Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации
кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии

«Современные представления о причинах и предрасполагающих факторах преждевременного полового развития»

Бабенко-Сорокопуд И.В., к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФГБОУ ВО «Дон ГМУ им. М.Горького» МЗ РФ

Рудь Ю.В., ординатор 2-го года обучения по специальности детская эндокринология ФГБОУ ВО «Дон ГМУ им. М.Горького» МЗ РФ

Кошманюк Т. А., ординатор 2-го года обучения по специальности детская эндокринология ФГБОУ ВО «Дон ГМУ им. М.Горького» МЗ РФ

Актуальность

Преждевременное половое развитие (ППР) — одно из актуальных направлений в педиатрической эндокринологии: ранняя активация репродуктивной системы у ребёнка не только меняет темпы физического созревания, но и несёт риски для долгосрочного здоровья и социального благополучия

Психосоциальные последствия раннего пубертата нередко становятся источником стресса для ребёнка и его семьи: несоответствие возрастным нормам может вызывать тревожность, проблемы в коммуникации со сверстниками и снижение самооценки

Необходим проанали факторов, влияющих на его развитие, чтобы эффективнее предотвращать преждевременное половое развитие



Актуальность

Формы ППР

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

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

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.

Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Распространенность ППР 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 случая на 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 — 0,05: 10 000 [31]. Гонадотропин-независимое ППР встречается гораздо реже, распространенность зависит от формы заболевания

Цель

Актуализировать проблему преждевременного полового развития, путем изучения причин и предрасполагающих факторов возникновения патологии

Методы исследования

Анализ данных научной литературы



Причины и формы ППР

Классификация преждевременного полового развития

Уровень поражения	Нозологический вариант	Соответствие полу
Гонадотропин-зависимое (центральное) преждевременное половое развитие	Гипоталамическая гамартома	Всегда изосексуальное
	Опухоли хиазмально-селлярной области (астроцитома, глиома 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 МОБ: эстрогенпродуцирующие кисты яичников у девочек/ автономная гиперсекреция тестостерона в яичках у мальчиков/макроорхидизм без автономной гиперсекреции тестостерона у мальчиков	Всегда изосексуальное
	Фолликулярные кисты яичников	
	Мутации в гене *LHCGR* — семейный тестотоксикоз	
	ХГЧ-секретирующие герминомы	
	Первичный гипотиреоз (синдром Ван Вика-Громбаха)	
Гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие, обусловленное опухолями гонад и надпочечников	Эстроген-продуцирующие опухоли яичников	Изосексуальное у девочек
	Андроген-продуцирующие опухоли яичников	Гетеросексуальное у девочек
	Лейдигомы	Изосексуальное у мальчиков
	Эстроген-продуцирующие опухоли надпочечников	Гетеросексуальное у мальчиков и изосексуальное у девочек
Гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие, обусловленное нарушениями стероидогенеза	Формы врожденной дисфункции коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы)	Гетеросексуальные у девочек и изосексуальные у мальчиков
Неполные (изолированные) формы преждевременного полового развития	Преждевременное изолированные телархе	Изосексуальное у девочек
	Преждевременное изолированные адренархе	Изосексуальное у мальчиков и гетеросексуальное у девочек (надпочечникового генеза)

Исследование факторов риска

Опираясь на обозначенную актуальность проблемы и ключевые группы факторов, представляем данные исследования «Анализ факторов риска преждевременного полового созревания у детей» BMC Pediatr. 2023 Sep 11;23:456. doi: 10.1186/s12887-023-04265-x, которое позволит глубже раскрыть механизмы развития состояния, конкретизировать спектр значимых предикторов и показать, как сочетание биологических и средовых факторов формирует индивидуальный риск ППР.
В исследовании систематизированы клинические наблюдения, лабораторные и инструментальные данные, а также результаты статистического анализа, которые помогут не только лучше понять природу патологии, но и выделить наиболее информативные маркеры для ранней диагностики.

Yan Dong , Lili Dai , Yang Dong , Na Wang , Jing Zhang , Chao Liu , Zhifang Li , Limin Chu , Sisi Chen.Analysis of risk factors of precocious puberty in children // BMC Pediatr. 2023.23:456. doi: 10.1186/s12887-023-04265-x

Результаты исследования

Сравнение общих данных по каждой группе

Предмет	Группа скороспелых (n = 198)	Нормальная группа (n = 205)	χ^2/т	P
Пол (мужчина /женщина) (n)	11/187	14/191	0.281	0.596
Возраст (годы)	8.76 ± 1.87	8.69 ± 1.93	0.371	0.712
Рост ребенка (см)	134.38 ± 23.39	129.76 ± 26.56	1.752	0.081
Индекс массы тела (кг/м2^{-2})	17.56 ± 2.13	17.28 ± 2.09	1.332	0.184
Статус рождения				
Вес при рождении (г)	3286.39 ± 129.18	3291.28 ± 135.98	-0.371	0.712
Гестационный возраст при рождении (Вт)	38.85 ± 2.29	38.91 ± 2.48	-0.252	0.801
Порядок рождения (время)	1.43 ± 0.32	1.37 ± 0.36	1.766	0.078
Четность (в разы)	1.17 ± 0.28	1.16 ± 0.36	0.311	0.755
Способ рождения (n)			0.247	0.619
Естественные роды	85	83		
Кесарево сечение	113	122		
Костный возраст (годы)	10.38 ± 2.31	7.65 ± 2.18	12.205	< 0.001
Ежедневное время тренировки	0.81 ± 0.12	1.32 ± 0.32	-21.042	< 0.001
Сывороточный фактор				
E2 (пмоль/л)	66,39 ± 13,27	28,28 ± 3,29	39.872	< 0,001
ФСГ (мЕд/л)	6,01 ± 1,28	2,45 ± 0,76	34.085	< 0,001
ЛГ (мЕд/л)	3,56 ± 0,67	1,12 ± 0,31	47.177	< 0,001
Лептин (мкг/л)	8,13 ± 1,34	3,07 ± 1,01	42.902	< 0,001
Использование средств по уходу за кожей для взрослых (n)	12	9	0.551	0.458
Рост отца (см)	173.29 ± 13.29	172.98 ± 12.31	0.243	0.808
Рост матери (см)	160.45 ± 12.13	162.32 ± 11.23	-1.607	0.109
Время менархе матери (n, <12 лет)	67	11	51.919	< 0.001
Возраст матери при рождении (n, лет)	26.33 ± 5.73	27.41 ± 5.69	-1.898	< 0.058
Родители с высшим образованием или выше (n, оба)	27	41	2.908	0.088
Среда обитания (Северная Каролина, зона химической промышленности)	28	4	20.475	< 0.001
Потребление пищевых добавок (n, часто)	127	32	99.309	< 0.001
Потребление пищевых продуктов, содержащих пигменты и консерванты (n, часто)	118	41	66.106	< 0.001
Потребление продуктов с высоким содержанием жира (n, часто)	135	38	101.322	< 0.001
Время сна (ч)	9.03 ± 1.57	11.08 ± 1.34	-14.115	< 0.001

Результаты исследования

Многофакторный логистический регрессионный анализ факторов, влияющих на преждевременное половое созревание у детей

Переменная	β	SE	Значение Wdlodx²	ИЛИ (95%ДИ)	Значение P
Пол (женский)	0.438	0.159	2.387	1.476 (1.139–2.009)	0.005
Костный возраст (> 10 лет)	1.003	0.159	6.382	2.387 (1.021–3.987)	< 0.001
Ежедневное время тренировки (<0,9 ч)	1.327	0.247	4.382	3.287 (2.381–4.398)	< 0.001
E2 (≥ 66,00пмоль/л)	1.019	0.382	2.673	2.671 (1.238–4.382)	0.006
ФСГ (≥ 6,00 Ед/л)	1.769	0.332	4.387	4.392 (2.391–7.913)	< 0.001
ЛГ (≥ 3,50Ед/л)	2.187	0.278	6.387	7.761 (3.193–8.887)	< 0.001
Лептин (≥ 8,00 мкг/л)	0.971	0.439	5.021	2.761 (1.109–4.302)	0.019
Время менархе матери (до 12 лет)	1.637	0.635	6.038	5.238 (1.309–8.391)	0.012
Семейная история (Да)	1.728	0.609	7.382	5.781 (1.387–12.109)	0.004
Среда обитания (зона химической промышленности)	1.582	0.632	4.321	4.871 (1.328–17.398)	0.021
Потребление пищевых добавок (n, часто)	2.239	0.621	12.398	6.398 (2.013–9.871)	< 0.001
Потребление продуктов с высоким содержанием жира (n, часто)	0.387	0.183	2.165	1.437 (1.038–2.078)	0.029
Время сна (< 10 ч)	0.023	0.003	3.273	1.023 (1.002–1.439)	0.001

Результаты исследования

Факторы риска

 Авторы отметили, что частое употребление питательных продуктов и возраст наступления менархе у матери ≤ 13 лет являются независимыми факторами риска, влияющими на преждевременное половое развитие у детей.
 что лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, эстроген, питание и образ жизни являются независимыми факторами риска, влияющими на преждевременное половое созревание у детей.

 Результаты этого исследования показали что ППР может быть связано с полом, костным возрастом, временем ежедневных упражнений, E2, FSH, LH, лептином, временем менархе матери, семейным анамнезом, образом жизни окружающая среда, потребление пищевых добавок, продуктов с пигментами и консервантами, продуктов с высоким содержанием белка, работа и отдых.

 исследование прояснило ,что существуют значительные различия между девочками и мальчиками в эндокринной системе, а также в росте и развитии, и исследования подтвердили, что частота преждевременного полового созревания у девочек значительно выше, чем у мальчиков.

Костный возраст является распространенным показателем определения при исследовании костей, который относится к взаимосвязи между появлением и временем закрытия костного ядра скелета и фактическим возрастом.
Недостаток физической активности в течение дня приводит к накоплению большого количества жира в организме, что стимулирует секрецию гормонов и, как следствие, преждевременное половое развитие.

Результаты исследования

Механизмы и предрасполагающие факторы

 Эстрадиол в основном вырабатывается плацентой, желтым телом и фолликулами яичников беременных женщин и является важным показателем нормального функционирования и уровня половых гормонов . ФСГ и ЛГ играют синергетическую роль в поддержании менструального цикла, а ЛГ воздействует на яичники, синтезируя эстроген, а эстроген воздействует на пластинку роста, что приводит к ускоренному росту, зрелости костей и увеличению костного возраста.

 Лептин — это плейотропный белковый гормон, секретируемый белой жировой тканью. Он может регулировать секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, напрямую стимулировать высвобождение ФСГ и ЛГ гипофизом, оказывать прямое физиологическое воздействие на функцию яичников, способствовать утолщению и увеличению объема эндометрия. Кроме того, он влияет на уровень жира у подростков, способствует половому созреванию и является фактором, способствующим развитию вторичных половых признаков. Когда состояние питания улучшается настолько, что это способствует развитию, лептин может влиять на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, воздействовать на уровень половых гормонов и запускать половое созревание, что приводит к преждевременному половому созреванию, преждевременному росту и ускоренному росту костей

 В нормальных условиях возраст наступления менархе у девочек будет близок к возрасту наступления менархе у их матерей. Если у матери менархе наступило позже, то и у ее детей оно наступит позже . Некоторые исследования показали, что время наступления менархе у матери тесно связано с преждевременным половым созреванием у детей.

 Загрязнение жилых районов в промышленных зонах приводит к эндокринному дисбалансу у детей и вызывает преждевременное половое созревание.

Употребление пищевых добавок и продуктов с высоким содержанием белка приводит к избыточному потреблению энергии, которая откладывается в организме в виде жира, что влияет на эндокринную систему.

 Недостаток сна влияет на нормальную работу шишковидной железы — секреторного органа в головном мозге, что приводит к преждевременному половому созреванию

Результаты исследования подтверждают, что преждевременное половое развитие у детей — актуальная проблема.
ППР это многофакторное состояние, в формировании которого переплетаются биологические, наследственные и средовые влияния.
Ключевую роль играют эндокринные показатели: уровни эстрадиола (E2), ФСГ, ЛГ и лептина — они напрямую участвуют в активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и ускорении костного созревания.
Существенное значение имеют наследственные факторы: в частности, возраст наступления менархе у матери выступает независимым предиктором сроков полового развития дочери.

Среди модифицируемых факторов риска выделены особенности питания (избыточное потребление белка, пищевых добавок, продуктов с консервантами и пигментами), низкая физическая активность, недостаток сна и неблагоприятная экологическая обстановка — они опосредованно стимулируют гормональные изменения, в том числе через накопление жировой ткани и рост уровня лептина.
Выявлены значимые половые различия: частота преждевременного полового развития у девочек существенно выше, что обусловлено особенностями эндокринной регуляции и чувствительности к перечисленным воздействиям.

ВЫВОДЫ

- Тема преждевременного полового развития актуальна.
- Комплексный подход в оценке не только гормонального и костного возраста, но и семейного анамнеза, образа жизни и среды обитания ребёнка позволит выработать тактику профилактики и раннего выявления преждевременного полового развития