

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-215-222

Некоторые аспекты преждевременного полового развития у девочек дошкольного возраста

Ю.Ю. Чеботарева¹, Ю.А. Петров¹, М.А. Родина²¹ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия²МЦ «Семья», Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Преждевременное половое созревание (ППС) остается актуальной проблемой педиатрии, детской эндокринологии, гинекологии, неврологии ввиду клинической и патогенетической гетерогенности. Немаловажную роль играет и ассоциированное с ним психосоциальное развитие девочки. В статье представлены 3 клинических наблюдения пациенток дошкольного возраста с ППС — на фоне органического поражения головного мозга, при синдроме Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева и на фоне кисты шишковидной железы. Во всех случаях основным поводом для обращения к врачу послужило нагрубание грудных желез. Особенностью пациентки с органическим поражением мозга было наличие избыточной массы тела, пациентки с синдромом Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева — наличие пятен цвета кофе с молоком на коже лица, ягодиц и левой руки. На примере данных клинических наблюдений показано, что при выявлении девочек с ППС важно обеспечить междисциплинарный подход, позволяющий грамотно провести обследование, как можно раньше поставить верный диагноз, выделить возможные сопутствующие патологии и назначить эффективное лечение, а также вести динамическое наблюдение с оценкой физического и полового развития, обязательным определением гормонального профиля, ультразвуковым исследованием органов малого таза. Обсуждаются вопросы взаимосвязи генетических и эпигенетических факторов в развитии данной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: преждевременное половое созревание, девочки, телархе, адренархе, гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система, опухоль эпифиза.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чеботарева Ю.Ю., Петров Ю.А., Родина М.А. Некоторые аспекты преждевременного полового развития у девочек дошкольного возраста. *РМЖ. Мать и дитя.* 2022;5(3):215–222. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-215-222.

Some aspects of precocious puberty in preschool-age girls

Yu.Yu. Chebotareva¹, Yu.A. Petrov¹, M.A. Rodina²¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation²Medical Center Sem'ya, Rostov-on-Don, Russian Federation

ABSTRACT

Precocious puberty (PP) remains a challenging issue for pediatrics, particularly pediatric endocrinology, gynecology, and neurology due to its clinical and pathogenetic heterogeneity. And PP-associated psychosocial development of the girls also plays an important role. The article presents three case studies of pre-school age girls with precocious puberty amid organic brain syndrome, McCune-Albright syndrome, and pituitary cyst. In all cases thelarche was the main reason for contacting the doctor. The patient with organic brain syndrome had such a specific clinical feature as overweight and the patient with McCune-Albright syndrome — café-au-lait skin spots on the face, buttocks, and the left hand. These case studies demonstrate that for identifying girls with PP a multidisciplinary approach is needed. It will enable to examine a patient properly, make the correct diagnosis as early as possible, detect potential comorbidities and prescribe effective treatment, as well as to provide follow-up care including the assessment of physical and sexual development. Also, it is required to analyze hormonal profile and to perform pelvic ultrasound examination. The relationship between genetic and epigenetic factors in the development of these pathological conditions is discussed.

KEYWORDS: precocious puberty, girls, thelarche, adrenarche, pituitary-hypothalamic-ovarian axis, epiphyseal tumor.

FOR CITATION: Chebotareva Yu.Yu., Petrov Yu.A., Rodina M.A. Some aspects of precocious puberty in preschool-age girls. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2022;5(3):215–222 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-215-222.

ВВЕДЕНИЕ

Половое созревание включает физиологические процессы в организме, которые приводят к функционированию репродуктивной системы. Физиологические основы полового дебюта традиционно связывают со своевременным ростом грудных желез (телархе, от др.-греч. θηλή — «сосок» и ἀρχή (arkhē) — «начало, возникновение»), с признаками вторичного оволосения (пубархе, от лат. pubes — «взрослый, мужественный» и греч. ἀρχή — «начало») и первым менструальным кровотечением (менархе,

от др.-греч. μήν (mēn) — «месяц» и ἀρχή — «начало») [1]. Последний признак, как правило, является результатом эстрогенного стероидогенеза в яичниках и проявляется первой эндометриальной десквамацией. Механизм формирования пубархе связан с развитием ретикулярной зоны надпочечников или адренархе (лат.: *adrenarche*). При этом адренархе практически не связано со становлением и функционированием гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Частой причиной преждевременного пубархе является преждевременное адренархе [1]. Сте-

пень полового развития оценивают по J. Tanner (1962 г.), который систематизировал стадийность полового созревания: I стадия полового развития соответствует препубертатным признакам, II–III стадии связаны с активным становлением репродуктивной функции, IV–V стадии рассматриваются как полноценное функционирование репродуктивной системы [2].

Согласно МКБ-10 преждевременному половому созреванию (ППС) соответствуют следующие градации: E22.8 — другие состояния гиперфункции гипофиза, преждевременная половая зрелость центрального происхождения; E 30.9 — нарушение полового созревания неуточненное (изолированное телархе, изолированное адренархе). У девочек дошкольного возраста основным клиническим симптомом ППС является изолированное развитие одного из признаков половой зрелости или формирование всех вышеуказанных признаков в полном объеме, как правило, в возрасте до 8 лет [2]. Дополнительные симптомы могут быть связаны с ускорением линейного роста девочки, при этом в возрасте 8–10 лет рост достигает 150–155 см [3]. Авторы обращают внимание на особенности костного возраста, который опережает возрастные нормативы более чем на 2 года [3]. В структуре ППС различают гонадотропин-зависимую (истинную, или центральную) форму, связанную с повышением активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и гонадотропин-независимую (ложную, или периферическую) — при гиперпродукции стероидов яичниками или надпочечниками [4–6]. ППС остается актуальной проблемой педиатрии, детской эндокринологии, гинекологии, неврологии. Сложность данного патологического состояния связывают с клинической и патогенетической гетерогенностью [7].

Понимание клинических особенностей ППС имеет огромное практическое значение для акушеров-гинекологов, участковых педиатров, детских эндокринологов и неврологов. Подчеркивается необходимость своевременного проведения диагностики и коррекции для достижения целевых показателей конечного роста и профилактики социальной депривации [7]. Нередко последнее сопровождается эмоциональной лабильностью, агрессивностью, снижением памяти, интеллекта [8]. Хотелось отметить, что девочек с преждевременным адренархе, патогенез которого на сегодняшний день остается неясным, относят к группе риска по развитию синдрома поликистозных яичников [9, 10]. Истинное и ложное ППС, как правило, сопровождается значительным ускорением костного возраста; при этом в отсутствие своевременной коррекции происходит закрытие ростовых зон и формирование низкорослости [11, 12]. Кроме того, не следует забывать об онкологической настроженности. Диагностика в первую очередь должна исключать опухолевый генез как ложного (периферического), так и истинного (центрального) ППС, а также гонадотропин-независимых форм ППС [13, 14]. Все вышеперечисленное свидетельствует об актуальности изучения современных проблем ППС у девочек.

Цель настоящей публикации: представить клинические особенности ППС публичного генеза на примере 3 случаев заболевания у девочек дошкольного возраста, находившихся под наблюдением в Проблемной научной лаборатории комплексного изучения репродуктивных нарушений ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (далее — Проблемной лаборатории).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Преждевременное половое созревание центрального происхождения (МКБ-10: E22.8) у пациентки Т., 6 лет. Жалобы были связаны с формированием грудных желез, наличием оволосения в лобковой и подмышечных зонах. Кроме того, имелись указания на повышение потоотделения.

Из анамнеза: ребенок рожден от 1-й неосложненной гестации, в срочных оперативных родах. Кесарево сечение было проведено в связи с острой внутриутробной гипоксией плода. Новорожденная девочка в связи с нарастанием неврологической симптоматики была переведена в отделение патологии новорожденных НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, где по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) были диагностированы отек мозга и окклюзионная гидроцефалия. Кроме того, состояние отягощалось нисходящим аксиальным вклинением мозжечковых миндалин. Все вышеперечисленное послужило показанием к оперативному лечению. В нейрохирургическом отделении ГБУ РО «ОДКБ» по поводу окклюзионной гидроцефалии на уровне отверстий Люшка и Мажанди с декомпенсацией ликвородинамики был наложен наружный дренаж по А.А. Арентду. Суть данной методики в том, что проксимальная часть дренажа вводится в передний рог бокового желудочка, а дистальная — в субдуральное пространство передней черепной ямки. Перед тем как погрузить дренаж в субдуральное пространство, его проводят между костью и твердой мозговой оболочкой на протяжении примерно 4 см. Ликвор был санирован. Диагноз при выписке: внутриутробный сепсис, менингоэнцефалит, вентрикулит. В возрасте 4 лет ребенок перенес кровоизлияние в подкорковые структуры головного мозга слева, по поводу которого проводилось консервативное лечение. В возрасте 6 лет была выявлена кавернозная ангиома левой подкорковой области. В ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.И. Бурденко» Минздрава России выполнена операция по удалению данного образования. Операция прошла успешно, без осложнений. Пациентка направлена участковым врачом-педиатром к акушеру-гинекологу в связи с жалобами на увеличение размеров молочных желез, рост волос в паховой и подмышечных областях, повышенное потоотделение с неприятным запахом.

По данным первичного осмотра акушера-гинеколога Проблемной лаборатории у пациентки Т. 6 лет отмечен нормостенический тип телосложения, при этом присутствовала тенденция к избыточной для данного возраста массе тела (масса тела 35 кг, рост 145 см). Отмечалось увеличение размеров молочных желез (стадия V_3 по J. Tanner), наличие единичных волос в паховой и подмышечных областях (P_1Ax_1). Половое созревание соответствовало III стадии по шкале J. Tanner, половая формула: $V_3P_1Ax_1Me_0$. Учитывая анамнестические данные и характерные клинические признаки, поставлен первичный диагноз: преждевременное половое созревание центрального генеза. Проведено дополнительное обследование. Согласно данным рентгенографии левой кисти (девочка правша), выполненной с целью определения костного возраста, последний соответствовал 8–9 годам, опережая паспортный возраст на 2–3 года. Анатомическое развитие половых органов также не соответствовало календарному возрасту ребенка. Так, размеры матки (48×11,6×21 мм) по данным УЗИ соответствовали возрасту 9 лет. Ультразвуковые размеры гонад соответствовали возрасту: правый яичник 19×13×14 мм ($V=1,7 \text{ см}^3$), левый яичник 19×13×18 мм ($V=2,2 \text{ см}^3$). Про-

ведено исследование гормонального статуса, при этом функциональные изменения репродуктивной системы пациентки характеризовались активизацией секреции гонадотропных гормонов гипофиза. Так, отмечались высокие возрастные показатели концентраций лютеинизирующего гормона (ЛГ) (3,73 мМЕ/мл), фолликулирующего гормона (ФСГ) (8,39 мМЕ/мл), эстрадиола (30,23 пг/мл), пролактина (4,36 нг/мл). Уровни гормонов щитовидной железы и надпочечников были в пределах возрастной нормы. Все вышеперечисленное свидетельствовало о гонадотропин-зависимой форме ППС центрального генеза.

Рекомендовано назначение трипторелина 11,25 мг с инъекцией препарата 1 раз в 3 мес. Трипторелин — синтетический декапептид, аналог природного гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Однако получен отказ мамы от назначения препарата, информированное согласие на лечение не было подписано. Кроме того, детским неврологом дано заключение о противопоказаниях к назначению этого препарата.

Через 3 мес. проведено повторное обследование акушером-гинекологом. Половое созревание соответствовало III стадии по шкале J. Tanner, половая формула: $V_3P_2Ax_2Me_0$. При этом отмечено увеличение показателей гонадотропинов. Концентрации выросли: ЛГ — в 2,5 раза (9,16 мМЕ/мл), ФСГ — в 1,1 раза (9,0 мМЕ/мл), пролактина — в 1,1 раза (4,87 нг/мл) и соответствовали гормональным показателям пубертатного периода. Динамическое ультразвуковое мониторирование показало, что матка (48×17×28 мм) несколько увеличилась и соответствовала биологическому возрасту 9–10 лет. Обратило на себя внимание эхометрическое увеличение объема обоих яичников, количества фолликулов и их объема. Данная ультразвуковая картина мультифолликулярных яичников более характерна для пубертата. Толщина эндометрия 4,5 мм. От рекомендованного лечения аналогом природного ГнРГ родители пациентки отказались.

Повторный осмотр спустя 8 мес. после первичного обращения выявил, что половое развитие достигло IV стадии по шкале J. Tanner, половая формула: $V_4P_3Ax_3Me_1$. Показатели роста при объективном исследовании прежние: рост 145 см, масса тела 40 кг. У девочки наблюдались признаки полной феминизации фигуры на фоне выраженных телархе и пубархе. В возрасте 7 лет началась первая менструация (менархе). Констатирована полная форма ППС, гонадотропин-зависимая форма.

В настоящее время ребенок наблюдается педиатром, неврологом, эндокринологом, стоит на диспансерном учете у акушера-гинеколога. Кроме того, у девочки отмечается синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Имеются психоземotionalные нарушения, эмоциональная лабильность, агрессивность, отсутствует прибавка роста. Группа здоровья 5, диспансерная группа 3. Репродуктивный прогноз неблагоприятный.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка А. с изолированным телархе (МКБ-10: E30.8), синдромом Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева, неполная форма. У девочки также имеется неврологическая симптоматика, связанная с наличием пирамидного синдрома. Не привита — медицинский отвод в связи с наличием гемангиомы на левом плече. Из анамнеза: ребенок от 3-й беременности. Первая беременность у матери была

неразвивающаяся в раннем сроке. Вторая беременность протекала на фоне постоянной угрозы выкидыша, роды завершились путем кесарева сечения, дочь здорова, со слов матери. Третья беременность протекала также на фоне угрозы невынашивания с назначением дидрогестерона с 6-й по 34-ю неделю гестации. Беременность завершилась срочными родами путем кесарева сечения. Показанием к операции служил рубец на матке. Масса тела ребенка при рождении 2750 г, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов.

При первичном осмотре в Проблемной лаборатории в возрасте 1 года беспокоило увеличение и нагрубание грудных желез, наличие пигментных пятен на коже лица, рук, ягодиц. Девочка астенического телосложения, пониженного питания. Масса тела 10 кг. В области лица, ягодиц, рук отмечались пятна светло-коричневого цвета с четкими границами. Развитие грудных желез соответствовало стадии V_3 по шкале J. Tanner. Отмечалась гипертрофия малых половых губ. Установлен диагноз: изолированное преждевременное телархе, синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева. Проведено дополнительное обследование. Показатели гормонального статуса, в том числе гонадотропных гормонов, соответствовали значениям допубертатного возраста. Выявлена тенденция к повышению концентрации эстрадиола относительно возрастной нормы. Размеры матки и объем яичников согласно данным УЗИ малого таза соответствовали возрасту. По периферии яичника имеются единичные фолликулы до 1 мм в диаметре. Ребенок обследован у детского эндокринолога, исключены заболевания щитовидной железы, надпочечников. Генетиком подтвержден синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева, неполная форма. Пациентка взята на диспансерный учет врачом акушером-гинекологом, рекомендован динамический мониторинг, наблюдение 1 раз в 6 мес. В возрасте 3 лет отмечена редукция телархе до V_2 , что отмечалось до 5 лет, без отрицательной динамики. Уровни эстрадиола при ежегодном гормональном мониторинге соответствовали возрастной норме.

В возрасте 5 лет у девочки повторно отмечено нагрубание грудных желез. При осмотре в ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России констатирован рецидив изолированного телархе (V_3). Рост пациентки 120 см, масса тела 20 кг. Дополнительные исследования показали, что уровни гонадотропных гормонов соответствуют допубертатным значениям, при этом концентрация эстрадиола повышена. По данным рентгенографии левой кисти костный возраст соответствует 6–7 годам, опережая календарный возраст на 2 года. По результатам ультрасонографии размер матки и яичников соответствует возрастным значениям, по периферии яичников единичные фолликулы до 7 мм в диаметре. Рекомендовано продолжить наблюдение врачом акушером-гинекологом с периодичностью 1 раз в 3 мес. с контролем уровня эстрадиола, ультразвуковым контролем состояния органов малого таза, контролем антропометрических показателей (рост, масса тела), костного возраста с периодичностью 1 раз в 6–12 мес. (в зависимости от степени прогрессирования клинических симптомов). Состояние соматического здоровья девочки, по данным участкового педиатра, без особенностей. Группа здоровья 5, диспансерная группа 3. Репродуктивный прогноз неблагоприятный.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Преждевременное половое созревание центрального происхождения (МКБ-10: E22.8) на фоне кисты шишковидной железы (эпифиза) у девочки в возрасте 1 год 6 мес. Пациентка Я. направлена участковым педиатром к врачу акушеру-гинекологу в ФГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России по поводу нагрубания и увеличения грудных желез. Из анамнеза: девочка родилась от 1-й беременности, которая протекала на фоне анемии, угрозы самопроизвольного аборта, хронической внутриутробной гипоксии плода. Завершилась беременность срочными оперативными родами (кесарево сечение), показанием к которым послужила острая гипоксия плода, связанная с двукратным тугим обвитием пуповиной. Масса тела при рождении 2850 г, оценка по шкале Апгар 6–7 баллов. В возрасте 1 год 5 мес. обследована детским неврологом, который установил наличие гипертензионного синдрома. На МР-томограмме головного мозга выявлена киста шишковидной железы размером 6×8 мм.

Ребенок обследован совместно с детским эндокринологом. Первичный осмотр врачом акушером-гинекологом: девочка имеет нормостеническое телосложение, масса тела 10 кг. Развитие грудных желез соответствует стадии В₃ согласно шкале J. Tanner. Диагноз: изолированное телархе, киста эпифиза. Проведено дополнительное обследование. Данные гормонального статуса свидетельствовали о повышении возрастных концентраций эстрадиола (154 пг/мл) и пролактина (52 нг/мл). Уровни гормонов надпочечников и щитовидной железы соответствовали возрасту. Оценка состояния матки и яичников с помощью ультрасонографии показала, что величина матки, объемы правого и левого яичников превышают возрастные нормативы, имеет место мультифолликулярное строение яичников. Костный возраст по данным рентгенограммы кисти соответствует 2 годам 6 мес. и в 1,7 раза превышает календарный возраст девочки. Диагноз: преждевременное изолированное телархе, киста эпифиза. Ребенок взят на диспансерный учет акушером-гинекологом, кратность осмотра 1 раз в 3 мес. В настоящее время решается вопрос о проведении пробы с гонадотропинами с целью уточнения гонадотропин-независимого характера болезни и решения вопроса о дальнейшей коррекции. Группа высокого риска по формированию полной формы ППС. Группа здоровья 5, диспансерная группа 3. Репродуктивный прогноз неблагоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Половое развитие — мультифакторный процесс с триггерной ролью генетических и эпигенетических факторов [15]. Последние включают особенности питания, стресс, ассоциированный с активацией секреции различных гормонов. У девочек с ППС отмечается гиперметилирование ДНК, что указывает на то, что пубертатный процесс связан со специфическими изменениями в эпигенетически обусловленном регуляторном контроле [16]. Авторы считают, что изменения в метилировании нескольких генов *ZNF* представляют собой отчетливую эпигенетическую модификацию, лежащую в основе инициации полового созревания человека [16]. В случаях семейного ППС изучали мутации белка MKRN3, при этом уровни последнего были характерны для пубертатной стадии онтогенеза [17]. Установлено, что при центральном генезе ППС

отмечаются низкие периферические уровни MKRN3, отрицательно коррелирующие с уровнем гонадотропинов, эстрогенов и индексом массы тела [17]. Результаты данного исследования подтверждают роль MKRN3 в развитии центральной формы ППС, отсутствие вредных мутаций и взаимодействие с таким фактором, влияющим на половое созревание, как питание.

Избыточная масса тела имеет место в клиническом наблюдении 1. Фактор избыточного питания вызывает ППС в связи с секреторной активацией жировой ткани, продуцирующей такие гормоны, как лептин, грелин. Не могут быть исключены и эффекты, связанные с синтезом инсулиноподобного фактора роста. У девочек с идиопатическим центральным ППС концентрация ингибина В взаимосвязана с возрастом дебюта полового созревания, концентрация антимюллерова гормона — с сывороточным эстрадиолом и базальной концентрацией ФСГ, уровень лептина — с менархе, индексом массы тела и пиком уровня ФСГ [18]. При недостаточности массы тела не реализуется половое созревание, при этом возраст менархе коррелирует с определенной массой тела (45,5±1,6 кг) [19]. Полагают, что повышенный уровень лептина воздействует на гипоталамус посредством кисспептина, этот нейротропид является положительным модулятором кисспептиновой системы [20].

Стимуляция выработки ГнРГ гипоталамусом происходит под прямым или косвенным воздействием стероидных гормонов [21]. Посредниками в механизме индукции ГнРГ являются нейромедиаторы — дофамин, адреналин, норадреналин, кисспептин и др. Лиганд-рецепторная система кисспептина обусловлена наличием определенного гена *KISS1*, локализованного на 1q32, его продуктов — кисспептинов и рецептора GPR54 [20]. Кисспептин, взаимодействуя с рецептором GPR54, вызывает активацию G-протеинов и увеличение концентрации внутриклеточного Ca²⁺ и синтеза ГнРГ [20]. Мутации и полиморфизм *GPR54* и *KISS1* при идиопатическом центральном ППС вызывают активацию выработки ГнРГ и прямое воздействие на ГнРГ-содержащие нейроны, экспрессирующие рецептор KISS1R. Таким образом, кисспептины — это нейротрансмиттеры, передающие импульс от половых стероидов и регулирующие процессы прямой/обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [21]. Нейроны, экспрессирующие *KISS1* mRNA, находятся в AVPV и ARC ядрах гипоталамуса. *KISS1*-нейроны в ядрах ARC формируют отрицательную обратную связь, в ядрах AVPV — положительную.

Ко второй группе стимуляторов ГнРГ относят нейроны проопиомеланокортина (проопиомеланокортин, POMC), расположенные в аркуатном ядре гипоталамуса. Бета-эндорфин, адренотропный гормон, меланоцитстимулирующий гормон (α -МСГ) индуцируются POMC. Влияние POMC-клеток на репродуктивную функцию рассматривают во взаимосвязи с факторами питания и стресса. Эндогенные опиаты снижают боль, повышают настроение, подавляют функционирование ГнРГ [22]. POMC-нейроны через синаптические контакты передают ГнРГ-нейронам пищевые сигналы, при этом ведущим стимулятором ГнРГ-сети остается популяция KISS1ергических нейронов [22].

Преждевременное половое созревание центрального генеза, которое было описано в клинических наблюдениях 1 и 3, относят к орфанным репродуктивным заболеваниям

ям, распространенность составляет 1 случай на 5–10 000 детей [4, 5]. Патология оказывает влияние на физическое и психосоциальное развитие девочки [4].

Ложные формы ППС нередко обусловлены развитием новообразований яичников или надпочечников [5]. У таких пациенток следует эхографически оценить состояние яичников. Мультикистозное изменение структуры яичников обеспечивает поддержание высокого уровня эстрогенов и индукции ППС. Аденома надпочечников может проявляться изосексуальным ППС и признаками вирилизации [5].

В настоящее время изучены изолированные формы ППС, включая преждевременное пубархе (вторичное оволосение, скачок роста), преждевременное телархе и преждевременное менархе [6]. Изолированное телархе, которое отмечалось во всех представленных клинических наблюдениях, — самое частое нарушение полового развития у девочек дошкольного возраста. При возможном и частом транзитном проявлении преждевременное телархе может быть ранним симптомом развития полной формы ППС, что мы отчетливо видим в клиническом наблюдении 1. Выделяют два патогенетических варианта изолированного телархе: первый вариант развивается в возрасте от 1 года до 3 лет на фоне эстрогенного влияния и, реже, повышения уровня ФСГ, второй вариант характерен для возраста от 4 до 6 лет при повышении глюкокортикоидной активности [19].

Гонадотропин-зависимое ППС, которое имеет место в наблюдении 1, в настоящее время связывают с генетическими мутациями: *GNRH1*, *GNRHR*, *GNR54*, *FGFR1*, *FGF8*, *PROKR2*, *PROK2*, *TAC3*, *TACR3*, *KAL1*, *CHD7*, *LEP*, *LEPR*, *PC1*, *DAX1*, *SF-1*, *HESX-1*, *LHX3*, *PROP-1*, *KISS1*, *SISS1R*, *MKNR3* и *DLK1* [23]. Получены сведения о делении центральной формы ППС на CPPB1 и CPPB2 в зависимости от участия в механизме развития гена *KISS1R* (CPPB1) или гена *MKNR3* (CPPB2) [24–26]. Однако вопрос о применении молекулярно-генетических методов исследования в диагностике ППС в настоящее время не решен, при этом эпигенетические модификации играют также важную роль в половом созревании [24].

Преждевременное половое созревание центрального гена имеет типичные сложности диагностики в дебюте заболевания [13]. Что касается необходимости проведения МРТ, то распространенность внутрочерепных поражений среди девочек с диагнозом ППС была ниже, чем сообщалось ранее, ни одно из выявленных поражений не требовало лечения [25]. Результаты исследований подтверждают, что польза от плановых МРТ у девочек с ППС старше 6 лет без каких-либо неврологических проблем не является очевидной, при этом следует учитывать показатели сывороточного ЛГ, ФСГ и инсулиноподобного фактора роста I [26, 27].

Необходимость терапевтической коррекции у девочек с ППС связывают с прогнозируемым низким ростом и психосоциальной дезадаптацией [28–30]. Основу лечения составляют аналоги ГнРГ [31]. В настоящее время с целью коррекции истинной формы ППС используют пролонгированные аналоги ГнРГ — трипторелин, лейпрорелин [32]. Отмечают, что эти лекарственные препараты обладают схожей эффективностью и безопасностью (уровень доказательности С III). Пролонгированные аналоги ГнРГ назначают внутримышечно 1 раз в 28 дней в дозе 1,875 мг при массе тела <15 кг и 3,75 мг при массе тела >15 кг.

Терапия должна быть непрерывной. Обязательно ведение календаря и соблюдение режима выполнения инъекций. Эффективность медикаментозного лечения оценивается не ранее 3 мес. от начала терапии, а затем каждые 6 мес. Результат анализируется с учетом комплекса клинических и лабораторных параметров. Лечение рекомендовано начинать в возрасте младше 6 лет. Использование пролонгированных аналогов ГнРГ возможно только после решения этического комитета, письменного согласия родителей, при клинически обоснованном гонадотропин-зависимом характере ППС и в специализированных центрах. В настоящее время единые стандартные алгоритмы коррекции гонадотропин-независимых форм ППС отсутствуют. Проводят коррекцию основного заболевания, причиной которого стало ППС [32]. В клиническом наблюдении 1 произошла быстрая трансформация изолированного телархе в полную форму ППС при отсутствии патогенетической коррекции.

Повреждения ЦНС как причина ППС чаще встречаются у мальчиков, а идиопатическое ППС — у девочек [31]. В связи с открытием мутаций в генах, включая *KISS1*, *KISS1R*, *MKNR3* и *DLK1*, количество идиопатических случаев уменьшилось, при этом генетическое тестирование рекомендовано включать в диагностику ППС.

Второе клиническое наблюдение связано с наличием у девочки синдрома Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева, который является генетически детерминированным орфанным заболеванием. Клинические симптомы включают асимметричные гиперпигментированные пятна цвета кофе с молоком на теле, фиброзную дисплазию костей и различные эндокринные нарушения [33]. Джордж Мак-Кьюн опубликовал клинический случай ППС у девочки с вышеуказанной симптоматикой. Ф. Олбрайт сформулировал триаду симптомов: ППС по периферическому типу, асимметричные пятна на коже и специфическое поражение костной ткани, предложив термин *Osteitis fibrosa disseminata* [33]. Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева обусловлен мутацией гена *GNAS*, что ведет к формированию полиэндокринной гиперфункции [33]. Пигментные пятна при синдроме связаны с наличием мутантных меланоцитов, избыточно секретирующих меланин [33]. Ведущую роль в механизме развития ППС играют мутантные аллели гена *GNAS* в половых клетках, которые вызывают бесконтрольную активацию $G_{\alpha s}$ [33]. Избыточная индукция рецепторов гонадотропных гормонов в яичниках приводит к неконтролируемому автономному гормонопозу эстрогенов [34]. Возможна сенсибилизация гонадотропинов при гиперэстрогении. Это ведет к преждевременному созреванию репродуктивной системы, трансформации гонадотропин-независимой в гонадотропин-зависимую форму ППС [35, 36]. Увеличиваются размеры матки и яичников, отмечается мультифолликулярная структура яичников [33].

Специфическое лечение указанных нарушений не разработано. Предлагают использовать ингибиторы ароматазы и блокаторы эстрогенных рецепторов, применение которых малоэффективно [35]. Используют фитопрепараты на основе *Vitex agnus castus* [37]. При ведении пациенток необходим междисциплинарный подход, направленный на профилактику тяжелых осложнений.

Церебральная форма ППС включает органическую и функциональную патологию [38]. Механизм ППС при этом включает непосредственное увеличение секре-

ции ГнРГ при опухолях гипоталамуса или под влиянием тормозящих центров на гипоталамо-гипофизарную активность при опухолях эпифиза, краниофарингиомах, воспалительных, гранулематозных и травматических повреждениях мозга. Опухоли эпифиза (клиническое наблюдение 3) могут вызывать преждевременное половое развитие не только за счет гипопродукции антигонадотропных веществ, но и за счет повышения секреции гонадотропин-подобного полипептида [38]. Описанный случай свидетельствует о возможности быстрого формирования ППС и требует индивидуально-междисциплинарного подхода к наблюдению и решению вопроса о коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение полового созревания может вызывать различные патологические состояния соматического, психоэмоционального и репродуктивного характера у девочки в будущем и является междисциплинарной проблемой, с которой могут столкнуться участковые педиатры, акушеры-гинекологи, эндокринологи, а при церебральной этиологии — неврологи и нейрохирурги. Поэтому при обнаружении пациенток с ППС важен междисциплинарный подход, позволяющий грамотно провести обследование, как можно раньше поставить верный диагноз, выделить возможные сопутствующие патологии и назначить эффективное лечение.

Литература

1. Чеботарева Ю.Ю., Яценко Т.А. Гинекология детского и подросткового возраста. Под ред. Юровской В.П. Ростов-на-Дону: Феникс; 2004.
2. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н. и др. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
3. Cantas-Orsdemir S., Eugster E.A. Update on central precocious puberty: from etiologies to outcomes. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14(2):123–130. DOI: 10.1080/17446651.2019.1575726.
4. Фархутдинова Л.М. Преждевременное половое созревание центрального происхождения. *Архив внутренней медицины.* 2017;4(36):245–251. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-245-251.
5. Ersoy B., Kizilay D., Cayirli H. et al. Central Precocious Puberty Secondary to Adrenocortical Adenoma in a Female Child: Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(5):591–594. DOI: 10.1016/j.jpag.2017.05.009.
6. Herrero-Morín J.D., González N.F., Crus L.G.D. et al. Hipertricotosis cubital en una paciente con pubarquia precoz. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(6):e765–e768.
7. Петеркова В.А., Алимова И.Л., Башнина Е.Б. и др. Клинические рекомендации «Преждевременное половое развитие». Проблемы эндокринологии. 2021;67(5):84–103. DOI: 10.14341/probl12821.
8. Gjokopulli A., Kollcaku L., Grimci L. et al. P32 — 2702: Hypothalamic hamartoma, gelastic epilepsy and precocious puberty. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19:S103. DOI: 10.1016/S1090-3798(15)30345-7.
9. Ribeiro F.A., Resende E.A.M.R., Silva A.P.D. et al. Metabolic and hormonal assessment of adolescent and young adult women with prior premature adrenarche. *Clinics (Sao Paulo).* 2019;74:e836. DOI: 10.6061/clinics/2019/e836.
10. Novello L., Speiser P.W. Premature Adrenarche. *Pediatr Ann.* 2018;47(1):e7–e11. DOI: 10.3928/19382359-20171214-04.
11. Эндокринные заболевания у детей и подростков: руководство для врачей. Под ред. Е.Б. Башниной. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
12. Лагно О.В., Туркунова М.Е., Вишневецкая Т.В., Башнина Е.Б. Особенности физического и полового развития и структуры сопутствующей патологии у пациентов с парциальной соматотропной недостаточностью. *Медицина: теория и практика.* 2019;4(3):295–296.
13. Лагно О.В., Туркунова М.Е., Башнина Е.Б. Преждевременное половое развитие у девочек: клинический случай истинного идиопатического преждевременного полового развития. *Педиатр.* 2021;12(1):71–77. DOI: 10.17816/PED12171-77.
14. Kafi S.E., Alagha E., Shazly M.A., Al-Agha A. Pseudo-precocious Puberty Associated with an Adrenocortical Tumor in a Young Child. *Cureus.* 2019;11(12):e6440. DOI: 10.7759/cureus.6440.
15. Родина М.А., Чеботарева Ю.Ю., Приходько Е.Д. и др. Клинические особенности изосексуальной формы преждевременного полового развития. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019;64(4):298.
16. Bessa D.S., Maschietto M., Aylwin C.F. et al. Methylome profiling of healthy and central precocious puberty girls. *Clin Epigenetics.* 2018;10(1):146. DOI: 10.1186/s13148-018-0581-1.
17. Gradone A., Cirilo G., Sasso M. et al. MKRN3 levels in girls with central precocious puberty and correlation with sexual hormone levels: a pilot study. *Endocrine.* 2018;59(1):203–208. DOI: 10.1007/s12020-017-1281-x.
18. Tencer J., Lemaire P., Brailly-Tabard S., Brauner R. Serum Inhibin B concentration as a predictor of age at first menstruation in girls with idiopathic central precocious puberty. *PLoS ONE.* 2018;13(12):e0205810. DOI: 10.1371/journal.pone.0205810.
19. Чеботарева Ю.Ю., Родина М.А. Преждевременное половое созревание у девочек: критерии диагностики и возможности терапии. *StatusPraesens. Педиатрия и неонатология.* 2020;2(68):21–29.
20. Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Гусев Д.В., Шмаков Р.Г. Кисспептин и репродуктивная система. *Доктор.ру.* 2017;3(132):73–78.
21. Никитина И.Л., Байрамов А.А., Ходулева Ю.Н., Шабанов П.Д. Кисспептины в физиологии и патологии полового развития — новые диагностические и терапевтические возможности. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2014;12(4):3–12.
22. Горельшев А.С., Кузнецова И.В. Менструальный цикл и энергетическая «политика» гипоталамуса. *Эффективная фармакотерапия.* 2015;5:4–15.
23. Leka-Emiri S., Chrousos G.P., Kanaka-Gantenbein C. The mystery of puberty initiation: genetics and epigenetics of idiopathic central precocious puberty (ICPP). *J Endocrinol Invest.* 2017;40(8):789–802. DOI: 10.1007/s40618-017-0627-9.
24. Yoon J.S., So C.H., Lee H.S. et al. Prevalence of Pathological Brain Lesions in Girls with Central Precocious Puberty: Possible Overestimation? *J Korean Med Sci.* 2018;33(51):e329. DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e329.
25. Cantas-Orsdemir S., Garb J.L., Allen H.F. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(7):701–710. DOI: 10.1515/jpem-2018-0052.
26. Pan L., Liu G., Mao X. et al. Development of Prediction Models Using Machine Learning Algorithms for Girls with Suspected Central Precocious Puberty: Retrospective Study. *JMIR Med Inform.* 2019;7(1):e11728. DOI: 10.2196/11728.
27. Lopes M.C., Ramos C.O., Latronico A.C. Applicability of a novel mathematical model for the prediction of adult height and age at menarche in girls with idiopathic central precocious puberty. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73:e480. DOI: 10.6061/clinics/2018/e480.
28. Чеботарева Ю.Ю., Летифов Г.М., Родина М.А., Приходько Е.Д. Аспекты адаптации при изосексуальной форме преждевременного полового созревания у девочек. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020;65(4):361.

29. Aguirre R.S., Eugster E.A. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(4):343–354. DOI: 10.1016/j.beem.2018.05.008.
30. Soriano-Guillén L., Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(3):101262. DOI: 10.1016/j.beem.2019.01.003.
31. Sultan C., Gaspari L., Maimoun L. et al. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;48:62–89. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.11.004.
32. Федеральные клинические рекомендации — протоколы по ведению пациентов с преждевременным половым развитием. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 2013.
33. Петров Ю.А., Купина А.Д. Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева и его влияние на репродуктивное здоровье девочек. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2019;15(4):96–108. DOI: 10.24411/1816-2134-2019-14010.
34. Сорокман Т.В., Макарова Е.В., Попелюк Н.А. Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева (обзор литературы и клинический случай). *Международный эндокринологический журнал.* 2019;15(1):55–62. DOI: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158696.
35. Wang X., Yu Q. Management of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome using letrozole. *Endocr Connect.* 2018;7(12):1424–1431. DOI: 10.1530/EC-18-0344.
36. Agopiantz M., Journeau P., Lebon-Labich B. et al. McCune-Albright syndrome, natural history and multidisciplinary management in a series of 14 pediatric cases. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(1):7–13. DOI: 10.1016/j.ando.2016.01.002.
37. Уварова Е.В. Обоснование использования фитопрепарата на основе *Vitex agnus castus* у девочек с преждевременным половым созреванием, ассоциированным с синдромом Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2017;6:77–83.
38. Жукова Н.П., Киселева Н.И., Арестова И.М. и др. Нарушения полового развития. Часть 1. Преждевременное половое развитие. Охрана материнства и детства. 2021;1(37):22–33.
10. Novello L., Speiser P.W. Premature Adrenarche. *Pediatr Ann.* 2018;47(1):e7–e11. DOI: 10.3928/19382359-20171214-04.
11. Endocrine diseases in children and adolescents: a guide for doctors. Bashnina E.B., ed. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
12. Lagno O.V., Turkunova M.E., Vishnevetskaya T.V., Bashnina E.B. Features of physical and sexual development and the structure of concomitant pathology in patients with partial somatotrophic insufficiency. *Medicine: theory and practice.* 2019;4(3):295–296 (in Russ.).
13. Lagno O.V., Turkunova M.E., Bashnina E.B. Precocious puberty in girls: a clinical case of idiopathic central precocious puberty. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(1):71–77 (in Russ.). DOI: 10.17816/PED12171-77.
14. Kafi S.E., Alagha E., Shazly M.A., Al-Agha A. Pseudo-precocious Puberty Associated with an Adrenocortical Tumor in a Young Child. *Cureus.* 2019;11(12):e6440. DOI: 10.7759/cureus.6440.
15. Rodina M.A., Chebotaryova Yu.Yu., Prikhodko E.D. et al. Clinical features of the isosexual form of premature sexual development. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics.* 2019;64(4):298 (in Russ.).
16. Bessa D.S., Maschietto M., Aylwin C.F. et al. Methylome profiling of healthy and central precocious puberty girls. *Clin Epigenetics.* 2018;10(1):146. DOI: 10.1186/s13148-018-0581-1.
17. Gradone A., Cirilo G., Sasso M. et al. MKRN3 levels in girls with central precocious puberty and correlation with sexual hormone levels: a pilot study. *Endocrine.* 2018;59(1):203–208. DOI: 10.1007/s12020-017-1281-x.
18. Tencer J., Lemaire P., Brailly-Tabard S., Brauner R. Serum Inhibin B concentration as a predictor of age at first menstruation in girls with idiopathic central precocious puberty. *PLoS ONE.* 2018;13(12):e0205810. DOI: 10.1371/journal.pone.0205810.
19. Chebotareva Yu.Yu., Rodina M.A. Premature puberty in girls: diagnostic criteria and therapy possibilities. *StatusPraesens. Pediatrics and neonatology.* 2020;2(68):21–29 (in Russ.).
20. Chernukha G.Ye., Tabeeva G.I., Gusev D.V., Shmakov R.G. Kisspeptin and Reproductive System. *Doctor.ru.* 2017;3(132):73–75 (in Russ.).
21. Nikitina I.L., Bairamov A.A., Khoduleva Yu.N., Shabanov P.D. Kisspeptins in physiology and pathology of sex development — new diagnostic and therapeutic approaches. *Обзор по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2014;12(4):3–12 (in Russ.).
22. Gorelyshev A.S., Kuznetsova I.V. Menstrual cycle and energy 'policy' of the hypothalamus. *Effective pharmacotherapy.* 2015;5:4–15 (in Russ.).
23. Leka-Emiri S., Chrousos G.P., Kanaka-Gantenbein C. The mystery of puberty initiation: genetics and epigenetics of idiopathic central precocious puberty (ICPP). *J Endocrinol Invest.* 2017;40(8):789–802. DOI: 10.1007/s40618-017-0627-9.
24. Yoon J.S., So C.H., Lee H.S. et al. Prevalence of Pathological Brain Lesions in Girls with Central Precocious Puberty: Possible Overestimation? *J Korean Med Sci.* 2018;33(51):e329. DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e329.
25. Cantas-Orsdemir S., Garb J.L., Allen H.F. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(7):701–710. DOI: 10.1515/jpem-2018-0052.
26. Pan L., Liu G., Mao X. et al. Development of Prediction Models Using Machine Learning Algorithms for Girls with Suspected Central Precocious Puberty: Retrospective Study. *JMIR Med Inform.* 2019;7(1):e11728. DOI: 10.2196/11728.
27. Lopes M.C., Ramos C.O., Latronico A.C. Applicability of a novel mathematical model for the prediction of adult height and age at menarche in girls with idiopathic central precocious puberty. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73:e480. DOI: 10.6061/clinics/2018/e480.
28. Chebotareva Yu.Yu., Letifov G.M., Rodina M.A., Prikhodko E.D. Aspects of adaptation in isosexual form premature sexual maturation in girls. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020;65(4):361 (in Russ.).

References

- Chebotareva Yu.Yu., Yatsenko T.A. *Gynecology of childhood and adolescence.* Ed. Yurovskaya V.P. Rostov-na-Donu: Feniks; 2004 (in Russ.).
- Gynecology: national guidelines.* Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al., eds. 2nd ed., revised. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).
- Cantas-Orsdemir S., Eugster E.A. Update on central precocious puberty: from etiologies to outcomes. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14(2):123–130. DOI: 10.1080/17446651.2019.1575726.
- Farkhutdinova L.M. Central precocious puberty. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2017;4(36):245–251 (in Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-245-251.
- Ersoy B., Kizilay D., Cayirli H. et al. Central Precocious Puberty Secondary to Adrenocortical Adenoma in a Female Child: Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(5):591–594. DOI: 10.1016/j.jpag.2017.05.009.
- Herrero-Morín J.D., González N.F., Crus L.G.D. et al. Hipertricciosis cubital en una paciente con pubarquia precoz. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(6):e765–e768.
- Peterkova V.A., Alimova I.L., Bashnina E.B. et al. Clinical recommendations "Premature sexual development". *Problems of endocrinology.* 2021;67(5):84–103 (in Russ.). DOI: 10.14341/probl12821.
- Gjikopulli A., Kollcaku L., Grimci L. et al. P32 — 2702: Hypothalamic hamartoma, gelastic epilepsy and precocious puberty. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19:S103. DOI: 10.1016/S1090-3798(15)30345-7.
- Ribeiro F.A., Resende E.A.M.R., Silva A.P.D. et al. Metabolic and hormonal assessment of adolescent and young adult women with prior premature adrenarche. *Clinics (Sao Paulo).* 2019;74:e836. DOI: 10.6061/clinics/2019/e836.

29. Aguirre R.S., Eugster E.A. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(4):343–354. DOI: 10.1016/j.beem.2018.05.008.
30. Soriano-Guillén L., Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(3):101262. DOI: 10.1016/j.beem.2019.01.003.
31. Sultan C., Gaspari L., Maimoun L. et al. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;48:62–89. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.11.004.
32. Federal clinical guidelines — protocols for the management of patients with precocious sexual development. 2013. FGBU "NMITS endokrinologii" Minzdrava Rossii. 2013 (in Russ.).
33. Petrov Yu.A., Kupina A.D. The McCune — Odbright — Braitsev syndrome and its impact on the reproductive health of girls. Reproductive health of children and adolescents. 2019;15(4):96–108 (in Russ.). DOI: 10.24411/1816-2134-2019-14010.
34. Sorokman T.V., Makarova E.V., Popelyuk N.A. McCune — Albright — Braitsev syndrome (literature review and clinical case). *International Endocrinological Journal.* 2019;15(1):55–62 (in Ukrain.). DOI: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158696.
35. Wang X., Yu Q. Management of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome using letrozole. *Endocr Connect.* 2018;7(12):1424–1431. DOI: 10.1530/EC-18-0344.
36. Agopiantz M., Journeau P., Lebon-Labich B. et al. McCune-Albright syndrome, natural history and multidisciplinary management in a series of 14 pediatric cases. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(1):7–13. DOI: 10.1016/j.ando.2016.01.002.
37. Uvarova E.V. Rationale of using the phytopreparation on the basis of Vitex agnus castus in girls with precocious puberty associated with the McCune — Albright — Braitsev syndrome. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health.* 2017;6:77–83 (in Russ.).
38. Zhukova N.P., Kiseleva N.I., Arestova I.M. et al. Sexual development disorders part i. advanced sexual development. *Maternal and child health.* 2021;1(37):22–33 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Чеботарева Юлия Юрьевна — д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, руководитель Проблемной научной лаборатории комплексного изучения репродуктивных нарушений у девочек и девушек-подростков ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрова России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0001-9609-0917.

Петров Юрий Алексеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрова России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0002-2348-8809.

Родина Марина Александровна — врач акушер-гинеколог МЦ «Семья»; 344011, Россия, г. Ростов-на-Дону, Буденновский пр-т, д. 61/12; ORCID iD 0000-0002-4135-7247.

Контактная информация: Чеботарева Юлия Юрьевна, e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 29.05.2022.

Поступила после рецензирования 22.06.2022.

Принята в печать 15.07.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Yuliya Yu. Chebotareva — Dr. Sc. (Med.), associate professor of Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Head of the Problem Research Laboratory for Comprehensive Study of Reproductive Disorders in Girls and Female Adolescents, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9609-0917.

Yuri A. Petrov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2348-8809.

Marina A. Rodina — obstetrician-gynecologist of the Medical Center Sem'ya; 61/12, Budennovskiy av., Rostov-on-Don, 344011, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4135-7247.

Contact information: Yuliya Yu. Chebotareva, e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 29.05.2022.

Revised 22.06.2022.

Accepted 15.07.2022.