – P. 949-958; discussion 958.
34. Stephen, M. D. Gonadotropin-dependent precocious puberty: neoplastic causes and endocrine considerations/M. D. Stephen, P. E. Zage, S. G. Waguespack//International Journal of Pediatric Endocrinology. – 2011. – Vol. 2011. – Gonadotropin-dependent precocious puberty. – N 1. – P. 184502.
35. Patients with McCune-Albright syndrome have a broad spectrum of abnormalities in the gastrointestinal tract and pancreas/L. D. Wood, M. No, W. Hackeng [et al.]//Virchows Archiv: An International Journal of Pathology. – 2017. – Vol. 470. – N 4. – P. 391-400.
36. Imel, E. A. Fibrous dysplasia, phosphate wasting and fibroblast growth factor 23/E. A. Imel, M. J. Econs//Pediatric endocrinology reviews: PER. – 2007. – Vol. 4 Suppl 4. – P. 434-439.
37. Absence of pubertal gonadotropin secretion in girls with McCune-Albright syndrome/C. M. Foster, J. L. Ross, T. Shawker [et al.]//The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1984. – Vol. 58. – N 6. – P. 1161-1165.
38. Precocious puberty in children with tumours of the suprasellar and pineal areas: organic central precocious puberty/null Rivarola, A. Belgorosky, H. Mendilaharsu, G. Vidal//Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992). – 2001. – Vol. 90. – Precocious puberty in children with tumours of the suprasellar and pineal areas. – N 7. – P. 751-756.
39. Различные варианты течения пубертатного периода у девочек с врожденным

гипотиреозом/О.Б. Ряпосова, В.А. Петеркова, Т.В. Семичева [et al.]. – 1992. – Vol. 38. – N 4. – P. 17.

40. Безлепкина, О.Б. Синдром Van Wyk-Grumbach у детей (Обзор литературы с описанием случаев)/О.Б. Безлепкина, Т.В. Семичева, И.С. Яровая//Проблемы Эндокринологии. – 1994. – Vol. 40. – N 4. – P. 35-38.

41. Безлепкина, О.Б. Половое развитие детей с первичным гипотиреозом/О.Б. Безлепкина. – 1994. – URL: (date accessed: 20.03.2024). – Text: electronic.

42. Premature thelarche. Natural history and etiologic investigation/J. L. Mills, P. D. Stolley, J. Davies, T. Moshang//American Journal of Diseases of Children (1960). – 1981. – Vol. 135. – N 8. – P. 743-745.

43. In children with premature adrenarche, bone age advancement by 2 or more years is common and generally benign/D. J. DeSalvo, R. Mehra, P. Vaidyanathan, P. B. Kaplowitz//Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM. – 2013. – Vol. 26. – N 3 – 4. – P. 215-221.

44. Natural history of premature thelarche in Olmsted County, Minnesota, 1940 to 1984/J. T. Van Winter, K. L. Noller, D. Zimmerman, L. J. Melton//The Journal of Pediatrics. – 1990. – Vol. 116. – N 2. – P. 278-280.

45. Prepubertal ovarian cyst formation: 5 years' experience/D. M. Millar, J. M. Blake, D. A. Stringer [et al.]/Obstetrics and Gynecology. – 1993. – Vol. 81. – Prepubertal ovarian cyst formation. – N 3. – P. 434-438.

46. Sousa, G. de. Precocious pseudopuberty due to autonomous ovarian cysts: a report of ten cases and long-term follow-up/G. de Sousa, R. Wunsch, W. Andler//Hormones (Athens, Greece). – 2008. – Vol. 7. – Precocious pseudopuberty due to autonomous ovarian cysts. – N 2. – P. 170-174.

47. Papanikolaou, A. Autonomous Ovarian Cysts in Prepubertal Girls. How Aggressive Should We Be? A Review of the Literature/A. Papanikolaou, L. Michala//Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology. – 2015. – Vol. 28. – Autonomous Ovarian Cysts in Prepubertal Girls. How Aggressive Should We Be? – N 5. – P. 292-296.

48. Early growth acceleration in girls with idiopathic precocious puberty/A. Papadimitriou, D. Beri, A. Tsiaila [et al.]/The Journal of Pediatrics. – 2006. – Vol. 149. – N 1. – P. 43-46.

49. Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant/M. Fontoura, R. Brauner, C. Prevot, R. Rappaport//Archives of Disease in Childhood. – 1989. – Vol. 64. – Precocious puberty in girls. – N 8. – P. 1170-1176.

50. GH deficiency with central precocious puberty: a new rare disorder associated with a developmental defect of the hypothalamic-pituitary area/A. Ladjouze, S. Soskin, C. Garel [et al.]/European Journal of Endocrinology. – 2007. – Vol. 156. – GH deficiency with central precocious puberty. – N 4. – P. 463-469.

51. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study/M. Cisternino, T. Arrigo, A. M. Pasquino [et al.]/Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM. – 2000. – Vol. 13 Suppl 1. – Etiology and age incidence of precocious puberty in girls. – P. 695-701.

52. Neoplastic causes of abnormal puberty/S. Wendt, J. Shelso, K. Wright, W. Furman//Pediatric Blood & Cancer. – 2014. – Vol. 61. – N 4. – P. 664-671.

53. Burke, A.B. Fibrous dysplasia of bone: craniofacial and dental implications/A.B. Burke, M.T. Collins, A. M. Boyce//Oral Diseases. – 2017. – Vol. 23. – Fibrous dysplasia of bone. – N 6. – P. 697-708.

54. Robinson, C. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: Clinical and Translational Perspectives/C. Robinson, M.T. Collins, A.M. Boyce//Current Osteoporosis Reports. – 2016. – Vol. 14. – Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. – N 5. – P. 178-186.

55. Activating mutation of GS alpha in McCune-Albright syndrome causes skin pigmentation by tyrosinase gene activation on affected melanocytes/I. S. Kim, E.R. Kim, H. J. Nam [et al.]/Hormone Research. – 1999. – Vol. 52. – N 5. – P. 235-240.

56. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays/E. K. Neely, R. L. Hintz, D.M. Wilson [et al.]//The Journal of Pediatrics. – 1995. – Vol. 127. – N 1. – P. 40-46.
57. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty/E. K. Neely, D. M. Wilson, P. A. Lee [et al.]//The Journal of Pediatrics. – 1995. – Vol. 127. – N 1. – P. 47-52.
58. Houk, C.P. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls/C.P. Houk, A.R. Kunselman, P.A. Lee//Pediatrics. – 2009. – Vol. 123. – N 6. – P. e1059-1063.
59. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children/E. a. M.R. Resende, B. H. J. Lara, J. D. Reis [et al.]//The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2007. – Vol. 92. – N 4. – P. 1424-1429.
60. Bay, K. Estradiol levels in prepubertal boys and girls--analytical challenges/K. Bay, A.-M. Andersson, N. E. Skakkebaek//International Journal of Andrology. – 2004. – Vol. 27. – N 5. – P. 266-273.
61. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review/A. V. Cheuiche, L. G. da Silveira, L. C. P. de Paula [et al.]//European Journal of Pediatrics. – 2021. – Vol. 180. – Diagnosis and management of precocious sexual maturation. – N 10. – P. 3073-3087.
62. [Value of basal luteinizing hormone level combined with uterine volume measurement in the early diagnosis of central precocious puberty in girls with different Tanner stages]/W. Wang, N.-N. Cao, Y. Xiao [et al.]//Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. – 2023. – Vol. 25. – N 2. – P. 159-165.
63. Basal serum luteinising hormone cut-off, and its utility and cost-effectiveness for aiding the diagnosis of the onset of puberty in girls with early stages of breast development/S. Wankanit, P. Mahachoklertwattana, O. Pattanaprteep, P. Poomthavorn//Clinical Endocrinology. – 2020. – Vol. 92. – N 1. – P. 46-54.
64. Harrington, J. Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty/J. Harrington, M. R. Palmert, J. Hamilton//Archives of Disease in Childhood. – 2014. – Vol. 99. – Use of local data to enhance uptake of published recommendations. – N 1. – P. 15-20.
65. Lee, D.-M. Morning basal luteinizing hormone, a good screening tool for diagnosing central precocious puberty/D.-M. Lee, I.-H. Chung//Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism. – 2019. – Vol. 24. – N 1. – P. 27-33.
66. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium/K. Bangalore Krishna, J. S. Fuqua, A. D. Rogol [et al.]//Hormone Research in Paediatrics. – 2019. – Vol. 91. – Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. – N 6. – P. 357-372.
67. Kuiri-H nninen, T. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty/T. Kuiri-H nninen, U. Sankilampi, L. Dunkel//Hormone Research in Paediatrics. – 2014. – Vol. 82. – Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy. – N 2. – P. 73-80.
68. 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/C. Bizzarri, G. L. Spadoni, G. Bottaro [et al.]//The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2014. – Vol. 99. – N 2. – P. 433-439.
69. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone/O.H. Pescovitz, K.D. Hench, K.M. Barnes [et al.]//The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1988. – Vol. 67. – Premature thelarche and central precocious puberty. – N 3. – P. 474-479.

70. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys/K.E. Oerter, M.M. Uriarte, S.R. Rose [et al.]/The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1990. – Vol. 71. – N 5. – P. 1251-1258.
71. Ps, M. Precocious puberty--perspectives on diagnosis and management/M. Ps, V. M. – Text: electronic//Indian journal of pediatrics. – 2014. – Vol. 81. – N 1. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24014184/> (date accessed: 07.06.2024).
72. Soriano Guill n, L. Pubertad precoz perif rica: fundamentos cl nicos y diagn stico-terap uticos/L. Soriano Guill n, J. Argente//Anales de Pediatr a. – 2012. – Vol. 76. – Pubertad precoz perif rica. – N 4. – P. 229.e1-229.e10.
73. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty/V. N. Brito, M. C. Batista, M. F. Borges [et al.]/The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1999. – Vol. 84. – N 10. – P. 3539-3544.
74. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls/V. N. Brito, A. C. Latronico, I. J. P. Arnhold, B. B. Mendonca//The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2004. – Vol. 89. – N 9. – P. 4338-4342.
75. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls/Y. Pasternak, M. Friger, N. Loewenthal [et al.]/European Journal of Endocrinology. – 2012. – Vol. 166. – N 2. – P. 295-299.
76. Leuprolide stimulation testing for the evaluation of early female sexual maturation/A. Sathasivam, L. Garibaldi, S. Shapiro [et al.]/Clinical Endocrinology. – 2010. – Vol. 73. – N 3. – P. 375-381.
77. Basal luteinizing hormone and follicular stimulating hormone: is it sufficient for the diagnosis of precocious puberty in girls?/D. S. Lee, N. Y. Ryoo, S. H. Lee [et al.]/Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism. – 2013. – Vol. 18. – Basal luteinizing hormone and follicular stimulating hormone. – N 4. – P. 196-201.
78. High diagnostic accuracy of subcutaneous Triptorelin test compared with GnRH test for diagnosing central precocious puberty in girls/A. V. Freire, M. E. Escobar, M. G. Gryngarten [et al.]/Clinical Endocrinology. – 2013. – Vol. 78. – N 3. – P. 398-404.
79. A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty/K. L. Eckert, D. M. Wilson, L. K. Bachrach [et al.]/Pediatrics. – 1996. – Vol. 97. – N 4. – P. 517-519.
80. Evaluation of the buserelin stimulation test in diagnosing gonadotropin deficiency in males with delayed puberty/D. A. Wilson, P. L. Hofman, H. L. Miles [et al.]/The Journal of Pediatrics. – 2006. – Vol. 148. – N 1. – P. 89-94.
81. Evaluation of GnRH analogue testing in diagnosis and management of children with pubertal disorders/H. K. Prasad, V. V. Khadilkar, R. Jahagirdar [et al.]/Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. – 2012. – Vol. 16. – N 3. – P. 400-405.
82. Болмасова, А.В. Оптимизация ростового прогноза у детей с гонадотропинзависимыми формами преждевременного полового развития опухолевого и неопухолевого генеза/А.В. Болмасова. – 2012.
83. Болмасова, А.В. Особенности течения, диагностики и терапии детей с преждевременным половым развитием при гипоталамической гамартоме и идиопатической форме/А.В. Болмасова, М.А. Карева, Е.М. Орлова//Проблемы Эндокринологии. – 2012. – Vol. 58. – N 1. – P. 17-22.
84. [The levels of selected hormones in serum and ovarian cyst fluid in girls and young women]/A. Chudecka-G az, I. Rzepka-G rska, B. Kosmowska, C. G az//Ginekologia Polska. – 1999. – Vol. 70. – N 5. – P. 236-241.
85. Padilla, S. L. Androgen-producing tumors in children and adolescents/S. L. Padilla//Adolescent and Pediatric Gynecology. – 1989. – Vol. 2. – N 3. – P. 135-142.

86. Pediatric germ cell and human chorionic gonadotropin-producing tumors. Clinical and laboratory features/A. T. Englund, M. E. Geffner, R. A. Nagel [et al.]//American Journal of Diseases of Children (1960). – 1991. – Vol. 145. – N 11. – P. 1294-1297.
87. The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP21A2 gene/S. Livadas, M. Dracopoulou, A. Dastamani [et al.]//Clinical Endocrinology. – 2015. – Vol. 82. – N 4. – P. 543-549.
88. Razavi, Z. Precocious Puberty Associated with an Adrenal Tumor: A case report/Z. Razavi, A. RastgooHaghi//Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. – 2016. – Vol. 6. – Precocious Puberty Associated with an Adrenal Tumor. – N 2. – P. 136-141.
89. Goyal, A. Precocious pseudopuberty due to virilising adrenocortical carcinoma progressing to central precocious puberty after surgery/A. Goyal, R. Malhotra, R. Khadgawat//BMJ case reports. – 2019. – Vol. 12. – N 3. – P. e229476.
90. Pseudo-precocious Puberty Associated with an Adrenocortical Tumor in a Young Child/S.E. Kafi, E. Alagha, M.A. Shazly, A. Al-Agha//Cureus. – 2019. – Vol. 11. – N 12. – P. e6440.
91. Isosexual precocious pseudopuberty secondary to a feminizing adrenal tumor/F. Comite, R. J. Schiebinger, B. D. Albertson [et al.]//The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1984. – Vol. 58. – N 3. – P. 435-440.
92. Vejvoda, M. Discordant bone maturation of the hand in children with precocious puberty and congenital adrenal hyperplasia/M. Vejvoda, D. B. Grant//Acta Paediatrica Scandinavica. – 1981. – Vol. 70. – N 6. – P. 903-905.
93. Жуковский М.А. способ определения биологического возраста человека/Жуковский М.А., Бухман А.И. – Text: electronic. – 1995. – URL: <https://www.freepatent.ru/patents/2228137> (date accessed: 18.03.2024).
94. Greulich, W. W. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist/W. W. Greulich, S. I. Pyle Google-Books-ID: olezJFYxM6oC. – Stanford University Press, 1959. – 288 p.
95. Bone age assessment: a large scale comparison of the Greulich and Pyle, and Tanner and Whitehouse (TW2) methods/R. K. Bull, P. D. Edwards, P. M. Kemp [et al.]//Archives of Disease in Childhood. – 1999. – Vol. 81. – Bone age assessment. – N 2. – P. 172-173.
96. The radiological approach to precocious puberty/J.L. Fahmy, C.K. Kaminsky, F.Kaufman [et al.]//The British Journal of Radiology. – 2000. – Vol. 73. – N 869. – P. 560-567.
97. Validation of automatic bone age rating in children with precocious and early puberty/D. D. Martin, K. Meister, R. Schweizer [et al.]//Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM. – 2011. – Vol. 24. – N 11 – 12. – P. 1009-1014.
98. Bone age assessment practices in infants and older children among Society for Pediatric Radiology members/M. A. Breen, A. Tsai, A. Stamm, P. K. Kleinman//Pediatric Radiology. – 2016. – Vol. 46. – N 9. – P. 1269-1274.
99. Xu, Y.-Q. Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty/Y.-Q. Xu, G.-M. Li, Y. Li//Jornal De Pediatria. – 2018. – Vol. 94. – N 1. – P. 69-75.
100. The use of bone age in clinical practice – part 2/D. D. Martin, J. M. Wit, Z. Hochberg [et al.]//Hormone Research in Paediatrics. – 2011. – Vol. 76. – N 1. – P. 10-16.
101. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty/S. S. Mogensen, L. Aksglaede, A. Mouritsen [et al.]//PloS One. – 2012. – Vol. 7. – N 1. – P. e29829.
102. Etiological trends in male central precocious puberty/J. Lee, J. Kim, A. Yang [et al.]//Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism. – 2018. – Vol. 23. – N 2. – P. 75-80.
103. Kim, I. Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature/I. Kim, R. H. Young, R. E. Scully//The American Journal of Surgical

Pathology. – 1985. – Vol. 9. – N 3. – P. 177-192.

104. Sex cord-stromal tumors of the testis in children. A clinicopathologic report from the Italian TREP project/G. Cecchetto, R. Alaggio, G. Bisogno [et al.]/Journal of Pediatric Surgery. – 2010. – Vol. 45. – N 9. – P. 1868-1873.

105. Precocious Puberty Associated with Testicular Hormone-secreting Leydig Cell Tumor/E. Alagha, S.E. Kafi, M.A. Shazly, A. Al-Agha//Cureus. – 2019. – Vol. 11. – N 12. – P. e6441.

106. Haber, H.P. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty/H. P. Haber, H. A. Wollmann, M. B. Ranke//European Journal of Pediatrics. – 1995. – Vol. 154. – Pelvic ultrasonography. – N 3. – P. 182-186.

107. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche/L. de Vries, G. Horev, M. Schwartz, M. Phillip//European Journal of Endocrinology. – 2006. – Vol. 154. – N 6. – P. 891-898.

108. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls/M. Badouraki, A. Christoforidis, I. Economou [et al.]/Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2008. – Vol. 32. – N 6. – P. 819-827.

109. Parida, L. Nonurological malignancies in children/L. Parida//Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons. – 2014. – Vol. 19. – N 1. – P. 31-37.

110. Gonadal germ cell tumors in children: A retrospective review of a 10-year single-center experience/X. Lin, D. Wu, N. Zheng [et al.]/Medicine. – 2017. – Vol. 96. – Gonadal germ cell tumors in children. – N 26. – P. e7386.

111. Клинические рекомендации 'Экстракраниальные герминогенно-клеточные опухоли' (одобрены Минздравом России)/КонсультантПлюс. – URL: (date accessed: 18.03.2024). – Text: electronic.

112. Prevalence and risk factors of radiation-induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors: a systematic review/R. L. Mulder, L. C. M. Kremer, H. M. van Santen [et al.]/Cancer Treatment Reviews. – 2009. – Vol. 35. – Prevalence and risk factors of radiation-induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors. – N 7. – P. 616-632.

113. Hypothalamic-Pituitary Disorders in Childhood Cancer Survivors: Prevalence, Risk Factors and Long-Term Health Outcomes/L. van Iersel, Z. Li, D. K. Srivastava [et al.]/The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2019. – Vol. 104. – Hypothalamic-Pituitary Disorders in Childhood Cancer Survivors. – N 12. – P. 6101-6115.

114. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium/M. K. Javaid, A. Boyce, N. Appelman-Dijkstra [et al.]/Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2019. – Vol. 14. – Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome. – N 1. – P. 139.

115. Costin, G. Hypopituitarism and Precocious Puberty (pp)/G. Costin, F. Kaufman//Pediatric Research. – 1984. – Vol. 18. – N 4. – P. 166-166.

116. Darzy, K. H. Hypopituitarism following radiotherapy/K. H. Darzy, S. M. Shalet//Pituitary. – 2009. – Vol. 12. – N 1. – P. 40-50.

117. Darzy, K. H. Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test/K. H. Darzy//Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism. – 2009. – Vol. 5. – Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy. – N 2. – P. 88-99.

118. Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 N 403 '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' (с изменениями и дополнениями)/ГАРАНТ. – URL: <https://base.garant.ru/70168888/> (date accessed: 18.03.2024). – Text: electronic.

119. Parker, K. L. Depot leuprolide acetate dosage for sexual precocity/K. L. Parker, R. G.

Baens-Bailon, P. A. Lee//The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1991. – Vol. 73. – N 1. – P. 50-52.

120. Efficacy of the subcutaneous reformulated triptorelin depot in children with central precocious puberty/C. J. Partsch, E. von B ren, M. Brand [et al.]//Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992). – 1998. – Vol. 87. – N 12. – P. 1240-1244.

121. Optimal therapy of pubertal disorders in precocious/early puberty/L. Tat, M. O. Savage, F. Antoniazzi [et al.]//Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM. – 2001. – Vol. 14 Suppl 2. – P. 985-995.

122. Comparison of Triptorelin Versus Leuprolide in Treatment of Girls with Central Precocious Puberty/G. Yilmaz, C. Kara, E. Bitkin, H. Ayd n. – Text: electronic. – 2016. – URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Comparison-of-Triptorelin-Versus-Leuprolide-in-of-Yilmaz-Kara/5230737765087037927dc4719ef1f2a0852c3472> (date accessed: 18.03.2024).

123. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium|Hormone Research in Paediatrics|Karger Publishers. – URL: <https://karger.com/hrp/article/91/6/357/162902/Use-of-Gonadotropin-Releasing-Hormone-Analogs-in> (date accessed: 11.06.2024). – Text: electronic.

124. Use of a potent, long acting agonist of gonadotropin-releasing hormone in the treatment of precocious puberty/P. A. Boepple, M. J. Mansfield, M. E. Wierman [et al.]//Endocrine Reviews. – 1986. – Vol. 7. – N 1. – P. 24-33.

125. Assessment of depot leuprolide acetate dose-adequacy for central precocious puberty/J. S. Cook, K. L. Doty, P. M. Conn, J. R. Hansen//The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1992. – Vol. 74. – N 5. – P. 1206-1209.

126. Treatment of central precocious puberty with depot leuprorelin. French Leuprorelin Trial Group/J. C. Carel, N. Lahlou, L. Guazzarotti [et al.]//European Journal of Endocrinology. – 1995. – Vol. 132. – N 6. – P. 699-704.

127. Lawson, M. L. 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/M. L. Lawson, N. Cohen//The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1999. – Vol. 84. – N 12. – P. 4536-4540.

128. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty/A. Badaru, D. M. Wilson, L. K. Bachrach [et al.]//The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2006. – Vol. 91. – N 5. – P. 1862-1867.

129. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty/J.-C. Carel, J. Blumberg, C. Seymour [et al.]//European Journal of Endocrinology. – 2006. – Vol. 154. – N 1. – P. 119-124.

130. Latronico, A. C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty/A. C. Latronico, V. N. Brito, J.-C. Carel//The Lancet. Diabetes & Endocrinology. – 2016. – Vol. 4. – N 3. – P. 265-274.

131. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 05.05.2012 N 502Н – Редакция от 02.12.2013 – Контур.Норматив. – URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=227864> (date accessed: 18.03.2024). – Text: electronic.

132. The aromatase inhibitor anastrozole is ineffective in the treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome/J. Mieszczyk, E. S. Lowe, P. Plourde, E. A. Eugster//The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2008. – Vol. 93. – N 7. – P. 2751-2754.

133. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome/A. Estrada, A. M. Boyce, B. A. Brillante [et al.]//European Journal of Endocrinology. – 2016. – Vol. 175. – N 5. – P. 477-483.

134. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: a pilot study/P. Feuillan, K. Calis, S. Hill [et al.]//The Journal of Clinical Endocrinology and

Metabolism. – 2007. – Vol. 92. – Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. – N 6. – P. 2100-2106.

135. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial/E. A. Eugster, S. D. Rubin, E. O. Reiter [et al.]//The Journal of Pediatrics. – 2003. – Vol. 143. – Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome. – N 1. – P. 60-66.

136. Tamoxifen Improves Final Height Prediction in Girls with McCune-Albright Syndrome: A Long Follow-Up/C. de G Buff Passone, H. Kuperman, H. Cabral de Menezes-Filho [et al.]//Hormone Research in Paediatrics. – 2015. – Vol. 84. – Tamoxifen Improves Final Height Prediction in Girls with McCune-Albright Syndrome. – N 3. – P. 184-189.

137. Fulvestrant treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome/E. K. Sims, S. Garnett, F. Guzman [et al.]//International Journal of Pediatric Endocrinology. – 2012. – Vol. 2012. – N 1. – P. 26.

138. Treatment of familial male-limited precocious puberty with bicalutamide and anastrozole/N. C. Kreher, O. H. Pescovitz, P. Delamater [et al.]//The Journal of Pediatrics. – 2006. – Vol. 149. – N 3. – P. 416-420.

139. Bicalutamide plus anastrozole for the treatment of gonadotropin-independent precocious puberty in boys with testotoxicosis: a phase II, open-label pilot study (BATT)/E. O. Reiter, N. Mauras, K. McCormick [et al.]//Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM. – 2010. – Vol. 23. – Bicalutamide plus anastrozole for the treatment of gonadotropin-independent precocious puberty in boys with testotoxicosis. – N 10. – P. 999-1009.

140. Combined treatment with bicalutamide and anastrozole in a young boy with peripheral precocious puberty due to McCune-Albright Syndrome/D. Tessaris, P. Matarazzo, A. Mussa [et al.]//Endocrine Journal. – 2012. – Vol. 59. – N 2. – P. 111-117.

141. N, H. An update on the treatment of precocious puberty in McCune-Albright syndrome and testotoxicosis/H. N, E. E. – Text: electronic//Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM. – 2007. – Vol. 20. – N 6. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17663289/> (date accessed: 13.06.2024).

142. Bicalutamide and Third-Generation Aromatase Inhibitors in Testotoxicosis/Anne M. Lenz, Dorothy Shulman, Erica A. Eugster [et al.]. – 2014. – Vol. 126. – N 3. – P. 728-733.

143. N, M. Treatment of familial male-limited precocious puberty (testotoxicosis) with anastrozole and bicalutamide in a boy with a novel mutation in the luteinizing hormone receptor/M. N, L. A. – Text: electronic//Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM. – 2009. – Vol. 22. – N 12. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20333877/> (date accessed: 13.06.2024).

144. G ven, A. Gonadotropin releasing hormone analog treatment in children with congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty/A. G ven, A. Nurcan Cebeci, S. Hancili//Hormones (Athens, Greece). – 2015. – Vol. 14. – N 2. – P. 265-271.

145. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog/O. H. Pescovitz, F. Comite, F. Cassorla [et al.]//The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1984. – Vol. 58. – True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia. – N 5. – P. 857-861.

146. Antoniazzi, F. Central precocious puberty: current treatment options/F. Antoniazzi, G. Zamboni//Paediatric Drugs. – 2004. – Vol. 6. – Central precocious puberty. – N 4. – P. 211-231.

147. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management/V. N. Brito, A. M. Spinola-Castro, C. Kochi [et al.]//Archives of Endocrinology and Metabolism. – 2016. – Vol. 60. – Central precocious puberty. – N 2. – P. 163-172.

148. Breen, J. L. Ovarian tumors in children and adolescents/J. L. Breen, W. S. Maxson//Clinical Obstetrics and Gynecology. – 1977. – Vol. 20. – N 3. – P. 607-623.

149. Childhood adrenocortical tumors: case series and reevaluation of prognosis--a 24-year experience/S. K. Mayer, L. L. Olgny, C. Deal [et al.]//Journal of Pediatric Surgery. – 1997. – Vol.

32. – Childhood adrenocortical tumors. – N 6. – P. 911-915.

150. Leydig cell tumor of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors/J.C. Cheville, T.J. Sebo, D. J. Lager [et al.]/The American Journal of Surgical Pathology. – 1998. – Vol. 22. – Leydig cell tumor of the testis. – N 11. – P. 1361-1367.

151. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry/E. Michalkiewicz, R. Sandrini, B. Figueiredo [et al.]/Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2004. – Vol. 22. – Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors. – N 5. – P. 838-845.

152. Consensus on the management of intracranial germ-cell tumours/M. J. Murray, U. Bartels, R. Nishikawa [et al.]/The Lancet. Oncology. – 2015. – Vol. 16. – N 9. – P. e470-e477.

153. Marshall, W.A. Variations in pattern of pubertal changes in girls./W.A. Marshall, J.M. Tanner//Archives of Disease in Childhood. – 1969. – Vol. 44. – N 235. – P. 291-303.

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, заместитель 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

Колодкина Анна Александровна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением наследственных заболеваний и эндокринопатий раннего возраста Института детской эндокринологии ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России.

Калинченко Наталья Юрьевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник детского отделения тиреологии, 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.

Чугунов Игорь Сергеевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии 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.

Хабибуллина Дина Альбертовна – врач-детский эндокринолог, аспирант Института

детской эндокринологии ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России.

Эксперты:

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

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

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

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.

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

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.

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, профессор кафедры

пропеедвтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО "Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского" Минздрава России

Конфликт интересов у всех 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 мета-анализа
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 мета-анализа
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 медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за

	исключением РКИ, с применением мета-анализа
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

Таблица 5. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (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.

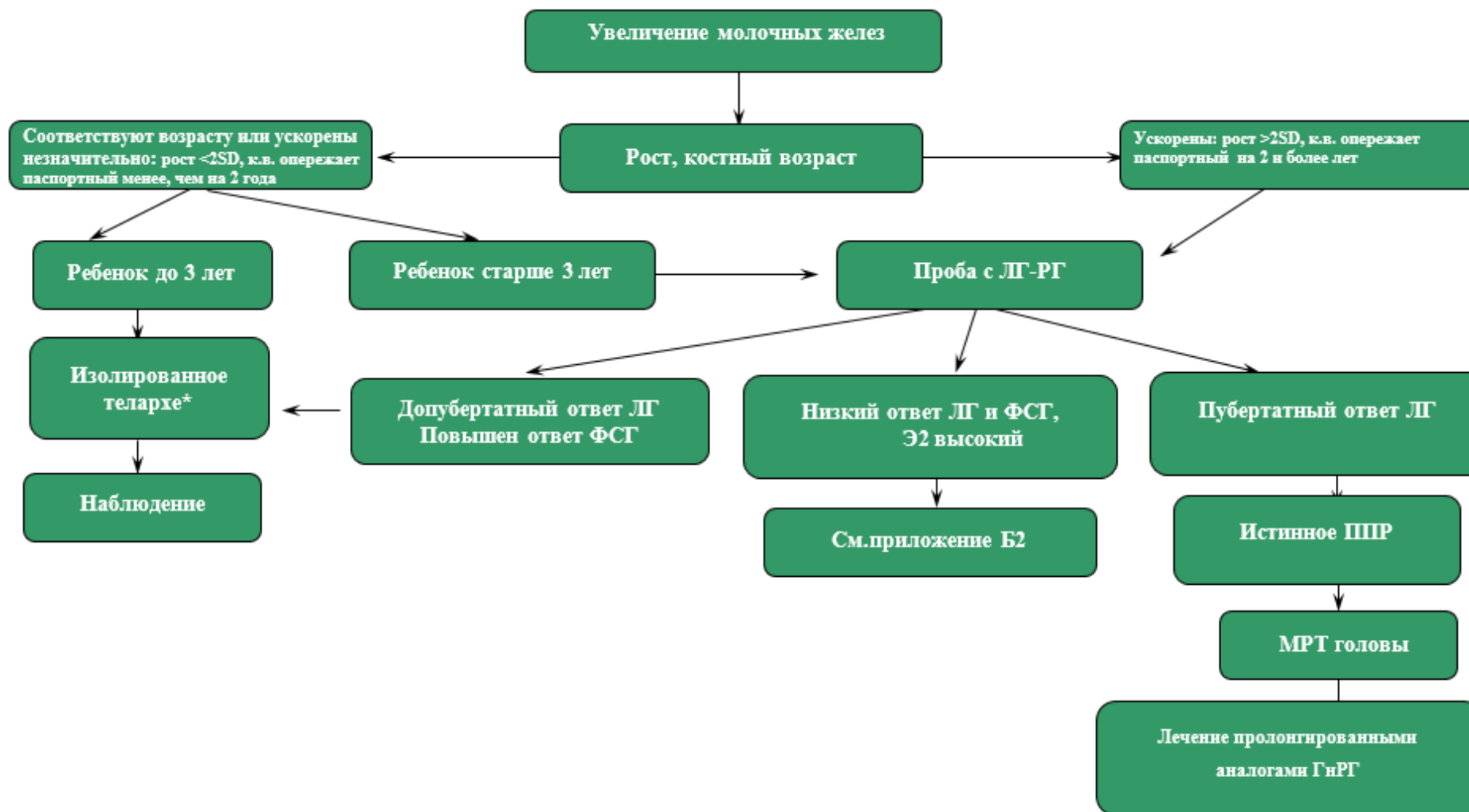
Приложение А3

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

Приказ Минздрава России от 18.10.2022 N 678н Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при преждевременном половом развитии (диагностика и лечение) и о внесении изменений в некоторые приказы Министерства здравоохранения Российской Федерации о стандартах медицинской помощи.

Алгоритмы действий врача

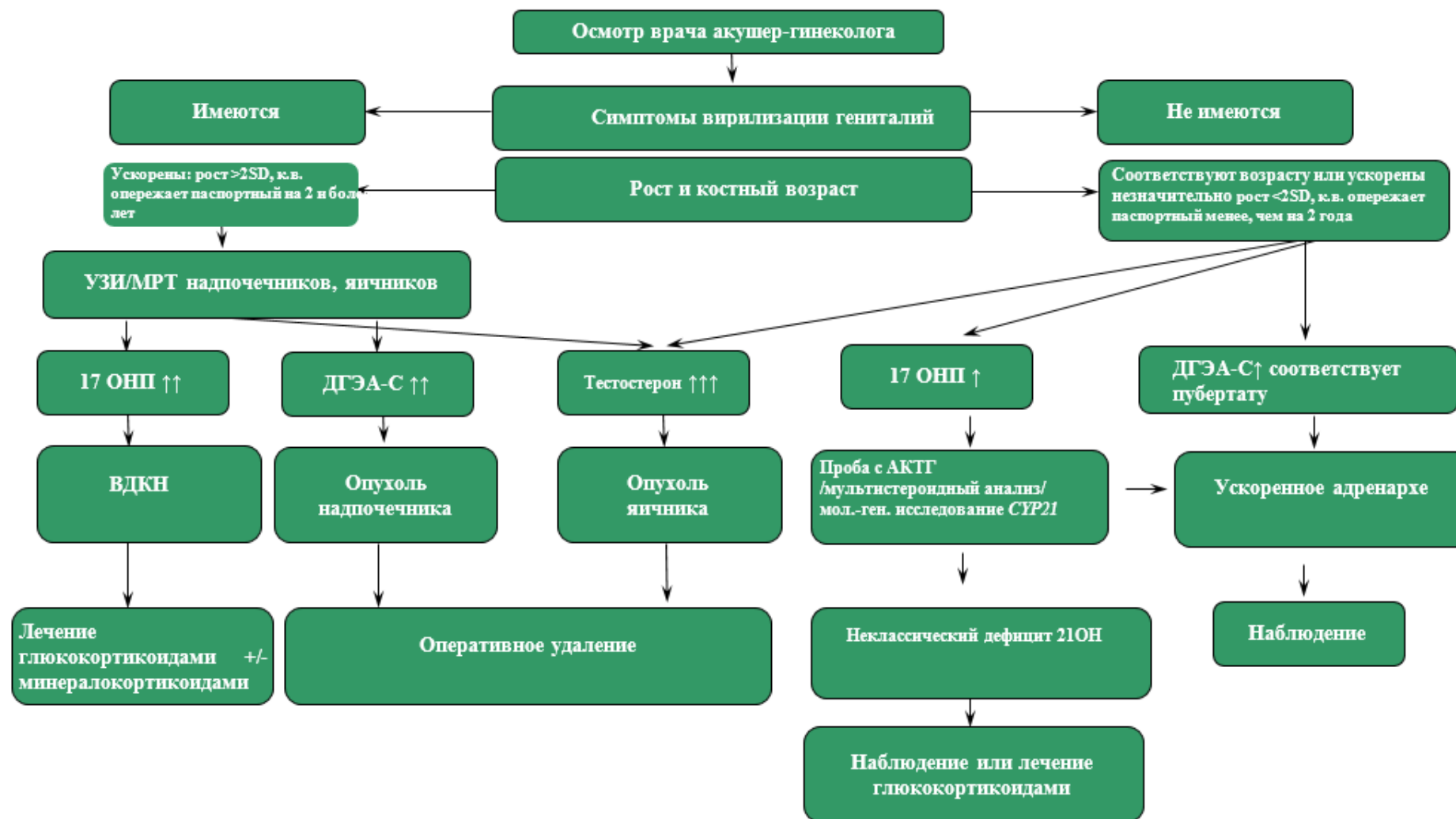
Б1. Алгоритм диагностики ППР у девочек с преждевременным увеличением молочных желез



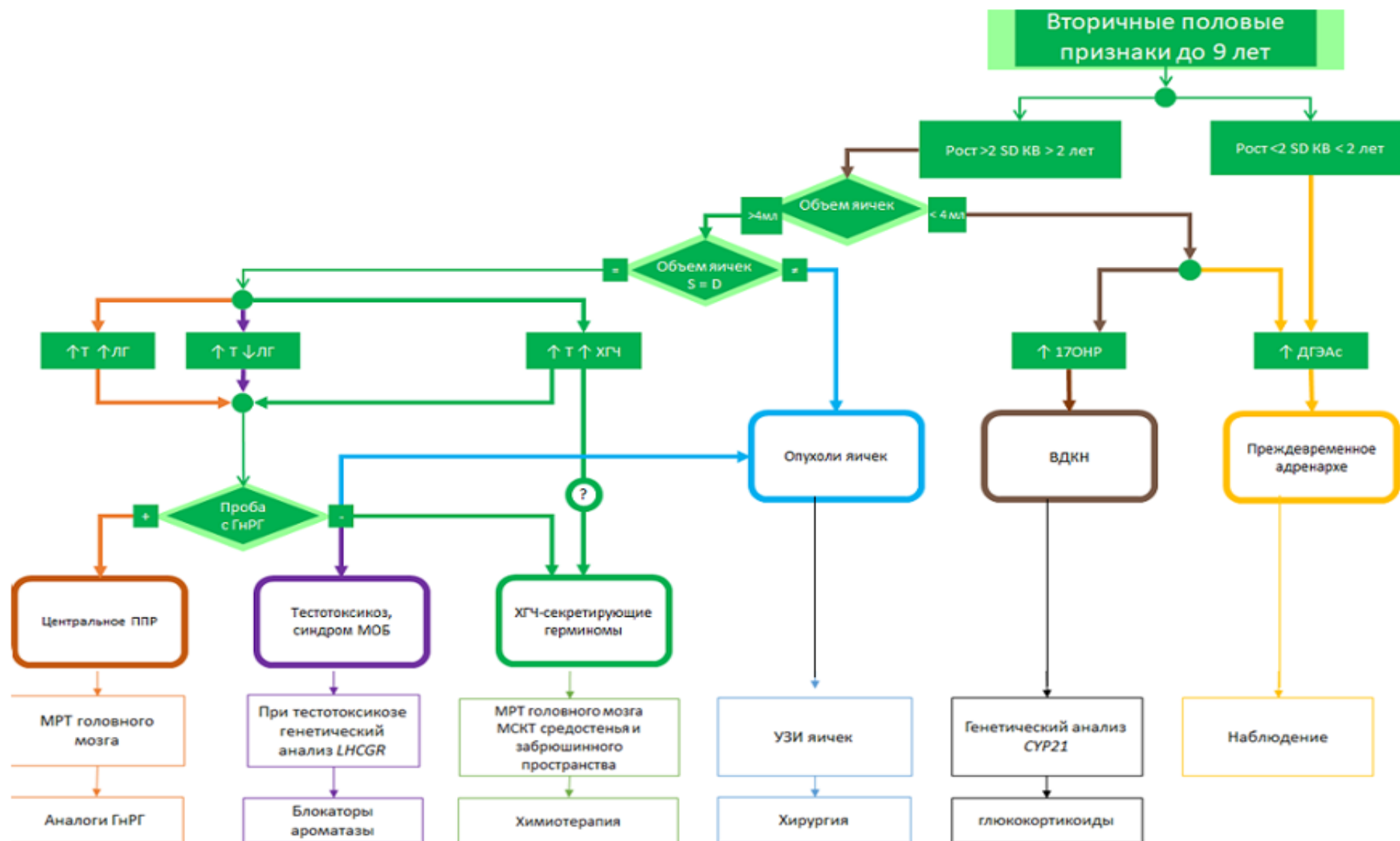
Б2. Алгоритм диагностики ППР у девочек с преждевременным увеличением молочных желез и менструалоподобными выделениями



Б3. Алгоритм диагностики ППР у девочек с преждевременным изолированным адренархе



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 опухолью 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, тестостоксикоз), 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.

Приложение Г1-ГN

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

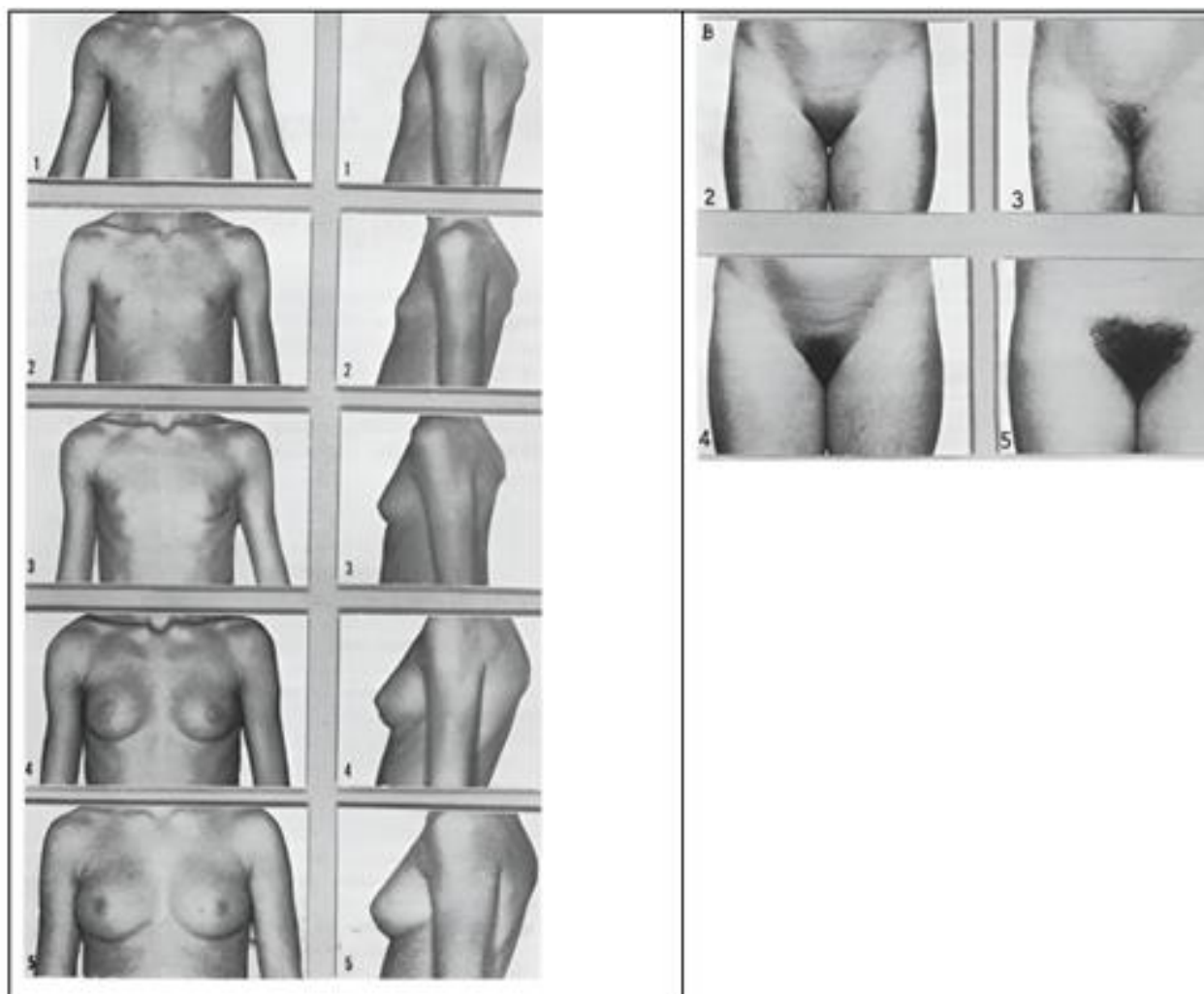
Название на русском языке: Шкала Таннер для оценки стадий полового развития у девочек

Источник Var Marshall W. A., Tanner J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls.//Archives of Disease in Childhood. 1969. N 235 (44). С. 291-303.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка стадии полового развития у девочек

Содержание Стадии развития молочных желез и полового оволосения у девочек по Tanner [153]



Пояснения:

I стадия – молочные железы препубертатные, железистая ткань отсутствует, диаметр ареолы < 2 см, ареолы бледно окрашены.

II стадия – молочные железы и ареолы выступают в виде конуса без выделения их контуров, появляется пигментация ареолы.

III стадия – ареола интенсивно окрашена, выступает в виде второго конуса над тканью молочной железы.

IV стадия – выступание ареолы и соска над грудной железой; ареола интенсивно окрашена, выступает в виде второго конуса над тканью молочной железы.

V стадия – взрослые контуры грудной железы с выступанием только соска; контур между тканью молочной железы и ареолой сглажен.

Половое оволосение:

I стадия – оволосение отсутствует.

II стадия – рост редких пигментированных волос на половых губах.

III стадия – волосы становятся темнее и гуще, располагаются на лонном сочленении.

IV стадия – густые, взрослого типа волосы, не распространяющиеся на медиальную поверхность бедер.

V стадия – волосы взрослого типа, распространяющиеся в форме классического треугольника.

Г2. Стадии полового развития у мальчиков по Tanner

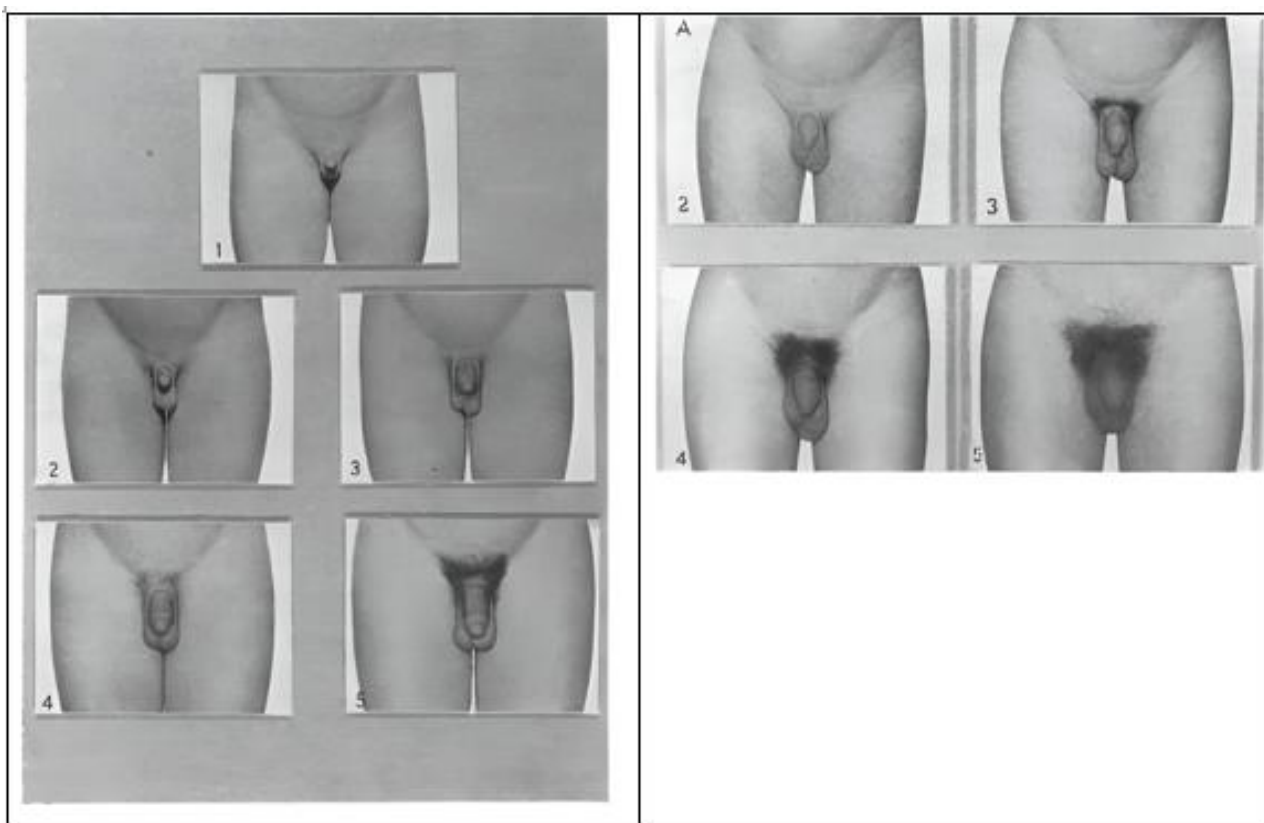
Название на русском языке: Шкала Таннер для оценки стадий полового развития у мальчиков

Источник Marshall W. A., Tanner J. M. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys//Archives of Disease in Childhood. 1970. N 239 (45). С. 13-23.

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка стадии полового развития у мальчиков

Содержание. Стадии полового развития у мальчиков [4].



Пояснения: I стадия – оволосение отсутствует, яички, мошонка и половой член допубертатные, объем яичек 2-3 мл.

II стадия – рост редких пигментированных волос вокруг основания полового члена, мошонка увеличивается, становится слегка окрашенной, объем яичек 4 мл.

III стадия – волосы становятся темнее и гуще, располагаются на лонном сочленении, начинается рост полового члена в длину, мошонка начинает приобретать складчатость, объем яичек 10 мл.

IV 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.

V стадия – взрослый "ромбовидный" тип оволосения; наружные гениталии достигают максимальных размеров, объем яичек – от 15 мл.

Новые, изданные в 2020-2025 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.



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.