

**Федеральные клинические рекомендации –  
протоколы по ведению пациентов  
с преждевременным половым развитием**

Москва

Сентябрь 2013

## Оглавление

Методология	3
Определение и эпидемиология преждевременного полового развития	6
Этиология и классификация	6
Клиническая картина преждевременного полового развития	8
Особенности клинической картины при различных нозологических формах	8
Диагностика	10
Подтверждение преждевременного полового развития	10
Дифференциальная диагностика нозологических форм ППР	11
Лечение гонадотропинзависимых вариантов ППР	13
Лечение гонадотропин-независимых вариантов ППР	15

## Методология

### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных.

### Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

### Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

### Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е., по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе.

### Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

### Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

### Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 1):

Уровень	Описание
Сила рекомендации	
A	Сильные аргументы за применение этого метода
B	Убедительные аргументы за применение этого метода

C	Слабые аргументы за применение этого метода
D	Слабые аргументы против применения этого метода
E	Сильные аргументы против применения этого метода
Уровень доказательности	
I	Подтверждено более чем одним рандомизированным контролируемым исследованием
II	Подтверждено более чем одним нерандомизированным клиническим исследованием; несколькими аналитическими исследованиями более, чем из одного центра;
III	Подтверждено мнением экспертов, клиническим опытом, описательными исследованиями, экспертными комиссиями;

### **Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

#### **Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

#### **Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия будет также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

#### **Консультации и экспертная оценка:**

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе эндокринологов 20-22 мая 2013 г

(г.Москва), на конференциях детских эндокринологов 22-23 июня 2013 г. (Архангельск). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ЭНЦ, для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

**Рабочая группа:**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы, с целью оценить, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (А-Е, I-III) приводится при изложении текста рекомендаций

## Определение

Преждевременным половым развитием является появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет.

## Эпидемиология

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

## Этиология и классификация

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

Выделяют **истинные или центральные** формы заболевания, патогенез которых обусловлен преждевременной активностью центральной части гонадостата: гипоталамо-гипофизарной системы. Повышение секреции половых стероидов гонадами в данном случае является следствием стимуляции гонад гонадотропинами.

**Ложные или периферические** формы ППР обусловлены преждевременной секрецией половых гормонов опухолью половых желез или надпочечниками, независимой от секреции гонадотропинов.

В самостоятельную группу выделяют так называемые **гонадотропин-независимые** формы ППР, при которых автономная активация деятельности половых желез обусловлена генетическими нарушениями.

При всех перечисленных формах заболевания половое развитие обладает всеми основными характеристиками прогрессирующего пубертата: помимо появления вторичных половых признаков увеличивается скорость роста и костного созревания, отражающие системное влияние половых стероидов на организм ребенка. Клинические варианты ППР обладающие данным комплексом признаков определяются как полная форма ППР.

Помимо этого, выделяются так называемые **парциальные (неполные)** формы ППР, характеризующиеся изолированным развитием вторичного оволосения (преждевременное пубархе) и изолированным увеличением молочных желез у девочек (преждевременное телархе).

**Классификация:**

1. Гонадотропинзависимое ППР обусловлено преждевременной активацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.
  - Гипоталамическая гамартома (эктопия гипоталамической ткани, вызванная патологией миграции нейронов в эмбриональном периоде). Гипоталамическая гамартома секретирует гонадотропин-рилизинг-гормон (Гн-РГ) и активирует гипофизарно-гонадную систему.
  - Объемные образования головного мозга (глиомы и арахноидальные кисты хиазмально-селлярной области и дна 3 желудочка).
  - Органическое поражение ЦНС
  - Идиопатическое ППР.
2. Гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие обусловлено активацией стероидсекретирующих элементов гонад без участия гонадотропинов.
  - у девочек*
    - синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева
    - персистирующие фолликулярные кисты
  - у мальчиков*
    - ХГЧ-секретирующие опухоли (герминомы)
    - тестотоксикоз
3. Ложное преждевременное половое развитие обусловлено автономной секрецией половых стероидов надпочечниками или опухолью
  - Изосексуальное ППР обусловлено секрецией андрогенов у мальчиков, эстрогенов у девочек
    - у девочек*
      - i. эстрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников
    - у мальчиков*
      - i. андрогенпродуцирующие опухоли яичек или надпочечников
      - ii. врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы или 11 $\beta$ -гидроксилазы
  - Гетеросексуальное ППР обусловлено повышенной секрецией андрогенов у девочек, эстрогенов у мальчиков
    - у девочек*

- i. андрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников
- ii. врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы или 11 $\beta$ -гидроксилазы  
*у мальчиков*

iii. эстрогенпродуцирующие опухоли яичек или надпочечников

#### 4. Изолированные формы преждевременного полового развития

- Изолированное преждевременное телархе
- Изолированное преждевременное адренархе

### Клиническая картина

Истинное гонадотропинзависимое 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 рост яичек.

При ложном половом развитии у мальчиков по тем или иным причинам происходит андрогенизация, однако нет стимулирующего воздействия ФСГ на гонады, вследствие чего не отмечается роста объема яичек. У девочек при изосексуальном ложном половом развитии эстрогенизация не приводит к наступлению менархе. Возможны ментсруалоподобные кровотечения при кистах яичников или при синдроме МакКьюна–Олбрайта–Брайцева, обусловленные резкими колебаниями уровня эстрогенов, но которые никогда не бывают циклическими.

### Особенности клинической картины при различных нозологических формах ППР

Отличительной чертой **синдрома МакКьюна-Олбрайта-Брайцева** (OMIM 174800) являются пигментные пятна цвета кофе-с-молоком неправильной формы асимметричной локализации и фиброзно-кистозная дисплазия костной ткани. При данном синдроме возможно наличие другой эндокринной (тиреотоксикоз, акромегалия, синдром Кушинга) и неэндокринной (нарушения сердечного ритма, гиперфосфатурическая гипофосфатемия) патологии. Причиной данного заболевания являются активирующие соматические мутации гена GNAS1, кодирующего альфа-субъединицу G-белка, сопрягающего белковые рецепторы с аденилатциклазой (в частности рецепторы ЛГ и ФСГ), что приводит к



повышению цАМФ в клетках яичников и продукции эстрогенов в отсутствии стимуляции гонадотропинами.

**Тестотоксикоз** (OMIM 176410) заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования обусловлено активирующими мутациями в гене *LHCGR*, кодирующем рецептор ЛГ. Постоянная активация рецептора приводит к стимуляции клеток Лейдига и синтезу тестостерона в отсутствие ЛГ. Отличительной чертой данной патологии является высокий уровень тестостерона при подавленных уровнях гонадотропинов и при маленьком размере яичек (не более 6-8мл), поскольку основной объем яичек составляют структуры, рост которых стимулирован ФСГ.

**Гипоталамическая гамартома (ГГ).** Наиболее часто выявляемое образование 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. Помимо ППР гамартумы гипоталамической локализации могут сопровождаться неврологическими и поведенческими аномалиями. Типичным для сесильного типа гамартом являются приступы насильственного смеха (*gelastic seizures*). Часто отмечаются эмоциональная лабильность, агрессивность, снижение памяти, возможно снижение интеллекта. Супра-гипоталамический тип локализации гамартомы может вызывать синдром несахарного диабета.

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

развиваются сразу после оперативного удаления или облучения глиом хиазмально-селлярной локализации.

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

### Диагностика

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

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

### I этап – подтверждение ППР

Клиническая диагностика преждевременного полового развития основана на оценке стадии полового развития по шкале Таннер (см. рисунок 1).

Оценка объема гонад у мальчиков: при несоответствии размера яичек степени полового развития можно говорить о неполной форме ППР и ложном варианте заболевания.

Оценка менструальной функции у девочек помогает заподозрить гонадотропинзависимое ППР при регулярном менструальном цикле.

Для подтверждения преждевременного полового развития проводится:

- Антропометрия – превышение роста более 2SD относительного целевого роста на данный возраст является признаком ППР.

- Подсчет скорости роста за предшествующие 6-12 мес – увеличение скорости роста более 2SD за предшествующий период свидетельствуют в пользу ППР.
- Оценка костного возраста проводится на основании рентгенографии кистей (левой кисти для правой) – опережение костного возраста более чем на 2 года от паспортного подтверждают ППР.

Дополнительными методами обследования для подтверждения ППР являются:

- УЗИ органов малого таза для девочек – увеличение размеров матки более 3,4см, формирование угла между шейкой матки и телом свидетельствуют в пользу ППР; появление эндометрия (М-эхо) является 100% признаком ППР, но чувствительность данного критерия невысока (42-87%); увеличение размеров яичников более 1- 3мл свидетельствует в пользу ППР. Применение УЗИ органов малого таза может служить дополнительным методом дифференциальной диагностики между истинным ППР и изолированным телархе (В II). Наличие единичных фолликулов не позволяет дифференцировать ППР от изолированного телархе. Обнаружение кист яичников помогает в диагностике гонадотропин-независимых форм ППР (синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева и фолликулярных кист яичников).
- Гормоны крови – наибольшей информативностью в диагностике гонадотропинзависимого ППР обладает уровень ЛГ, но только при использовании высокочувствительных методик и наличии в лаборатории допубертатных нормативов (В III). Превышение ЛГ допубертатных показателей свидетельствует в пользу ППР с высокой специфичностью, особенно у мальчиков, но чувствительность данного критерия для девочек низкая - до 50% здоровых девочек со второй стадией полового развития имеют допубертатный уровень ЛГ. Определение ФСГ имеет меньшую диагностическую ценность, но соотношение ЛГ/ФСГ помогает дифференцировать быстро прогрессирующие формы ППР (соотношение выше) от медленно прогрессирующих, не требующих терапии. Определение повышенного уровня стероидов (тестостерона для мальчиков, эстрадиола для девочек) позволяет подтвердить диагноз ППР уже при выраженной прогрессии полового развития, и не является информативным на ранних стадиях (В II).

## II этап – дифференциальная диагностика нозологических форм ППР

**Стимуляционная проба с гонадотропин-рилизинг-гормоном (ГнРГ)** позволяет дифференцировать гонадотропинзависимые формы ППР от гонадотропин-независимых и от изолированного телархе у девочек.

*Методика проведения пробы:* определяется базальный уровень ЛГ и ФСГ, вводится препарат ГнРГ, на фоне стимуляции определяется уровень ЛГ и ФСГ. Препараты ГнРГ, используемые для пробы и временные точки забора крови представлены в таблице 1.

Препарат	Доза	Способ введения	Время забора	Определяемые гормоны
----------	------	-----------------	--------------	----------------------

			<b>крови</b>	
Люлиберин	2,5мкг/кг (маx 100 мкг)	в/в	0, 30 мин, 60 мин	ЛГ и ФСГ
Бусерелин	150-300 мкг	интро-назально	0, 1 ч, 4ч	
Диферелин/Декапептил	50-100 мкг	п/к	0, 1 ч, 4ч	

*Критерии оценки пробы:*

- Повышение ЛГ более 10 Ед/л свидетельствует в пользу гонадотропинзависимого ППР.
- Отсутствие стимуляции ЛГ свидетельствует в пользу гонадотропин-независимого ППР.
- Превышение ФСГ над ЛГ свидетельствует в пользу изолированного телархе.

**Гормональный профиль.**

У мальчиков с ППР обязательным является исследование уровня 17ОНР для исключения ВДКН, βХГЧ для исключения герменативно-клеточных опухолей и ДГЭА/ДГЭАс для исключения андрогенпродуцирующих опухолей надпочечников.

У девочек с гетеросексуальным вариантом ППР (изолированное адренархе) обязательным является определение 17ОНР и ДГЭА/ДГЭАс для исключения ВДКН, андростендиона, ДГЭАс и тестостерона для исключения андрогенпродуцирующих опухолей яичников или надпочечников.

**Визуализирующие методы обследования.**

- МРТ головного мозга проводится при доказанном гонадотропин-зависимом характере ППР (В II). Обязательным считается МРТ у всех мальчиков с ППР и у девочек младше 6 лет. Девочкам с дебютом ППР в промежутке от 6 до 8 лет МРТ проводится при наличии неврологической симптоматики и признаков гипопитуитаризма(В II).
- УЗИ надпочечников и/или мошонки при гонадотропин-независимом ППР у мальчиков.
- УЗИ яичников и/или надпочечников при гонадотропин-независимом ППР у девочек.
- МРТ головного мозга, УЗИ печени, КТ средостения проводится мальчикам с повышенным уровнем ХГЧ с целью поиска герменативноклеточных опухолей.

**Проба с АКТГ** (синактенон) проводится при наличии у ребенка преждевременного адренархе и позволяет диагностировать неклассические формы ВДКН (протокол проведения пробы и интерпретация результатов изложены в протоколах по ВДКН).

**Молекулярно-генетические методы** исследования используются для подтверждения моногенных форм ППР (тестотоксикоз, ВДКН).

Дифференциальная диагностика ППР представлена на схемах (схемы 1-3).

В зависимости от нозологического варианта, вызвавшего ППР показано дополнительное обследование для исключения других проявлений заболевания.

Пациентам с объемными образованиями головного мозга локализующимися в хиазмально-селлярной области необходимо исключение гипопитуитаризма.

Протокол дополнительного обследования девочек с синдромом МакКьюна-Олбрайта-Брайцева:

- УЗИ щитовидной железы для исключения узлового поражения
- Гормоны свТ4, ТТГ для исключения тиреоидной автономии
- Гормоны крови: СТГ, пролактин, ИФР1 для исключения акромегалии и гиперпролактинемии
- ОГТТ 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 для уточнения распространенности фиброзно-кистозной дисплазии
- МСКТ (по показаниям)
- Исключение синдрома Кушинга (АКТГ, кортизол крови и мочи, ДГЭАс)

## Лечение

Терапевтическая тактика определяется этиологическим вариантом ППР.

Целью лечения ППР является, с одной стороны, препятствие прогрессированию костного возраста, и, следовательно, профилактике низкорослости, с другой стороны, препятствие прогрессии полового развития, что позволит адаптировать пациентов с психологической и социальной точек зрения.

### **Лечение гонадотропинзависимого ППР.**

Для лечения всех вариантов гонадотропинзависимого ППР существует эффективное средство – пролонгированные аналоги ГнРГ, которые десенсибилизируют гипофиз к стимулирующему воздействию. Эффективность лечения в отношении увеличения конечного роста доказана для мальчиков и девочек младше 6 лет. В группе девочек 6-8 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 ППР 3 препарата из группы пролонгированных аналогов ГнРГ: Диферелин 3,75мг, Люкрин 3,75мг

и Декапептил-депо 3,75мг. Все препараты имеют схожую эффективность и безопасность (С III). Препарат назначается в/м 1 раз в 28 дней в дозе 1,875мг для детей весом менее 15кг и 3,75мг для детей с весом более 15кг.

Непременным условием терапии пролонгированными аналогами ГнРГ является непрерывность терапии, ведение календаря и соблюдение режима инъекций (В II).

Оценка эффективности проводится не раньше, чем через 3 мес от начала лечения, затем каждые 6 мес (В II). Оценка результата лечения проводится только по совокупности клинических и лабораторных показателей (С III).

Протокол ведения пациентов, получающих терапию пролонгированными аналогами ГнРГ

- Оценка полового развития – 1 раз/6мес
  - Антропометрия – 1раз/6мес
  - Рентгенография кистей – 1раз/год, при высоких темпах роста и прогрессии полового развития – 1раз/6мес
  - Гормоны крови: ЛГ, ФСГ, Т или Э2 – 1раз/6мес\*
  - Проба с ГнРГ – через 6 мес от начала терапии и при прогрессии полового развития\*
  - УЗИ органов малого таза у девочек – 1раз/6мес
- \*анализы производятся за 1-3 дня до очередной инъекции препарата*

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 (тестостерон для мальчиков, эстрадиол 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 3-6 мес от начала терапии в сомнительных случаях проводится проба с ГнРГ, критерием эффективности лечения является отсутствие выброса ЛГ на пробе более 4 Ед/л.

В случае недостаточного подавления гонадотропинов на фоне лечения проводится коррекция терапии. Возможно увеличение дозы препарата в 2 раза или сокращение интервала между инъекциями до 21 дня.

Считается доказанным отсутствие негативного влияния длительной терапии пролонгированными аналогами ГнРГ на набор веса и снижение МПКТ у детей с ППР (В II).

На сегодняшний день не существует четких критериев определяющих сроки отмены терапии (С III). Каждый случай рассматривается индивидуально, принимая во внимание следующие критерии:

- 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

Хирургическое или лучевое лечение объемных образований головного мозга у детей ППР проводится только по неврологическим показаниям, определяемым нейрохирургом. Гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие хорошо поддается терапии пролонгированными аналогами ГнРГ вне зависимости от нозологического варианта и не является показанием к хирургическому лечению.

#### **Лечение гонадотропин-независимого ППР.**

Все варианты ППР, обусловленные объемными образованиями надпочечников и гонад лечатся хирургическим методом (см. протокол ведения пациентов с опухолями надпочечников и гонад).

Мальчики с ХГЧ-секретирующими герминативноклеточными опухолями получают лечение у онкологов по соответствующим протоколам.

Для лечения врожденной дисфункции коры надпочечников применяют глюкокортикоиды (см. протокол ведения пациентов с ВДКН). Необходимо помнить о возможной трансформации гонадотропин-независимого ППР в гонадотропинзависимое при костном возрасте близком к пубертатному. Для диагностики данного состояния используется стандартная проба с ГнРГ (см. выше). При доказанном гонадотропинзависимом характере ППР возможно применение пролонгированных аналогов ГнРГ только с разрешения локального этического комитета и наличии информированного согласия родителей (С III).

Не существует единых общепринятых схем терапии гонадотропин-независимых форм преждевременного полового развития (синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева и тестостоксикоз). На сегодняшний день ни у одного из препаратов в показаниях к назначению не имеется преждевременного полового развития. Проводятся научные и клинические исследования по лечению мальчиков с тестостоксикозом и девочек с синдромом МакКьюна-Олбрайта-Брайцева ингибиторами ароматазы 2 и 3 поколений (анастрозол, летрозол, эксеместан) в сочетании с антиандрогенами (ципротерон, бикалутамид) у мальчиков и антиэстрогенами (тамоксифен, торемифен, фулвестрант) у девочек. Данное лечение проводится только с разрешения этического комитета при наличии информированного согласия родителей и только в специализированных научных центрах.

