

**НИИ акушерства и педиатрии
ФГБОУ ВО РОСТГМУ
МИНЗДРАВА РОССИИ**

**ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЯ
ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ.**

**ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ СПЕЦИАЛИСТУ
ПРОФ. АНДРЕЕВА В.О.**



Внутриутробный период

5-я нед гипофиз выделяется как анатомическое образование

8-я нед

супраоптические и паравентрикулярные ядра гипоталамуса

8-9 нед секреция ЛГ, ФСГ, АКТГ в малых количествах в крови плода и амниотической жидкости

19 нед секреция пролактина

Гонадотропины играют роль в формировании первичных фолликулов

Нарушения развития половой системы

1. Аномалии полового развития без нарушения
половой дифференцировки

- ✓ *Преждевременное половое созревание*
- ✓ *Задержка полового развития*

2. Аномалии полового развития с нарушением
половой дифференцировки

- ✓ *Врожденный адреногенитальный синдром*
- ✓ *Дисгенезия гонад*
- ✓ *Пороки развития матки влагалища*

Особенности препубертатного периода:


1. Эпизодический выброс ГнРГ, синаптические связи развиты слабо
2. Незначительные выбросы ЛГ и ФСГ (ЛГ только в период сна, стимуляция коры надпочечников)
3. Эстрадиол снижен
4. Гиперфункция коры надпочечников (бурный рост ребенка под влиянием андрогенов)

У девочек с хорошим физическим развитием, раньше происходит и половое созревание

Вторичные половые признаки в препубертатный период развиваются **не одновременно**
(В и Р раньше Ах.


Индивидуальное половое созревание (варианты нормы)

	Девочки	Мальчики
По срокам начала пубертата		
раннее	10–12 лет	9–11 лет
Среднее	13–15 лет	12–14 лет
позднее	16–18 лет	15–17 лет
По темпам формирования вторичных половых признаков		
быстрое	За 1,5 – 2,5 года	За 2,5 – 3,5 года
среднее	За 3 – 3,5 года	За 4 – 4,5 года
медленное	За 4 – 5 лет	За 5 – 7 лет

 **Преждевременное половое развитие (ППР)**-появление вторичных половых признаков у девочек младше 8 лет и у мальчиков младше 9 лет



 Первое описание в 1791 году Haller

 1-3% девочек в возрасте от 1 до 3 лет имеют те или иные вторичные половые признаки (Петеркова В.А., Семичева Т.В., 2015)

 Осложнение – низкорослость!



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

Преждевременное изолированное адренархе — изолированное появление лобкового оволосения у девочек до 8 лет

Распространенность преждевременного полового развития зависит от нозологического варианта, пола и возраста.

По данным мировой литературы
до 2-х лет — 0,5 : 10 000 детского населения,
от 2 до 4 лет — 0,05 : 10 000,
от 5 до 9 лет — 8 : 10 000.

Среди мальчиков ППР встречается реже вне зависимости от возраста (*Jospe N. Precocious Puberty. MD, 2020*).





Гетерогенное заболевание!

**Активация гонадной функции чаще
носит кратковременный характер !**

**Нестабильность подавления
гипоталамо-гипофизарной**

активности в период детства

(изолированное телархе,

фолликулярные кисты яичников)

Преждевременное половое развитие (ППР) в основе классификации принцип первичной локализации патогенетического процесса в оси гипоталамус – гипофиз – гонады – надпочечники.

Классификация преждевременного полового развития

Петеркова В.А., Семичева Т.В., 2004г

1. Истинное преждевременное половое развитие:

1.1 Идиопатическое

1.2 Церебральное

1.2.1. Опухоли ЦНС

(гамартомы гипоталамуса, глиомы зрительного тракта и дна 3-го желудочка, пинеаломы)

1.2.2. Поражение ЦНС неопухолевого генеза

(арахноидальные кисты 3-го желудочка, гидроцефалия, родовая травма, энцефалит, менингит, токсоплазмоз, облучение ЦНС, хирургическое вмешательство)

1.2.3. Врожденные синдромы

Нейрофиброматоз 1-го типа

Туберозный склероз

Синдром Рассела-Сильвера

Синдром Ван-Вика-Громбаха (при некомпенсированном первичном гипотиреозе)

1.3. Истинное преждевременное половое развитие,

01-2000 (ХМГТ)

Diphereline, environment and competitors

(позднее лечение ВДКН, после удаления стероидсекретирующих опухолей)

Классификация преждевременного полового развития

Петеркова В.А., Семичева Т.В., 2004г

2 Ложное преждевременное половое развитие:

2.1 У мальчиков:

2.1.1 ХГЧ-секретирующие опухоли краниальной и экстракраниальной локализации

2.1.2. Опухоли яичек(лейдигомы)

2.1.3. Опухоли надпочечников(андростеромы)

**2.1.4. Врожденная дисфункция коры надпочечников
(дефицит 21- и 11 бетта-гидроксилазы)**

2.2 У девочек:

2.2.1 Опухоли яичников

(гранулезоклеточные, овариальные карциномы)

2.2.2. Опухоли надпочечников(кортикоэстеромы)

2.2.3. Овариальные фолликулярные кисты

Классификация преждевременного полового развития

Петеркова В.А., Семичева Т.В., 2004г

3. Гонадотропиннезависимые формы

3.1. Синдром Мак Кюна-Олбрайта-Брайцева;

3.2. Тестотоксикоз

4. Неполные формы преждевременного полового развития:

4.1. Ускоренное телархе;

4.2. Ускоренное пубархе.

ППР (ложная форма) - автономная секреция половых гормонов гонадами или их синтез вне гонад

- *Изосексуальный тип* – эстрогенпродуцирующие опухоли яичников – эстрогенпродуцирующие опухоли надпочечников – экзогенные эстрогены
- *Гетеросексуальный тип* – врожденная дисфункция коры надпочечников – андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников – андрогенпродуцирующие опухоли яичников – экзогенные андрогены

Транзиторное ППР

Фолликулярные кисты яичников — частая причина ППР у девочек

Диаметр кист от 1 - 2 см

Транзиторный подъем гонадотропинов (в основном ФСГ).

Эстрадиол повышен в несколько раз !!!

ЛГ - норма

Размеры матки и костный возраст соответствуют паспортному

Через 1,5–2 месяца самопроизвольный регресс

Фолликулярные кисты

самая частая причина развития
ложного ППР!

Факторы риска -недоношенность и малая масса тела при рождении.

Транзиторный подъем уровня ФСГ вследствие незрелости системы ингибиторов ГНРГ

Созревание фолликула с последующей эстрогенной стимуляцией, секреция эстрогенов становится *автономной*.

Мутации α -субъединицы С-протеина, активирующего функцию яичников без влияния гонадотропных гормонов.



Преждевременное половое развитие (ППР)

Истинная церебральная форма

Ускорение физического развития

- опережение темпов окостенения
- раннее появление вторичных половых признаков
- нарушение последовательности появления вторичных половых признаков у 40-50 % больных
- 2,5 % от всех гинекологических заболеваний у девочек

Прогрессирующее течение ППР- следствие выраженных нарушений в гипоталамо- гипофизарно-гонадной оси

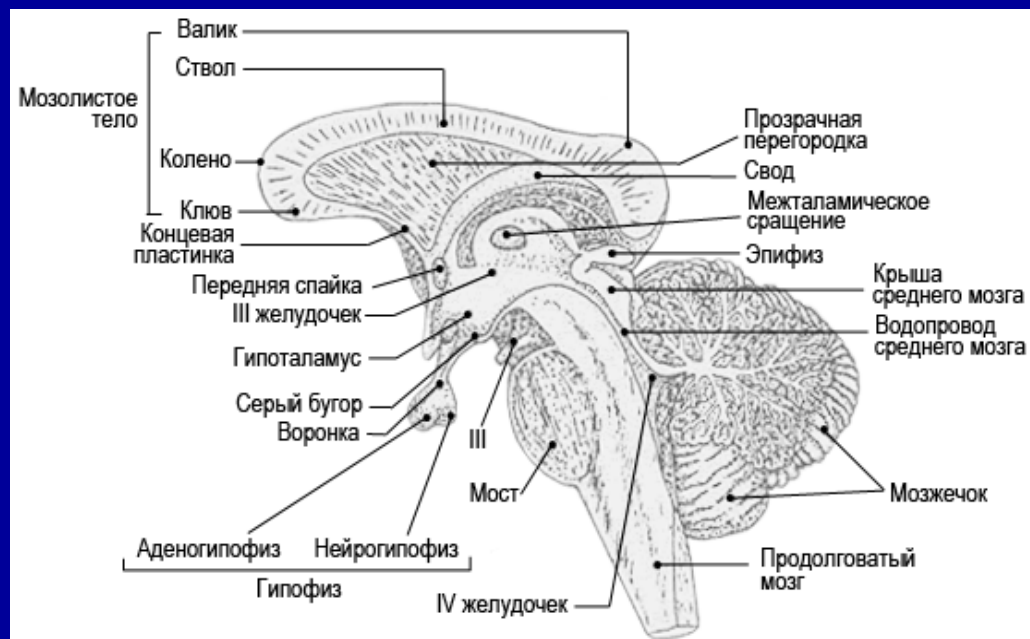
Церебральная форма

истинное ППР-

опухоли и

патологические

процессы ЦНС



Этиология истинного ТТПР (церебральная форма)

- **Органические причины**
 - *перинатальная патология плода*
 - гипоксия
 - асфиксия
 - родовая травма
 - *инфекционно-токсические заболевания*
 - *опухоли*
- **Функциональные причины**

- **Сроки появления молочных желез у девочек:** появление молочных желез на первом году жизни чаще встречается при изолированном телархе
 - **Скорость прогрессии вторичных половых признаков:** для овариальных эстрогенпродуцирующих кист яичников характерно интермиттирующее течение полового развития
 - **Скорость роста за 3–6 мес:** при преждевременном изолированном телархе и адренархе нет ускорения роста.
- Наличие неврологической симптоматики:**
преждевременное половое развитие может быть последствием органического поражения ЦНС
- Наличие признаков синдромальной патологии:** стигмы дисэмбриогенеза, отставание в развитии, низкорослость, поведенческие особенности, пороки развития сердца, гиперкальциемия,, низкорослость и т.д.

Характерные внешние признаки полной формы ТТТР



- ∞ Низкий рост
- ∞ Короткие конечности
- ∞ Длинное туловище
- ∞ Широкий таз
- ∞ Узкие плечи



*По достижении
репродуктивного периода
- низкий рост*

Лабораторные исследования

Определение лютеинизирующего гормона (ЛГ) **наибольшая информативность!** при условии использования высокочувствительных методик (ICMAS чувствительностью 0,01 Ед/л или ЕСИА с чувствительностью 0,1 Ед/л) и наличии в лаборатории допубертатных нормативов.

фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) эстрадиола для подтверждения ППР и дифференциальной диагностики его форм.

Клиническое наблюдение

Пациентка Вероника Р., 5 лет

**Поступила в плановом порядке в
гинекологическое отделение
НИИАП для обследования**

Диагноз при направлении:

Телархе. Вульвовагинит

Жалобы

- увеличение молочных желез;
- выделения из половых путей ;
- опережение темпов физического развития;
- эмоциональная лабильность
- снижение памяти

Анамнез заболевания:

В течение 1,5 лет отмечался прогрессирующий рост грудных желез, в затем стали беспокоить ежедневные выделения слизистого характера из половых путей.

Обращалась неоднократно к гинекологу по месту жительства.

Диагноз: Телархе. Вульвовагинит.

Проведено несколько курсов местного противовоспалительного лечения, без эффекта

Анамнез жизни

Родилась от III беременности, срочных II родов, через естественные родовые пути, масса при рождении=3700,0.

С рождения наблюдалась у невролога в связи с перинатальным поражением ЦНС, синдромом внутричерепной гипертензии

Объективный осмотр:

Вес-27 кг

Рост 132 см (соответствует 95 перцентилю)

Формула полового развития В3 Ах1 Р1 Ме 0

Status genitalis: Наружные половые органы развиты по женскому типу. Клитор не увеличен. Слизистая вульвы с признаками выраженной эстрогенизации.

Выделения из половых путей –молочные, обильные.

Per rectum: Матка больше возрастной нормы (как у 9-10 летней). Придатки не исследуются

Цитология V отделяемого 85 %- промежуточные клетки, 15% -поверхностные клетки (гиперэстрогенный тип)

УЗИ органов малого таза



Диагноз при поступлении: Истинное ППР по изосексуальному типу, неполная форма

Размеры матки 33x16,5 мм, эндометрий 6,2 мм, однородный.

Левый яичник 23x10,7 мм, в проекции множество незрелых фолликулов.

Правый яичник 27x16 мм, тесно по ребру матки, в его проекции эхо "–" диаметром 10,8 мм.

Заключение: Увеличение размеров матки и изменение структуры яичников по сравнению с возрастной нормой.

Рентгенография кисти



Зоны роста
открыты.
Костный возраст
соответствует
8,5-9 годам

Гормональные показатели

Вид исследования	Результат	Ед. измерения	Норма
ЛГ	3,0 !!!	мМЕ/мл	1,1-8,7
ФСГ	5,8!!!	мМЕ/мл	1,8-11,3
Эстрадиол	132!!!	пг/мл	30-120
T ₄ св	24,1	нмоль/л	13-23
ТТГ	0,9	мМЕ/мл	0,8-4,6



МРТ головного мозга



Заключение:
МР- признаки
объемного
образования
гипоталамическ
ой области
небольших
размеров 6мм,
округлой
формы, с четким
контуром
вероятней
гамартома
сесильного типа.

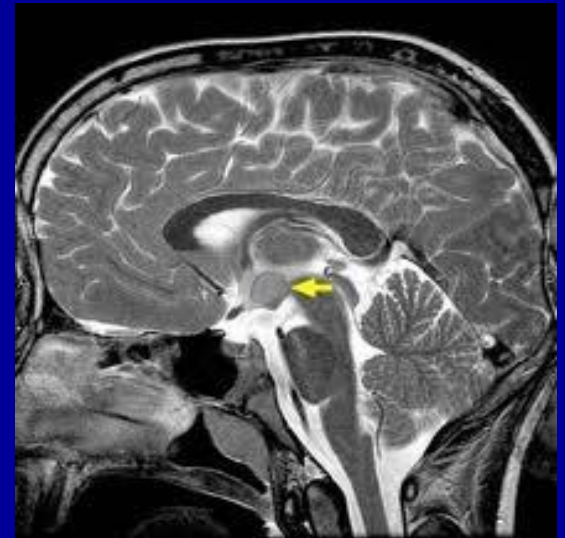
NB ! Проведение МРТ у всех девочек с гонадотропин-зависимым ППР младше 6 лет обязательно

Гамартома гипоталамуса

Эктопия гипоталамической ткани,
вызванная миграцией нейронов, в
раннем эмбриогенезе.

Образование сферической формы
максимум до 2 см в диаметре,
располагается у дна 3 желудочка

Гистологически-
нейросекреторные гранулы,
содержащие ГнРГ



Классификация гамартом

Врожденный вариант нарушения формирования мозга.

Характерная черта отсутствие продолженного роста и сдавления окружающих тканей.

Три варианта локализации:

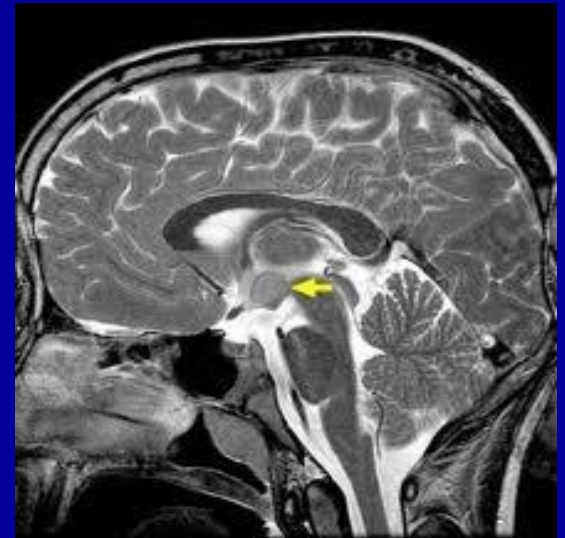
инфра-гипоталамический

(педункулярный тип);

интра-гипоталамический (сесильный тип)

супра-гипоталамический (хиазма 3-го желудочка). Размер редко

превышает 1,5 см



Заключение нейрохирурга

По данным МРТ –объемное образование гипоталамической области 6 мм в диаметре (гамартома).

Хирургическое лечение не показано!

Справка: Гипоталамическая гамартома не имеет тенденции к росту и не представляет угрозы для жизни для больного, однако при наличии выраженной неврологической симптоматики, частых судорог показано применение высокотехнологичных нейрохирургических методов лечения.

В тех случаях, когда ведущим признаком являются симптомы ППР применяются аналоги ГнРГ

Рекомендации

*Терапия агонистами ГнРГ трипторелином
(диферелином)*

3,75 мг 1 раз в 28 дней в/м

*Наблюдение гинеколога и эндокринолога
по месту жит-ва*

Контроль через 6 месяцев



Дозировка:

Внутримышечные инъекции:

детям весом менее 30 кг:

половина (1/2) ампулы

Диферелина 3.75 мг каждые 28 дней

детям весом более 30 кг: одна (1)

ампула Диферелина 3.75 мг

каждые 28 дней

Проба с диферелином

Для дифференциации истинной и ложной форм показан стимуляционный тест с 0,1% диферелином в/м, это «золотой стандарт». В первом случае секреция ЛГ на введение ГнРГ возрастает в 2 раза (>6 мМЕ/мл) и соответствует пубертатным значениям. При ложном ППР — нормальная и совпадает с допубертатным уровнем.

NB! при стадии 3 и пубертатных значениях ЛГ проба не проводится

Клиническая динамика

Через 6 месяцев от начала терапии
подавление развития вторичных признаков,
прекращение выделений из влагалища,
снижение темпов костного созревания
Клеточный состав отделяемого V- 78%-
парабазальные клетки, 22%
промежуточные клетки – Реакция - II

Динамика УЗИ

Размеры матки 21,2x12 мм, эндометрий 3,4 мм, однородный. Левый яичник 15,5x11 мм. Правый яичник 27x16 мм. В проекции обоих яичников единичные мелкие фолликулы

Закл: Уменьшение размеров матки, объема яичников и толщины М-эхо

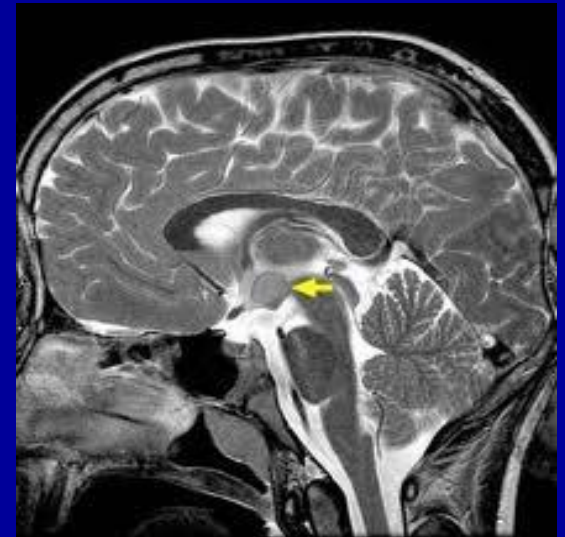
Динамика гормональных показателей

Вид исследования	Результат	Ед. измерения	Норма
ЛГ	2,1!	мМЕ/мл	1,1-8,7
ФСГ	3,9!	мМЕ/мл	1,8-11,3
Эстрадиол	50!	пг/мл	30-120
Пролактин	353	мМЕ/мл	67-726



Динамика МРТ

Закл: МР- картина образования гипоталамуса небольших размеров 5 мм, с четкими контурами, без отрицательной динамики



Динамика УЗИ через 1 год

Размеры матки 23 x12 мм, эндометрий не лоцируется. Левый яичник 20x13 мм. Правый яичник 23x16 мм. В проекции обоих яичников единичные мелкие фолликулы

Закл: УЗ картина соответствует возрастной норме

Динамика гормональных показателей через 1 год

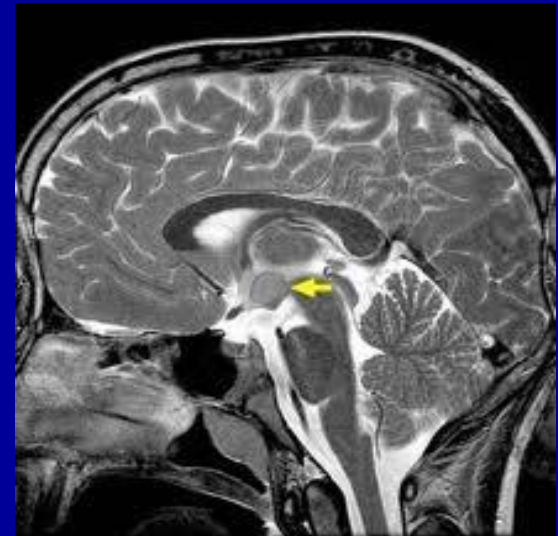
Вид исследования	Результат	Ед. измерения	Норма
ЛГ	1,2	мМЕ/мл	1,1-8,7
ФСГ	2,1	мМЕ/мл	1,8-11,3
Эстрадиол	20	пг/мл	30-120
Пролактин	288	мМЕ/мл	67-726

Динамика МРТ через 1 год

Закл: МР- картина стабильная, без отрицательной динамики, признаков сдавления окружающих тканей

МРТ головного мозга

пациентке проводилось
1 раз в год в течение 5 лет.



Заключение

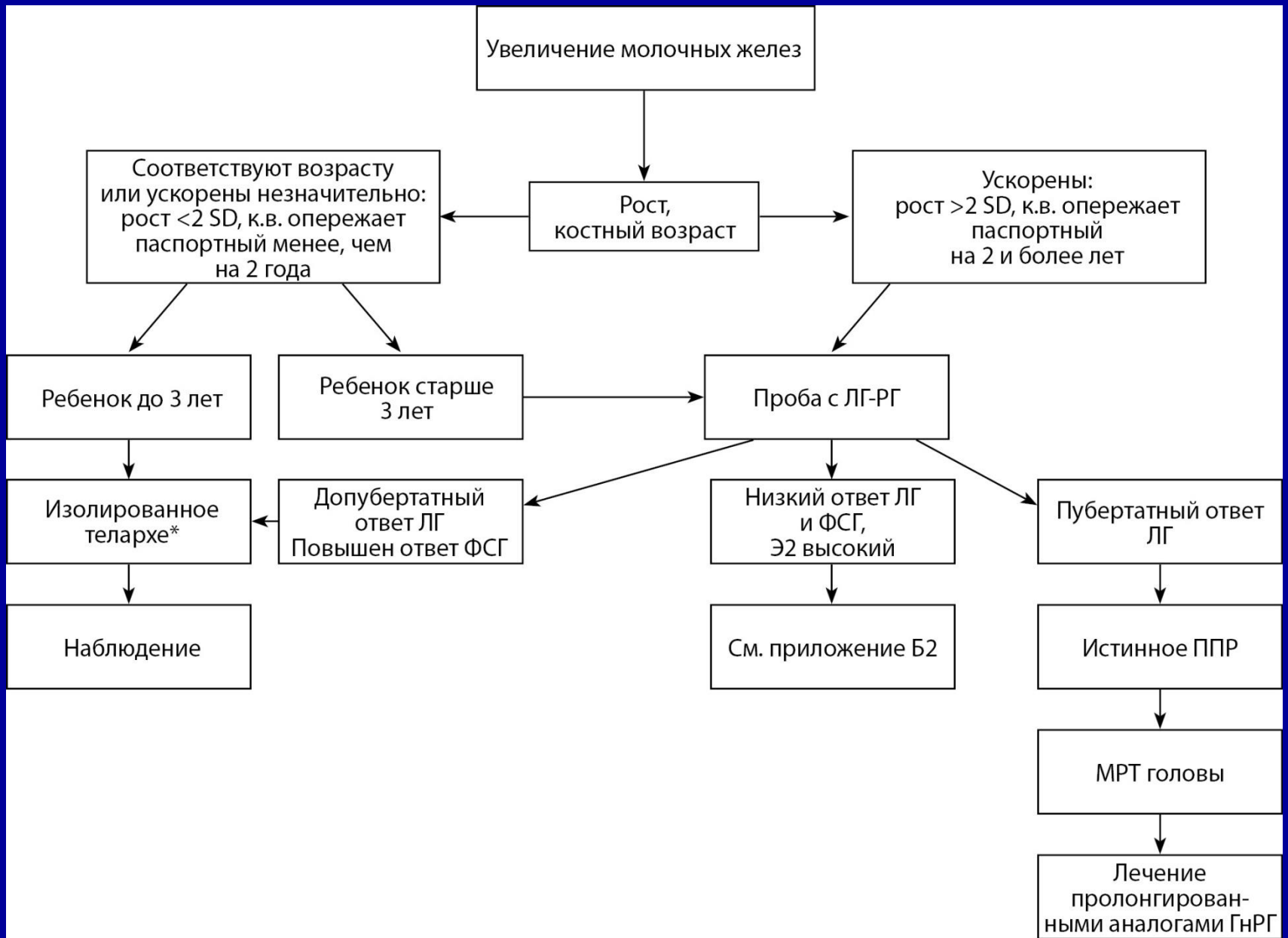
Пациентка ежегодно наблюдалась в отделении гинекологии с 2010 по 2018 гг.

Диферелин отменен в возрасте 10,5 лет.

Жалобы не предъявляла

Вторичные половые признаки развиты соответственно возрасту

Менархе с 12 лет, через 25-26 дней по 5-6 дней, умеренные, б/б.



Преждевременное увеличение молочных желез
и менструальная реакция

Пубертатный
ответ ЛГ

Проба с ЛГ-РГ

Низкий ответ ЛГ
и ФСГ,
Э2 высокий

Истинное ППР

Наличие пятен
кофе-с-молоком и/или
фиброзной дисплазии
Синдром МОБ

Э2-продуцирующая
опухоль или киста
яичника

МРТ головы

Наблюдение или лечение
анти-эстрогенами или
ингибиторами ароматазы

Решение вопрос
об оперативном
лечении

Опухоли ЦНС
(гамартома)

Идиопатическое
ППР

Лечение
аналогами ЛГ-РГ

***«Чтобы поставить диагноз,
нужно, прежде всего, о нем
помнить»***

Благодарю за внимание!

