

[https://doi.org/10.24026/1818-1384.2\(62\).2018.135538](https://doi.org/10.24026/1818-1384.2(62).2018.135538)

ВИЗНАЧЕННЯ, ЕТІОЛОГІЯ ТА ДІАГНОСТИКА ПЕРЕДЧАСНОГО СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ В ДІТЕЙ

Передчасний статевий розвиток (ПСР) – поява вторинних статевих ознак у дітей, віком від 2 до 2,5 стандартних відхилень (SD) раніше середнього віку початку статевого розвитку в популяції, тобто до восьми років у дівчаток та дев'яти років у хлопчиків.

ПАТОГЕНЕТИЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ

- Центральний ПСР (гонадотропінзалежний ПСР чи справжній ПСР) обумовлений раннім дозріванням гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі. Характеризується послідовною появою росту молочних залоз та лобкового оволосіння у дівчаток, збільшенням яєчок та пеніса та появою лобкового оволосіння у хлопчиків. У цих пацієнтів передчасні статеві ознаки відповідають статі дитини (ізосексуальні). Центральний ПСР є патологічним у 40-75% випадків у хлопчиків та в 10-20% у дівчаток.

- Периферичний ПСР (периферичний передчасний пубертат, гонадотропін-незалежний ПСР) обумовлений надмірною секрецією статевих гормонів (естрогенів або андрогенів) гонадами або наднирковими залозами, екзогенним надходженням статевих стероїдів або позаматковою продукцією гонадотропіну з пухлини статевих клітин (наприклад, хоріонічного гонадотропіну людини, hCG). Периферичний ПСР може відповідати статі дитини (ізосексуальний) або мати ознаки вірилізації у дівчаток та фемінізації хлопчиків (гетеросексуальний).

- Доброякісні або не прогресуючі варіанти пубертатного періоду – ізольоване телархе у дівчаток або ізольовані андрогенопосередковані статеві ознаки (лобкове та/або пахвові волосся, вугри та запах поту) у хлопчиків чи дівчаток, що є результатом ранньої активації осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози, та підтверджені помірним підвищенням рівня дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С) для хронологічного віку, але відповідного кістковому віку. Обидва ці порушення можуть бути варіантом нормального статевого розвитку.

Ідіопатичний центральний ПСР зустрічається у 80-90% дівчаток та лише у 25-60% хлопчиків. Деякі випадки центрального ПСР зумовлені ураженням центральної нервової системи (ЦНС) – нейрогенний центральний ПСР. Тому під час діагностики ПСР

рекомендується виконати магнітно-резонансну томографію (МРТ) з внутрішньовенним контрастуванням навіть за відсутності клінічно виразних неврологічних змін. Низька поширеність уражень ЦНС у дівчаток з ПСР, який починається після шестирічного віку, ставить під питання необхідність проведення МРТ дівчаткам цієї вікової групи.

ГЕНЕТИКА ПСР – СПЕЦИФІЧНІ ГЕНЕТИЧНІ МУТАЦІЇ, ЯКІ АСОЦІЙОВАНІ З ПСР

- Мутації у гені Kissreptin 1 (KISS1) та в кодованому цим геном G-білокспряженому рецепторі KISS1R (також відомому як GPR54) можуть спричинити гіпогонадотропний гіпогонадізм. Ці спостереження дозволяють припустити, що KISS1 / KISS1R є важливими для фізіології гонадотропін-релізінг гормонів та для початку пубертатного періоду.

- ПСР також може бути спричинений наявністю мутацій у гені MKRN3. Показано, що дефект цього гену виявлений в 46% сімейних випадків ПСР.

- Мутація в гені DLK1 (Delta-like homolog-1) призводить до зниження концентрації білка DLK1 в сироватці крові та була виявлена у п'яти членів однієї сім'ї з ПСР. DLK1 – це ген, який наявний переважно у надниркових залозах, гіпофізі та тканині яєчників. На сьогоднішній день не визначено чіткого зв'язку між функцією DLK1 та пубертатним розвитком, але поліморфізми в цьому гені, а також у MKRN3, пов'язані з варіативністю віку менархе.

ПРИЧИНИ ПЕРИФЕРИЧНОГО ПСР

У дівчаток:

- Кисти яєчників – велика функціонуюча фолікулярна киста яєчників є найпоширенішою причиною периферичного ПСР у дівчаток. Пацієнти часто мають розвиток молочних залоз, можливі епізоди вагінальної кровотечі, які виникають внаслідок зниження рівня естрогенів при регресуванні кисти. Ці кисти можуть з'явитися і стихійно регресувати, тому, зазвичай, доцільне консервативне лікування.

- Пухлини яєчників є рідкісною причиною периферичного ПСР у дівчаток. Гранульозно-клітинні пухлини є найбільш поширеним типом і зумовлюють ПСР за ізосексуальним типом. Пухлини з клітин Сертолі/Лейдіга (arrhenoblastoma), ізольовані

пухлини з клітин Лейдіга та гонадобластоми спричиняють ПСР за гетеросексуальним типом.

У хлопчиків:

- Пухлину з клітин Лейдіга слід розглядати у будь-якого хлопчика з асиметричним збільшенням яєчок або сім'яників. Ця тестостерон-секретувальна пухлина майже завжди доброякісна і легко виликовується шляхом хірургічного видалення. Радикальна орхіектомія – найпоширеніша операція проте, було повідомлено про успішне лікування енуклеацією тільки пухлини зі збереженням залишків яєчка.

- Пухлина зі статевої клітини, яка секретує хоріонічний гонадотропін (hCG), який у хлопчиків активує ЛГ-рецептори на клітинах Лейдіга, та призводить до збільшення продукції тестостерону. Відмічається збільшення розміру яєчка (зазвичай тільки до розміру раннього пубертату) менше, ніж очікується для концентрації тестостерону в сироватці крові та ступеня пубертатного розвитку. Це пояснюється тим, що більшість сім'яників складається з елементів, дозрівання яких залежить від ФСГ. У дівчаток hCG-секретувальні пухлини не призводять до ПСР, оскільки для біосинтезу естрогенів необхідна активація як ФСГ, так і ЛГ рецепторів. Ці пухлини можуть мати місце в гонадах, мозку (як правило, в ділянці шишкоподібного тіла), печінці, заочеревинному просторі та передньому середостінні. Гістологія hCG-секретувальних пухлин коливається від дизгерміноми, яка добре реагує на терапію, до більш злоякісної ембріональної клітинної карциноми та хоріокарциноми. Всім чоловікам із такими пухлинами необхідно визначити каріотип, оскільки можуть бути пов'язані з синдромом Клайнфельтера.

У дівчаток і хлопчиків:

- Первинний гіпотиреоз: у дівчаток можливий ранній розвиток молочних залоз, мультикистозні яєчники, галакторея та рецидивуючі маткові кровотечі, у хлопчиків – передчасне збільшення яєчок. Історично це має назву синдрому Ван Віка-Грумбах. Механізмом розвитку ПСР є перехресна стимуляція рецептора ФСГ високою концентрацією тиреотропного гормону (ТТГ), оскільки обидва ТТГ і ФСГ мають спільну альфа-субодиницю. Ознаки ПСР регресують з початком терапії тироксином.

- Екзогенне введення естрогенів: фемінізація, зокрема гінекомастія у хлопчиків, пояснюється надмірним впливом естрогенів, що містяться в кремах, мазях та спреях, які використовують жінки для лікування симптомів менопаузи та можуть

ненавмисно потрапляти до дітей. Інші можливі джерела впливу естрогенів: харчові продукти, що містять фітоестрогени (наприклад, соя) та народні засоби, такі як олія лаванди та чайного дерева.

- Патологія надниркових залоз: андроген-секретувальні пухлини та ферментні дефекти в біосинтезі надниркових стероїдів (вроджена дисфункція кори надниркових залоз (ВДКНЗ)). ПСР може бути наслідком успадкованого порушення метаболізму надниркових стероїдів, зокрема дефіциту 21-гідроксилази, або 11-бетагідроксилази, або 3-бета гідроксистероїддегідрогенази типу 2. В таких випадках у хлопчиків не відбувається збільшення яєчок (яєчка будуть в об'ємі меншими за 4 мл або діаметром менше 2,5 см). Естроген-секретувальні пухлини надниркових залоз можуть призвести до фемінізації. Зрідка пухлини надниркових залоз можуть утворювати андрогени і естрогени, останні – внаслідок ароматизації андрогенів.

- Синдром Мак-Кьюна-Олбрайта (МАС) – це рідкісне захворювання, що визначається як тріада: периферичний ПСР, на шкірі плями колору “кава з молоком” з нерівними краями та фіброзна дисплазія кісток. МАС слід розглядати у дівчаток з рецидивуючими фолікулярними кистами яєчників, що супроводжуються менструаціями. Шкірні прояви та зміни кісток можуть з'являтися з часом і прогресувати. У хлопчиків з МАС ПСР виникає зрідка, але високою є частота патології яєчок, яка може бути виявлена під час ультразвукового дослідження у вигляді гіпер- і гіпоехогенних змін (ділянки гіперплазії клітин Лейдіга), мікролітіазу та фокальної кальцифікації. Пацієнти з МАС мають соматичну мутацію альфа-субодиниці Gs-білка, яка активує аденілатциклазу. Ця мутація призводить до тривалої стимуляції ендокринної функції, наприклад, ПСР, тиреотоксикозу, гігантизму або акромегалії, синдрому Кушинга та гіпофосфатемічного рахіту в різних комбінаціях.

НЕПОВНІ АБО НЕПРОГРЕСУЮЧІ ВАРІАНТИ ПСР

1. Передчасне телархе: більшість випадків передчасного телархе ідіопатичні і розвиваються у віці до двох років (в деяких випадках навіть з народження), виникають спонтанно та не прогресують. Проте спостереження за дитиною обґрунтоване, оскільки передчасне телархе може бути початковим проявом справжнього ПСР у 10-20% дітей. Ключовими особливостями передчасного телархе є:

- Ізольований розвиток молочних залоз,

однобічний або двобічний, за оцінкою за J. Tanner зазвичай не більше ніж Tanner 3 (Ma 3);

- Відсутність інших вторинних статевих ознак;
- Нормальна швидкість зростання для віку (не пришвидшена);
- Нормальний (відповідний паспортному віку) або майже нормальний кістковий вік.

Концентрації ЛГ та естрадіолу в сироватці крові, як правило, знаходяться в допубертатному діапазоні, однак треба бути обережним під час інтерпретації цих рівнів у дітей віком до двох років, оскільки підвищення показників може розглядатись як нормальний перехідний "міні-пубертат", і центральний ПСР може бути не діагностований.

Передчасне телархе виникає в двох вікових періодах: один – протягом перших двох років життя, а інший – від шести до восьми років, причому потенційно різні патофізіологічні механізми притаманні кожному з цих періодів. Патофізіологічні механізми включають транзиторну активацію гіпоталамо-гіпофізарно-гонадалної осі з підвищеною секрецією ФСГ. Розвиток телархе можливий при застосуванні косметичних засобів з фітоестрогенами (лавандової олії, олії чайного дерева або засобів для догляду за волоссям, що містять плацентарний екстракт), надто у немовлят, і можуть призводити до лише повільного зменшення тканини молочної залози. Прискорена швидкість росту може свідчити про прогресуючий ПСР і потребує додаткової оцінки. Для виявлення прогресуючого ПСР пацієнти повинні спостерігатися протягом декількох місяців для підтвердження прогресування пубертату.

Телархе може з'явитися у новонароджених обох статей, що зумовлено стимуляцією материнськими гормонами. Більшість випадків неонатального телархе зникає протягом перших місяців життя.

2. Передчасне адренархе / пубархе: характеризується появою лобкового і/або пахвового волосся до восьми років у дівчаток і дев'яти років у хлопчиків, у поєднанні з помірним підвищенням в сироватці крові ДГЕА-С для відповідного віку. Передчасне пубархе – варіант нормального розвитку, але може бути фактором ризику подальшого розвитку синдрому полікістозних яєчників у дівчаток. Передчасне адренархе може бути пов'язане з легким прискоренням росту і прогресуванням кісткового віку. У дітей з прогресуючою вірілізацією або з випереженням кісткового віку (> 2 SD за межі хронологічного віку) слід проводити подальше дослідження інших

причин ПСР. На відміну від передчасного адренархе, передчасне пубархе є тимчасовим і волосся на лобку зазвичай зникає протягом 6 - 24 місяців.

3. Доброякісна препубертатна вагінальна кровотеча (передчасне менархе):

характеризується наявністю ізольованої вагінальної кровотечі за відсутності інших вторинних статевих ознак. Етіологія невідома, але до потенційних механізмів відносять підвищену чутливість ендометрію до циркулюючих естрогенів або транзиторну стимуляцію осі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники. Ультразвукове дослідження органів малого тазу не виявляє відхилень від норми, а рівень гонадотропінів у крові допубертатний. В такому випадку слід виключити генітальну або вагінальну травму, інфекцію та сексуальне насильство. У дівчаток із повторними епізодами вагінальних кровотеч слід враховувати інші діагнози, такі як рецидивні функціональні кісти яєчників або МАС.

4. Непрогресуючий або періодично прогресуючий ПСР. Кістковий вік у цих пацієнтів зазвичай не настільки випереджає паспортний, як у дітей з центральним ПСР, а концентрація ЛГ у сироватці крові знаходиться в межах норми для допубертатного або раннього пубертатного періоду, що свідчить про те, що гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна вісь не повністю активована і, як правило, під час стимуляційного тесту з аналогом гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ), спостерігається активність переважно ФСГ. У дітей з непрогресуючим ПСР лікування аналогами ГнРГ не потрібне, оскільки їх кінцевий дорослий зріст без лікування не відрізняється від середньостатистичного зросту.

ДІАГНОСТИКА

Керівні принципи

Діагностика ПСР ґрунтується на відповіді на наступні питання:

• Кому слід проводити діагностику? – Діагностика обґрунтована у дітей з ознаками вторинного статевого розвитку: у дівчаток, віком до восьми років або у хлопчиків - до дев'яти років. У дівчаток, віком від семи до восьми років може бути достатньо збору анамнезу та фізикального огляду, якщо ці дослідження не виявили жодних додаткових проблем.

• Причина ПСР центральна або периферична? – Послідовність розвитку вторинних статевих ознак.

• Наскільки швидко прогресують ознаки статевого розвитку? – Швидкість розвитку пубертату відображає ступінь та тривалість дії статевих стероїдів. Швидкий темп лінійного росту

та дозрівання скелету свідчить про наявність як центрального так і периферичного ПСР з високою концентрацією статевих стероїдів. Прогресування пубертату вважатиметься повільним, якщо протягом шести або більше місяців спостереження існує мінімальне або відсутнє прогресування стадії розвитку молочних залоз, лобкового оволосіння або статевих органів. Швидкість зростання вважається прискореною, якщо вона перевищує 95-й процентиль за віком. На відміну від цього, дитина з нормальним лінійним ростом і дозріванням скелета (нормальний чи мінімальний рівень випередження кісткового віку) передбачає доброякісний варіант пубертату з низькою концентрацією статевих стероїдів, а не справжній або периферичний ПСР.

- Чи призведе до низькорослості надлишок андрогенів або естрогенів? Чи вторинні статеві ознаки вірилізують або фемінізують? Ізольований гетеросексуальний розвиток (ізольована вірилізація у дівчаток або ізольована фемінізація у хлопчиків) виключає центральну етіологію ПСР. У той час як у дівчаток найпоширенішою причиною вірилізації є надлишок андрогенів надниркових залоз, рідкісною причиною вірилізації є арренобластома яєчника (пухлина з клітин Сертолі-Лейдіга). І навпаки, рідкісною причиною фемінізації у хлопчиків є фемінізуюча пухлина яєчка з клітин Сертолі, яка може бути пов'язана з синдромом Пеуца-Єгерса.

ПОЧАТКОВА ОЦІНКА ПАЦІЄНТА

Оцінка пацієнта, у якого підозрюється ПСР, починається зі збору анамнезу та фізикального обстеження. У більшості випадків проводиться рентгенологічне обстеження для визначення наявності випередження кісткового віку.

- Анамнез: термін початку змін в статевому розвитку, терміни початку пубертату в батьків та братів і сестер, наявність прискореного росту, головного болю, змін поведінки або зору, судом або болю в животі, попередня історія інших захворювань або травм ЦНС. Завжди слід досліджувати можливість впливу екзогенних статевих стероїдів (з лікарських та косметичних джерел) або сполук із статевостероїдними властивостям.

- Фізикальне обстеження: вимірювання зросту, маси тіла та швидкості росту (см/рік), оцінка полів зору (наявність патології ЦНС), огляд шкіри для визначення наявності кавових плям (що вказує на нейрофіброматоз або МАС).

- Оцінка стадії статевого розвитку за J. Tanner.
- Кістковий вік: у пацієнтів з ПСР, що підтверджений

фізикальним оглядом, рентгенологічна оцінка кісткового віку може допомогти в диференційному діагнозі і в прогнозуванні впливу ПСР на кінцевий зріст. Проте, у пацієнтів з ізольованим телархе, або адренархе визначення кісткового віку може бути необов'язковим, оскільки спочатку достатньо клінічного спостереження за прогресуванням пубертата. Значне просування кісткового віку (більше, ніж 2 SD від хронологічного віку), швидше за все, вказує на центральний або периферичний ПСР, а не на доброякісний варіант ПСР. Проте, значне випередження кісткового віку не виключає наявності доброякісного ПСР. Як приклад, до 30% дітей з доброякісним передчасним аденархе мають кістковий вік, якій випереджає паспортний понад два роки.

- **Початкова лабораторна оцінка.** У разі наявності даних щодо прогресуючого ПСР, необхідно провести додаткову оцінку для визначення причини ПСР. Першим кроком є вимірювання базальних рівнів ЛГ, ФСГ та концентрації естрадіолу та/або тестостерону. Результати цих досліджень використовуються для диференціювання між центральним та периферичним ПСР.

- **Базальний рівень ЛГ.** Вимірюється вранці за допомогою імунохемилюмінесцентного методу з нижньою межею виявлення $\leq 0,1$ мМО/л. Результати інтерпретуються наступним чином:

- Концентрація ЛГ в допубертатному діапазоні (тобто $< 0,2$ мМО/л) відповідає або периферичному ПСР, або доброякісному ПСР, такому як передчасне телархе.

- Концентрація ЛГ від 0,2 до 0,3 мМО/л (порогові значення залежать від методу аналізу) може відповідати прогресуючому ПСР.

- Концентрація ЛГ менш інформативна в оцінці дітей з непрогресуючим або періодично прогресуючим ПСР. Додаткова клінічна характеристика, така як відсутність прогресування вторинних статевих ознак або низьке співвідношення ЛГ/ФСГ при проведенні стимуляційного тесту з аналогом ГнРГ, може допомогти виокремити цих дітей від тих, які мають прогресуючий ПСР.

- Необхідно уважно інтерпретувати рівні ЛГ у дівчаток, віком до двох років, оскільки концентрації гонадотропіну можуть бути підвищені в цьому віці у зв'язку з фізіологічним "міні-пубертатом", а ПСР може бути неправильно діагностовано під час цієї фази розвитку.

Базальний рівень ФСГ у сироватці:

концентрація базального ФСГ має обмежену діагностичну значущість у диференційній діагностиці центрального ПСР та доброякісних варіантів ПСР. Часто концентрація ФСГ вища у дітей з центральним ПСР у порівнянні з доброякісними пубертатними варіантами, проте недостовірно між цими групами дітей. Концентрації ЛГ і ФСГ, як правило, пригнічені у дітей з периферичним ПСР.

Естрадіол у сироватці крові. Дуже висока концентрація естрадіолу з супутнім зниженням концентрації гонадотропінів, як правило, свідчить про периферичний ПСР, наприклад, пов'язаний з пухлинами або кистами яєчників. Більшість імунологічних досліджень естрадіолу, однак, мають погану чутливість в нижніх межах аналізу між концентраціями допубертатної та ранньої пубертатної стадії. Більш чутливі способи оцінки концентрацій естрадіолу, такі як тандемна мас-спектрометрія, краще відрізняють концентрації естрадіолу допубертатної та пубертатної стадії, і слід призначати виключно їх.

Тестостерон у сироватці крові. Підвищена концентрація тестостерону свідчить про продукцію тестостерону яєчками у хлопчиків, або наднирковими залозами, або екзогенне надходження для обох статей. Дуже висока концентрація при супутньому пригніченні гонадотропінів, як правило, свідчить про периферичний ПСР. Вимірювання інших надниркових стероїдів (наприклад, ДГЕА-С) може знадобитися, щоб допомогти розрізнити джерела надходження тестостерону – надниркові залози або яєчки. Імуноферментний метод визначення рівня тестостерону не завжди може визначити концентрацію, характерну для препубертату та раннього пубертатного періоду, але метод тандемної мас-спектрометрії більш чутливі (аналогічно описаному вище визначенню естрадіолу), тому за можливості їх слід використовувати.

Подальше лабораторне обстеження залежить від результатів проведених вище тестів (базальних ЛГ, ФСГ, естрадіолу або тестостерону) та клінічних характеристик пацієнта.

Концентрація ЛГ в сироватці крові після стимуляції аналогом ГнРГ. У дітей, у яких клінічна картина не відповідає початковим базовим дослідженням (тобто, триває прогресування пубертату з базальним рівнем ЛГ $< 0,3$ мМО/л), стимуляційний тест з гонадотропін-рилізінг гормоном може допомогти розрізнити центральний ПСР і доброякісний пубертатний варіант. Цей тест

складається з вимірювання концентрації ЛГ у сироватці крові до і після введення ГнРГ.

Загальний протокол виглядає наступним чином:

- Забирають кров для визначення базального рівня ЛГ, ФСГ, естрадіолу в дівчаток або тестостерону у хлопчиків.

- Після цього дитині вводять аналог ГнРГ в дозі 100 мкг.

- ЛГ вимірюється через 60 хвилин після введення аналогу ГнРГ. Інші протоколи використовують відбір проб кожні 30 хвилин протягом двох годин або визначення естрадіолу або тестостерону через 24 години.

Результати інтерпретуються наступним чином:

- **Пік стимульованого рівня ЛГ.** Оптимальне значення пікових, стимульованих рівнів ЛГ для встановлення діагнозу центрального ПСР не було чітко встановлено та дещо коливається. В більшості випадків значення ЛГ від 3,3 до 5,0 мМО/мл визначає верхню межу норми для стимульованих значень ЛГ у дітей в допубертатному періоді. Стимульовані концентрації ЛГ вище цього нормального рівня характерні для центрального ПСР.

- **Пік стимульованого співвідношення ЛГ/ФСГ.** Діагностичну межу співвідношення ЛГ/ФСГ не було чітко визначено, але, пік співвідношення ЛГ/ФСГ $> 0,66$, як правило, спостерігається при центральному ПСР, тоді як співвідношення $< 0,66$ характерне для непрогресуючого ПСР.

Як і у випадку з базальними рівнями ЛГ, слід з обережністю враховувати інтерпретацію результатів тесту на стимуляцію гонадотропін-рилізінг гормоном у дівчат, віком до двох років, оскільки як базальний, так і стимульований рівень ЛГ може бути підвищений як частина нормальних гормональних змін, пов'язаних з "міні-пубертатом".

Надниркові стероїди. У дітей із ПСР може знадобитися вимірювання надниркових стероїдів, щоб допомогти розрізнити периферичний ПСР та доброякісний ПСР. Діти з ізольованим адренархе можуть мати незначне підвищення гормонів надниркових залоз: ДГЕА-С – від 40 до 135 мкг/дл (від 1,1 до 3,7 нмоль/л) і рівень тестостерону ≤ 35 нг/дл (1,2 нмоль/л). Концентрації, що перевищують ці межі, вимагають подальшого дослідження причин периферичного ПСР, таких як неklasична форма ВДКНЗ та вірилізуючі пухлини надниркових залоз. Якщо у дітей з підозрою на ВДКНЗ внаслідок дефіциту 21-гідроксилази рано вранці концентрація 17-гідроксипрогестерону (17-

ОПГ) становить від 82 нг/дл (2,5 нмоль/л) до 200 нг/дл (6 нмоль/л), слід проводити наступний тест – стимуляцію з аденокортикотропним гормоном (АКТГ). Значення 17-ОПГ >200 нг/дл (6 нмоль/л) має високу специфічність для некласичних форм ВДКНЗ, хоча для підтвердження діагнозу також може знадобитися проведення тесту на стимуляцію з АКТГ.

Інші біохімічні тести. У хлопчиків необхідно вимірювати рівень hCG з метою виключення наявності ХГ-секретувальної пухлини. При виявленні в ділянці переднього середостіння пухлини необхідно визначити каріотип з метою виключення синдрому Клайнфельтера, який може бути асоційований з медіастінальною герміноюю. Необхідно визначити концентрацію ТТГ у разі підозри на первинний гіпотиреоз як основну причину ПСР.

ВІЗУАЛІЗАЦІЯ

• Центральний ПСР

• **МРТ головного мозку.** Рекомендовано проводити МРТ головного мозку з внутрішньовенним контрастуванням для всіх хлопчиків з центральним ПСР, а для дівчаток - у разі початку ПСР до шестирічного віку, внаслідок більшої кількості аномалій ЦНС в цих групах пацієнтів. Автори статті, як правило, не проводять МРТ дівчаткам, у яких ПСР настає у віці від семи до восьми років, якщо немає клінічних ознак патології ЦНС. Триває дискусія щодо

необхідності проведення МРТ головного мозку у дівчаток з ПСР, що маніфестував після шестирічного віку з причини суперечливих даних щодо ризику наявності патології ЦНС. Деякі автори рекомендують проводити МРТ діагностику дівчаткам з ПСР всіх вікових груп.

• **Ультразвукове дослідження органів малого тазу (УЗД ОМТ)** проводиться з метою диференційної діагностики прогресуючого ПСР та доброякісних варіантів ПСР. У дівчаток з прогресуючим ПСР збільшені розміри матки та яєчників у порівнянні з дівчатками допубертатного віку або з передчасним телархе. Запропоновано діагностичні значення для розмірів матки та яєчників; однак, вони є різними, і деякі дослідження показують, що існує значна розбіжність між пацієнтами з і без ПСР.

• Периферичний ПСР

• У дітей з прогресуючим периферичним ПСР необхідно провести УЗД ОМТ у дівчаток для визначення наявності кист або пухлин яєчників та УЗД яєчок у хлопчиків для виключення пухлини з клітин Лейдіга.

• У дітей з підозрою на пухлини надниркових залоз (за наявності прогресуючої вірилізації та підвищеного рівня надниркових андрогенів у сироватці, наприклад, ДГЕА-С) необхідно провести УЗД та/або комп'ютерну томографію (КТ) органів черевної порожнини.

Підготувала к. мед. н. Шевченко І.Ю.

Джерело інформації: Harrington J., Palmert MR. Definition, etiology, and evaluation of precocious puberty. www.uptodate.com/contents/definition-etiology-and-evaluation-of-precocious-puberty. Literature review current through: Mar 2018.

Дата надходження до редакції 16.04.2018 р.