

УДК 612.661-055.25+616-085+616.43
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.31.66.013

ИСХОДЫ ИСТИННОГО ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕВОЧЕК ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ЦИКЛИЧЕСКОЙ СУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

© Людмила Викторовна Тыртова, Наталия Васильевна Паршина, Алексей Сергеевич Оленев,
Дарья Александровна Гуськова, Ольга Алексеевна Клёсова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Контактная информация:

Наталия Васильевна Паршина — к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии. E-mail: dr-parshinanv@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4212-1571> SPIN: 9530-9348

Для цитирования: Тыртова Л.В., Паршина Н.В., Оленев А.С., Гуськова Д.А., Клёсова О.А. Исходы истинного преждевременного полового развития у девочек после завершения циклической супрессивной терапии. Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 4. С. 158–167. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.31.66.013>

Поступила: 19.09.2024

Одобрена: 30.10.2024

Принята к печати: 16.12.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. В практике детского эндокринолога для оценки причин и принятия решения о вариантах лечения пациента с истинным преждевременным половым развитием (иППР) существует отработанный алгоритм действий. После исключения объемного образования центральной нервной системы назначают циклическую супрессивную терапию трипторелином. **Целью** данного исследования было изучение становления пубертатного периода у девочек после окончания терапии иППР трипторелином. Для достижения цели были поставлены задачи, включающие анализ медицинских карт девочек с иППР, ранее получавших терапию трипторелином; проведение онлайн-анкетирования пациенток по вопросам становления у них пубертатного периода с оценкой роста, определением времени появления менструации после отмены препарата, изучение семейного анамнеза, касающегося старта пубертата у родственников. Литературный поиск по теме исследования выявил, что в последние годы появилась информация о генетических основах иППР. **Результаты** проведенного исследования, показали, что длительность циклической супрессивной терапии трипторелином иППР влияет на сроки появления первой менструации у пациенток. При терапии более 5 лет менструации наступают позже, чем у пациенток, применяющих препарат более короткий период. У большинства пациенток была достигнута важная цель терапии — предупреждение ускоренной дифференцировки костей с преждевременным закрытием зон роста и низкорослостью. При отсроченном начале терапии предотвратить низкорослость не удалось. **Выводы.** Клинические проявления полового развития у пациенток после завершения лечения трипторелином доказывают обратимость его антигонадотропного действия. Становление менструального цикла после отмены лечения наступает позже у тех, кто применял препарат более 5 лет. Своевременное начало лечения иППР помогает избежать низкорослости у большинства пациенток. Для верификации генеза иППР целесообразно проведение молекулярно-генетического исследования, учитывая высокую частоту семейных форм этого заболевания. Важно знать долгосрочные результаты использования супрессивной терапии иППР, возможное ее влияние на репродуктивный период жизни пациенток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: истинное преждевременное половое развитие, исходы супрессивной циклической терапии трипторелином, становление пубертатного периода, молекулярно-генетические исследования

THE OUTCOMES OF TRUE PREMATURE SEXUAL DEVELOPMENT IN GIRLS AFTER COMPLETION OF CYCLIC SUPPRESSIVE THERAPY

© Lyudmila V. Tyrtova, Natalia V. Parshina, Alexey S. Olenov,
Daria A. Guskova, Olga A. Klesova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information:

Natalia V. Parshina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics.

E-mail: dr-parshinanv@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4212-1571> SPIN: 9530-9348

For citation: Tyrtova LV, Parshina NV, Olenov AS, Guskova DA, Klesova OA. The outcomes of true premature sexual development in girls after completion of cyclic suppressive therapy. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(4):158–167. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.31.66.013>

Received: 19.09.2024

Revised: 30.10.2024

Accepted: 16.12.2024

ABSTRACT. Introduction. In the practice of a pediatric endocrinologist, there is a well-developed algorithm of actions to assess the causes and decide on treatment options for a patient with true premature sexual development (iPPR). After eliminating the volumetric formation of the central nervous system, cyclic suppressive therapy with triptorelin is prescribed. **The purpose** of this study was to study the formation of puberty in girls after the end of iPPR therapy with triptorelin. To achieve this goal, tasks were set, including the analysis of medical records of girls with iPPR who had previously received triptorelin therapy; conducting an online questionnaire of patients on the formation of their puberty period with an assessment of growth, determining the time of menstruation after drug withdrawal; studying family history concerning the start of puberty in relatives. A literary search on the topic of the study revealed that in recent years information has appeared about the genetic basis of iPPR. **The results** of the study showed that the duration of cyclic suppressive therapy with triptorelin iPPR affects the timing of the appearance of the first menstruation in patients. With therapy for more than 5 years, menstruation occurs later than in patients using the drug for a shorter period of time. In most patients, an important goal of therapy was achieved – the prevention of accelerated bone differentiation with premature closure of growth zones and stunting. With delayed initiation of therapy, stunting could not be prevented. **Conclusions.** Clinical manifestations of sexual development in patients after completion of treatment with triptorelin prove the reversibility of its antigonadotropic effect. The formation of the menstrual cycle after discontinuation of treatment occurs later in those who have used the drug for more than 5 years. Timely initiation of iPPR treatment helps to avoid stunting in most patients. To verify the genesis of iPPR, it is advisable to conduct a molecular genetic study, given the high frequency of familial forms of this disease. It is important to know the long-term results of the use of suppressive therapy of iPPR, its possible impact on the reproductive period of patients' lives.

KEYWORDS: true premature sexual development, outcomes of suppressive cyclic therapy with triptorelin, puberty formation, molecular genetic studies

ВВЕДЕНИЕ

Частота встречаемости гонадотропинзависимого, или истинного преждевременного полового развития (иППР), когда вторичные половые признаки появляются у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет, составляет от 1:5000 до 8:10 000 детского населения. Значительно чаще страдают девочки [1]. В случае исключения органической патологии центральной нервной системы (опухоли, гамартумы, резидуально-органического поражения центральной нервной системы (ЦНС)), а также иППР, стимулированного избытком половых стероидов при врожденной гиперплазии коры надпочечников, причина преждевременной активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГО) от 50 до 90% случаев остается неясной и обозначается как идиопатическое преждевременное половое развитие [2].

В ряде популяционных исследований отмечена корреляция между возрастом начала полового созревания у детей и их родителей, а также более высокая согласованность сроков развития вторичных половых признаков (включая менархе) у монозиготных близнецов. Активно изучается генетическая регуляция ГГГО, вовлеченной в половое созревание [3–5].

В последние десятилетия наблюдается значительный прогресс в изучении наследственных вариантов иППР, что в первую очередь объясняется расширением возможностей молекулярной генетики. Из появляющихся публикаций видно, что 25–27,5% случаев гонадотропинзависимого иППР составляют семейные формы заболевания, которые имеют моногенную природу [6].

Идентификация генетических основ иППР показала, что наиболее часто ассоциированы с преждевременной активацией ГГГО в детстве мутации в генах *KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3*, *DLK1* [2, 7].

Нейропептид кисспептин (ген *KISS1*, цитогенетическая локализация гена –1q32.1, OMIM по. 603286) является эндогенным лигандом рецептора *KISS1R* (ген *GPR54*, цитогенетическая локализация – 19p13.3, OMIM по. 604161) [8]. Связываясь с ним на нейронах гипоталамуса и аденогипофиза, кисспептин стимулирует активность этих рецепторов. В настоящее время кисспептин признан важнейшим регулятором наступления половой зрелости, секреции гонадотропинов, опосредованной половыми гормонами, и фертильности [9, 10].

Ген *MKRN3* локализован на длинном плече хромосомы 15 (15q11.2, OMIM по. 603857) [8]. Считают, что мутации в гене *MKRN3* составляют лидирующие

позиции среди семейных форм иППР. Генетики полагают, что при мутации данного гена отклонения развиваются в случаях, когда дефект унаследован как по отцовской, так и по материнской линиям [11]. Возможно, что ген *MKRN3* оказывает супрессивное влияние на активность гонадотропин-релизинг-гормона (ГнРГ) – секретирующих нейронов в периоде детства, тогда как потеря его функции способствует активации секреции ГнРГ и преждевременному началу полового созревания [6]. Имеются сообщения и о бессимптомном носительстве патогенных вариантов гена, подтверждая вероятность неполной его пенетрантности [12].

иППР может наследоваться по трем механизмам: аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному и аддитивному, в зависимости от того, в результате какой мутации проявляется расстройство. Гены *MKRN3* и *DLK1* характеризуются импринтинговым характером наследования. Эпигенетические модификации, изменяющие экспрессию данных генов, также рассматриваются в качестве причины преждевременного полового созревания [7]. *DLK1* (цитогенетическое местоположение: 14q32.2, OMIM по.176290) [8] экспрессируется от отца [13, 14].

Очевидно, что особый интерес вызывает генетическое обследование детей из семей с отягощенным наследственным анамнезом по иППР.

Сведения о генах, ассоциированных с иППР, пополняются и другими генами-кандидатами: *MAPK8IP3* (OMIM по. 605431), *POU1F1* (OMIM по. 173110) и *NPFF1R* (цитогенетическое местоположение: 10q22.1, OMIM по. 607448) [6, 8]. Ген *MAPK8IP3* локализован на коротком плече хромосомы 16 (16p13), характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования. Гетерозиготные мутации этого гена часто ассоциированы с различными вариантами нарушений развития нервной системы, в 50% случаев сочетающиеся с аномалиями головного мозга [15].

При иППР, обусловленном мутацией гена *POU1F1*, картированного на коротком плече хромосомы 3 (3p11.2), может иметь место как аутосомно-рецессивный, так и аутосомно-доминантный тип наследования. Выяснено также, что взаимодействие гена *POU1F1* с рядом транскрипционных факторов необходимо для целенаправленной и селективной дифференцировки тиреотропной и гонадотропной клеточных линий аденогипофиза. Основываясь на этом, патогенные варианты генов *POU1F1* могут приводить и к дефициту других гормонов аденогипофиза [16].

Продуктом экспрессии гена *NPFFR1* является нейропептидный рецептор, который локализован на ГнРГ секретирующих нейронах гипоталамуса. Аберрации в гене *NPFFR1* также могут способствовать преждевременной активации ГГГО.

К сожалению, в отечественной клинической практике метод генетического анализа иППР еще только начинает использоваться.

В случае выявления объемного образования гипоталамо-селлярной области нейрохирургом совместно с эндокринологом решается вопрос о необходимости и целесообразности нейрохирургического вмешательства.

При образованиях ЦНС, не требующих оперативного лечения, а также во всех остальных случаях иППР показана консервативная терапия. Основная цель терапии иППР — подавление развития вторичных половых признаков, вызывающих психологический дискомфорт и социальные трудности у ребенка и его родителей, а также для нормализации скорости линейного роста, замедления темпов окостенения, предупреждения низкорослости [1].

Для медикаментозного лечения иППР используются пролонгированные аналоги ГнРГ [2]. Регулярное циклическое введение агонистов люлиберина способствует десенситизации гонадотрофов гипофиза и подавлению секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). В результате происходит снижение образования и половых стероидов в гонадах. Такая терапия широко используется в мире и имеет уже длительную историю (более 30 лет) [17, 18].

В Российской Федерации зарегистрирован и прошел клиническую апробацию аналог ГнРГ трипторелин. Препарат вводится внутримышечно, кратность введения 1 раз каждые 28 дней. Детям весом менее 20 кг — 1,875 мг, более 20 кг — 3,75 мг. В России имеются пролонгированные аналоги ГнРГ и более длительного действия — трипторелин 11,25 мг, который вводится 1 раз в 12 недель [2].

Как в зарубежных, так и в отечественных публикациях ранее уже доложено о высокой эффективности данной терапии в отношении блокирования секреции гонадотропных гормонов и прогрессии полового созревания [19–21].

В некоторых странах устанавливают имплант с агонистом ГнРГ — гистрелином (Supprelin) с длительностью эффекта 1 год [22, 23]. Однако это требует хирургического вмешательства и регулярного контроля эффективности. Через 12 месяцев текущий имплант следует удалить и заменить другим для продолжения лечения. Разрешение на исполь-

зование этого метода в отечественной медицине пока не получено.

Для практического здравоохранения по-прежнему остается актуальным вопрос о том, может ли длительное применение супрессивной терапии гонадолиберинами при иППР повлиять на становление пубертата. Дискутируются вопросы о влиянии этих препаратов в отношении конечного роста, сроков завершения терапии и восстановления работы гипоталамо-гипофизарной оси и безопасности терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить становление пубертатного периода у девочек после окончания циклической супрессивной терапии иППР трипторелином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы медицинские карты 17 девочек с иППР, обследованных в эндокринологическом отделении СПбГПМУ и получивших циклическую супрессивную терапию трипторелином до 12-летнего возраста.

Всем пациенткам в возрасте 3–8 лет на основании характерной клинической картины и результатов пробы с синтетическим аналогом ГнРГ короткого действия было диагностировано иППР. После исключения объемного образования по результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием гипофиза ППР центрального генеза было расценено как идиопатическое, и назначена супрессивная терапия трипторелином. Режим введения препарата был циклическим, согласно клиническим рекомендациям, действующим на момент проведения лечения [2]. После начала терапии, блокирующей секрецию ЛГ и ФСГ, все пациентки проходили регулярный контроль у эндокринолога, в том числе 1 раз в год углубленное обследование в эндокринологическом стационаре. Терапия аналогами ГнРГ оказывала эффективное и стойкое влияние на подавление процесса полового созревания: приводила к уменьшению объема грудных желез, регрессии половых признаков, исчезновению менструаций. Кроме того, об эффективности проводимой терапии свидетельствовали результаты ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза (уменьшение объема матки и яичников, уменьшение размеров и количества фолликулов), торможение костного возраста, достижение уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола

допубертатных значений. Следует отметить раннее вступление в пубертат родителей четырех девочек. Продолжительность лечения ГнРГ зависела от возраста появления вторичных половых признаков и от времени начала терапии. При этом у всех детей терапия была завершена в возрасте 12 лет.

Проведено онлайн-анкетирование пациенток по вопросам становления у них пубертатного периода с оценкой роста, определением времени появления менструации после отмены препарата, изучение семейного анамнеза, касающегося старта пубертата у родственников. Возраст девочек на момент проведения опроса составлял от 12 лет 9 месяцев до 17 лет 4 месяцев.

В соответствии с длительностью использования терапии трипторелином пациентки были разделены на две группы: 1-я группа (58,8%) получала препарат менее 5 лет (от 1 года до 4 лет 3 месяцев), 2-я группа (41,2%) – от 5 лет и до 7 лет 10 месяцев. Проанализирован рост пациенток по стандартным

отклонениям. Рост в пределах ± 1 SDS считался средним; от ± 1 до ± 2 SDS – выше и ниже среднего соответственно; более -2 SDS – низкорослостью и более $+2$ SDS – высокорослостью. Определено время появления менструации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мониторинг наблюдения за пациентками после прекращения лечения свидетельствовал о постепенном восстановлении у них функции гонад, проявлявшемся увеличением грудных желез, прогрессированием оволосения в лобковой и аксиллярной областях. После отмены терапии трипторелином менструации начались уже через 6 месяцев у 23,5% пациенток, из них в 1-й группе – у 17,6%, во 2-й группе – у 5,9%. Начало менструаций в период от 6 месяцев до 1 года после окончания лечения отмечалось у 52,9% пациенток, из них в 1-й группе – у 35,3%, во 2-й группе – у 17,6%. Более позднее

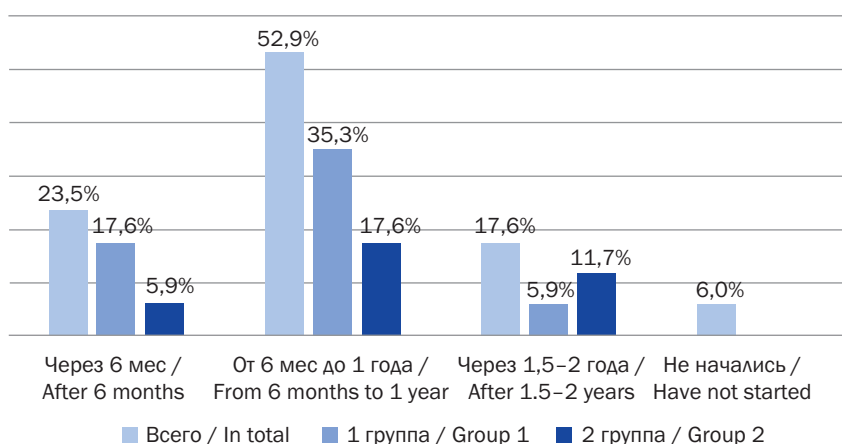


Рис. 1. Появление менархе в зависимости от продолжительности супрессивной терапии

Fig. 1. The appearance of menarche depending on the duration of suppressive therapy

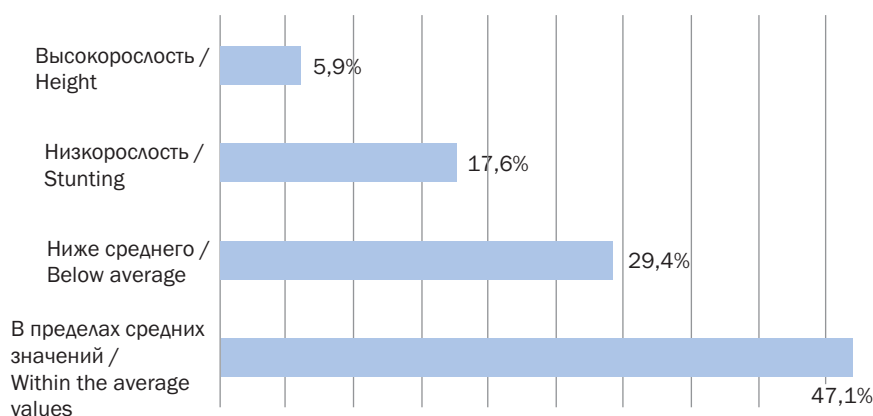


Рис. 2. Рост на момент анкетирования

Fig. 2. Growth at the time of the survey

начало месячных (через 1,5–2 года) наблюдалось у 17,6% пациенток, из них в 1-й группе – у 5,9%, во 2-й группе – у 11,8% (рис. 1). У одной девушки в возрасте 16 лет месячные отсутствовали, что объяснялось диагностированным при обследовании синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).

Относительно более позднее становление менструальной функции у девочек, получавших супрессивную терапию ГнРГ более 5 лет (в группе 2), можно связать с тем, что после более длительного лечения организму нужно больше времени, чтобы восстановить естественный цикл гормонального регулирования.

Рост пациенток на момент анкетирования был в пределах средних значений у 47,1% девочек, ниже среднего – у 29,4%, низкорослость – у 17,6%, высокорослость – у 5,9% пациенток (рис. 2).

Среди девочек, у которых супрессивная терапия трипторелином была начата в течение первого года от появления признаков ППР (64,7%), средний рост отмечался в 54,5% случаев, ниже среднего – в 36,4%, низкорослость – в 9,1% случаев. При более позднем начале терапии, спустя 2–3 года от первых признаков ППР (35,3%), средний рост отмечался у 33,3% пациенток, ниже среднего – у 16,7%, низкорослость – у 33,3% пациентки в одном случае наблюдалась высокорослость (рис. 3).

При длительности лечения менее 5 лет средний рост был у 30% пациенток, ниже среднего – у 30%, низкорослость – у 30%, высокорослость – у 10% де-

вочек. При продолжительной терапии (более 5 лет) средний рост зарегистрирован у 71,4% пациенток этой группы, ниже среднего – у 28%, низкорослости ни у кого не отмечалось (рис. 4).

Клинические особенности становления полового развития после завершения лечения трипторелином доказывают обратимость антигонадотропного воздействия трипторелина. Функция половых желез успешно восстанавливается после окончания лечения. Однако у одной из наблюдавшихся пациенток в возрасте 16 лет месячные отсутствовали, при обследовании у нее был диагностирован СПКЯ, первичная аменорея, нормогонадотропная дисфункция яичников, нормопролактинемический вариант. Далее этой пациентке гинекологом инициировано лечение контрацептивным комбинированным препаратом (эстроген+гестаген) с антиандрогенным эффектом.

Более отдаленные результаты (овуляция, способность к оплодотворению) у лиц, получавших в детстве супрессивную терапию трипторелином, пока недостаточно изучены в связи с отсутствием длительного периода наблюдения после окончания лечения [22–24]. Тем не менее важно понимать долгосрочные результаты использования супрессивной терапии иППР. В медицинской литературе имеются сведения о наступлении беременности у женщин, получавших лечение ГнРГ [25, 26].

Таким образом, проблема иППР у девочек является крайне важной, учитывая возможное влияние

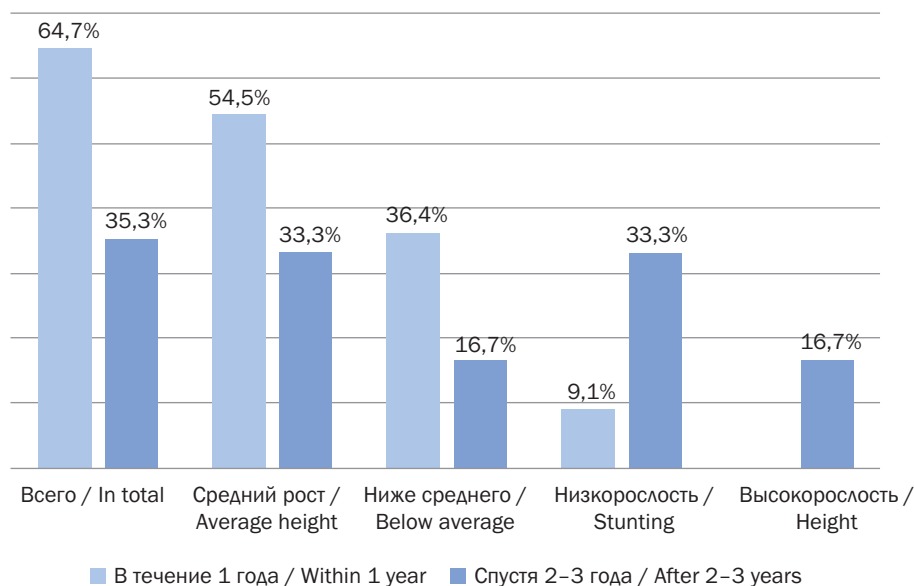


Рис. 3. Зависимость роста от времени начала терапии после появления первых признаков преждевременного полового развития

Fig. 3. The dependence of growth on the time on the initiation of therapy after the appearance of the first signs of precocious puberty

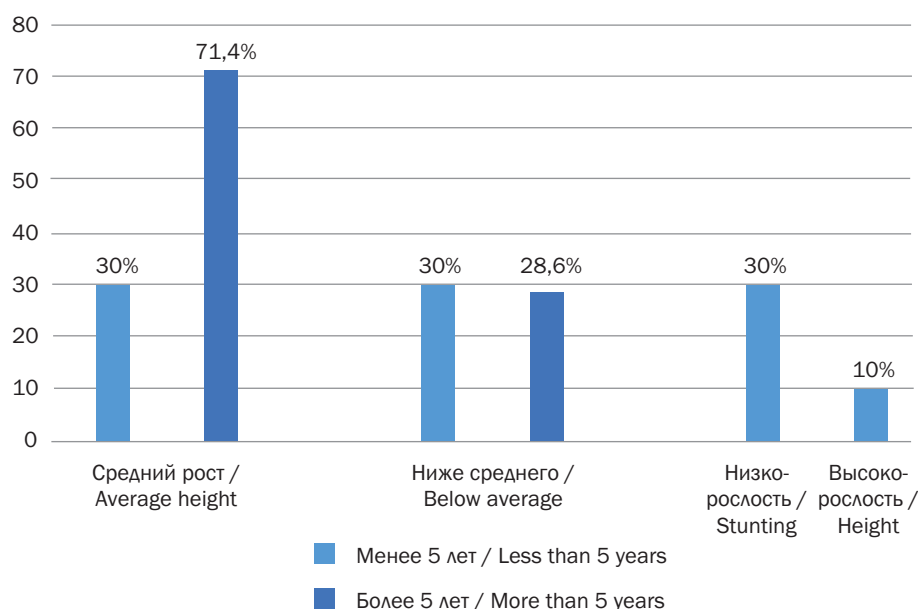


Рис. 4. Зависимость роста от длительности лечения

Fig. 4. The dependence of growth on the duration of treatment

этого состояния и выбора его лечения на будущую репродуктивную функцию пациенток. Отсутствие данных о наличии у обследованных пациенток с ППР центрального генеза ассоциированных с этим заболеванием патогенных генов, диктует необходимость в дальнейшем включать молекулярно-генетическое исследование для верификации возможных причин иППР.

ВЫВОДЫ

Клинические проявления полового развития у пациенток после завершения лечения трипторелином доказывают обратимость антигонадотропного действия трипторелина. Становление менструального цикла после отмены лечения наступает позже у тех, кто применял препарат более 5 лет. Своевременное начало лечения иППР помогает избежать низкорослости у большинства пациенток. Для верификации генеза иППР целесообразно проведение молекулярно-генетического исследования, учитывая высокую частоту семейных форм этого заболевания. Важно знать долгосрочные результаты использования супрессивной терапии иППР, возможное ее влияние на репродуктивный период жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение ис-

следования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

- Иванов Д.О., Тыртова Л.В., Паршина Н.В., Оленев А.С., Плотникова Е.В., Скородок Ю.Л., Нагорная И.И., Дитковская Л.В. Руководство по педиатрии. Том 7. Эндокринология детского возраста. Санкт-Петербург; 2023:234–243.
- Петеркова В.А., Алимова И.Л., Башнина Е.Б., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Зубкова Н.А., Калинин Н.Ю., Карева М.А., Кияев А.В., Колодкина А.А., Кострова И.Б., Маказан Н.В., Малиевский О.А., Орлова Е.М., Петрайкина Е.Е., Самсонова Л.Н., Таранушенко Т.Е. Клинические рекомендации «Преждевременное половое развитие». Проблемы эндокринологии. 2021;67(5): 84–103. DOI: 10.14341/probl12821.
- Shim Y.S., Lee H.S., Hwang J.S. Genetic factors in precocious puberty. Clin Exp Pediatr. 2022;65(4):172–181. DOI: 10.3345/cep.2021.00521.
- Mancini A., Magnotto J.C., Abreu A.P. Genetics of pubertal timing. Best Pract Res Clin Endocrinol. Metab. 2022;36(1):101618. DOI: 10.1016/j.beem.2022.101618.
- Hopwood N.J., Kelch R.P., Helder L.J. Familial precocious puberty in a brother and sister. Am J Dis Child. 1981;135(1):78–79. DOI: 10.1001/archpedi.1981.02130250064020.
- Хабибуллина Д.А., Колодкина А.А., Визеров Т.В., Зубкова Н.А., Безлепкина О.Б. Гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие: молекулярно-генетические и клинические характеристики. Проблемы эндокринологии. 2023;69(2):58–66. DOI: 10.14341/probl13215.
- Саженова Е.А., Васильев С.А., Рычкова Л.В., Храмова Е.Е., Лебедев И.Н. Генетика и эпигенетика преждевременного полового созревания. Генетика, 2023;59(12):1360–1371. DOI: 10.31857/S001667582312010X.
- An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders OMIM. Доступно по: <https://www.omim.org/> (дата обращения: 08.01.2025).
- Silveira L.G., Noel S.D., Silveira-Neto A.P. et al. Mutations of the KISS1 Gene in Disorders of Puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(5):2276–2280. DOI: 10.1210/jc.2009-2421.
- Krstevska-Konstantinova M., Jovanovska J., Tasic V.B. et al. Mutational analysis of KISS1 and KISS1R in idiopathic central precocious. J Pediatr Endocr Met. 2014;27(1-2):199–201. DOI 10.1515/jpem-2013-0080.
- Abreu A.P., Dauber A., Macedo D.B. et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. N Engl J Med. 2013;368(26):2467–2475. DOI: 10.1056/NEJMoa1302160.
- Dimitrova-Mladenova M.S., Stefanova E.M., Glushkova M. et al. Males with paternally inherited MKRN3 mutations may be asymptomatic. J Pediatr. 2016;(179):263–265. DOI: 10.1016/j.peds.2016.08.065.
- Dauber A., Cunha-Silva M., Macedo D.B. et al. Paternally inherited DLK1 deletion Associated With Familial Central Precocious Puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(5):1557–1567. DOI: 10.1210/jc.2016-3677.
- Montenegro L., Labarta J.I., Piovesan M. et al. Paternally inherited DLK1 deletion associated with familial central precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(5):1557–1567. DOI: 10.1210/jc.2016-3677.
- Iwasawa S., Yanagi K., Kikuchi A. et al. Recurrent de novo MAPK8IP3 variants cause neurological phenotypes. Ann Neurol. 2019;85(6):927–933. DOI: 10.1002/ana.25481.
- Baş F., Abalı Z.Y., Toksoy G. et al. Precocious or early puberty in patients with combined pituitary hormone deficiency due to POU1F1 gene mutation: case report and review of possible mechanisms. Hormones. 2018;17(4):581–588. DOI: 10.1007/s42000-018-0079-4.
- Manasco P.K., Pescovitz O.H., Feuillan P.P. et al. Resumption of puberty after long term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 1988;67(2):368–372. DOI: 10.1210/jcem-67-2-368.
- Feuillan P.P., Jones J.V., Barnes K. et al. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(1):44–49. DOI: 10.1210/jcem.84.1.5409.
- Pasquino A.M., Pucarelli I., Accardo F. et al. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(1):190–195. DOI: 10.1210/jc.2007-1216.
- Preamrudee Poomthavorn, Ratchadaporn Suphasit, Pat Mahachoklertwattana. Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. Gynecol Endocrinol. 2011;27(8):524–528. DOI: 10.3109/09513590.2010.507289.
- Лагно О.В., Туркунова М.Е., Башнина Е.Б. Опыт лечения преждевременного полового созревания агонистами гонадотропин-рилизинг гормона длительного действия. Педиатр. 2019;10(34):45–50. DOI: 10.17816/PED10445-50.
- Мелмед Ш., Полонски К.С., Парсон П.Р., Кроненберг Г.М. Нарушения полового созревания. В кн.: Эндокринология по Вильямсу. Детская эндокринология. Избранные главы 23, 24, 25. Издание на русском

языке под редакцией академика РАН И.И. Дедова, академика РАН Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020:505–692.

23. Kim E.Y. Long-term effects of gonadotropin-releasing hormone analogs in girls with central precocious puberty. *Korean J Pediatr*. 2015;58(1):1–7. DOI: 10.3345/kjp.2015.58.1.1.
24. Guaraldi F., Beccuti G., Gori D. et al. Management of endocrine disease: Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(4):79–87. DOI: 10.1530/EJE-15-0590.
25. Heger S., Müller M., Ranke M. et al. Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;217–220;254–255. DOI: 10.1016/j.mce.2006.04.012.
26. Lazar L., Meyerovitch J., Liat de Vries. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(4):570–576. DOI: 10.1111/cen.12319.

REFERENCES

1. Ivanov D.O., Tyrtova L.V., Parshina N.V., Olenov A.S., Plotnikova E.V., Skorodok J.L., Nagornaya I.I., Ditkovskaya L.V. A guide to pediatrics. Vol. 7. Endocrinology of childhood. Saint Petersburg; 2023:234–243. (In Russian).
2. Peterkova V.A., Alimova I.L., Bashnina E.B., Bezlepkin O.B., Bolotova N.V., Zubkova N.A., Kalinchenko N.Yu., Kareva M.A., Kiyaev A.V., Kolodkina A.A., Kostrova I.B., Makazan N.V., Malievsky O.A., Orlova E.M., Petryaikina E.E., Samsonova L.N., Taranushenko T.E. Clinical recommendations "Premature sexual development". *Problems of endocrinology*. 2021;67(5):84–103. DOI: 10.14341/probl12821. (In Russian).
3. Shim Y.S., Lee H.S., Hwang J.S. Genetic factors in precocious puberty. *Clin Exp Pediatr*. 2022;65(4):172–181. DOI: 10.3345/cep.2021.00521.
4. Mancini A., Magnotto J.C., Abreu A.P. Genetics of pubertal timing. *Best Pract Res Clin Endocrinol. Metab*. 2022;36(1):101618. DOI: 10.1016/j.beem.2022.101618.
5. Hopwood N.J., Kelch R.P., Helder L.J. Familial precocious puberty in a brother and sister. *Am J Dis Child*. 1981;135(1):78–79. DOI: 10.1001/archpedi.1981.02130250064020.
6. Khabibullina D.A., Kolodkina A.A., Vizerov T.V., Zubkova N.A., Bezlepkin O.B. Gonadotropin-dependent premature sexual development: molecular genetic and clinical characteristics. *Problems of endocrinology*. 2023;69(2):58–66. DOI: 10.14341/probl13215. (In Russian).
7. Sazhenova E.A., Vasiliev S.A., Rychkova L.V., Khramova E.E., Lebedev I.N. Genetics and epigenetics of premature puberty *Genetics*. 2023;59(12):1360–1371. DOI: 10.31857/S001667582312010X. (In Russian).
8. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders OMIM. Available at: <https://www.omim.org/> (accessed: 08.01.2025).
9. Silveira L.G., Noel S.D., Silveira-Neto A.P. et al. Mutations of the KISS1 Gene in Disorders of Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2276–2280. DOI: 10.1210/jc.2009-2421.
10. Krstevska-Konstantinova M., Jovanovska J., Tasic V.B. et al. Mutational analysis of KISS1 and KISS1R in idiopathic central precocious J *Pediatr Endocr Met*. 2014;27(1-2):199–201. DOI: 10.1515/jpem-2013-0080.
11. Abreu A.P., Dauber A., Macedo D.B. et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2467–2475. DOI: 10.1056/NEJMoa1302160.
12. Dimitrova-Mladenova M.S., Stefanova E.M., Glushkova M. et al. Males with paternally inherited MKRN3 mutations may be asymptomatic. *J Pediatr*. 2016;179:263–265. DOI: 10.1016/j.peds.2016.08.065.
13. Dauber A., Cunha-Silva M., Macedo D.B. et al. Paternally inherited DLK1 deletion Associated With Familial Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1557–1567. DOI: 10.1210/jc.2016-3677.
14. Montenegro L., Labarta J.I., Piovesan M. et al. Paternally inherited DLK1 deletion associated with familial central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1557–1567. DOI: 10.1210/jc.2016-3677.
15. Iwasawa S., Yanagi K., Kikuchi A. et al. Recurrent de novo MAPK8IP3 variants cause neurological phenotypes. *Ann Neurol*. 2019;85(6):927–933. DOI: 10.1002/ana.25481.
16. Baş F., Abalı Z.Y., Toksoy G. et al. Precocious or early puberty in patients with combined pituitary hormone deficiency due to POU1F1 gene mutation: case report and review of possible mechanisms. *Hormones*. 2018;17(4):581–588. DOI: 10.1007/s42000-018-0079-4.
17. Manasco P.K., Pescovitz O.H., Feuillan P.P. et al. Resumption of puberty after long term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(2):368–372. DOI: 10.1210/jcem-67-2-368.
18. Feuillan P.P., Jones J.V., Barnes K. et al. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(1):44–49. DOI: 10.1210/jcem.84.1.5409.
19. Pasquino A.M., Pucarelli I., Accardo F. et al. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central pre-

- cious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):190–195. DOI: 10.1210/jc.2007-1216.
20. Preamrudee Poomthavorn, Ratchadaporn Suphasit, Pat Mahachoklertwattana. Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(8):524–528. DOI: 10.3109/09513590.2010.507289.
 21. Lagno O.V., Turkunova M.E., Bashnina E.B. Experience in the treatment of premature puberty with long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists. *Pediatrician.* 2019;10(34):45–50. DOI: 10.17816/PED10445-50. (In Russian).
 22. Melmed Sh., Polonsky K.S., Parson P.R., Kronenberg G.M. Disorders of puberty. In the book: *Endocrinology according to Williams. Pediatric endocrinology. Selected chapters 23,24,25.* Russian edition edited by Academician of the Russian Academy of Sciences I.I. Dedov, Academician of the Russian Academy of Sciences G.A. Melnichenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2020:505–692. (In Russian).
 23. Kim E.Y. Long-term effects of gonadotropin-releasing hormone analogs in girls with central precocious puberty. *Korean J Pediatr.* 2015;58(1):1–7. DOI: 10.3345/kjp.2015.58.1.1.
 24. Guaraldi F., Beccuti G., Gori D. et al. Management of endocrine disease: Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(4):79–87. DOI: 10.1530/EJE-15-0590.
 25. Heger S., Müller M., Ranke M. et al. Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;217–220;254–255. DOI: 10.1016/j.mce.2006.04.012.
 26. Lazar L., Meyerovitch J., Liat de Vries. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(4):570–576. DOI: 10.1111/cen.12319.