

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

А. В. СОЛНЦЕВА

ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Минск, УО БГМУ, 2012

УДК 616-092-039.12-053.2(075.8)
ББК 57.3я73
С60

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия от 2012 г., протокол №

Рецензенты: канд. мед. наук, доцент Шепелькевич А.П., канд. мед. наук, доцент
Строгий В.В.

Солнцева А.В.

С 60 Задержка полового развития у детей: учеб.-метод. пособие / А. В. Солнцева. –

Минск: БГМУ, 2012. – с.

Обобщены современные аспекты этиопатогенеза, классификации, клинических проявлений, диагностики и дифференциальной диагностики, лечения задержки полового развития у детей.

Предназначено для студентов 5 курса педиатрического факультета по дисциплине «Педиатрия», может быть использована врачами-интернами.

Список сокращений:

Гн-РГ – гонадотропин- рилизинг гормон

ЗПР – задержка полового развития

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста -1

ИФРСБ-3 – инсулиноподобного фактора роста связывающий белок-3

КТ - компьютерная томография

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МТР – магнитно-резонансная томография

ТТГ – тиреотропный гормон

СК - синдром Клайнфелтера

СТГ – соматотропный гормон

СШТ - синдром Шерешевского - Тернера

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЦНС – центральная нервная система

Тема занятия: «Задержка полового развития»

Тема рассматривается в рамках занятия «Нарушения полового развития и дифференцировки».

Общее время занятия: 6 часов

Мотивационная характеристика темы:

Будущему врачу необходимо знание основ заболеваний, сопровождающихся нарушением полового созревания у детей с целью проведения дифференциальной диагностики различных форм задержки полового развития (функциональной задержки, гипергонадотропного и гипогонадотропного гипогонадизма), что позволит своевременно и адекватно проводить комплекс диагностических мероприятий и коррекцию данной патологии.

Медицинская и социальная значимость темы, представленной в данном пособии, не вызывает сомнений, так как правильная и полная диагностика, своевременное применение современных схем заместительной гормональной терапии позволит улучшить социальную адаптацию и качество жизни пациентов с гипогонадизмом, избежать дополнительных финансовых затрат при ведении детей с функциональной задержкой полового развития, повысить репродуктивную функцию у пациентов с вторичным гипогонадизмом.

Цель занятия: научиться диагностировать заболевания, сопровождающиеся синдромом задержки полового развития, с проведением обследования и дифференциальной диагностики, лечения, профилактики и реабилитации пациентов.

Задачи занятия:

1. Углубить знания по методике оценки полового развития у детей.
2. Научиться классифицировать заболевания с синдромом задержки полового развития согласно уровню поражения.

3. Изучить этиологию, патогенез, клиническую картину заболеваний, сопровождающихся гипофункцией половых желез.

4. Уметь оценивать и интерпретировать гормональные изменения, возникающие при функциональной задержке полового созревания, гипогонадотропном и гипергонадотропном гипогонадизме.

5. Уметь составлять план дальнейшего обследования ребенка с задержкой полового созревания.

6. Проводить дифференциальную диагностику заболеваний, сопровождающихся синдромом задержки полового развития.

7. Научиться составлять схему лечения при функциональной задержке полового развития, первичном и вторичном гипогонадизме.

Требования к исходному уровню знаний

Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить из:

- нормальной анатомии: анатомию половых желез, анатомию гипоталамо-гипофизарной системы;

- нормальной физиологии: нейрогуморальный и гормональный механизмы регуляции полового развития, физиологические эффекты эстрогенов, андрогенов, гонадотропных гормонов;

- биологической химии: биосинтез и метаболизм половых гормонов;

- патологической физиологии: патофизиологические механизмы формирования пола;

- пропедевтики детских болезней: методы общеклинического обследования детей, возрастные нормы полового развития;

- фармакологии: фармакокинетика и фармакодинамика андрогенов и эстрогенов.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. В чем заключается эндокринный (нейроэндокринный) контроль функции половых желез?

2. Как происходит биосинтез и метаболизм половых гормонов?

3. В чем проявляются биологические эффекты половых стероидов?
4. Дайте определение нормального кариотипа.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Дайте определение задержки полового развития. Расскажите ее этиологическую классификацию.
2. Раскройте основные моменты этиологии и патогенеза функциональной задержки полового развития.
3. Укажите диагностические критерии конституциональной задержки полового развития.
4. Перечислите основные клинические проявления гипогонадизма.
5. Назовите принципы лабораторной и инструментальной диагностики гипогонадизма.
6. Проведите дифференциальную диагностику между первичным и вторичным гипогонадизмом.
7. Проведите заместительную терапию девочке с первичным гипогонадизмом. Укажите прогноз заболевания.
8. Проведите заместительную терапию мальчику с синдромом Кальмана (вторичным гипогонадизмом). Укажите прогноз заболевания.
9. Дайте определение синдрома Шерешевского – Тернера. Назовите особенности клиники, диагностики и лечения.
10. Назовите основные диагностические признаки синдрома Клайнфельтера. Перечислите методы диагностики, принципы заместительной гормональной терапии.

Учебный материал

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Задержка полового развития - это отсутствие вторичных половых признаков у детей, достигших верхнего возрастного предела нормального пубертата.

Главные признаки задержки полового развития у девочек – отсутствие телархе к 13 годам и/или менархе к 15 годам. Если половое развитие начинается своевременно, но в течение 5 лет менструации не наступают, говорят об изолированной задержке менархе.

Главные признаки задержки полового развития у мальчиков - отсутствие увеличения объёма яичек > 4 мл (или длины яичек > 2,4 см) к 14 годам.

Появление вторичного оволосения (лобкового и аксиллярного) не является достоверным критерием полового созревания. Оволосение в этих областях может быть результатом андрогенной активности надпочечников и наблюдается у пациентов даже с выраженными формами гипогонадизма.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ЗПР отмечается у 0,6-2,0% детей в европейской популяции. Большинство пациентов имеют функциональные нарушения, связанные с конституциональным (семейным) поздним началом пубертата. У 0,1% подростков в основе задержки полового созревания лежит патология гипоталамо-гипофизарной системы (гипогонадотропный гипогонадизм) или половых желез (гипергонадотропный гипогонадизм).

КЛАССИФИКАЦИЯ

1. Функциональная ЗПР:
 - конституциональная;
 - при хронических системных заболеваниях;
 - при недостаточном питании и неадекватных энергозатратах.
2. Гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм.
 - 2.1. Врождённые формы:
 - изолированный дефицит гонадотропных гормонов ;
 - множественный дефицит гормонов гипофиза;
 - врождённая гипоплазия надпочечников и гипогонадотропный, гипогонадизм у мальчиков (мутация гена *DAX1*);
 - дефект рецептора рилизинг-фактора ЛГ;

- множественные сочетанные дефекты развития (синдром Прадера - Вилли, синдром Лоренса – Муна – Барде - Бидля).

2.2. Приобретённые формы:

- опухоли гипоталамо-гипофизарной области (краниофарингиомы, аденомы гипофиза, супраселлярные глиомы);
- инфекционные поражения ЦНС (менингит, энцефалит);
- облучение ЦНС.

3. Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм.

3.1. Врожденные формы:

- хромосомные аномалии (синдром Шерешевского - Тернера, синдром Клайнфельтера);
- анорхизм;
- дефект рецептора ЛГ и ХГЧ (вызывает синдром резистентных яичников у девочек и гермафродитизм или гипогонадизм мальчиков);
- нарушения стероидогенеза в гонадах (дефект ферментов P450c17, StaR-протеина, клиническая картина гипогонадизма у девочек, у мальчиков - гермафродитизма).

3.2. Приобретённые формы:

- инфекции (эпидемический паротит, краснуха);
- травма, перекрут яичка или яичника;
- облучение, противоопухолевая терапия;
- аутоиммунный процесс.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

В основе конституциональной ЗПР лежат функциональные нарушения центральных механизмов, активирующих основное звено начала пубертата у детей - циркадный ритм секреции гонадолиберина.

Она составляет от 60 до 80% всех форм задержки полового созревания. Этот вариант ЗПР преобладает у мальчиков, соотношение мальчиков и девочек составляет 9:1.

Этиология

Конституциональная ЗРП в большинстве случаев носит семейный характер. В 70% случаев у родителей пациентов отмечается задержка полового созревания (в 37% - у обоих родителей, в 30% - у матери, в 33% - у отца).

Отягощающими фоновыми факторами функциональной ЗРП являются патология беременности и родов, низкие антропометрические показатели ребенка при рождении, неблагоприятная социальная и семейная обстановка, алкоголизм и наркомания у родителей.

Хронические системные заболевания могут сопровождаться задержкой роста и полового созревания. К ним относятся болезни органов пищеварительной системы с синдромом мальабсорбции (целиакия, хронический панкреатит, гепатит), хроническая болезнь почек, пороки сердца, хронические бронхолёгочные заболевания, эндокринопатии (гипотиреоз, сахарный диабет, гиперкортицизм, включая ятрогенный и др.).

ЗРП отмечается при дефиците массы тела в результате несбалансированного питания, недостаточной энергетической ценности потребляемой пищи (нервная анорексия, диеты, голодание); алиментарном ожирении. Нефизиологическое превышение энергозатрат (гимнастика, балет и др.) может сопровождаться задержкой полового созревания.

Патогенез

Многочисленные этиологические факторы влияют на основное звено начала процесса полового созревания, нарушая импульсную секрецию гипоталамического гонадолиберина. Рассматривают несколько механизмов формирования ЗРП.

Одним из потенциальных факторов-кандидатов ЗРП у детей с нарушением питания (при дефиците массы тела, ожирении) является нейрогормональный медиатор - лептин. Его основная функция заключается в контроле аппетита и потребления пищи. В определённых концентрациях, достигаемых при достаточном развитии жировой ткани, лептин оказывает стимулирующее воздействие на секрецию Гн-РГ. Дефицит массы тела,

несоответствие ее количества необходимой «критической», обеспечивающей высокую концентрацию лептина, приводит к задержке полового созревания. Так у детей с нервной анорексией уровень лептина резко снижен, что приводит к уменьшению концентраций ЛГ и ФСГ. У большинства пациентов с ожирением, несмотря на высокие показатели лептина, наблюдается феномен лептинорезистентности, что может проявляться снижением секреции гонадотропных гормонов.

В большинстве случаев ЗПР у детей сочетается с задержкой роста. Это позволяет предположить, что в основе конституциональной задержки полового созревания лежат первичные нарушения в системе «гормон роста - ИФР-1». Недостаточная секреция СТГ и ростовых факторов приводит к поздней активации импульсного выброса Гн-РГ. Низкая тканевая продукция ИФР-1 может нарушать процессы стероидогенеза в яичниках и семенниках.

Еще одним фактором-кандидатом ЗПР является полиморфизм форм ЛГ, обладающих измененной биологической активностью и высоким сродством к клеточным рецепторам. У детей с выявленным полиморфизмом ЛГ пубертат начинается в нормальные сроки для данной популяции, но развитие вторичных половых признаков происходит более медленно. Дети с мутантными формами ЛГ имеют более низкую скорость роста, уменьшенные концентрации ИФР-1 и его связывающего белка.

Клиника

Основным симптомом задержки полового созревания у мальчиков является допубертатный объем яичек (до 4 мл), у девочек - отсутствие развития молочных желез.

К дополнительным признакам ЗПР относятся отсутствие: у девочек - распределения жира по женскому типу, менструальной функции; у мальчиков - мутации голоса, развития оволосения на лице, формирования мужской архитектоники тела, недостаточная активность потовых и сальных желез. Лобковое и аксиллярное оволосение слабо выражено вследствие поздней активацией синтеза андрогенов надпочечниками.

Важным признаком функциональной ЗПП является отставание в росте (на момент обращения SDS роста может быть снижен до 2-2,5 относительно генетического). Отмечается умеренная задержка роста с первых лет жизни. В период, предшествующий пубертатному (в 9-10 лет) темпы роста начинают прогрессивно снижаться до 3-4 см в год.

Характерно отставание костного возраста от паспортного на 2-3 года. Показатели костного и ростового возраста (возраст, при котором имеющийся рост соответствует 50 перцентили) ребёнка соответствуют друг другу. Пропорции тела у детей с конституциональной ЗРП не нарушены. В некоторых случаях при длительной задержке полового созревания могут формироваться евнухоидные пропорции тела.

ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ (ВТОРИЧНЫЙ) ГИПОГОНАДИЗМ

Отсутствие или снижение способности гипоталамуса секретировать гонадолиберины или гипофиза секретировать ЛГ и ФСГ приводят к развитию гипогонадотропного гипогонадизма. В основе гипогонадотропного гипогонадизма лежат врождённые или приобретённые аномалии ЦНС и гипоталамо-гипофизарных структур, приводящие к изолированному повреждению гонадотропной секреции, множественному выпадению тропных функций гипофиза, дефектам развития многих органов и систем, сочетающихся с гормональными нарушениями.

Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм

Под этим названием объединяют группу заболеваний, которые характеризуются пониженными сывороточными уровнями ЛГ и ФСГ, нормальными концентрациями других гормонов аденогипофиза и проявляются гипогонадизмом. Причиной развития данной патологии является преимущественное поражение гипоталамуса, реже – аденогипофиза.

При семейных формах (аутосомно-рецессивной тип наследования) в 20% случаев причиной считаются инактивирующие мутации генов рецептора Гн-РГ и гена GPR54, кодирующего рецептор, расположенный на поверхности Гн-РГ-нейронов гипоталамуса.

Изолированная недостаточность одного из гонадотропных гормонов встречается редко и вызвана мутациями в генах, кодирующих β -субъединицы ЛГ или ФСГ. Отмечен половой диморфизм заболевания. Мутации приводящие к дефициту ФСГ, у женщин проявляются гипогонадизмом, у мужчин - только азооспермией и бесплодием. Мутации, приводящие к дефициту ЛГ, у мужчин сопровождаются выраженным гипогонадизмом (синдром Паскуалини, синдром фертильного евнуха), у женщин - бесплодием.

Синдром Кальмана

Синдром Кальмана – самый распространенный вариант изолированного гипогонадотропного гипогонадизма с аносмией. Синдром Кальмана чаще встречается у мальчиков (1 случай на 5000-10 000 мужчин в популяции). Заболевание имеет три варианта наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и X-сцепленный.

Синдром Кальмана обусловлен пороками развития переднего мозга, в частности – нарушением миграции нейронов, секретирующих Гн-РГ, и ольфакторных нейронов. Контакт ольфакторных нейронов с передними отделами мозга необходим для нормального развития обонятельных луковиц. Гн-РГ-секретирующие нейроны мигрируют, достигая преоптических ядер гипоталамуса.

При X-сцепленном варианте причиной нарушения миграции считается мутация или делеция гена KAL, который кодирует синтез гликопротеина аносмина-1 – ключевого фактора миграции.

При аутосомно-доминантной форме заболевания находят гетерозиготные инактивирующие мутации в гене рецептора ростового фактора фибробластов 1 (FGFR1), который участвует в процессах миграции, дифференцировке органов и тканей. Проявлением дефекта FGFR1 являются аномалии формирования лицевого скелета и мозга.

Клинические проявления синдрома Кальмана разнообразны и переменны - от лёгкой аносмии, выявляемой с помощью специальных

тестов и нормального полового развития до выраженной аносмии и тяжёлого гипогонадизма.

При синдроме Кальмана могут встречаться проявления дефектов формирования ЦНС (спастические параличи, глухота, горизонтальный нистагм, нарушения цветоощущения, незаращение нёба и верхней губы, задержка умственного развития) и пороки развития мочеполовой системы (агенезия почек, подковообразная почка, крипторхизм, микропенис).

Дети с синдромом Кальмана не отстают в росте от сверстников до 13-14 лет. Несмотря на отсутствие пубертатного ростового скачка, окончательный рост пациентов совпадает с генетическим или превышает его из-за длительного открытия зон роста (до 20 лет). Дифференцировка костного скелета до пубертатного возраста соответствует фактическому возрасту ребёнка. С 13-14 лет наблюдается отставание костного возраста. Формируются евнухоидные пропорции тела.

Множественный врождённый дефицит тропных гормонов гипофиза

Врождённый дефицит тропных гормонов обусловлен генетическими дефектами, приводящими к нарушениям формирования аденогипофиза. Установлен ряд мутаций генов, связанных с дефицитом тропных гормонов аденогипофиза: гена PROP 1 - дефицитом СТГ, ТТГ, пролактина, ЛГ и ФСГ; гена HESX1 - дефицитом СТГ, ТТГ, ЛГ и ФСГ, сопровождается септико-хиазмальной дисплазией (гипоплазией оптических нервов и потерей зрения).

Врождённая гипоплазия надпочечников и гипогонадотропный гипогонадизм у мальчиков (мутация гена DAX1)

Описана изолированная форма гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков с врождённой гипоплазией надпочечников. Заболевание имеет X-сцепленный тип наследования. В основе лежат мутации в гене DAX1, кодирующем орфановый ядерный рецептор, представленный в надпочечниках, гипоталамусе и гипофизе.

Основные клинические симптомы связаны с выраженными проявлениями глюкокортикоидной и минералокортикоидной недостаточности

в постнатальном периоде. В пубертатном возрасте отмечаются клинические и лабораторные признаки гипогонадотропного гипогонадизма. Провести дифференциальный диагноз с врожденной дисфункцией коры надпочечников помогает семейный анамнез: наличие аналогичных симптомов у братьев или дяди пациента, что характерно для X-сцепленной наследственной передачи; молекулярно-генетическое обследование с установлением мутации в гене DAX1.

Врождённые множественные сочетанные дефекты развития

Синдром Прадера - Вилли

Минимальные диагностические признаки: резко выраженное ожирение с первых месяцев жизни, мышечная гипотония, вторичный гипогонадизм (может быть сочетание с первичным поражением гонад), умственная отсталость, диспропорционально маленькие кисти и стопы, низкорослость, нарушение углеводного обмена (сахарный диабет 2 типа).

Аутосомно-доминантный тип наследования, в основе лежит делеция участка проксимального отдела длинного плеча хромосомы 15 отцовского происхождения или удвоение хромосомы 15, возникающей вследствие дефекта расхождения материнской хромосомы. Нарушения полового развития у мальчиков с синдромом Вилли-Прадера выявляются в раннем возрасте в виде микропениса и крипторхизма. Клинические симптомы гипогонадизма у детей обоего пола манифестируют к пубертатному возрасту.

Синдром Лоренса – Муна – Барде – Бидля

Минимальные диагностические признаки: выраженное ожирение с первого года жизни, вторичный гипогонадизм, умственная отсталость, пигментная дегенерация сетчатки/ слепота, полидактилия.

Приобретённые формы гипогонадотропного гипогонадизма

Основной причиной приобретённого гипогонадотропного гипогонадизма считаются опухоли гипоталамо-гипофизарной системы

(краниофарингиома, супраселлярная астроцитома, глиома зрительного нерва, дисгерминома, тератома, гистиоцитоз и другие грануломатозы).

Наиболее часто встречается краниофарингиома, имеющая врождённый характер и развивающаяся из эпителия кармана Ратке. Обычно она локализуется в области турецкого седла, распространяется супраселлярно, вызывая компрессию оптической хиазмы, заднего гипоталамуса и третьего желудочка. Помимо снижения секреции ЛГ и ФСГ, опухоль приводит к выпадению других тропных функций гипофиза: СТГ с резким снижением скорости роста; АКТГ; ТТГ; поражение опухолью задних отделов гипофиза проявляется несахарным диабетом.

Лучевая терапия краниальной области, тотальная лучевая терапия при злокачественных новообразованиях мозга, лейкемии, при пересадках костного мозга может приводить к пангипопитуитаризму, включая гипогонадотропный гипогонадизм.

ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫЙ (ПЕРВИЧНЫЙ) ГИПОГОНАДИЗМ

Первичная недостаточность половых желёз сопровождается по принципу обратной связи повышением уровня гонадотропных гормонов. Большинство врождённых форм гипергонадотропного гипогонадизма связано с хромосомными и генетическими аномалиями.

Синдром Клайнфелтера

Популяционная частота синдрома СК (XXY синдром) 1 : 500 – 1000 мальчиков. При классическом СК - кариотип 47XXY. Возможны варианты: 46XY/XXY мозаицизм; 48XXYU; 48XXXU; 49XXXUY; 49XXXXU. Клинические проявления СК наблюдаются у фенотипических мальчиков с кариотипом 46 XX в результате транслокации Y (SRY) на X хромосому. Большинство описанных случаев носит спорадический характер. **Минимальные диагностические признаки:** гипогенитализм, первичный гипогонадизм, аномалия кариотипа.

Пациенты с СК имеют высокий рост, евнухоидные пропорции тела. Отличительным признаком является гипоплазия яичек и полового члена.

Часто наблюдаются гинекомастия, ожирение, оволосение на лобке по женскому типу. При гистологическом исследовании яичек отмечается гиалиноз и фиброз семенных канальцев, уменьшение количества Лейдига. Характерны снижение полового влечения, импотенция, бесплодие.

Показатели индекса IQ составляют 85 – 90, выраженная умственная отсталость наблюдается редко (в основном у пациентов, имеющих в кариотипе три и более X хромосом). Могут отмечаться трудности в обучении, задержка речевого развития.

Синдром Шершевского - Тернера

СШТ – самая частая причина первичного гипогонадизма у девочек. В основе заболевания лежит полное или частичное отсутствие одной из двух половых X-хромосом. Цитогенетические нарушения связаны в 60% случаев с моносомией 45 XO, отмечаются мозаичные варианты хромосомных аномалий (45 XO/46 XX, 45 XO/46XY и др.), изменения структуры половых хромосом. Распространенность СШТ составляет 1 : 1500 – 1 : 2500 фенотипических новорожденных девочек.

Типичными признаками синдрома являются умеренная внутриутробная задержка роста и массы тела (средние показатели при рождении массы 2800 г и роста 48,3 см), нормальная скорость роста до 3-х лет, прогрессирующее замедление скорости роста с 3-х до 14 лет, приводящее к постепенному отклонению от нормальной ростовой перцентиля. Отмечается пролонгированная пубертатная фаза роста, характеризующаяся частичной компенсацией ростовых значений. Рост взрослых больных СШТ, не леченных ГР, составляет 142,0 - 146,8 см.

Причина низкорослости при СШТ окончательно не уточнена, ее связывают мутацией с недавно открытого SHOХ гена на X-хромосоме, имеющего большое влияние на морфогенез костной ткани.

Фенотипические проявления СШТ у детей variabelны. Основными диагностическими критериями заболевания являются низкорослость, дисгенезия гонад и наличие стигм дисморфогенеза.

СШТ нужно отличать от смешанной дисгенезии гонад, чистой дисгенезии гонад 46 XX и 46 ХУ и синдрома Нунан:

- при смешанной дисгенезии гонад с одной стороны выявляется яичко, с другой – тяжевидная гонада;
- при чистой дисгенезии гонад с двух сторон выявляются тяжевидные гонад, но (!) кариотип нормальный: 46 XX и 46 ХУ;
- синдром Нунан имеет фенотип СШТ. Нет нарушения структуры и числа половых хромосом (нормальный кариотип). Более 80% изменений составляют пороки правых отделов сердца. Характерными признаками у мальчиков являются крипторхизм и микропенис, у девочек функция яичников, как правило, не нарушена, позднее менархе. 25-50% пациентов имеют задержку умственного развития. Тип наследования аутосомно-доминантный.

Синдром тестикулярной феминизации

Синдром тестикулярной феминизации (резистентности к андрогенам) относится к группе ложного мужского гермафродитизма. Распространенность синдрома составляет от 1:20 000 до 1:64 000 новорожденных мальчиков.

Минимальные диагностические признаки: аменорея, бесплодие, кариотип 46 ХУ, недоразвитость вторичных половых признаков. Выделяют два основных варианта синдрома: полная форма, при которой наружные половые органы имеют нормальное строение по женскому типу, и частичная, при которой строение наружных гениталий отражает различную степень маскулинизации.

В основе андрогеновой нечувствительности лежит отсутствие активации гена рецептора андрогена и нарушение связывания с ним тестостерона и его активного метаболита - дегидротестостерона, что проявляется формированием наружных гениталий по женскому типу. Нормальная продукция антимюллерового фактора яичками приводит к регрессии производных мюллеровых протоков (матки, фаллопиевых труб,

верхней части влагалища), нижняя часть влагалища укорочена и слепо заканчивается, большие половые губы недоразвиты.

Производные вольфовых протоков (семявыносящий проток, семенные пузырьки и придаток семенника) в различной степени гипоплазированы и могут находиться в брюшной полости или паховых каналах, реже – в больших половых губах. Яички нормально развиваются в препубертатном возрасте, однако гистологически отмечается гиперплазия клеток Лейдига. В пубертате наблюдается диффузное или узловое перерождение гиперплазированных клеток Сертоли с развитием тубулярных аденом. Процесс сперматогенеза заканчивается на ранней фазе, до созревания сперматозоидов.

При полной нечувствительности к андрогенам пациенты с рождения воспитываются в женском паспортном поле. В пубертатном возрасте формируется нормальный женский фенотип: хорошо развиты молочные железы с дифференцированной железистой тканью, половое оволосение слабо выражено или отсутствует. Отмечается высокорослость, что вероятно обусловлено влиянием генов, экспрессирующихся на У-хромосоме.

При лабораторном обследовании пациентов с полной формой заболевания уровни ЛГ повышены, ФСГ – нормальные. Высокие значения тестостерона являются результатом повышенной по механизму обратной связи секреции ЛГ. Конверсия тестостерона в дегидротестостерон снижена. Концентрации эстрадиола превышают уровни характерные для нормальных мужчин, но низкие по сравнению с нормативами для женщин в фолликулиновую фазу цикла. Повышенные показатели эстрогенов являются следствием периферической ароматизации большого количества тестостерона и достаточны для реализации феминизации пациентов. В периоде пубертата пациенты обращаются к врачу по поводу отсутствия менструаций.

Приобретённые формы гонадной недостаточности могут быть следствием хирургического или инфекционного воздействия и

манифестировать только клиническими симптомами гипогонадизма. Аутоиммунный характер повреждения функции гонад может сочетаться с другими аутоиммунными нарушениями эндокринного и неэндокринного характера.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Диагностический алгоритм

Цели диагностического поиска, проводимого у пациентов с отсутствием признаков полового созревания к 13-14 годам:

- выявление характера задержки полового развития: транзиторная (конституциональная ЗРП) или органическая (гипогонадизм) формы;
- определение уровня поражения (гипо- или гипергонадотропный гипогонадизм);
- установление причины имеющихся нарушений гонадной или гипоталамо-гипофизарной функции для определения лечебной тактики.

Категории пациентов, нуждающиеся в диагностическом обследовании для исключения ЗПР:

- у девочек отсутствие телархе к 13 годам и/или менархе к 15 годам; у мальчиков отсутствие увеличения объёма яичек > 4 мл (или длины яичек $> 2,4$ см) к 14 годам;
- диагностическое обследование является наиболее результативным у детей не младше 13 лет;
- при наличии стигм дисэмбриогенеза и/или клинической симптоматике врожденных синдромов пациенты подлежат обследованию в возрасте допубертата (СШТ, синдром Прадера – Вилли и др.);
- дети с непрогрессирующим половым развитием: при своевременном появлении вторичных половых признаков и отсутствии достижения в течение 3,5-4,5 лет 4 -5 стадии по Таннеру.

Анамнез:

1. Рост родителей с расчетом генетического роста и ростового коридора ребенка;

2. Рост сибсов, бабушек, дедушек;
3. Срок гестации;
4. Течение беременности и родов;
5. Рост и масса ребенка при рождении;
6. Скорость роста ребенка;
7. Сроки начала пубертата, ростовой скачок у родителей;
8. Заболевания пациента в течение жизни.

Клиническое обследование:

1. Измерение роста и массы пациента;
2. Измерение отношения длины верхней части тела к длине нижней части тела;
3. Измерение отношения размаха рук к длине тела;
4. Оценка стигм дисморфогенеза;
5. Оценка полового развития (по Таннеру) (приложение 1);
6. Оценка интеллекта;
7. Наличие аносмии;
8. Осмотр окулиста (глазное дно, поля зрения);
9. Неврологическое обследование.

Лабораторно – инструментальное обследование:

1. Общий анализ крови, общий анализ мочи;
2. Биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, калий, натрий, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, глюкоза, печеночные ферменты, общий белок);
3. Рентгенограмма левой кисти и запястья с оценкой костного возраста, расчетом прогнозируемого роста с использованием индексных таблиц;
4. Гормональное обследование. Определение базального уровня гонадотропных (ЛГ, ФСГ) и половых гормонов (тестостерона, эстрадиола) имеет диагностическую ценность для выделения заболеваний, сопровождающихся гипогонадизмом (рисунок) (приложение 2).

При первичной тестикулярной и овариальной недостаточности уровень ЛГ и ФСГ начинает увеличиваться с 11-12 лет и к моменту исследования достоверно превышает норму диагностического набора. У мальчиков с СК в пубертатном возрасте может наблюдаться только повышение уровня ФСГ, так как первоначально страдает только функция сперматогенных клеток и клеток Сертоли, секретирующих ингибин. Нарушение функциональной активности клеток Лейдига и выработка тестостерона, регулирующего секрецию ЛГ, у пациентов с СК отмечается позднее. В постпубертатном возрасте секреция тестостерона снижается, а уровень ЛГ возрастает.



Снижение концентрации ЛГ, ФСГ и половых стероидов характерно для функциональной ЗПР и гипогонадотропного гипогонадизма. Для дифференциальной диагностики этих двух состояний определение базального уровня гонадотропинов и половых гормонов неинформативно.

Диагностическая информативность любых гормональных тестов достоверна только тогда, когда гипоталамо-гипофизарная система у подростков с функциональной ЗПР начинает активироваться (не ранее 13 – 14 лет). Все диагностические тесты направлены на то, чтобы уловить первые гормональные сигналы этого «пробуждения». Обычно это происходит за 1-2 года до первых видимых признаков полового созревания.

Стандартная проба с аналогом Гн РГ с 24-часовым периодом действия (бусерелин, нафарелин, трипторелин (декапептил)) применяется для дифференциальной диагностики функциональной ЗПР и вторичного гипогонадизма. После однократного введения аналога определение уровня ЛГ и ФСГ проводится через 1 и 4 часов. У 95% подростков с функциональной ЗПР уровень ответа ЛГ достигает пубертатных значений (>10Ед/л). У подростков с гипогонадотропными гипогонадизмом ответ на стимуляцию отсутствует. При гипоталамических формах гипогонадизма (синдром Кальмана), может наблюдаться подъем ЛГ, однако его уровень не превышает пубертатных значений. Проба информативна у подростков, достигших пубертатного костного возраста (11 лет у девочек и 12 лет у мальчиков). При меньшем костном возрасте у детей с функциональной ЗПР ответ ЛГ на стимуляцию может отсутствовать.

При подозрении на множественную гипофизарную недостаточность необходимо определение уровней тиреоидных гормонов, кортизола, пролактина, АКТГ, ИФР-1, ИФРСБ-3. Обязательно проведение стимуляционных проб для оценки секреции СТГ.

5. ультразвуковое исследование органов малого таза/брюшной полости;
6. ультразвуковое исследование яичек;
7. КТ головного мозга и области гипофиза с обязательным контрастированием/ МРТ с/без контрастирования (оптимальный метод визуализации аденомы гипофиза);
8. цитогенетический анализ;
9. молекулярная диагностика;

10. при необходимости лапароскопия с гистологическим исследованием гонад.

ЛЕЧЕНИЕ ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ И ГИПОГОНАДИЗМА

Гормональная терапия конституционной задержки полового развития

Цели гормональной терапии конституциональной ЗРП:

- стимуляция развития вторичных половых признаков;
- стимуляция скорости роста;
- активация созревания гипоталамо-гонадотропной системы;
- активация процессов минерализации костной ткани.

Основное требование, предъявляемое к медикаментозной гормональной терапии, - отсутствие её выраженного влияния на ускорение костного созревания, что может остановить рост ребенка.

В настоящее время методом выбора гормональной терапии при конституциональной ЗРП является применение коротких курсов препаратов тестостерона пролонгированного действия: смесь эфиров тестостерона капроната, изокапроната, пропионата и фенилпропионата внутримышечно по 0,5 мл 1 раз в 4 недели в течение 3 - 6 месяцев. Такое лечение можно назначать подростку, чей костный возраст достиг 12 лет.

Применение препаратов ХГЧ менее предпочтительно для коррекции функциональной ЗРП, т.к. они могут привести к быстрой и массивной андрогенизации, способствующей интенсивному ускорению костного возраста и ухудшению роста. Особенно опасно назначать стимулирующие курсы ХГЧ подросткам при костном возрасте менее 12 лет.

У подростков с костным возрастом менее 12 лет для стимуляции роста можно использовать неароматизирующиеся анаболические стероиды, которые обладают минимальной андрогеновой активностью (оксандролон внутрь 0,1 мг/кг массы тела, но не более 2,5 мг в сутки, 1 раз в сутки, в течение 3 - 6 месяцев, с контролем костного возраста через 3 месяца). Эта группа препаратов не оказывает влияния на гонадотропную продукцию, не

вызывает развитие вторичных половых признаков и ускорение костного созревания.

Заместительная гормональная терапия при гипогонадизме у мальчиков

Для стимуляции развития вторичных половых признаков у подростков как с гипергонадотропным и гипогонадотропным гонадизмом используют пролонгированные препараты сложных эфиров тестостерона. Препараты вводят внутримышечно с интервалом 3 - 4 недели. Доза препарата на 1 введение составляет 25 - 50 мг на 1-м году, 100 мг - на 2-м, 200 – 250 мг - на 3-м году лечения и далее (постоянная заместительная гормональная терапия) (таблица).

Таблица – Медикаментозная индукция полового созревания (адаптировано по Ч. Г. Д. Бруку, Р. С. Браун, 2009)

Мальчики	
Индукция	Заместительная терапия у взрослых
Тестостерон-депо (в/м)	Доза для взрослых (250 мг каждые 2 – 4 недели) или трансдермальный пластырь на область мошонки
25 – 50 мг каждые 4 – 6 недель	
100 мг каждые 4 недели	
200 – 250 мг каждые 4 недели	

Лечение следует начинать при достижении костного возраста 13-13,5 лет. При формировании евнухоидных пропорций тела и высокорослости, лечение можно начинать раньше, при костном возрасте 12 лет.

Препараты ХГЧ можно использовать в монотерапии для стимуляции полового созревания только у мальчиков с частичным гипогонадотропным гипогонадизмом. Препараты ХГЧ вводят внутримышечно 2 раза в неделю. Первоначальная доза составляет 1000-1500 МЕ на инъекцию. При недостаточном эффекте через 6 месяцев терапии доза может быть увеличена до 2000-3000 МЕ. При тяжёлых формах, сопровождающихся практически тотальным отсутствием гонадотропинов, терапия препаратами ХГЧ может оказаться неэффективной или для достижения эффекта потребуются высокие (до 6000 МЕ на инъекцию) дозы ХГЧ, что вызывает образование антител к ХГЧ и развитию резистентности.

При множественной гипофизарной недостаточности индукцию полового созревания начинают позже. Первоначально проводят лечение препаратами гормона роста для максимальной реализации ростовых возможностей.

Мальчикам с СК терапию препаратами сложных эфиров тестостерона по стандартной схеме рекомендуется начинать с 13-14 лет. Препараты андрогенов значительно улучшают адаптацию и интеллект подростка, предотвращают развитие евнухоидизма.

Заместительная гормональная терапия у девочек

Индукцию полового созревания у девочек с гипогонадизмом проводят препаратами эстрогенов. Начинать лечение у девочек, не имеющих сопутствующего дефицита роста, следует в 13-14 лет при достижении пубертатного костного возраста (11 - 11,5 лет).

Для инициации полового созревания у девочек с гипогонадизмом необходимо применение препаратов природных эстрогенов: 17 β -эстрадиола или его эфиров (например, эстрадиола валерата) в дозе 1 мг в сутки внутрь. Возможно также применение трансдермальных эстрогеновых препаратов в виде гелей — 0,5 - 0,75 - 1 мг наносят 1 раз в сутки на кожу нижней части передней стенки живота. Длительность монотерапии эстрогенами обычно около 12 мес. Затем переходят к циклической заместительной гормональной терапии эстрогенами и гестагенами. С этой целью можно применять пероральные комбинированные эстроген-прогестагеновые препараты, содержащие 17 β -эстрадиол или эстрадиол валериат. Предпочтение следует отдавать прогестагенам, максимально приближенным к натуральному прогестерону (микронизированный прогестерон, дидрогестерон).

У девочек с множественным дефицитом тропных гормонов гипофиза эстрогенотерапию следует начинать позже, не ранее 14 - 15 лет, при достижении пубертатного костного возраста после начала терапии препаратами генно-инженерного гормона роста.

ПРОГНОЗ

Прогноз для подростков с конституциональной ЗРП благоприятный, в условиях адекватного лечения восстанавливается полноценная гормональная и репродуктивная функция.

Прогноз для пациентов с гипогонадизмом зависит от формы заболевания и сочетаемых гормональных и соматических нарушений. Заместительная терапия половыми гормонами проводится пожизненно. У пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом (синдром Кальмана) терапия препаратами гонадотропинов может обеспечить восстановление полноценной репродуктивной функции.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

Для углубления знаний по вопросам этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностической и лечебной тактики, дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся снижением функции половых желез, студент должен хорошо усвоить темы из разделов нормальной и патологической анатомии, нормальной и патологической физиологии, фармакологии, которые посвящены строению, функционированию, механизмам регуляции деятельности половых желез, нейроэндокринному контролю их функции, а также фармакологическим эффектам лекарственных препаратов (половые гормоны, хорионический гонадотропин).

Необходимо вспомнить раздел курса биохимии с интерпретацией результатов гормональных изменений, развивающихся при недостаточной функции половых желез, а также пропедевтики детских болезней, где освещены методики обследования ребенка.

В процессе изучения данной дисциплины необходимо ознакомиться с разделом «Заболевания половых желез» основного рекомендуемого учебника «Детские болезни» для студентов под редакцией Н. П. Шабалова. После чего изучить материал, представленный в данном учебно-методическом пособии,

ответить на контрольные вопросы к занятию, решить прилагающиеся тестовые задания.

Для подготовки к занятию рекомендуется также использовать сборник «Обучающих тестовых заданий» по разделу «Эндокринология» и «Тесты для самоконтроля уровня знаний студентов» 5 – 6 курсов по дисциплине.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Главный диагностический признак задержки полового развития у девочек?

1. Отсутствие телархе в возрасте 10 лет.
2. Отсутствие телархе в возрасте 12 лет.
3. Отсутствие телархе в возрасте 13 лет.
4. Отсутствие менархе в возрасте 15 лет.
5. Нерегулярное менархе в возрасте 15 лет.

2. Основные клинические проявления конституциональной задержки полового развития у мальчиков.

1. Отставание костного возраста от паспортного более 2 лет.
2. Размер яичек < 4 мл.
3. Выраженное лобковое оволосение.
4. Продольная длина яичек > 3 см.

3. Лабораторные показатели гонадотропинов при первичном гипогонадизме?

1. ФСГ повышен, ЛГ повышен.
2. ФСГ снижен, ЛГ снижен.
3. ФСГ повышен, ЛГ снижен.
4. ФСГ снижен, ЛГ повышен.

4. Лабораторные показатели гонадотропинов при вторичном гипогонадизме?

1. ФСГ повышен, ЛГ повышен.
2. ФСГ снижен, ЛГ снижен.
3. ФСГ повышен, ЛГ снижен.

4. ФСГ снижен, ЛГ повышен.

5. Основные диагностические критерии синдрома Шерешевского – Тернера?

1. Низкорослость.
2. Высокорослость.
3. Первичный гипогонадизм.
4. Вторичный гипогонадизм.
5. Стигмы дисэмбриогенеза.

6. Основные диагностические критерии синдрома Клайнфельтера?

1. Низкорослость.
2. Кариотип 47 ХХУ.
3. Кариотип 47ХУУ.
4. Вторичный гипогонадизм.
5. Гипоплазия яичек.

7. При синдроме Кальмана отмечается:

1. Аносмия.
2. Глухота.
3. Пигментная дегенерация сетчатки.
4. Вторичный гипогонадизм.
5. Гипогонадотропный гипогонадизм.
6. Гипергонадотропный гипогонадизм.

8. Какие группы препаратов применяют при лечении синдрома Шерешевского – Тернера?

1. Глюкокортикоиды.
2. Эстрогены.
3. Соматотропный гормон.

9. Диагностические признаки синдрома тестикулярной феминизации.

1. Кариотип 46 ХХ.
2. Кариотип 46 ХУ.

3. Кариотип 47XXY.
4. Высокорослость.
5. Низкорослость.
6. Отсутствие телархе.
7. Отсутствие менархе.

ОТВЕТЫ К ВОПРОСАМ САМОКОНТРОЛЯ

Вопрос 1. Ответ: 3, 4.

Вопрос 2. Ответ: 1, 2.

Вопрос 3. Ответ: 1.

Вопрос 4. Ответ: 2.

Вопрос 5. Ответ: 1, 3, 5.

Вопрос 6. Ответ: 2, 5.

Вопрос 7. Ответ: 1, 4, 5.

Вопрос 8. Ответ: 2, 3.

Вопрос 9. Ответ: 2, 4, 7.

ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. Шабалов Н. П. детские болезни : учеб. / Н. П. Шабалов. 4-е изд. СПб., 2000. С.

Дополнительная:

2. Руководство по детской эндокринологии / под ре. Ч. Г. Д. Брука. Р. С. Браун ; пер. с англ. В. А. Петерковой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009, 341 с.
3. Дедов, И. И. Половое развитие детей: норма и патология / И. И. Дедов, Т.В. Семичева, В. А. Петеркова. М., 2002. 232 с.
4. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С.И. Козлова [и др.]. Ленинград: Медицина, 1987. 320 с.
5. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М., 2006. 1080 с.
6. Физиология эндокринной системы / под ред. Дж. Гриффина, С. Охеды. М., 2008. С. 352-356.
7. Эндокринология / под ред. Н. Лавина. М., 1999. С. 312 – 322, 354 - 360.
8. Leiber, В. Die Klinischen Syndrome / В. Leiber. Muenchen; Wien; Baltimore: Urban&Schwarzenberg, 1990. P. 805.
9. Ranke, M. В. Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents / M. В. Ranke. Leipzig: Heidelberg, 1996. P. 448
10. Sperling, M. A. Pediatric Endocrinology / M. A. Sperling. New York: Alan R. Liss, 2002. P. 796.

Оценка полового развития детей по Таннеру

Половое развитие у девочек

1 стадия	Молочные железы допубертатные, диаметр околососковых кружков <2 см. Соски не пальпируются. Лобковое оволосение отсутствует.
2 стадия	Телархе: начало роста молочных желез, околососковые кружки увеличиваются. Адренархе: начало лобкового оволосения, в основном, на больших половых губах (редкие, длинные, прямые, слабо пигментированные). Пубертатное ускорение в росте и прибавка в массе.
3 стадия	Дальнейшее увеличение и нагрубание молочных желез. Оволосение распространяется на лобок. Появление подмышечного оволосения.
4 стадия	Сосок и околососковый кружок образуют вторичный бугорок над поверхностью молочной железы. Лобковое оволосение как у взрослых, но не распространяется на промежность и внутреннюю поверхность бедер. Появление менархе.
5 стадия	Регулярные менструации. Полное развитие молочных желез. Лобковое оволосение распространяется на внутреннюю поверхность бедер.

Половое развитие мальчиков

1 стадия	<p>Яичка, мошонка, половой член имеют такие же размеры и пропорции, как в раннем детстве.</p> <p>Лобковое оволосение отсутствует. Объем яичек < 4 мл, продольная длина яичек <2,4 см.</p>
2 стадия	<p>Мошонка и яички увеличиваются, кожа мошонки утолщается и приобретает красноватый цвет.</p> <p>Редкие, слабо пигментированные волосы, главным образом, у корня полового члена. Объем яичек до 4 - 8 мл, продольная длина яичек > 2,4 см.</p>
3 стадия	<p>Половой член удлиняется и несколько утолщается. Яички и мошонка увеличиваются.</p> <p>Волосы на лобке утолщаются, становятся вьющимися, распространяются на лобок. Объем яичек 8 - 10 мл.</p>
4 стадия	<p>Половой член удлиняется и утолщается, формируется головка полового члена, яички и мошонка продолжают увеличиваться, пигментация кожи мошонки.</p> <p>Лобковое оволосение как у взрослых, но не распространяется на внутреннюю поверхность бедер. Объем яичек 10 - 20 мл.</p>
5 стадия	<p>Размеры яичек, полового члена, мошонки как у взрослых.</p> <p>Лобковое оволосение как у взрослых, в виде перевернутого треугольника, распространяется на внутреннюю поверхность бедер, но не распространяется по белой линии живота.</p> <p>Объем яичек 20 - 25 мл.</p>

Алгоритм диагностики задержки полового созревания у девочек (Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А., 2002)

Алгоритм диагностики задержки пубертата у девочек



Алгоритм диагностики задержки полового созревания у мальчиков (Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В.А.2002)

Алгоритм диагностики задержки пубертата у мальчиков



ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	3
Мотивационная характеристика темы.....	4
Определение ЗПР.....	6
Эпидемиология ЗПР.....	7
Классификация ЗПР.....	7
Функциональная ЗПР.....	8
Гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм.....	11
Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм.....	15
Дифференциально-диагностические мероприятия	19
Лечение задержки полового развития и гипогонадизма.....	23
Прогноз.....	26
Задания для самостоятельной работы.....	26
Самоконтроль усвоения темы.....	27
Литература.....	30
Приложение 1.....	30
Приложение 2.....	33
Оглавление.....	34

Учебное издание

Солнцева Анжелика Викторовна

ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало
Редактор
Компьютерная верстка