

Министерство здравоохранения РФ
Новосибирская государственная
Медицинская академия

Кафедра эндокринологии

Бондарь И.А., Зенкова Е.В., Королева Е.А.

НАРУШЕНИЕ РОСТА И ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

Методические рекомендации

Новосибирск 2004

Утверждены Центральной методической
Комиссией Новосибирской Государственной
Медицинской академии (протокол № от)
в качестве методических рекомендаций
для студентов, преподавателей врачей

АННОТАЦИЯ:

Методические рекомендации посвящены проблемам нарушения роста и полового развития у детей в различные периоды жизни. Настоящее пособие составлено на основании данных литературы и собственного опыта авторов. Предназначены для врачей-эндокринологов, педиатров, терапевтов, студентов медицинских ВУЗов старших курсов лечебного и педиатрического факультета, интернов, клинических ординаторов, аспирантов.

СОСТАВИТЕЛИ:

Доктор медицинских наук, профессор И.А.Бондарь
Ассистент кафедры эндокринологии Е.В.Зенкова
Ассистент кафедры эндокринологии Е.А.Королева

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Доктор медицинских наук, профессор В.А.Галенок
Доктор медицинских наук, профессор М.Соболева

Под ростом понимают процесс линейного роста тела. Условно рост человека может быть разделен на 4 периода: пренатальный период, период младенчества, детство и пубертат.

Пренатальный период

Пренатальный период характеризуется самой высокой скоростью роста в течение жизни человека. Во втором триместре беременности скорость роста достигает 2,5 см/нед (130 см/год). Затем рост постепенно замедляется, и к моменту рождения его скорость составляет 5 мм/нед.

В течение первого триместра беременности рост эмбриона определяется доступностью питательных веществ и, вероятно, паракринными и аутокринными эффектами ростовых факторов и связывающих их белков. В последующем рост плода определяется преимущественно питанием матери и функцией плаценты. С одной стороны, плацента ответственна за доставку питательных веществ и элиминацию продуктов жизнедеятельности, а с другой - является активным эндокринным органом, секретирующим гормоны, ростовые факторы, цитокины и другие биологически активные вещества. Одним из гормонов, секретируемым плацентой, является плацентарный лактоген (хорионический соматомастотропин). Этот гормон структурно близок к ГР и, возможно, играет важную роль в процессах роста и развития плода. По некоторым данным плацентарный гормон действует через свой специфический рецептор, по другим - через рецептор гормона роста.

Период младенчества

На первом году жизни сохраняется высокая скорость роста, которая, однако, постепенно замедляется. В течение первых двух месяцев она составляет около 38 см/год, в возрасте 4 месяцев - 28 см/год, к году - 12 см/год. В среднем за первый год ребенок вырастает на 25 см. Таким образом, с момента зачатия до конца первого года жизни человек реализует почти половину своего ростового потенциала.

Факторы, модулирующие рост человека в течение первого года жизни, до конца не выяснены. Длительное время считалось, что рост на первом году и даже в течение первых двух лет жизни не зависит от ГР, а определяется в основном питанием. Очевидно, это не так. Наблюдение за детьми с врожденным дефицитом ГР показывает, что замедление скорости роста у этих пациентов проявляется уже к 4-6

месяцу жизни, т.е. к моменту созревания системы "ГР - рецептор ГР - ИФР".

К другим эндокринным факторам, которые влияют на рост ребенка в этот период жизни, относятся тиреоидные гормоны. Гормоны щитовидной железы играют важную роль в регуляции синтеза и секреции ГР. Кроме того, они способны и независимо от ГР ускорять продольный рост костей за счет влияния на созревание клеток ростовой пластинки костей, хрящевую ткань и стимуляции печеночной продукции ИРФ-1.

Рост ребенка, включая внутриутробный период, регулируется, по-видимому, двумя механизмами, один из которых можно условно обозначить как ауто/паракринный, определяемый поступлением в организм питательных веществ и активностью тканевых ростовых факторов. Другим механизмом является эндокринный, зависящий преимущественно от ГР. Чем старше ребенок, тем большее значение приобретают эндокринные факторы.

Период детства (допубертатный рост)

С 2-х летнего возраста ГР становится практически единственным фактором, влияющим на рост. Быстрое замедление скорости роста продолжается с года до 2-3 лет, затем кривая скорости роста приобретает пологую форму, сохраняющуюся до пубертатного ростового скачка. Скорость роста в этот период у девочек и мальчиков практически идентична.

Приблизительно в возрасте 6-8 лет у большинства детей отмечается незначительное ускорение роста, именуемое "детским ростовым скачком". Это ускорение не определяется на стандартной кривой скорости роста, однако, его можно документировать индивидуальными показателями роста, регистрируемыми с регулярными интервалами. Предполагается, что такое допубертатное ускорение роста связано с усилением секреции надпочечниковых андрогенов.

Пубертатный рост

Половые стероиды оказывают стимулирующее влияние на секрецию ГР. Возрастаение концентрации эстрадиола у девочек (проявляется начальным увеличением молочных желез 2-3 стадии по Таннеру) приводит к повышению амплитуды и учащению импульсов секреции ГР (средняя суточная концентрация ГР повышается в 3 раза в сравнении с допубертатным уровнем). Начальное ускорение роста у девочек отмечается приблизительно в

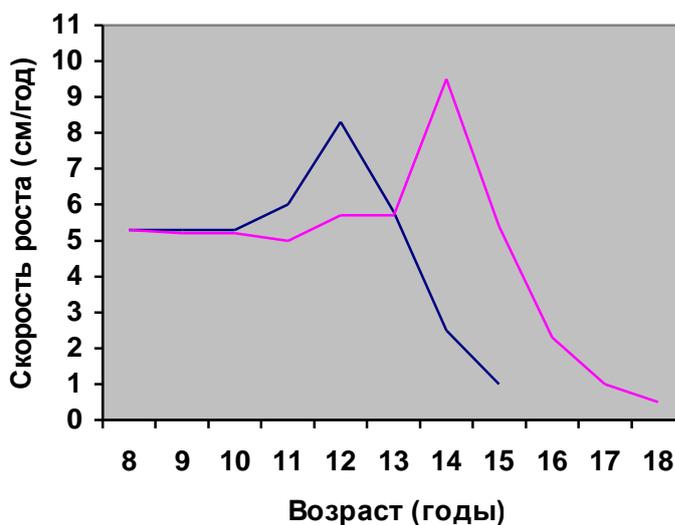
11 лет, максимальная скорость роста (в среднем 8,3 см в год) приходится на 12 лет. Мальчики в этом возрасте еще продолжают расти со скоростью 5 см/год. Уже после того, как, достигнув пика, темпы роста у девочек начинают замедляться (13 лет), отмечается ростовой скачок у мальчиков. Примерно через год (в 14 лет) скорость роста мальчиков достигает максимума, составляя в среднем 9,5 см в год.

По-видимому, именно усиление секреции ГР опосредует влияние половых стероидов на пубертатное ускорение роста. Не исключено, что половые стероиды могут оказывать прямой эффект на рост.

Факты, подтверждающие гипотезу:

- в хондроцитах есть рецепторы к эстрогенам и андрогенам;
- у некоторых больных с резистентностью к ГР (синдром Ларона) сохраняется пубертатное ускорение роста;
- у гипофизэктомированных животных тестостерон стимулирует линейный рост скелета без изменения концентрации ИФР-1;
- прямое введение тестостерона в эпифизарную пластинку большеберцовой кости крыс приводит к увеличению ширины эпифиза;
- хондроциты детей, находящихся в ранней стадии пубертата, наиболее чувствительны к воздействию половых стероидов *in vitro*.

Пубертатное ускорение роста у девочек и мальчиков



Как у девочек, так и у мальчиков приблизительно через 2 года после достижения максимальной скорости роста (соответственно в 14 и 16 лет) рост замедляется до 1-2 см в год, а еще через год практически полностью прекращается, что обусловлено закрытием эпифизарных зон роста длинных трубчатых костей. Как выяснилось недавно, за закрытие зон роста, как у мужчин, так и у женщин, ответственны эстрогены.

Факты, подтверждающие гипотезу:

- описаны двое мужчин, у одного из которых была нечувствительность к эстрогенам, у другого - недостаточность ароматазы (оба состояния характеризуются отсутствием биологических эффектов эстрогенов). Оба больных были выше 203 см, зоны роста оставались открытыми в 28 и 23 года соответственно.

Рост позвоночника продолжается после того, как заканчивается рост длинных трубчатых костей. Как правило, это способствует увеличению роста еще на 2-3 см. Последними прекращают расти кости гортани и лицевого скелета.

Измерение роста и его оценка

Совершенно очевидно, что правильная оценка роста невозможна без его регулярных и точных измерений. К сожалению, по сложившейся в отечественной педиатрии традиции именно масса тела, а не рост, является основным показателем здоровья ребенка. Поэтому, как показывает опыт, систематическое измерение роста ребенка проводится крайне редко.

Правила измерения роста:

- снять обувь и носки, допустимо оставить тонкие обтягивающие носки или чулки (следить, чтобы не было складок);
- ступни касаются друг друга, плотно прижимаясь к полу, пятки касаются опорной планки или стены;
- ягодицы и лопатки касаются задней стенки ростомера, руки расслаблены;
- голова находится в положении, когда воображаемая линия, соединяющая нижний угол орбиты и наружный слуховой проход, располагается горизонтально.

У детей младшего возраста, а также в тех случаях, когда ребенок по каким-либо причинам не может стоять, измерение роста проводят в положении лежа. Измерение проводят два человека: один

фиксирует положение головы, другой следит, чтобы спина и ноги касались стола, а ступни всей поверхностью упирались в измерительную планку.

Оценку индивидуальных ростовых показателей проводят путем сопоставления их с возрастными нормами.

Ростовые диаграммы

При оценке роста широкое распространение получили так называемые "перцентильные ростовые кривые", построенные на основании данных антропометрических обследований здоровых детей различного возраста (раздельно мальчиков и девочек).

Перцентиль (или центиль) показывает, какой процент лиц данной популяции имеет значение ниже измеренного у данного пациента. Например, если рост ребенка соответствует 25-й перцентили, то 25% детей в популяции того же пола и возраста имеют рост ниже этого значения, а 75% выше. Таким образом, 50-я перцентиль соответствует медиане, которая при нормальном распределении совпадает со средним арифметическим. Как правило, на кривых, используемых в антропометрии, отражены 3-я, 10-я, 25-я, 50-я, 75-я, 90-я и 97-я перцентили. В отношении роста принято, что значения, располагающиеся между 3-й и 97-й перцентилем, т.е. охватывающие 94 % всего популяционного ряда, являются диапазоном нормальных колебаний.

Таким образом, если рост ниже 3-й перцентили, принято говорить о **низкорослости**, выше 97-й перцентили - **высокорослости**.

Хронологический возраст

Так как в течение года и даже 6 месяцев рост ребенка может значительно измениться, при сопоставлении роста с возрастными нормами недопустимо округление возраста до целых чисел. В связи с этим, в детской эндокринологии принято использовать показатель "хронологический возраст", который представляет собой возраст, рассчитанный до десятой части года. Хронологический возраст может быть рассчитан по специальной таблице (см. приложение табл.2). При этом год записывается как целое, а число и месяц в виде десятичного остатка, рассчитанного по таблице.

Пример: если текущая дата 10.11.2003 г., а дата рождения ребенка 05.12.1996 г., то хронологический возраст будет равен $2003,857 - 1996,926 = 6,93$ (6,9).

Коэффициент стандартного отклонения

Для оценки, насколько рост ребенка отличается от среднего, возможна оценка коэффициента стандартного отклонения (SDS, standard deviation score). Расчет SDS роста производят по формуле:

$$\text{SDS роста} = (x - X) / SD,$$

где x - рост ребенка, X - средний рост для данного пола и хронологического возраста (см. приложение табл. 3,4), SD - стандартное отклонение роста для данного пола и хронологического возраста.

Пример: если рост мальчика в 6,9 года составляет 123,5 см, то SDS роста будет равен $(123,5 - 119,9) / 5,43 = 0,66$ (см. приложение табл. 3).

При нормальном распределении числового ряда (что правомочно для роста), 3-я перцентиль приблизительно соответствует SDS -2 (точнее -1,88), а 97-я перцентиль SDS +2 (+1,88).

Целевой рост (средний рост родителей)

Наряду с анализом перцентильного распределения роста и расчета SDS роста, чрезвычайно важно сопоставить рост ребенка с ростом родителей. Рост родителей следует по возможности измерить, а не довольствоваться цифрами, сообщаемыми по памяти. Целевой рост рассчитывается по формуле:

$$\text{для мальчиков: } (\text{рост отца} + \text{рост матери} + 12,5 \text{ см}) / 2$$

$$\text{для девочек: } (\text{рост отца} + \text{рост матери} - 12,5 \text{ см}) / 2$$

В норме целевой рост ребенка может колебаться в пределах: средний рост родителей ± 8 см.

График роста здорового ребенка в большинстве случаев соответствует какой-то одной перцентили, которая приблизительно совпадает со средней перцентилью роста родителей. Отклонение от конституционально обусловленного перцентильного графика роста всегда свидетельствует о наличии патологического фактора, влияющего на рост ребенка.

Скорость роста

Снижение роста ниже 3-й перцентили (или до SDS -2) в ряде случаев может происходить в течение нескольких лет. Выявить

отклонение от графика роста в более ранние сроки позволяет анализ скорости роста.

По аналогии с перцентильными диаграммами для роста, разработаны диаграммы для скорости роста. Имеются также таблицы, позволяющие рассчитать SDS скорости роста (см. приложение табл.3,4). Для оценки скорости роста необходимо располагать результатами как минимум двух точных измерений роста, произведенных через определенный промежуток времени. Чтобы уменьшить погрешность расчетов, рекомендуется производить измерения роста с интервалом не менее 6 месяцев.

Имея данные о росте и хронологическом возрасте ребенка, можно рассчитать скорость роста по формуле:

Скорость роста = $(\text{рост}_2 - \text{рост}_1) / (\text{хронологический возраст}_2 - \text{хронологический возраст}_1)$.

Пример: если при первом измерении рост мальчика 6,44 года составил 121 см, а при втором измерении в возрасте 6,9 года 123,5 см, то скорость роста составляет: $(123,5-121) / (6,93-6,44) = 2,5 / 0,49 = 5,1$ см/год. При нанесении данного показателя на диаграмму скорости роста или расчете SDS, следует брать средний хронологический возраст, т.е. $(\text{хронологический возраст}_2 + \text{хронологический возраст}_1) / 2$.

Необходимо помнить, что скорость роста является динамическим показателем. Поэтому продолжительное снижение скорости роста ниже 25-й перцентили неминуемо приведет к постепенному понижению статического роста ниже возрастной нормы.

Оценка пропорций тела

Наряду с измерением роста, целесообразно определять длину верхнего сегмента тела (рост сидя). При измерении длины верхнего сегмента тела голова должна быть фиксирована так же, как и при обычном измерении роста. Необходимо следить за тем, чтобы спина была плотно прижата к вертикальной планке ростомера, образуя с бедрами угол в 90°.

Для оценки полученного результата используются таблицы возрастных норм соотношения верхнего сегмента к нижнему (пропорции тела меняются с возрастом). Выраженные диспропорции могут отмечаться при различных заболеваниях скелета, после облучения области позвоночника, при нарушениях полового развития.

Масса тела

Масса тела является наиболее простым для измерения параметром. Массу тела следует оценивать только в сравнении с ростовыми показателями. В качестве примера можно привести весоростовую диаграмму, на которой перцентили массы тела соотнесены с ростом ребенка.

Костный возраст

Исследование костного возраста имеет важное значение для комплексной оценки роста. Степень созревания скелета может быть оценена по различным костям, но наибольшее распространение получило рентгенологическое исследование костей кисти. Это обусловлено наличием в этой области множества центров окостенения, что позволяет идентифицировать различные стадии созревания скелета на протяжении всего периода роста.

Методики оценки костного возраста:

- **Метод Бухмана** (распространен в России): производится рентгенография сразу обеих кистей с лучезапястными суставами и по специальным таблицам с учетом пола ребенка определяется возрастной диапазон, которому соответствует количество оссифицированных ядер с одной или другой стороны.
- **Метод Грейлиха-Пала**: оценка по рентгенограмме одной левой кисти с лучезапястным суставом. Определение костного возраста производится по атласу путем сопоставления с фотографиями и описаниями рентгенограмм, которые в определенные возрастные периоды отличаются не только количеством ядер окостенения, но и их размерами и взаимным расположением. После выбора по атласу наиболее похожей рентгенологической картины с помощью таблиц оценивают возраст каждой отдельной кости, а затем высчитывают средний показатель.
- **Метод Таннера-Уайтхауза**: также используют рентгенограмму левой кисти и лучезапястного сустава. В соответствии с прилагаемыми описаниями и рисунками поочередно оценивают степень зрелости 20 центров окостенения, а затем по соответствующей формуле рассчитывают костный возраст.

Следует отметить, что само по себе исследование костного возраста имеет относительное значение. Костный возраст может отличаться от хронологического не только при различных

заболеваниях, но и у здоровых детей, у которых эта разница иногда составляет 2-3 года. В то же время сопоставление костного возраста с ростом ребенка, особенно в динамике, может дать весьма ценную информацию о дальнейшем ростовом прогнозе.

Половое развитие

Совершенно очевидно, что рост нельзя оценивать в отрыве от полового развития. Как хорошо известно, повышение секреции половых гормонов в процессе пубертата сопровождается значительным ускорением темпов роста. С другой стороны, от сроков и темпов полового развития зависит скорость дифференцировки скелета и, следовательно, показатель конечного роста.

Факты, подтверждающие гипотезу:

- темпы дифференцировки костей у девочек опережают таковые у мальчиков, что обусловлено определенной разницей в уровне эстрогенов, начиная с раннего возраста;
- более раннее наступление пубертата у девочек;
- меньшая амплитуда ростового скачка у девочек - все это определяет разницу конечного роста у мужчин и женщин (в среднем составляет 12,5 см).

В качестве стандарта используется система оценки развития вторичных половых признаков по Таннеру.

Система Таннера включает два основных параметра. У мальчиков оценивают стадии развития гениталий (G) и лобкового оволосения (P). У девочек - развитие грудных желез (B или Ma) и также лобковое оволосение (P).

Стадии пубертата по Таннеру (мальчики)

Гениталии	
G1	Допубертатная: размеры и пропорции яичек, мошонки, полового члена как у детей младшего возраста
G2	Увеличение мошонки и яичек, кожа мошонки краснеет и меняет консистенцию, размеры полового члена не меняются или незначительно увеличиваются
G3	Увеличение полового члена, преимущественно в длину, дальнейшее увеличение яичек и мошонки
G4	Увеличение полового члена в диаметре и формирование головки, увеличение мошонки и яичек, потемнение кожи мошонки
G5	Гениталии по размерам и форме соответствуют взрослому мужчине
Лобковое оволосение	

P1	Допубертатная: пушковое оволосение на лобке практически отсутствует
P2	Редкий рост длинных, тонких, слабо пигментированных волос; волосы прямые или слегка выются, растут у основания полового члена
P3	Волосы темнее, грубее, сильнее выются, распространяются по лобковому сочленению
P4	Волосы взрослого типа, но на меньшей поверхности, не распространяются на медиальную поверхность бедер
P5	Вид и количество волос не отличаются от взрослых лиц, распределение в форме треугольника с горизонтальной верхней границей (феминный тип)
P6	Распространение оволосения вверх по белой линии живота

Стадии пубертата по Таннеру (девочки)

Грудные железы	
B1	Допубертатная: возвышение только соска
B2	Стадия почки - небольшое возвышение ткани молочной железы и соска, ареола увеличивается в диаметре
B3	Дальнейшее увеличение и возвышение железистой ткани и ареолы без отграничения их контуров
B4	Отграничение ареолы и соска с формированием вторичного возвышения над поверхностью грудной железы
B5	Зрелая стадия: возвышение только соска, ареола опускается до уровня грудной железы
Лобковое оволосение	
P1-P5	Соответствует стадиям P1-P5 для мальчиков

Функциональная оценка системы "Гипоталамус - Соматотрофы - Соматомедины"

Для диагностики дефицита ГР недостаточно определения базальной концентрации СТГ в крови, т.к. его секреция носит эпизодический импульсный характер, и в промежутках между секреторными импульсами определяются практически нулевые концентрации гормона. Поэтому определяющее значение в диагностике соматотропной недостаточности имеет использование функциональных тестов, имитирующих физиологическую стимуляцию секреции ГР.

1. Инсулиновая проба (инсулин-индуцированная гипогликемия)

Механизм:

снижение гликемии на 50% от исходного уровня (или < 2,2 ммоль/л)



активация α_2 -адренергической системы



подавление секреции соматостатина



повышение выброса ГР

Метод: введение инсулина короткого действия в/в в дозе 0,1 ЕД/кг. Забор крови для определения гликемии и уровня ГР производят на -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90 и 120 минуте. Максимальное падение уровня гликемии на 15-30 минуте, максимальный выброс ГР на 60-й минуте.

Осложнения: тяжелая гипогликемия с необратимыми неврологическими осложнениями и летальным исходом.

Противопоказания:

- базальная гликемия менее 3 ммоль/л
- судорожный синдром
- подозрение на надпочечниковую недостаточность
- возраст младше 4 лет

2. Проба с клонидином

Механизм: активация α_2 -адренорецепторов



стимуляция ГР-РГ (блокада соматостатина?)



повышение секреции ГР

Метод: клонидин (клофелин) per os в дозе 0,15 мг/м². Забор крови для определения ГР на -15, 0, 30, 60, 90, 120 минуте. Максимальное повышение концентрации ГР между 90 и 120-й минутами.

Осложнения:

- сонливость
- вялость
- гипотензия
- брадикардия

Меры предосторожности: мониторинг АД в течение 3 часов после пробы. При значительной гипотензии ввести кофеин или гидрокортизон (12,5-50 мг в/м)

3. Проба с Леводопа

Механизм:

Метод: леводопа per os в дозе 125 мг (при массе тела <15 кг)
250 мг (при массе тела 15-35 кг)
500 мг (при массе тела >35 кг)

Забор крови для определения ГР на -15, 0, 30, 60, 90 и 120 минуте.
Максимальная концентрация ГР от 30 до 120-й минуты.

Осложнения:

- тошнота
- рвота
- слабость
- головокружение
- головная боль
- боль в животе

Интерпретация стимуляционных тестов

При проведении стандартных проб уровень стимулированной секреции ГР должен превышать 10 нг/мл. Степень превышения значения не имеет!

Если максимальный уровень ГР в ходе пробы не превышает 7 нг/мл, то говорят о полной недостаточности ГР.

Если максимальный уровень ГР повышается до уровня 7-10 нг/мл, то говорят о частичной недостаточности ГР.

Дифференциальный диагноз при низкорослости.

I. Недостаточность гормона роста

Недостаточность ГР может быть связана с различными заболеваниями, сопровождающимися нарушением синтеза, секреции, регуляции или биологического эффекта ГР.

Этиология соматотропной недостаточности

Врожденные формы

Наследственный дефицит ГР

Изолированная недостаточность ГР

Дефект гена GH1: тип 1A и 1B (аутосомно-рецессивный)

тип II (аутосомно-доминантный)

тип III (сцепленный с X-хромосомой)

Дефект гена рецептора ГР-РГ

Другие формы (дефект гена ГР-РГ?)

Множественная недостаточность гормонов аденогипофиза

Дефект гена Pit-1
Дефект гена Prop-1
Другие формы

Наследственный пангипопитуитаризм

Врожденные пороки развития ЦНС

Септо-оптическая дисплазия (синдром Де-Морсье)
Пороки в сочетании с дефектами неба
Синдром одиночного верхнего резца
Синдром пустого турецкого седла
Аплазия и дисплазия гипофиза
Арахноидальная киста
Врожденная гидроцефалия

Сочетание с другими наследственными заболеваниями

Панцитопения Фанкони
Синдром Ригера

Пренатальные инфекции

Краснуха

Периферическая нечувствительность к ГР

Дефект гена рецептора ГР (синдром Ларона)
Дефект гена ИРФ-1
Карликовость пигмеев
Биологически неактивный ГР (синдром Коварского)

Приобретенные формы

Опухоли гипоталамо-гипофизарной области

Краниофарингиома
Герминома
Аденома гипофиза
Гамартома

Опухоли черепа вне гипоталамо-гипофизарной области

Астроцитома
Эпендимома
Глиома
Медуллобластома
Назофарингеальные опухоли

Результат терапии внечерепных опухолей

Лейкоз
Лимфома
Солидные опухоли

Другие причины

Травма черепа
Нейроинфекция
Гидроцефалия
Грануломатоз
Гистиоцитоз
Сосудистые аномалии

Клиническая картина недостаточности гормона роста

1. Рост.

Длина тела при рождении у детей с недостаточностью ГР в среднем ниже популяционной нормы. Отклонение роста от перцентильной кривой наблюдается со второго года жизни. Однако заметное отставание в росте от сверстников становится очевидным лишь после 4 лет.

Дефицит роста ребенка превышает 3 стандартных отклонения (-3SD), при позднем выявлении дефицита ГР SDS роста может быть

ниже -5. У детей раннего возраста или детей высокорослых родителей SDS роста может быть снижен незначительно. Рост длительное время может оставаться выше 3-й перцентили, однако будет отмечаться несоответствие между диаграммой индивидуального роста и ожидаемым графиком роста для данной семьи.

Более чувствительным критерием является скорость роста. При дефиците ГР скорость роста в абсолютном значении не превышает 4-5 см/год, при выраженном дефиците - 2-3 см/год.

2. Пропорции тела.

Для недостаточности ГР характерно пропорциональное телосложение. Иногда отмечаются непропорционально мелкие кисти и стопы (акромикрия).

При оценке распределения подкожного жира отмечается избыточное отложение его на туловище, особенно заметное у детей старшего возраста и взрослых. При рождении отмечается избыточность массы тела по отношению к его длине.

3. Кожа и ее придатки.

Кожа нередко истончена. Характерно преждевременное ее старение, появление морщин. Также отмечается редкий и замедленный рост волос, гипоплазия ногтей.

4. Костно-мышечная система.

Мелкие черты лица ("кукольное лицо", "лицо херувима") вследствие недоразвития лицевого скелета при удовлетворительном росте костей черепа.

Прорезывание и смена зубов запаздывает, нередко зубы поражены кариесом.

Отмечается снижение минеральной плотности кости, возможны различные варианты дисплазии тазобедренных суставов.

Костный возраст при врожденной недостаточности ГР значительно отстает от хронологического, однако опережает возраст для роста (возраст, при котором данный рост соответствует 50-й перцентили).

Одним из проявлений дефицита ГР является слабость скелетной мускулатуры. В результате у таких детей отмечается позднее становление двигательных навыков.

Гипоплазия хрящей гортани недостаточное развитие мышечной ткани приводят к характерному высокому тембру голоса у детей и взрослых.

5. Половое развитие.

Половые органы у детей с врожденной соматотропной недостаточностью сформированы правильно. У мальчиков может наблюдаться недоразвитие мошонки и микропенис (вследствие недостаточного влияния ГР и ИРФ-1 в период внутриутробного развития и в течение первых месяцев жизни).

Отсутствие совместного влияния гонадотропинов и системы ГР-ИРФ-1 объясняет и задержку полового развития, характерную для пациентов с дефицитом ГР. У большинства больных пубертат наступает самостоятельно, однако значительно запаздывает. Возраст наступления пубертата соответствует степени дифференцировки костного возраста.

При изолированной недостаточности ГР спонтанный пубертат и фертильность сохраняются. При сочетанном выпадении нескольких функций гипофиза могут отмечаться проявления гипогонадизма.

6. Психоинтеллектуальное развитие.

При изолированном дефиците ГР интеллектуальное развитие заметно не страдает. При этом у таких пациентов возможны проблемы с академической успеваемостью, развитием навыков чтения, письма, арифметики, поведенческие проблемы. Указанные отклонения обусловлены, скорее всего, с психосоциальными факторами, связанными с выраженной низкорослостью.

У таких детей наблюдается заниженная самооценка, повышенная потребность в родительской опеке, затруднение контакта со сверстниками.

7. Гипогликемии.

ГР играет важную роль в регуляции углеводного обмена, активируя продукцию глюкозы печенью и замедляя ее утилизацию. При дефиците ГР возможно развитие гипогликемии (более характерно для детей младшего возраста). Описаны случаи, когда гипогликемия была первым проявлением соматотропной недостаточности.

Клиническая картина разнообразна: голод, бледность, потливость, головная боль, изменения настроения, тошнота, тремор, развернутые судорожные припадки. Иногда отмечается бессимптомная гипогликемия натошак.

Гипогликемия у детей с дефицитом ГР может указывать на сопутствующий дефицит АКТГ и надпочечниковую недостаточность.

8. Недостаточность ГР у взрослых.

На первый план выходит нарушение метаболических функций ГР. Типичным проявлением является ожирение, избыточное отложение жировой ткани отмечается в висцеральном и подкожном депо. При этом объем мышечной ткани и мышечная сила снижаются. Значительно снижена физическая работоспособность.

Дефицит ГР повышает риск сердечно-сосудистой смертности в 2 раза как за счет дистрофических изменений миокарда, так и за счет нарушения липидного обмена (повышение уровня общего холестерина, индекса атерогенности, снижение ЛПВП, повышение триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП). Также у таких пациентов отмечается уменьшение фибринолитической активности и повышенная склонность к атеросклерозу.

Лечение соматотропной недостаточности

Историческая справка

1956 г. Li и Parkoff получили человеческий ГР (чГР) из трупных гипофизов
1957 г. Век и соавт. сообщили о метаболических эффектах кратковременной терапии чГР у больного с гипофизарным нанизмом
1958 г. Raben сообщил о ростовом эффекте чГР
1979 г. создание биосинтетического метионил-чГР
1982 г. показана биологическая активность метионил-чГР, аналогичная гипофизарному чГР
1985 г. в мире пролечено около 15000 пациентов гипофизарным чГР
1985 г. запрет на лечение гипофизарным чГР в связи с развитием болезни Крейтцфельда-Якоба
1986 г. создание рекомбинантного чГР (рчГР), полностью идентичного молекуле ГР человека, начало терапии

Цель лечения соматотропной недостаточности: нормализация темпов физического развития в период детства и достижение удовлетворительных для данной популяции показателей конечного роста. Для каждого пациента конечный рост должен соответствовать целевому росту.

Препараты рчГР: Нордитропин
Хуматроп
Генотропин

Режим дозирования:

Суточная доза 0,07-0,1 МЕ/кг или 2-3 МЕ/м²

Недельная доза 0,5-0,7 МЕ/кг или 14-20 МЕ/м²

Препарат вводится 6 дней в неделю перед сном подкожно

Влияние заместительной терапии на линейный рост:

В течение первого года терапии отмечается выраженное ускорение темпов роста, опережающее возрастную норму (феномен "догоняющего роста"). К концу первого полугодия рост замедляется, и на втором году его скорость снижается до возрастной нормы. Причина этого недостаточно ясна. Возможно это связано с насыщением рецепторов ГР, завершением пролиферации незрелого пула хондроцитов. Кроме того, имеет значение степень дефицита СТГ - чем она больше, тем более эффективна терапия ГР.

Помимо влияния на линейный рост, отмечается уменьшение количества подкожного жира, увеличение минеральной плотности кости, нормализация липидного обмена на фоне заместительной терапии.

Завершение терапии:

- закрытие зон роста кости
- достижение социально приемлемого роста
- достижение конечного целевого роста
- уменьшение скорости роста меньше 2 см/год

II. Наследственные синдромы, сочетающиеся с задержкой роста.

Синдром Шершевского-Тернера

Моносомия по X-хромосоме (45X0), реже - делеция короткого плеча X-хромосомы или его структурная аномалия. Аномалии X-хромосомы приводят к нарушению экспрессии генов, контролирующей дифференцировку и функцию яичников. В результате развивается двусторонний гонадный дисгенез - формирование фиброзных тяжей на месте гонад.

Клиническая картина: основные клинические проявления - половой инфантилизм, первичная аменорея и задержка роста.

При рождении длина тела в среднем на 1 меньше популяционной, к 4-5 годам рост у большинства больных оказывается ниже нормы; в последующем отмечается дальнейшее его снижение. Пубертатный скачок роста отсутствует.

Конечный рост составляет в среднем 142-145 см.

Дифференцировка костного скелета отстает от хронологического возраста ребенка незначительно. В период пубертата у 92% больных вторичные половые признаки отсутствуют, наблюдается первичная аменорея. Вторичное оволосение развивается к 12-13 годам за счет эффектов надпочечниковых андрогенов. В редких случаях

развивается спонтанный пубертат и менструальная функция, которая достаточно быстро истощается

Другие проявления дисморфизма:

- короткая шея (80%)
- крыловидная складка шеи (50%)
- низкий рост волос по задней поверхности шеи (80%)
- множественные пигментные невусы (60%)
- щитовидная грудная клетка (80%)
- широко расставленные соски (80%)
- cubitus valgus (70%)
- подковообразная почка (60%)
- микрогнатия, готическое небо (80%)
- другие (лимфатический отек кистей и стоп, выпуклые ногти, коарктация аорты, артериальная гипертензия и т.д.)

Учитывая вариабельность встречаемости классических проявлений дисморфизма, трудности распознавания фенотипически мозаичных форм, необходимо проведение кариотипирования у **всех** девочек с задержкой роста.

Лечение:

1. Рекомбинантный гормон роста в дозе 0,5-1,8 ЕД/кг в неделю.
2. Анаболические стероиды (Оксандролон 0,05-0,1 мг/кг в сутки или Ретаболил 1 мг в месяц) в комбинации с ГР.
3. Заместительная терапия эстрогенами с 12-13 лет. После достижения клинического эффекта (развитие молочных желез, эстрогенизация гениталий) циклическая терапия препаратами, используемыми для ЗГТ.

Синдром Нуан.

Фенотипически близок к СШТ. В отличие от СШТ встречается у детей обоего пола, кариотип не изменен (46XX), половая функция сохранена (у мальчиков возможен центральный гипогонадизм). Тип наследования - аутосомно-доминантный, в семье есть родственники с аналогичным фенотипом. Размеры тела при рождении нормальные, до пубертата рост замедлен; пубертатный ростовой скачок имеет сниженную амплитуду. Конечный рост составляет 162,5 см для мужчин и 152,7 см для женщин.

Лечение: данные об эффективности использования препаратов ГР противоречивы, вероятнее всего использование рекомбинантного ГР не улучшает ростовой прогноз.

Синдром Дауна

Причина заболевания - дополнительная 21-я хромосома или часть ее длинного плеча, включающая фрагмент q21.1.

К наиболее типичным признакам относятся задержка умственного развития, мышечная гипотония, уплощение лица и затылка, брахицефалия, эпикант, короткие широкие ладони с поперечной бороздой.

Длина тела при рождении соответствует -1SD. Скорость роста до 6-9 месяцев заметно не отличается от нормы, но после резко замедляется, и в 3 года соответствует -3SD. Конечный рост составляет 140-160 см. У части детей выявляется соматотропная недостаточность.

Синдром Прадера-Вилли

Развитие заболевания связано с делецией проксимальной части 15-й хромосомы. Распространенность 1:15000.

Клиническая картина: мышечная гипотония, полифагия, ожирение, гипогонадизм, отставание психомоторного развития. Стопы и кисти мелкие, миндалевидные глаза, тентовидная верхняя губа.

Рост всегда ниже 50-й перцентили. Пубертатный ростовой скачок отсутствует. У многих детей (до 90%) выявляется снижение спонтанной или стимулированной секреции ГР.

Лечение: немногочисленный клинический опыт использования рекомбинантного ГР у детей с синдромом Дауна и Прадера-Вилли (доза 0.5 МЕ/кг в неделю) свидетельствует о положительном влиянии на темпы роста и динамику массы тела.

III. Скелетные дисплазии

Скелетные дисплазии - гетерогенная группа заболеваний, обусловленных наследственными дефектами развития костной и хрящевой ткани. Характеризуется диспропорциональной задержкой роста и изменением размера и формы различных костей скелета.

Диагностика основана на анализе клинических и рентгенологических данных. Для многих заболеваний этой группы идентифицирован генетический дефект, что позволяет проводить молекулярную верификацию диагноза.

Скелетные дисплазии с укорочением конечностей

Ахондроплазия. Распространенность 0,5-1,5:10000.

В основе мутация гена 3 (рецептор ростового фактора фибробластов) на 4-й хромосоме. Тип наследования - аутосомно-доминантный с полной пенетрантностью.

Клиническая картина: с рождения диспропорциональное телосложение с удлинением и сужением туловища и укорочением конечностей, особенно проксимальных сегментов.

Голова увеличена в размерах, лоб нависает, срединные структуры лицевого черепа гипоплазированы. Пальцы рук укорочены, кисти в форме трезубца. Варусная деформация голеней.

Мышечная гипотония, задержка моторного развития. Интеллект сохранен. Нередко имеется ожирение.

Средний конечный рост у мужчин 131 см, у женщин 124 см.

Гипохондроплазия. В 60% случаев представляет аллельный вариант ахондроплазии. Характер наследования, вероятно, доминантный.

Клиническая картина стерта. Умеренно выраженное укорочение конечностей, преимущественно проксимальных сегментов, диспропорциональность может выявляться только при оценке соотношения длины верхнего и нижнего сегмента. Череп несколько увеличен, но форма его не изменена. Нет искривления большеберцовых костей. Кисти обычной формы, пальцы рук несколько укорочены. Основной рентгенологический признак - отсутствие каудального расширения интерпедункулярных промежутков в поясничном отделе позвоночника.

Конечный рост у мужчин 145-165 см, у женщин 133-155 см.

Скелетные дисплазии с укорочением туловища

Спондилоэпифизарная дисплазия, врожденная форма. Причина заболевания - дефекты гена COL2A1, кодирующего коллаген 2 типа. Тип наследования - аутосомно-доминантный.

Клиническая картина: короткая шея, кифосколиоз, бочкообразная грудная клетка, выбухание грудины. Лицо уплощено. Характерно формирование соха vara разной степени выраженности.

В раннем возрасте мышечная гипотония, шейная миелопатия, гипоплазия мышц живота. Задержка роста преимущественно за счет укорочения туловища. Низкорослость и диспропорция могут быть выявлены уже при рождении, но становятся более выраженными к 2 годам.

Рентгенологические признаки: пластиспондилит, задержка окостенения дистальных эпифизов бедра, проксимальных эпифизов

большеберцовой кости, а также лонной, таранной и пяточной костей.

Конечный рост варьирует от 84 до 132 см.

Спондилоэпифизарная дисплазия, поздняя форма. Причина - дефект гена COL2A1, однако не исключается сцепленность с другими генами. Тип наследования - аутосомно-доминантный.

Клинические проявления сходны с врожденной формой. Задержка роста за счет укорочения туловища проявляется в возрасте 5-10 лет.

Конечный рост 132-156 см.

IV. Мукополисахаридозы

Мукополисахаридозы - заболевания из группы лизосомных болезней, в основе которых лежит дефицит одного из ферментов - кислых гидролаз, необходимых для утилизации мукополисахаридов.

Мукополисахаридоз 1 типа (синдром Гурлера). Дефицит α -L-идуронидазы. Ген: IDUA (4p16.3). Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Клиника: манифестация с первых месяцев жизни - огрубление лица (гаргоилизм), западающая переносица, помутнение роговицы, гепатоспленомегалия, тугоподвижность суставов, тораколюмбальный кифоз. На втором году жизни отмечаются макроцефалия, короткая шея, деформация грудины, гипертрихоз, паховые и пупочные грыжи. Для поздних стадий заболевания характерны кардиомегалия, потеря зрения и слуха, прогрессирующая деменция. Больные, как правило, погибают в возрасте до 10 лет.

Рентгенологические признаки: расширение и уплощение турецкого седла, расширение диафизов длинных трубчатых костей, клювовидная форма тел позвонков.

Задержка роста со второго года жизни.

Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера). Дефицит идуронатсульфатазы. Ген: IDS (Xq28). Тип наследования X-сцепленный рецессивный.

Манифестация заболевания со второго года жизни. Костные изменения аналогичны таковым при I типе, но менее выражены. Интеллект может быть сохранен. Характерно относительно благоприятное течение, однако некоторые больные погибают до 20 лет от сердечной недостаточности.

Конечный рост 120-150 см.

V. Задержка роста при хронических заболеваниях

Рост является очень чувствительным показателем соматического благополучия ребенка. Хроническое поражение любой из систем ведет к задержке физического развития. К числу возможных патогенетических факторов относятся:

- тканевая гипоксия
- снижение тканевой доступности питательных веществ
- нарушение синтеза ИФР-1 и ИФРСБ
- изменение периферической чувствительности к ГР и ИРФ-1 и др.

Заболевания органов дыхания

Степень задержки роста определяется тяжестью основного заболевания и характером проводимой терапии (использование глюкокортикоидов). Кривая роста напоминает таковую у детей с конституциональной задержкой роста и полового развития (КЗРП): рост вдоль 3-й перцентили с поздним пубертатным скачком. У детей, не получающих длительную стероидную терапию, конечный рост в пределах нормы.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

К замедлению темпов роста приводят врожденные пороки сердца, а также заболевания, сопровождающиеся развитием сердечной недостаточности. Степень задержки роста коррелирует с тяжестью и продолжительностью недостаточности кровообращения, объемом сброса крови "слева направо" и легочной гипертензией.

При врожденной патологии задержка роста максимально выражена на первом году жизни (т.е. в период наиболее активного роста). Нередко даже успешная коррекция порока не приводит к достижению нормального роста.

Заболевания почек

Хронические заболевания почек (хроническая почечная недостаточность, почечный тубулярный ацидоз, синдром Бартера) могут приводить к выраженной задержке роста. Выраженность низкорослости зависит от характера первичного почечного заболевания, длительности ХПН, степени дефицита белка и калорий, наличия ацидоза, почечной остеодистрофии и анемии.

Важно: клинические проявления основного заболевания могут быть выражены минимально или отсутствовать, поэтому всем детям с задержкой роста необходимо исследовать функцию почек.

Заболевания желудочно-кишечного тракта

Заболевания желудочно-кишечного тракта (целиакия, болезнь Крона, гепатиты) могут сопровождаться значительной задержкой роста вследствие нарушения всасывания питательных веществ, анорексии, усиленной потери белка за счет энтеропатии, проводимой стероидной терапии, нарушением синтеза ИРФ-1. Иногда задержка роста может за несколько лет предшествовать появлению гастроэнтерологической симптоматики.

Первичный гипотиреоз

Тиреоидные гормоны оказывают прямое влияние на гипертрофическую зону эпифизарной ростовой пластинки и участвуют в регуляции секреции ГР. Поэтому типичным проявлением гипофункции щитовидной железы у детей является задержка роста. Более того, приобретенный гипотиреоз длительное время может оставаться нераспознанным, и причиной обращения пациента к врачу становится именно задержка роста.

Клиническая картина: сниженная толерантность к холоду, повышенная утомляемость, запоры, бледность, сухость кожи, брадикардия, снижение интеллекта, удлинение сухожильных рефлексов. Масса тела часто снижена, но из-за муцинозных отеков ребенок не выглядит истощенным.

Телосложение диспропорциональное (короткие конечности, относительно длинное туловище, кисти широкие), отмечается отставание костного возраста от паспортного, часто значительное. Гипотиреоз приводит к снижению спонтанной и стимулированной секреции ГР, поэтому при обследовании детей с задержкой роста оценка тиреоидной функции является обязательной.

Гиперкортицизм

Хронический избыток глюкокортикоидов любой этиологии (болезнь Иценко-Кушинга, опухоли надпочечников, стероидная терапия) ведет к резкому замедлению темпов роста у детей. Глюкокортикоиды прямо влияют на функцию хондроцитов и метаболизм хрящевой ткани, могут приводить к замедлению секреции ГР.

Клиника: диспластическое ожирение, матронизм, истончение кожи, стрии, гирсутизм, мышечная слабость, артериальная гипертензия, остеопороз. Отставания костного возраста от паспортного нет или незначительное, вероятно из-за избытка андрогенов.

VI. Семейная низкорослость

Семейная (генетическая) низкорослость - наследственная предрасположенность к задержке роста.

Причина в настоящее время неизвестна. Предполагается частичная резистентность к ГР (мутации гена рецептора ГР, дефект гена SHOX).

Клиническая картина: один или оба родителя (часто родственники по материнской или отцовской линии) имеют низкий рост. Задержка роста с раннего возраста. Кривая роста идет ниже 3-й перцентили, но практически параллельно ей. Скорость роста соответствует нижней границе нормы, в допубертатном периоде 4-5 см/год. Пубертатное ускорение роста наблюдается в обычные сроки, но рост не превышает 3-й перцентили. Костный возраст соответствует хронологическому.

Конечный рост ниже нижней границы нормы (151 см для женщины и 163 см для мужчины), но укладывается в диапазон допустимых колебаний целевого роста.

Стимулированная секреция ГР, состояние других функций гипофиза не изменены.

Диагноз семейной низкорослости ставится после исключения других причин задержки роста у ребенка.

VII. Конституциональная задержка полового и физического развития

Конституциональная задержка роста и полового развития (КЗРП) - одна из самых распространенных форм задержки роста. Встречается у детей обоего пола, но более характерен для мальчиков.

Клиническая картина: незначительное отставание в росте от сверстников наблюдается с раннего возраста. Скорость роста в допубертатном периоде не менее 5 см/год, индивидуальный график роста соответствует 3-й перцентили.

Костный возраст отстает от паспортного на 2-4 года и соответствует возрасту для роста. Пубертатное ускорение роста отсрочено на 2-4 года (сроки зависят от степени отставания костного возраста).

Конечный рост укладывается в диапазон допустимых значений для данной семьи.

Как правило, в семейном анамнезе есть указания на аналогичный вариант развития (чаще у отца или родственников по отцовской линии).

Возможно сочетание КЗРП с элементами семейной низкорослости, что ухудшает конечный ростовой прогноз.

VIII. Голодание

Недостаточное потребление питательных веществ может быть причиной задержки роста, особенно в семьях с низким социальным уровнем. Причина:

Недостаточное поступление белка и калорий

↓

потеря жировой и мышечной массы

↓

вторичная диарея

↓

дистрофия внутренних органов

↓

нарушение синтеза ИРФ-1 → повышение ГР

IX. Психосоциальная низкорослость

Психосоциальная низкорослость - синдром задержки роста и (или) пубертата, встречающийся у детей и подростков на фоне психологического стресса и эмоциональной депривации.

Клиническая картина: наряду с задержкой роста наблюдаются полифагия, полидипсия, энурез, энкопрез, стеаторея, замкнутость, эпизоды эмоционального беспокойства и поведенческие отклонения, связанные с приемом пищи.

Возраст для роста отстает от хронологического на 2-6 лет, тогда как задержка костного возраста варьирует от нескольких месяцев до 5,5 лет. Скорость роста 2-3 см/год.

При стимуляционных пробах у половины пациентов констатируется снижение выброса ГР, также возможно снижение АКТГ и ТТГ.

Задержка роста и эндокринные нарушения имеют транзиторный характер и нормализуются при смене психосоциального окружения.

Дифференциальный диагноз при высокорослости

В последние годы задача лечения высокорослости становится для врачей-эндокринологов все менее актуальной, поскольку высокий рост в современном обществе считается скорее преимуществом, чем недостатком.

I. **Этиология.** Чаще всего высокорослость - конституциональный или наследственный признак. Другие причины высокорослости:

1. СТГ-секретирующая аденома гипофиза (гигантизм). Проявляется увеличением размеров тела, преимущественно в длину. После закрытия зон роста появляются черты акромегалоидизации. Возможны симптомы гипо- или гипертиреоза, несахарного диабета, нарушения углеводного обмена.
2. Синдром Марфана - наследственное заболевание, для которого характерны высокорослость, диспропорциональный рост туловища и конечностей, аномалии развития глаз и ушей, артериальная гипотония, клапанные пороки сердца, кифосколиоз, медионекроз аорты. Способы лечения неизвестны.
3. Гомоцистинурия.
4. Церебральный гигантизм (синдром Сотоса). Характерные признаки: высокорослость, крупный шишковатый череп, выпуклый лоб, гипертелоризм, высокое небо, антимонголоидный разрез глаз, умеренная задержка психического развития. Костный возраст опережает паспортный. Эндокринный статус в норме.
5. Синдром Беквита-Видемана (грыжа пупочного канатика, макросомия, макроглоссия, гипогликемия).
6. Нелеченная врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) в препубертатном возрасте.
7. Синдром Клайнфельтера - хромосомное заболевание с полисомией по X-хромосоме у лиц мужского пола (кариотип 47 XXУ, 46 XY/47 XXУ, 48 XXXУ и др.). Характерна высокорослость, евнухоидные пропорции тела, оволосение по женскому типу, скудное. Наружные и внутренние половые органы мужские, яички несколько уменьшены. Половая функция сохранена, бесплодие. Костный возраст соответствует паспортному. Интеллект часто снижен. Прогноз для жизни благоприятен, в отношении бесплодия абсолютно неблагоприятен.
8. Ожирение (пубертатно-юношеский диспитуитаризм).
9. Преждевременное половое развитие (гиперсекреция андрогенов или эстрогенов).

II. **Диагностика.** Многие причины высокорослости можно выявить при физикальном исследовании. Для установления и подтверждения диагноза определяют:

1. Уровень ГР (гигантизм).
2. Костный возраст.
3. Содержание и спектр аминокислот, в том числе метионина и гомоцистина, в моче и сыворотке (гомоцистинурия).
4. Уровень 17-гидроксипрогестерона (ВДКН).
5. Уровень глюкозы (гипогликемия при синдроме Беквита-Видемана).
6. Уровень андрогенов и эстрогенов.
7. Цитогенетический анализ (синдром Клайнфельтера).

III. Лечение. Методы лечения зависят от причины высокорослости. Применение высоких доз эстрогенов (для закрытия зон роста) вызывает тяжелые побочные эффекты и не рекомендуется.

субъединиц: а-субъединица является общей для всех гормонов этой группы; в-субъединица имеет различные аминокислотные последовательности для каждого из гормонов и несет информацию о специфической гормональной активности. В настоящее время описаны несколько единичных случаев мутаций генов в-ЛГ и в-ФСГ, приводящих к патологии: мутация в-ЛГ сопровождается гипоплазией клеток Лейдига и гипогонадизмом. Мутация в-ФСГ приводит к патологии созревания фолликула, аменорее, бесплодию у женщин и азооспермии у мужчин.

ЛГ и ФСГ имеют различные периоды полужизни в циркуляции. Гликопротеин ЛГ содержит N-ацетилоглюкозамин-сульфатную группу, которая легко распознается специфическими рецепторами печени, что приводит к быстрой- в течение 20 мин.- инаktivации ЛГ и удалению его из циркуляции. В противоположность этому ФСГ более защищен от быстрого метаболизма в печени, период его полураспада составляет около 2 часов. Поэтому импульсный характер секреции ФСГ менее выражен.

ЛГ и ФСГ действуют на гонадные клетки-мишени, связываясь со специфическими мембранными рецепторами. ЛГ-рецепторы локализованы в клетках Лейдига в тестикулах и в клетках интерстиция, текальных клетках, зрелых клетках гранулезы, лютеальных клетках яичников. ФСГ- рецепторы находятся на клетках Сертоли и незрелых клетках гранулезы.

Основным биологическим эффектом ЛГ является стимуляция стероидогенеза в гонадах. Помимо этого ЛГ в физиологических концентрациях участвует почти во всех ферментативных реакциях гонадного стероидогенеза, обеспечивает трофический эффект на клетки-мишени, обеспечивает процесс дифференцировки клеток Лейдига. В высоких концентрациях ЛГ вызывает рефрактерное торможение стероидогенеза.

У мужчин ФСГ в ассоциации с тестостероном регулирует сперматогенез и созревание клеток Сертоли. У женщин для ФСГ единственной клеткой-мишенью является гранулеза. Основным эффектом ФСГ связан с обеспечением созревания гранулезы и увеличением продукции эстрогенов.

Стероидогенез в овариях объясняется из гипотезы: две клетки- два гонадотропина. Согласно этой модели, ЛГ стимулирует биосинтез андрогенов из холестерина в клетках *tesa interna*. Эти клетки не способны синтезировать эстрогены из-за низкой ароматазной активности. Андрогены диффузно проникают через базальную пластинку и в клетках гранулезы превращаются в эстрогены под воздействием ФСГ-стимулированной ароматазы.

1.3. Половые гормоны

Исходным субстратом для биосинтеза всех групп стероидов в гонадах и надпочечниках является холестерол. От 40 до 75% половых стероидов метаболизируется в печени. Половые стероиды связываются специфическим белком – сексстероидсвязывающим глобулином (ССГ). ССГ синтезируется главным образом в печени и представляет собой димерный гликопротеин, состоящий из двух очень схожих нековалентно ассоциированных субъединиц. Базальная продукция ССГ в большей степени зависит от общих метаболических факторов, питания, роста и возраста, чем от колебания половых гормонов. Концентрация ССГ негативно коррелирует с содержанием жировой ткани и возрастом. С наступлением пубертата уровень ССГ снижается у детей обоего пола, более значительно у мальчиков.

АНДРОГЕНЫ:

Тестостерон (Т) и другие андрогеновые стероиды оказывают свое биологическое действие практически на все ткани. Необходимо подчеркнуть, что и в мужском и в женском организме существуют одни и те же рецепторы к андрогенам. Различие в фенотипе обусловлено только качеством и количеством андрогенов, секретлируемых гонадами.

Все андрогены являются С-19-стероидами, производными андростана, и имеют различную биологическую активность. Клетки Лейдига в тестикулах секретруют тестостерон- андроген, обладающий высокой биологической активностью. В циркуляции могут определяться другие производные С-19-стероидов, обладающие незначительной биологической активностью: Δ^5 -андростендиол, Δ^4 -андростендион, андростерон и дегидроэпиандростерон. Эти стероиды являются предшественниками или продуктами периферического метаболизма тестостерона. При взаимодействии с клеткой-мишенью, тестостерон подвергается воздействию тканевого фермента 5 α -редуктазы, превращаясь в 5 α -дегидротестостерон (ДГТ), обладающий максимальной андрогеновой активностью.

- Активный метаболит ДГТ играет основную роль в процессах мужской дифференцировки наружных гениталий у плода, осуществляет активацию функции апокриновых желез и функцию волосяного фолликула. Остальные андрогензависимые процессы могут регулироваться непосредственно тестостероном.

- В период пубертата тестостерон (Т) активно регулирует сперматогенез, воздействуя на клетки Сертоли, активизирует функцию простаты и придатков семенника.

- Помимо дифференцирующей роли в формировании мужских гениталий, андрогены оказывают влияние на дифференцированное половое поведение и формируют половые различия в гипоталамо-гипофизарном контроле гонадной функции.
- Андрогены способствуют процессу роста тканей, повышая метаболизм и белковый синтез. Даже в малых концентрациях андрогены активизируют анаболические процессы в скелетной и сердечной мускулатуре. Эти эффекты активизируются и потенцируются соматотропным гормоном.
- Т и ДГТ усиливают активность апокриновых (потовых и сальных) желез, потенцируют активность волосяных фолликулов тела.
- Андрогены увеличивают костную массу, которая в пубертатном и постпубертатном возрасте прямо зависит от их концентрации.
- Андрогены оказывают выраженный липолитический эффект, повышая концентрацию липопротеинов низкой плотности и понижая концентрацию липопротеидов высокой плотности.
- Андрогены влияют на минеральный обмен, вызывая задержку натрия, способствуя фиксации кальция на костной белковой матрице.

ЭСТРОГЕНЫ

Эстрогены являются производными эстранов – С-18-стероидов. Процесс превращения С-19-стероидов (андрогенов) в С-18-стероиды (эстрогены) обеспечивается ферментом ароматазой. Основным биологически активным эстрогеном, секретлируемым яичниками, является эстрадиол, имеющий гидроксильную группу в 17 положении. В периферической циркуляции могут определяться также эстрогены слабой биологической активности: эстрон, секретлируемый в надпочечниках и яичниках, и эстриол- продукт периферического метаболизма эстрогенов. Процессы половой дифференцировки у девочек не зависят от уровня эстрогенов, однако к пубертатному возрасту формирование вторичных половых признаков и развитие гениталий полностью опосредовано эстрогенами.

- Эстрогены инициируют рост молочных желез, рост матки, влагалища, способствуют увеличению костей таза и феминному распределению жировой ткани.
- Под влиянием эстрогенов повышаются пролиферативные процессы в эндометрии, увеличивается его васкуляризация.
- Эстрогены оказывают анаболический и холестатический эффект
- Подобно всем стероидам, эстрогены способствуют задержке натрия и воды в организме

- Эстрогены повышают минерализацию костной матрицы и способствуют увеличению костной массы. В пубертате эстрогенам принадлежит основная роль в процессах дифференцировки костного скелета

- Эстрогенам принадлежит основная роль в цикличности гонадотропной регуляции овариальной функции у женщин.

2. Регуляция половой функции детей на различных этапах развития

2.1. Процесс эмбриональной половой дифференцировки

К моменту рождения ребенка его половая принадлежность четко определена. Гонады, внутренние и наружные гениталии мальчика и девочки полностью соответствуют половой принадлежности. Многоступенчатый процесс гонадной и генитальной дифференцировки реализуется в период раннего эмбриогенеза и регулируется многочисленными генетическими, гормональными, биохимическими и молекулярными механизмами.

Генетический пол детерминирован набором половых хромосом-ХУ и ХХ, которые содержат необходимые гены, иницирующие процесс трансформации первичной бипотенциальной гонады в тестикул или в яичник. Наличие этих ключевых генов приводит к активации генетического каскада, завершающего формирование гонадного пола- развитие полноценного тестикула или яичника. Процессы формирования фенотипического пола, отражающего строение внутренних и наружных гениталий, в мужском и женском организме различны.

Совокупность гормональных воздействий в пре- и постнатальном периоде, особенности гормонального влияния в период пубертата, воздействие окружающей среды и социума формируют психологический пол индивидуума, который в физиологических условиях должен соответствовать его генетическому полу.

Эмбриональная дифференцировка пола является результатом целой серии генетических и гормональных изменений, происходящих в строго лимитированные сроки эмбриогенеза. Процесс дифференцировки пола в период эмбриогенеза разграничен на три основных этапа:

- 1-й этап- общий для эмбрионов любого пола, ограничен 1-7 неделями эмбриогенеза. В этот период формируются недифференцированные первичные гонады и предшественники внутренних и наружных гениталий, общие для плода любого пола.

- 2-й этап эмбриональной дифференцировки пола- формирование из первичной гонады тестикула или яичника (7-10 неделя). Этот критический период эмбриогенеза обусловлен

влиянием генов, экспрессирующихся на половых хромосомах. К 7-8 неделе эмбриогенеза начинает экспрессироваться ген SR γ , локализованный на коротком плече Y- хромосомы. Экспрессия этого гена служит сигналом для дифференцировки клеток Сертоли, которые начинают ограничивать герменативные клетки, формируя тубулярную структуру. Клетки Лейдига дифференцируются чуть позже (8-10 недели) и быстро формируют свою ультраструктуру. Отсутствие экспрессии SR γ является сигналом для дифференцировки первичной гонады в яичник.

- 3-й завершающий этап половой дифференцировки- формирование внутренних и наружных гениталий плода (9-14 неделя). Этот этап у плода мужского пола полностью зависит от функциональной активности эмбриональных тестикул. Клетки Сертоли с 9 по 10 неделю эмбриогенеза секретирует белок- антимюллеровый фактор (АМФ), который приводит к регрессу мюллеровых протоков. Клетки Лейдига секретируют тестостерон, концентрация которого к 14 неделе у плода достигает пубертатных значений. Под влиянием тестостерона вольфовы протоки дифференцируются в семенные пузырьки, семявыносящие протоки и придаток тестикула. Активный метаболит тестостерона активно трансформирует предшественники наружных гениталий: половой бугорок- в половой член, половые складки- в мошонку, формируя мужской тип половых органов.

У плода женского пола отсутствие АМФ приводит к персистенции мюллеровых протоков, из которых формируется матка, верхняя часть влагалища и фаллопиевы трубы. Отсутствие тестостерона приводит к регрессу вольфовых протоков. Отсутствие дигидротестостерона приводит к формированию женских наружных гениталий: половой бугорок сохраняется как клитор, половые складки- как половые губы.

2.2. Неонатальный и младенческий периоды

К моменту рождения уровень ЛГ и ФСГ достаточно низкий и не отличается у детей обоего пола. С 6-7 дня после рождения уровень гонадотропных гормонов начинает вновь возрастать, достигая пика к 3-му месяцу жизни. Однако подъем ЛГ у мальчиков более выражен, в то время как подъем ФСГ более интенсивен у девочек. У мальчиков уровень ЛГ и ФСГ сохраняется повышенным до 4-6 месяцев жизни и соотношение ЛГ/ФСГ у них менее 1. У девочек высокая концентрация ФСГ сохраняется более длительное время, пиковая концентрация ФСГ достигает уровня, наблюдаемого у женщин в постменопаузе, и снижается к 2-3 годам жизни.

К моменту рождения уровень Т у мальчиков достаточно высок и соответствует нижней границе нормы взрослого мужчины. В этот период секреция Т обусловлена воздействием материнского плацентарного ХГЧ, активно стимулирующего тестикулы плода в период родов. К 3-4 дню уровень андрогенов быстро снижается, а с 4-7-го дня жизни начинает вновь возрастать, и к концу первого месяца жизни уровень Т достигает максимальных значений, сопоставимых с концентрацией у взрослых мужчин. Этот подъем коррелирует с подъемом уровня ЛГ у мальчиков и к 3-4 месяцу жизни параллельно со снижением уровня ЛГ снижается и уровень Т. У девочек стероидогенная активность яичников в период младенчества незначительна. Однако отмечено, что уровень Е2 у них достоверно выше, чем у мальчиков, что свидетельствует о способности яичников отвечать на гонадотропную стимуляцию.

2.3. Период детства

У человека и приматов период кратковременной активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы сменяется периодом длительного его торможения. В возрасте непосредственно предшествующем пубертатному периоду: 6-7 лет у девочек и 8-9 лет у мальчиков- происходит резкое увеличение секреции адреналовых андрогенов- ДГЭА, ДГЭА-с и несколько позднее- андростендиона. Эта фаза развития носит название адренархе. По мере прогрессирования пубертата уровень адреналовых андрогенов продолжает нарастать, достигая максимума к стадии РЗ-4. Адреналовые андрогены у девочек, несомненно, играют роль в обеспечении развития вторичного оволосения, у мальчиков в этом процессе ведущую роль играют андрогены тестикулярного происхождения.

Секреция ДГЭА повышается под воздействием экзогенного АКТГ и подавляется дексаметазоном, что подтверждает кортикотропную регуляцию андрогеновой секреции в надпочечниках. Однако в период адренархе и в течение пубертатного периода уровень АКТГ, также как и уровень кортизола остаются неизменными.

2.4. Пубертатный период

Пубертат является транзитным периодом между детством и половой зрелостью, контролируемый комплексом нейроэндокринных факторов, обеспечивающих ряд физических и психических изменений, приводящих к физической, психической и репродуктивной зрелости организма.

Срок наступления пубертата зависит от многочисленных генетических и внешних факторов.

Стадии полового созревания

Динамика изменений вторичных половых признаков у детей в течение пубертата ранжируется по шкале Tanner, в которой стадия 1 соответствует препубертатному развитию ребенка и отсутствию вторичных половых признаков, стадия 4-5 соответствует половозрелому статусу. У девочек фиксируются стадии развития молочных желез и вторичного оволосения, у мальчиков - вторичное оволосение и размеры полового члена (табл. 1-3).

У девочек железистая ткань молочных желез может первоначально появляться только с одной стороны, и асимметрия развития молочных желез сохраняется в течение первых 1,5-2 лет полового созревания, исчезая лишь в период зрелой молочной железы. Развитие вторичного оволосения лобкового и аксиллярного контролируется андрогенами надпочечникового и яичникового происхождения. Лобковое оволосение начинает проявляться через 3-6 месяцев после появления молочных желез, аксиллярное оволосение появляется на 1-1,5 года позднее и обычно непосредственно предшествует приходу первой менструации-менархе.

У 1% девочек вторичное оволосение предшествует развитию молочных желез, такое изменение последовательности появления вторичных половых признаков называют «неправильный пубертат» или «ускоренное адренархе». Параллельно с увеличением уровня половых стероидов и развития вторичных половых признаков изменяется и архитектура тела. Увеличение массы тела и количества жировой ткани у девочек начинается еще в препубертатный период - с 6-7 лет. В раннем пубертате происходит дальнейшее накопление жировой ткани и ее перераспределение с максимальным отложением в области таза и бедер: феминный (гиноидный) тип архитектуры тела. Прогрессивное формирование вторичных половых признаков сопровождается интенсивным изменением наружных и внутренних гениталий. Увеличиваются малые и большие половые губы, изменяется характер слизистой оболочки влагалища и гименального кольца. Первая менструация-появляется у девочек достигших 4-й стадии по шкале Tanner. После прихода менархе у девочек усиливается активность сальных и потовых желез. Первые овуляторные циклы у девочек фиксируются обычно через 9-12 месяцев после менархе. Окончательное закрытие зон роста и прекращение роста у девочек происходит через 1,5-2 года после менархе.

У мальчиков первым симптомом начавшегося пубертата является увеличение объема тестикул. Критерием служит превышение тестикулярного объема 4 мл по тестикулометру Prader или увеличение продольного диаметра яичка более 2,5 см. Мошонка

становится слегка пигментированной, приобретает складчатость. Нарастание объема тестикул отражает одновременное увеличение массы тубулярного эпителия, контролируемого ФСГ, и интерстициальных клеток Лейдига, контролируемых ЛГ. Начало роста тестикул сопровождается появлением лобкового оволосения. В то же время около 1-2% мальчиков имеют лобковое оволосение до увеличения объема яичек, что видимо, связано с усиленной секрецией надпочечниковых андрогенов («неправильный» пубертат или ускоренное адренархе). По мере увеличения тестикулярного объема увеличиваются размеры полового члена, сначала его длины, затем его диаметра. Нарастает пигментация наружных гениталий. Через 1-1,5 года развивается аксиллярное оволосение, появляется оволосение на лице. Наличие сперматогенеза гистологически подтверждается в возрастном интервале 11-15 лет. Средний возраст эякуляции соответствует 15,5 года. Поэтому мальчики могут быть фертильны задолго до завершения развития вторичных половых признаков. Под влиянием повышенной секреции андрогенов формируются изменения архитектоники и состава тела: повышается общее количество мышечной и костной массы, увеличивается рост костей и мышц плечевого пояса.

Табл. 1. Стадии развития лобкового оволосения у девочек

Стадии	Признаки	Средний возраст
Стадия 1	Оволосение отсутствует	
Стадия 2	Рост редких длинных слегка пигментированных волос в основном вдоль половых губ	11-12
Стадия 3	Рост пигментированных длинных волос; распространяются на область лобка	12-12,5
Стадия 4	Оволосение занимает всю область лобка, но отсутствует на промежности и внутренней поверхности бедер	13-13,5
Стадия 5	Тип оволосения взрослый: треугольник, обращенный вершиной вниз. Небольшое количество волос на внутренней поверхности бедер.	>14лет

Табл.2. Стадии развития молочных желез у девочек

Стадии	Признаки	Средний возраст
Стадия 1	Молочные железы препубертатные; железистая ткань отсутствует; диаметр ареолы <2 см; ареолы бледно окрашены	

Стадия 2 Появление железистой ткани молочных желез; железа начинает выступать над поверхностью грудной клетки; увеличение диаметра ареолы 10,5-11,5

Стадия 3 Молочные железы и ареолы выступают в виде конуса, без границы между ними; появляется окрашивание ареолы 12.5-13

Стадия 4 Ареола интенсивно окрашена, выступает в виде второго конуса над тканью молочной железы 13-13,5

Стадия 5 Зрелая грудь; выступает только сосок; контур между тканью молочной железы и ареолой сглажен. 14-15

Табл. №3. Стадии развития наружных гениталий и полового оволосения у мальчиков

Стадии Признаки V яичек по орхидометру Prader, мл Средний возраст

Стадия 1 Оволосение отсутствует; яички, мошонка и половой член допубертатные 2-3

Стадия 2 Рост редких пигментированных волос вокруг основания полового члена; мошонка увеличивается, становится слегка окрашенной 4 11,7

Стадия 3 Волосы становятся темнее и гуще, располагаются на лонном сочленении; начинается рост полового члена в длину; мошонка начинает приобретать складчатость 10 13.2

Стадия 4 Оволосение лобковой области полное, но отсутствует оволосение бедер и нижней части живота; половой член продолжает расти в длину; увеличивается диаметр головки; наружные гениталии приобретают пигментацию 12 14.7

Стадия 5 Взрослый «ромбовидный» тип оволосения; наружные гениталии достигают максимальных размеров 15 15.5

Гормональные изменения в период пубертата

Первым свидетельством биологических изменений пубертатного характера является появление импульсных выбросов ЛГ в период сна, совпадающих с его парадоксальной фазой. Усиление секреции ЛГ во сне можно рассматривать как один из феноменов «пробуждения» гонадостата, связанный с ослаблением сдерживающего влияния ЦНС на секрецию ЛГ-РГ. Повышение уровня ЛГ в ответ на экзогенную стимуляцию ЛГ-РГ до 10 ед/л и более свидетельствует о начавшемся пубертате. У девочек в препубертатном возрасте и на всех стадиях пубертата выделяется больше ФСГ, чем у мальчиков, секреция ФСГ у которых в пре- и пубертатном возрасте примерно одинакова. По мере прогрессирования пубертата нарастает частота и амплитуда

секреторных пиков ЛГ, их появление в период бодрствования. К концу пубертата разница в секреторном характере ЛГ между сном и бодрствованием исчезает. У девочек в возрасте 10-11 лет (стадия P2) прогрессивно нарастает уровень циркулирующего ФСГ, а в возрасте 11-12 лет начинает увеличиваться уровень ЛГ в циркуляции, соотношение ЛГ/ФСГ снижается, приближаясь к 1,5. У мальчиков значительное увеличение ЛГ и ФСГ отмечается одновременно к стадии P2, совпадая с быстрым увеличением тестикул. Под влиянием возрастающего количества ЛГ клетки Лейдига тестикул начинают секретировать андрогены. На ранних стадиях полового созревания уровень Т повышается в ночные часы. В дневное время содержание Т у мальчиков начинает возрастать между 2-3 стадией пубертата, к 4-й стадии пубертата уровень Т возрастает стремительно, достигая половозрелого уровня. У девочек уровень эстрогенов уже в препубертатном возрасте выше, чем у мальчиков, но это различие можно фиксировать лишь при использовании высокочувствительных методов. Интенсивное повышение эстрогенов наблюдается уже ко 2-й стадии пубертата, достигая максимума между 3-4й стадиями. У девочек в период пубертата также отмечается достоверное повышение концентрации Т, наиболее отчетливое к 4-й стадии пубертата. Становление овуляторных циклов завершает пубертат девочек.

ПАТОЛОГИЯ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Классификация патологии полового развития

1. Преждевременное половое развитие
 - 1.1. Истинное (центральное) гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие
 - 1.1.1. истинное преждевременное половое развитие центрального неопухолевого генеза
 - 1.1.2. истинное преждевременное половое развитие центрального генеза, ассоциированное с новообразованиями ЦНС
 - 1.2. Гонадотропиннезависимые формы преждевременного полового развития
 - 1.2.1. синдром Мак-Кьюн – Олбрайта – Брайцева
 - 1.2.2. гонадотропиннезависимое ППР у мальчиков (тестотоксикоз)
 - 1.3. Неполные формы преждевременного полового развития
 - 1.3.1. преждевременное изолированное телархе
 - 1.3.2. преждевременное изолированное адренархе
 - 1.3.3. синдром Ван – Вик – Громбаха

- 1.4. Ложное преждевременное половое развитие
 - 1.4.1. врожденные ферментативные дефекты надпочечникового стероидогенеза (врожденная дисфункция коры надпочечников)
 - 1.4.2. стероидпродуцирующие опухоли надпочечников
 - 1.4.3. стероидсекретирующие опухоли гонад
- 1.5. Гинекомастия
- 2. Задержка полового развития. Гипогонадизм.
 - 2.1. Функциональная задержка пубертата
 - 2.1.1. конституциональная задержка роста и пубертата
 - 2.2. Гипогонадотропный гипогонадизм
 - 2.2.1. врожденные формы гипогонадотропного гипогонадизма
 - 2.2.2. приобретенные формы гипогонадотропного гипогонадизма
 - 2.3. Гипергонадотропный гипогонадизм
 - 2.3.1. врожденные формы гипергонадотропного гипогонадизма
 - 2.3.2. приобретенные формы гипергонадотропного гипогонадизма
 - 2.4. Врожденные аномалии гонадной и генитальной дифференцировки
 - 2.4.1. патология дифференцировки гонад
 - 2.4.2. патология генитальной дифференцировки. Ложный мужской гермафродитизм

1.ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

Появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет рассматривается как преждевременное половое развитие (ППР). В основе существующих классификаций заложена попытка патогенетического подхода, связывающего развитие заболевания с поражением определенного звена в системе гипоталамус – гипофиз – гонады – надпочечники.

1.1.Истинное гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие

Истинная форма ППР обусловлена преждевременной активацией импульсной секреции гипоталамического пульсового генератора ЛГ-РГ, повышающего секрецию гонадотропных гормонов – ЛГ и ФСГ. У подавляющего числа детей с истинным ППР выявляются нарушения ЦНС различного характера. В тех случаях, когда церебральная патология не найдена, диагностируется идеопатическая форма ППР. Поражения ЦНС могут носить различный характер. Наиболее частыми являются посттравматические, поствоспалительные или врожденные изменения ЦНС, приводящие к повышению внутричерепного

давления. Большинство объемных образований, вызывающих ППР, локализуется в области заднего гипоталамуса, пинеальной области, срединного возвышения, серого бугра, дна 3-го желудочка.

1.2. Истинное преждевременное половое развитие центрального неопухолевого генеза

При неврологическом обследовании у всех больных получены доказательства органического поражения ЦНС неспецифического характера: симптомы внутричерепной гипертензии, изменения ЭЭГ в виде появления патологического ритма, судорожной готовности, резидуальная симптоматика в виде симптомов поражения черепно-мозговых нервов (девиация языка, асимметрия оскала, сглаженности носогубной складки). Для всех детей характерна повышенная возбудимость, двигательная и эмоциональная расторможенность, эйфоричность поведения.

Особенности полового развития девочек:

Хронологический возраст манифестации заболевания колеблется от 8 месяцев до 6,5 лет. Первым симптомом заболевания чаще бывает увеличение молочных желез. При возникновении заболевания в возрасте 6 –6.5 лет увеличение молочных желез сопровождается вторичное оволосение, а также андрогензависимые симптомы пубертата: жирная себоррея волос, повышенная активность потовых желез. При УЗИ малого таза объем яичников превышает допубертатные нормотивы, однако степень увеличения яичников не всегда соответствует степени достигнутого полового развития. Эхографические размеры матки соответствуют пубертатным значениям.

Особенности полового развития у мальчиков:

У мальчиков манифестация заболевания колеблется в пределах 2,5 до 8 лет. В отличие от девочек скорость развития вторичных половых признаков и их интенсивность у мальчиков достаточно высока. В течение 1-2 лет с начала заболевания мальчики достигают 3-4 стадии полового развития. У мальчиков наблюдается появление андрогензависимых вторичных половых признаков: увеличение мышечной массы, мутация голоса, активация деятельности апокриновых желез. Объем тестикул колеблется от 8 до 20 мл.

Ранняя избыточная секреция половых стероидов способствует не только ускорению роста, но и быстрому закрытию зон роста детей,

ухудшая их конечный рост. Показатель отношения ростового возраста к костному наиболее полно отражает характер процессов роста и костного созревания и имеет важное значение для прогноза конечного роста, так как учитывает влияние половых гормонов как на ускорение линейного роста (ростовой возраст), так и на процессы костного созревания (костный возраст). Чем больше величина соотношения РВ/КВ, тем благоприятнее ростовой прогноз.

Для характеристики гонадотропной функции наиболее информативным тестом является определение динамики уровня ответа гонадотропинов, а в первую очередь ЛГ, на стимуляцию ЛГ-РГ. Люлиберин вводится в/в в дозе 50-100мкг, максимальный уровень подъема ЛГ определяется через 30 минут после введения препарата, максимальный уровень ФСГ – через 60-90 минут. Подъем уровня ЛГ > 10Ед/л свидетельствует о пубертатном характере гонадотропной функции. Уровень ДГЭА-С стероида, секретлируемого надпочечниками, является наиболее значимым маркером стадии адренархе у детей. При истинном ППР этот показатель не зависит ни от интенсивности, ни от длительности процесса полового созревания. Уровень ДГЭА-С увеличивается у детей с ППР, как и у здоровых детей, к 6-7 годам, что является доказательством независимости процессов гипофизарно- гонадного созревания и андрогеновой секреции надпочечниками у детей с истинным ППР.

1.1.2. Гипоталамическая гамартома – наиболее часто выявляемое новообразование ЦНС у детей с истинным ППР. Гамартома обычно имеет небольшие размеры и редко превышает 1,5 см в диаметре. Трудность диагностики обусловлена тем, что плотность ее изоинтенсивна ткани мозга и она не усиливает свое изображение при введении контраста. Гамартома проявляется клиникой ППР и может сопровождаться различными церебральными нарушениями: приступы насильственного смеха. Интенсивная секреция половых стероидов у детей с гипоталамическими гамартомами отражалась на антропометрических показателях, значительно ускоряя скорость роста и скелетное созревание.

Глиомы и арахноидальные кисты сопровождаются симптомами истинного ППР лишь при локализации в области дна 3-го желудочка и в хиазмально-селлярной области. Появление симптомов ППР отмечено достаточно поздно – от 4.5 до 8 лет. Гормональные показатели, характеризующие гонадотропную и гонадную функции, соответствовали пубертатным значениям. СТГ-дефицита не выявлялось. Оперативное и лучевое вмешательство приводят к

тотальному СТГ-дефициту, однако не влияют на процессы полового созревания.

ХГЧ-секретирующие опухоли: гиперпродукция ХГЧ вызывает развитие синдрома ППР преимущественно у мальчиков. У девочек изолированная ЛГ-подобная активность без дополнительной ФСГ-стимуляции недостаточна для созревания фолликулярного аппарата яичников. У всех мальчиков с герминомами выявляется высокий уровень Т, достигающий половозрелых значений. У некоторых выявляется гинекомастия, которая сопровождается повышенным уровнем Е2, что может быть связано с активацией ароматазной активности ткани опухоли.

Лечение истинного преждевременного полового развития:

Медикаментозная терапия истинных гонадотропинзависимых форм ППР преследует две основные цели:

1. добиться регресса вторичных половых признаков у детей обоего пола, подавить менструальную функцию у девочек и агрессивность поведения у мальчиков
2. подавить ускорение темпов костного созревания и улучшить ростовой прогноз у детей.

Прогресс в лечении истинного ППР достигнут в последнее десятилетие с внедрением в клиническую практику длительно действующих аналогов люлиберина (декапептил-депо). Постоянное введение ЛГ-РГ-агонистов приводит к быстрой десинтизации гонадотрофов гипофиза, снижению уровня гонадотропинов и в конечном итоге к снижению уровня половых стероидов.

Лечебная тактика в отношении новообразований ЦНС: гемартома не имеет тенденций к росту и не представляет непосредственной угрозы жизни больного. Однако наличие неврологической симптоматики, ююстро прогрессирующее ППР, некорректирующееся прогестагеновыми аналогами, делало оправданными попытки хирургического удаления этих опухолей. Большинство сообщений о проведенных хирургических вмешательствах свидетельствуют об отсутствии эффекта в отношении подавления ППР, которое продолжает прогрессировать после операции.

1.2. Гонадотропиннезависимые формы преждевременного полового развития

Уникальной моделью ППР являются так называемые гонадотропиннезависимые формы заболевания. При этих формах созревание стероидсекретирующих структур в гонадах и выработка половых гормонов происходят без участия гонадотропного стимула. Гонадотропиннезависимое ППР описано при двух синдромах,

имеющих различный патогенез и клинические проявления. К ним относятся синдром Мак-Кьюн-Олбрайта-Брайцева и семейная форма ППР у мальчиков или так называемый тестотоксикоз.

1.2.1. Синдром Мак-Кьюн-Олбрайта-Брайцева (МОБ)

генетически обусловленное заболевание, характеризующееся триадой симптомов: пигментные изменения кожи, полиостальная фиброзно-кистозная дисплазия и гиперфункция эндокринных желез, чаще проявляющаяся в виде преждевременного полового развития. Наиболее ярким доклиническим маркером синдрома МОБ являются характерные пигментные пятна, имеющиеся с рождения, светло-кофейного цвета, с неправильными очертаниями и ассиметричной локализацией.

ППР является самым частым клиническим синдромом у девочек. Характерной особенностью ППР является наличие автономно функционирующих фолликулярных кист яичников, секретирующих большое количество эстрогенов. Появление вторичных половых признаков и менструальная реакция носят эпизодический характер, сменяясь спонтанным регрессом клинической симптоматики. Эта эпизодичность коррелирует с появлением и исчезновением ассиметричных овариальных кист. Симптоматика у мальчиков описана лишь в единичных сообщениях и проявляется в виде макроорхизма и наличия зрелого сперматогенеза. Пациенты с синдромом ИОБ могут иметь нормальную фертильность, доказывающую своевременное включение гипоталамо-гипофизарного контроля овариальной функции. Эпизодичность секреции эстрогенов у детей с синдромом МОБ не приводит к быстрому прогрессированию костного созревания. Конечный рост пациентов, не имеющих грубых костных аномалий, приближается к 50 перцентили нормального роста. Костные нарушения, приводящие к тяжелым деформирующим переломам, образованию ложных суставов, относятся к наиболее тяжелым проявлениям синдрома МОБ. Процесс фиброзно-кистозной деформации может быть генерализованным, затрагивая практически все кости скелета. С наибольшей частотой костные нарушения встречаются в трубчатых костях конечностей, костях лицевого скелета. Процесс повреждения костной ткани имеет тенденцию к ассиметрии, распределяясь на стороне тела, имеющей пигментные пятна.

1.2.2. Гонадотропиннезависимое ППР у мальчиков (тестотоксикоз)

ППР у мальчиков характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования по мужской линии и быстрыми темпами андрогенизации. В противоположность истинному ППР у мальчиков

с данным типом заболевания имеется очень высокий уровень Т и низкие допубертатные уровни гонадотропинов. Клиническая картина заболевания не имеет специфических симптомов и схожа с клиникой ППР церебрального генеза. Синдромы ППР быстро прогрессируют. Уровень ЛГ и ФСГ в ответ на экзогенное введение ЛГ-РГ остается неизменным, не достигая допубертатных значений, что свидетельствует о значительном подавлении собственной гонадотропной функции. Показатели уровня Т соответствуют зрелому пубертату (17,4- 22,5 нмоль/л).

Медикаментозная терапия гонадотропиннезависимых форм преждевременного полового развития

- терапия синдрома Мак-Кьюн-Олурайта-Брайцева (МОБ) не разработана, однако при частых массивных кровотечениях возможно применение андроккура. Андроккур оказывает контрэстрогеновое действие на эндометрий. Что приводит к снижению процессов пролиферации и прекращению менструаций. Тенденция к формированию кист на фоне этой терапии сохраняется.

- терапия тестотоксикоза- учитывая доказанный гонадотропиннезависимый характер ППР у мальчиков с тестотоксикозом, терапия аналогами ЛГ-РГ у этих детей нецелесообразна. Для подавления клинических проявлений используется андроккур, обладающий периферическим антиандрогенным действием, конкурируя с андрогенами при рецепторном связывании.

1.3. неполные формы преждевременного полового развития

1.3.1. преждевременное изолированное телархе

Изолированное увеличение молочных желез – преждевременное телархе (ПТ) – является наиболее часто встречаемым доброкачественным вариантом ППР. В большинстве случаев ПТ выявляется у девочек первых трех лет жизни. Имеются сведения о высокой частоте недоношенности и низком весе при рождении среди девочек с ПТ. При клиническом обследовании не выявляется никаких изменений в половом статусе и физическом развитии, свидетельствующих о повышении уровня половых стероидов. В 90% случаев отмечается обратная регрессия молочных желез и пубертат наступает в обычные сроки.

1.3.2. преждевременное изолированное адренархе

Преждевременное изолированное адренархе характеризуется появлением полового оволосения (чаще лобкового и аксиллярного) у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет. Те случаи, когда половое оволосение появляется в возрастных границах нормального

пубертата, но предшествует симптомам гонадной активности (у девочек- увеличению молочных желез, у мальчиков- увеличению объема гонад), обозначают как ускоренное адренархе или «неправильный» пубертат. Как преждевременное так и ускоренное адренархе являются следствием усиленной секреции адреналовых андрогенов.

1.3.3. Синдром Ван- Вик- Громбаха

Достаточно редким вариантом ППР является его сочетание с первичным декомпенсированным гипотиреозом. В 1960г. J. Van Wyk и M. Grumbach привели описание трех девочек, у которых отмечалась галакторея, ранее менархеи кистозно-измененные яичники. Были зарегистрированы значительно повышенные уровни ТТГ и ПРЛ. Повышение уровней ЛГ и ФСГ отмечены не у всех обследованных больных.

Мужской вариант этого симптомокомплекса характеризуется макроорхизмом при отсутствии или слабой выраженности симптомов андрогенизации. Больные с макроорхизмом на фоне гипотиреоза имеют значительное повышение уровней ТТГ, ПРЛ и гонадотропных гормонов. Однако уровень Т, как правило, не превышает допубертатных значений.

Все исследования однозначно подтверждают факт исчезновения симптомов ППР на фоне компенсации гипотиреоза.

1.4. Ложное преждевременное половое развитие

Ложное ППР обусловлено автономной гиперсекрецией половых гормонов половых желез и надпочечников, являющейся результатом стероидсекретирующих опухолей или врожденных ферментативных дефектов надпочечникового стероидогенеза.

Половые гормоны, секретируемые гонадами или надпочечниками, могут соответствовать полу ребенка, вызывая ППР по изосексуальному типу, либо являться неестественными для пола ребенка, вызывая нехарактерные вторичные половые признаки – гетеросексуальное ППР.

1.4.1. Врожденные ферментативные дефекты надпочечникового стероидогенеза (врожденная дисфункция коры надпочечников)

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) объединяет большую группу заболеваний, имеющих гетерогенную клиническую картину, но общий патогенетический механизм – ферментативный дефект различных ступеней биосинтеза стероидных гормонов, приводящий к недостаточной секреции кортизола. В ответ на снижение кортизоловой секреции активируется синтез АКТГ в

гипофизе, что приводит к повышенной стимуляции надпочечников, их гипертрофии и гиперплазии. Надпочечники активно секретируют стероиды, предшествующие ферментативному блоку. От уровня ферментативного нарушения стероидогенеза зависит клиническая картина заболевания.

- Дефицит 21-гидроксилазы

Дефицит 21-гидроксилазы – один из самых частых врожденных ферментативных нарушений стероидогенеза. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота гетерозиготного носительства и стертых неклассических форм заболевания в некоторых популяциях составляет 1:30.

Классический вариант 21-гидроксилазной недостаточности приводит к выраженной гиперандрогении, формирующейся еще внутриутробно. Предполагается, что активная вирилизация плода начинается с 20-25 недели гестации, когда формируется влияние АКТГ на эмбриональный надпочечник и начинает синтезироваться кортизол. Внутриутробная гиперандрогения приводит к активной вирилизации наружных гениталий, что наиболее драматично выражено у девочек. К моменту рождения наружные гениталии девочки имеют бисексуальное строение: клитор гипертрофирован, отмечается различной степени выраженности сращение скротолабиального шва. В некоторых случаях внутриутробная гиперандрогения настолько выражена, что наружные гениталии практически соответствуют мужским, и девочка ошибочно регистрируется и воспитывается как мальчик. Варианты различной степени вирилизации наружных гениталий ранжируются на 5 степеней (Prader).

У мальчиков при рождении наружные гениталии соответствуют полу ребенка, может отмечаться небольшое увеличение полового члена.

После рождения симптомы андрогенизации нарастают у детей обоего пола. У девочек увеличиваются размеры клитора, отмечается его напряжение. У мальчиков увеличиваются размеры полового члена, появляются эрекции. У детей обоего пола к 1-2 годам появляется половое оволосение, грубеет голос, гипертрофируется мускулатура. В первые годы жизни линейный рост детей ускорен, однако степень костной дифференцировки опережает рост, зоны роста закрываются к 9-10 годам. Наличие выраженного сольтеряющего компонента, связанного с минералокортикоидной недостаточностью, представляет серьезную угрозу жизни ребенка с первых дней жизни. Через 3-4 дня после рождения нарастает гиперкалиемия, спустя несколько дней развивается гипонатриемия и гипернатриурия. Потеря соли приводит к выраженному

обезвоживанию, потере веса. Дегидратация усугубляется частыми массивными рвотами, вызванными гиперкалиемией. При отсутствии терапии может наступить смерть ребенка в результате коллапса и кардиогенного шока.

- Дефицит 11-В гидроксилазы

Дефект 11В-гидроксилирования приводит к недостатку выработки кортизола. Дефицит секреции кортизола приводит к гиперпродукции АКТГ, надпочечники стимулируются, повышается продукция предшествующих ферментативному блоку стероидов: 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона, а также надпочечниковых андрогенов. 11-дезоксикортикостерон обладает умеренными минералокортикоидными свойствами, и его повышение вызывает задержку натрия и жидкости в организме, что ведет к повышению артериального давления. Симптомы вирилизации у детей с дефектом 11В-гидроксилазы развиваются по той же схеме, как при 21-гидроксилазном дефиците. Артериальная гипертензия является патогномичным симптомом этой формы заболевания, однако выявляется достаточно поздно, после 3-4 лет жизни.

Основным методом терапии 21- и 11В-гидроксилазного дефицита является применение глюкокортикоидов, подавляющих секрецию АКТГ и нормализующих выработку андрогенов надпочечниками. Используются различные медикаментозные препараты, обладающие глюкокортикоидной активностью: преднизолон, кортизон, дексаметазон. Однако эти синтетические аналоги кортизола оказывают негативное влияние на процессы роста, их пролонгированный эффект может быстро привести к симптомам перидозировки. Для детей с открытыми зонами роста, особенно младшего возраста, наиболее оптимальными препаратами следует считать таблетированные аналоги гидрокортизона (кортеф). Для максимального подавления секреции АКТГ 1/3 суточной дозы назначается в утренние часы и 2/3 дозы- перед сном. При наличии минералокортикоидной недостаточности дополнительно назначается кортинеф. Для детей, получающих препараты минералокортикоидов, необходим постоянный контроль уровня калия и натрия в сыворотке крови.

1.4.2. Стероидпродуцирующие опухоли надпочечников

Адренокортикоидные опухоли надпочечников достаточно редко встречаются в детском возрасте. Чаще они выявляются в течение первых 10 лет жизни ребенка. Описаны врожденные случаи.

Адренокарциномы могут продуцировать любые стероиды, синтезируемые в нормальном надпочечнике. У детей первых лет жизни с наибольшей частотой встречаются андрогенсекретирующие

опухоли. У мальчиков эти опухоли приводят к развитию клинической картины изосексуального ППР: развивается вторичное оволосение, грубеет голос, увеличивается мышечная масса. Размеры полового члена увеличиваются, появляются эрекции. Однако объем яичек остается допубертатным. У девочек избыток андрогенов приводит к развитию вирилизации: появляются массивные аспе *vulgaris*, развивается вторичное оволосение, грубеет голос. Наружные гениталии также вирилизируются: имеется гипертрофия клитора, однако вход во влагалище не изменен, уrogenитальный синус не формируется. Под влиянием адrenaловых андрогенов ускоряется рост детей и дифференцировка костного скелета, но опережение костного возраста не столь значительна, как при 21 и 11-гидроксилазном дефиците.

Эстрогенизирующие опухоли надпочечников- кортикоэстеромы чрезвычайно редки и вызывают клинику изосексуального ППР у девочек и гинекомастию у мальчиков. Чаще в клинической практике встречаются смешанные адренокарциномы, секретизирующие кортизол и андрогены, или кортизол, андрогены и эстрогены. Клинические проявления при этом чрезвычайно variabelны, однако преобладают явления гиперкортицизма. Гормональным маркером вирилизирующих адренокарцином является резко повышенный уровень ДГЭА-С. Все адренокарциномы подлежат хирургическому удалению.

1.4.3. Стероидсекретизирующие опухоли гонад

В общей структуре новообразований половых желез гормонально-активные опухоли составляют 1,5-2%. Все опухоли этого типа формируются из клеток стромы гонад и содержат функционально активные гранулезные и текальные клетки яичника и клетки Лейдига и Сертоли яичка. Опухоли могут секретировать как эстрогены, так и андрогены, и вызывать клинические проявления изо- и гетеросексуального ложного ППР.

У девочек опухоли в большинстве случаев имеют доброкачественный характер, однако в 10-20% случаев возможна малигнизация. Секреция эстрогенов опухолью, как правило, очень велика и приводит к быстрому развитию клинической картины заболевания. Характерно преобладание менструального синдрома, резкая пигментация ореол молочных желез. В гормональном статусе отмечается высокий уровень эстрадиола, при низких показателях ФСГ и ЛГ.

Арренобластомы- злокачественное образование стромы яичника, чаще встречается у девочек в постпубертатном возрасте. Опухоль секретизирует андрогены, вызывая выраженные симптомы

вирилизации: гирсутизм, выпадение волос на голове, снижение тембра голоса, гипоплазию молочных желез, аменорею. При гормональном исследовании выявляется высокий уровень тестостерона, при низких значениях гонадотропных гормонов.

У мальчиков среди гормонально-активных опухолей чаще встречаются лейдигомы, секретирующие тестостерон. У детей развиваются во второй декаде жизни. Симптомы андрогенизации развиваются быстро и интенсивно, сопровождаясь ускорением роста и костного созревания.

Реже встречаются новообразования, содержащие клетки Сертоли, способные секретировать эстрогены. В подобных случаях у мальчиков развивается гинекомастия, скорость роста и костного созревания тоже ускорены. Опухоли яичка, как правило, односторонние и доброкачественные.

1.5. Гинекомастия

Гинекомастия- увеличение молочных желез у мальчиков – может являться физиологическими проявлениями пубертатного периода или свидетельствовать о патологических нарушениях, связанных с нарушением синтеза, метаболизма и инактивации эстрогенов.

Пубертатная гинекомастия носит двусторонний, симметричный характер. Максимум выраженности гинекомастии совпадает с 3-4 стадией полового созревания.

Гинекомастия в пре- и пубертатном возрасте может быть следствием гиперсекреции эстрогенов опухолями надпочечников и тестикул. Эмбриональные ХГЧ-секретирующие опухоли также могут сопровождаться гинекомастией, это связано с повышением ароматазной активности в клетках опухоли.

Гинекомастия может являться следствием приема некоторых лекарственных препаратов, которые могут вмешиваться в процессы метаболизма стероидов: верошпирон, ципротерон ацетат, барбитураты, сердечные гликозиды, ингибиторы АПФ, наркотики, антидепрессанты.

Гинекомастия может возникать при хронических заболеваниях печени.

2.ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ. ГИПОГОНАДИЗМ

Задержка пубертата- отсутствие вторичных половых признаков у детей, достигших верхнего возрастного предела нормального пубертата. Критерием оценки наступления полового созревания у мальчиков является увеличение объема тестикул > 4 мл, у девочек первым проявлением пубертата является увеличение молочных

желез. Таким образом, отсутствие увеличения объема тестикул у мальчиков к 14 годам и отсутствие увеличения молочных желез у девочек к 13 годам расценивается как задержка пубертата.

2.1. Функциональная задержка пубертата

В основе задержки пубертата лежат функциональные нарушения центральных механизмов, активирующих импульсную секрецию ЛГ-РГ- ключевого звена в инициации пубертата. Термин «задержка пубертата» подразумевает временную отсроченность наступления половой зрелости, что позволяет многим считать задержку пубертата вариантом нормального развития, реализующегося в более позднем возрасте.

Однако достаточно часто задержке пубертата сопутствуют различные патологические состояния: нарушение питания, хронические заболевания, негативные социальные факторы и др. Поэтому задержку пубертата целесообразно рассматривать как патологический процесс, в основе которого лежат определенные патогенетические нарушения.

2.1.1. Конституциональная задержка роста и пубертата

Конституциональная задержка роста и пубертата (КЗРП) является наиболее частым вариантом задержки пубертата у подростков. Чаще всего КЗРП носит наследственный характер, однако встречаются и спорадические формы заболевания.

Основным симптомом задержки пубертата у мальчиков является допубертатный объем яичек (3-4мл) и у девочек – отсутствие развития молочных желез. Кроме того, у подростков отсутствуют вторичные половые признаки: у мальчиков – мутация голоса, развитие оволосения на лице, мышечная гипотрофия плечевого пояса, активность потовых и сальных желез; у девочек-перераспределение жира по феминному типу.

Вторичное оволосение: лобковое и аксиллярное у детей с задержанным пубертатом также часто отсутствует, т.к. пубертатная активация андрогенов надпочечников также задержана. Наиболее патогномичным симптомом функциональной задержки пубертата является задержка роста. Пропорции тела у детей с КЗРП, как правило, не нарушены. Однако в ряде случаев при длительной задержке полового развития могут формироваться евнухоидные пропорции тела. Важным симптомом, сопровождающим КЗРП, является снижение костной плотности.

Базальные концентрации гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ) и половых гормонов низкие и не превышают допубертатных значений. Однако проведение функциональных тестов позволяет

определить наличие начинающейся активации гипоталамической секреции ЛГ-РГ. Уровень пролактина соответствует нормальным возрастным показателям, однако применение стимуляционных тестов с ТРГ, метоклопромидом и другими вызывает значительное повышение уровня ПРЛ по сравнению с нормальными пубертатными показателями. Уровень ДГЭА-С, отражающий андрогеновую функцию надпочечников, как правило, снижен и соответствует допубертатным значениям.

Целями гормональной терапии КЗРП являются:

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

Основным требованием, предъявляемым к медикаментозной гормональной терапии, является отсутствие ее выраженного влияния на ускорение костного созревания, что может ухудшить ростовой прогноз.

В настоящее время методом выбора гормональной терапии является применение коротких курсов препаратов Т пролонгированного действия: тестостерона энанта в дозе 50-100 мг в/м 1 раз в месяц или полиэстеров тестостерона (сустанон, омнадрен) в/м в дозе 100мг один раз в месяц. Препараты применяют курсом на 3-6 месяцев. Такое лечение можно назначить подростку, чей костный возраст достиг 12 лет.

Для подростков с костным возрастом менее 12 лет желательно ограничиться только препаратами анаболических стероидов, которые стимулируют главным образом рост, не оказывая влияния на стимуляцию гонадотропной продукции. Используют препараты новой генерации, не обладающие андрогенизирующим эффектом: оксандролон (оксандрин) в дозе 0,1 мг/кг веса, но не более 2,5 мг в сутки ежедневно 3-6 месяцев. Через 3 месяца приема препарата необходим контроль костного возраста.

2.2. Гипогонадотропный гипогонадизм

2.2.1. Врожденные формы гипогонадотропного гипогонадизма

- синдром Кальмана

Это наследственное заболевание, характеризующееся гипогонадотропным гипогонадизмом и аносмией. Заболевание имеет 3 варианта наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и X-сцепленный.

Синдром Кальмана встречается преимущественно у мужчин, хотя описаны случаи гипогонадизма и аносмии у женщин.

Помимо описанных симптомов, могут встречаться множество других аномалий: глухота, горизонтальный нистагм, нарушение цветного зрения, незаращение неба и верхней губы, задержка умственного развития.

- синдром Прадера-Вилли

Синдром Прадера-Вилли – характеризуется ожирением, мышечной гипотонией, низким ростом, гипогинетализмом и гипогонадизмом, задержкой умственного развития, сердечно-сосудистыми нарушениями. Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования.

Типичными для синдрома являются маленькие размеры кистей и стоп с укороченными пальцами. Форма лица характеризуется суженным фронтальным диаметром, глаза близко посажены, мимика лица слабо выражена. По мере роста ребенка на первый план выступает булимия, сопровождаемая выраженным ожирением. В подростковом возрасте избыток потребления калорий приводит к развитию алиментарного диабета, значительный избыток веса сопровождается сердечной недостаточностью, которая является причиной ранней смерти пациентов. Клинические симптомы гипогонадизма проявляются к пубертатному периоду. У большинства пациентов гипогонадизм носит гипогонадотропный характер, однако возможно и сочетанное поражение гонадной функции.

2.2.2. Приобретенные формы гипогонадотропного гипогонадизма

Основной причиной гипогонадотропного гипогонадизма являются опухоли гипоталамо-гипофизарной системы. Помимо снижения секреции гонадотропных гормонов, опухоли данной локализации приводят к выпадению и других тропных функций гипофиза, в первую очередь – нарушению секреции гормона роста. Поражение опухолью задних отделов гипофиза приводит к развитию несахарного диабета. В большинстве случаев опухоли гипоталамо-гипофизарной системы сопровождаются зрительными нарушениями: сужением полей зрения, атрофией дисков зрительного нерва. Краниофарингиомы – наиболее часто встречающиеся опухоли, поражающие гипофиз и прилегающие к нему отделы гипоталамуса.

Как правило, клинические симптомы манифестируют после пятилетнего возраста. До пубертатного возраста ведущие симптомы заболевания обусловлены СТГ-дефицитом, приводящим к резкой задержке роста. В пубертатном возрасте ведущим клиническим проявлением является гипогонадотропный гипогонадизм. Отсутствие вторичных половых признаков сопровождается

выраженной предшествующей задержкой роста и костного созревания или резким падением скорости роста. Краниофарингиома обычно достаточно хорошо визуализируется при обычном рентгенографическом исследовании в виде увеличенных размеров турецкого седла и кальцификатов в опухолевой массе.

Значительно реже в детском возрасте встречается пролактинома-пролактинсекретирующая опухоль гипофиза. Гипогонадизм при пролактиномах носит функциональный и обратимый характер. После оперативного удаления опухоли и последующей терапии параллельно у девочек нормализуется менструальная функция, у мальчиков прогрессирует половое развитие.

2.3. Гипергонадотропный гипогонадизм

Первичная гонадная недостаточность сопровождается значительным повышением уровня гонадотропных гормонов вследствие отсутствия негативного подавляющего влияния половых гормонов на гипоталамо-гипофизарную систему (принцип обратной связи). Большинство врожденных форм гипергонадотропного гипогонадизма ассоциировано с хромосомными и генетическими аномалиями и часто сопровождается множеством соматических нарушений, описанных в виде синдромов: синдром Шерешевского-Тернера и синдром Кляйнфельтера. Значительно реже встречаются врожденные формы гипергонадотропного гипогонадизма, ассоциированные с так называемой «чистой» гонадной агенезией. Полное отсутствие гонадной дифференцировки в этих случаях не сопровождается хромосомными аномалиями.

Приобретенные формы гонадной недостаточности могут быть следствием хирургического или инфекционного воздействия и проявляются только клиническими симптомами гипогонадизма. Аутоиммунный характер повреждения функции гонад может сочетаться с другими аутоиммунными нарушениями эндокринного и неэндокринного характера.

2.3.1. Врожденные формы гипергонадотропного гипогонадизма

- синдром Шерешевского-Тернера
- синдром Кляйнфельтера

2.4. Врожденные аномалии гонадной и генитальной дифференцировки

В основе развития клинических форм нарушений гонадной дифференцировки лежат количественные или качественные аномалии половых хромосом, приводящие к нарушению формирования первичной половой закладки в полноценный тестикул или яичник.

В процессе эмбрионального развития тестикулярные клетки обладают высокой активностью, продуцируя тестостерон, вызывающий маскулинизацию наружных гениталий, и антимюллеров фактор, вызывающий регресс мюллеровых протоков – предшественников женских внутренних гениталий. Недостаток секреции тестостерона и антимюллерового фактора приводит к нарушению маскулинизации наружных гениталий (их бисексуальному строению) и сохранению внутренних женских половых органов.

2.4.1. Патология дифференцировки гонад

- чистая агенезия гонад: кариотип XX характеризуется женским строением наружных и внутренних половых органов, гонады представлены в виде соединительно-тканых тяжей. Симптомы дисэмбриогенеза, характерные для синдрома Шерешевского-Тернера отсутствуют. Предполагаемая причина заболевания – мутация аутосомного или X-сцепленного гена, необходимого для нормальной дифференцировки и функционирования яичника. Описаны семейные случаи заболевания. В пубертатный период отсутствует развитие молочных желез, первичная аменорея. Гормональные показатели: высокие уровни ФСГ и ЛГ, низкие уровни эстрадиола. Заболевание часто сочетается с неврологическими нарушениями: глухонемой, церебральной атаксией. В пубертатном периоде проводится терапия эстроген-прогестагеновыми препаратами.

- Чистая агенезия гонад: кариотип XY характеризуется феминным строением наружных и внутренних гениталий, половым инфантилизмом в пубертатном возрасте. Иногда отмечена слабая вирилизация наружных гениталий в виде гипертрофированного клитора. Заболевание часто сочетается с неврологическими и почечными врожденными аномалиями. Высок риск развития гонадобластомы в пубертатном возрасте. Обязательно хирургическое удаление стрекковых гонад, в пубертатный период – терапия женскими половыми гормонами.

- Смешанная дисгенезия яичек характеризуется ассиметричным формированием гонад, при котором имеется с одной стороны стрекковая гонада и с противоположной стороны тестикул. У большинства больных выявляются хромосомные аномалии в виде мозаицизма. Наружные гениталии при рождении бисексуальны: расщеплена мошонка, имеется урогенитальный синус. Кавернозные тела полового члена достаточно хорошо сформированы. Все пациенты имеют женские внутренние гениталии: матку, фаллопиевы трубы. В период пубертата возможно удовлетворительное

формирование вторичных мужских половых признаков вследствие сохраненной андрогеновой функции яичка. Возможна адаптация в мужском поле после соответствующей хирургической коррекции наружных гениталий и обязательном удалении стрековой гонады в связи с опасностью гонадобластога.

- Истинный гермафродитизм одновременное формирование тестикулярной и овариальной ткани у одного субъекта. Гонады – тестикул и яичник- могут быть сформированы изолированно или овариальная и тестикулярная ткань могут находиться в пределах одной гонады. Кариотип при истинном гермафродитизме достаточно вариабелен.

Клинические проявления истинного гермафродитизма обусловлены функциональной активностью овариальной или тестикулярной ткани. При рождении наружные гениталии имеют бисексуальное строение, часто имеется паховая грыжа, содержащая одну из гонад. Строение внутренних гениталий также вариабельно и отражает эндокринную функцию гонад во внутриутробный период. Матка и маточные трубы формируются на стороне локализации яичника. В пубертатном возрасте чаще преобладает овариальная активность, сопровождающаяся повышенной секрецией эстрогенов. У подростка, воспитывающегося как мальчик, увеличиваются молочные железы, появляются выделения из половых путей. Значительно реже встречаются случаи с преобладанием тестикулярной активности. При этом в пубертате отмечаются явления андрогенизации.

Диагноз истинного гермафродитизма окончательно подтверждается после гистологического исследования гонад при проведении диагностической лапаротомии. Обнаруженные ovotestis подлежат обязательному удалению в связи с высоким риском малигнизации. У большинства детей с истинным гермафродитизмом предпочтительнее выбор женской половой принадлежности, так как тестикулярная ткань, как правило, неполноценна, дисгенетична и также подлежит удалению. Обнаружение ткани яичника является неоспоримым доводом в пользу выбора женского пола, так как овариальная ткань обладает хорошей функциональной активностью и обеспечивает в пубертатном возрасте самостоятельное половое созревание.

- ХХ-мужчины больные не имеют бисексуального строения наружных гениталий. Половой член и мошонка сформированы по мужскому типу, однако может встречаться гипоспадия и микропенис. Внутренние гениталии также соответствуют мужскому полу, яички не опущены и гипоплазированы. В пубертатном

возрасте определяется недостаток тестостерона, показатели ЛГ и ФСГ повышены. Взрослые ХХ-мужчины бесплодны.

2.4.2. Патология генитальной дифференцировки. Ложный мужской гермафродитизм

Аномалии формирования наружных гениталий у пациентов с хромосомным набором 46XY, имеющих правильно дифференцированные тестикулы и отсутствие внутренних женских половых органов, носят название ложного мужского гермафродитизма (ЛМГ). Причины, вызывающие ЛМГ, можно разделить на две основные группы. Первая группа обусловлена врожденными ферментативными дефектами биосинтеза тестостерона или дефектом рецепторного связывания ЛГ в клетках Лейдига. Вторая группа заболеваний, приводящих к ЛМГ, связана с нарушением клеточного действия андрогенов.

- дефект рецептора ЛГ у мальчиков приводит к резкой гипоплазии или аплазии клеток Лейдига в тестикулах. Клинические проявления дефекта рецептора ЛГ чрезвычайно варьируют: от выраженных проявлений гермафродитизма с фемининным строением наружных гениталий до симптомов первичной гонадной недостаточности и микропениса у мальчиков с нормальным формированием гениталий, соответствующих мужскому фенотипу. При гистологическом исследовании тестикул выявляется полное отсутствие или резкая гипоплазия клеток Лейдига. Клетки Сертоли и сперматогонии сохранены.

У девочек дефект рецептора к ЛГ в клинической практике известен как синдром резистентных яичников. Формирование внутренних и наружных гениталий полностью соответствует фемининному типу. Пубертат начинается в нормальные сроки и с нормальной последовательностью появления вторичных половых признаков. Менструации приходят поздно и не имеют регулярного характера. Основным симптомом резистентных яичников является отсутствие овуляции и бесплодие. Секреция эстрогенов и андрогенов на нижней границе нормы. При ультразвуковом обследовании выявляются увеличенные или нормальные размеры яичников с явлениями поликистоза.

- врожденные дефекты биосинтеза тестостерона Липоидная гиперплазия надпочечников – наиболее тяжелая форма врожденных нарушений стероидогенеза, характеризующаяся поражением биосинтеза всех классов стероидов как в надпочечниках, так и в гонадах, что приводит к выраженной минерало- и глюкокортикоидной недостаточности у детей обоего пола с первых недель или месяцев жизни. Отсутствие секреции андрогенов в

период внутриутробного развития у мальчиков приводит к недостаточной андрогенизации наружных гениталий. Блокада синтеза стероидных гормонов осуществляется на самом раннем этапе стероидогенеза. Холестерин, поступая в надпочечники, не имеет возможности превращаться в первый стероидный гормон – прегненолон. В результате все клетки корковой зоны заполнены холестерином и его эстерами – формируется липоидная гиперплазия надпочечников.

- дефект 5- α -редуктазы Фермент 5 α -редуктаза катализирует превращение тестостерона и других стероидов. Клинический интерес представляет роль энзима, превращающего тестостерон в дигидротестостерон (ДГТ) – более активный метаболит, играющий основную роль в процессах дифференцировки наружных гениталий у мальчиков. При рождении мальчика его наружные гениталии близки к женскому фенотипу, внутренние половые органы имеют мужское строение: развиты тестикулы, семявыносящие протоки, семенные пузырьки и придаток семенника. Урогенитальный синус содержит короткий, слепо заканчивающийся вагинальный отросток. Большинство детей при рождении регистрируются как девочки. В пубертатном возрасте увеличивается концентрация тестостерона, обеспечивающая выраженную маскулинизацию наружных гениталий и развитие маскулинных вторичных половых признаков, тестикулы опускаются в мошонку. Многие пациенты меняют свой пол на мужской и адаптируются в нем без дополнительной гормональной терапии. Гормональной характеристикой заболевания является резкое снижение уровня ДГТ при нормальном уровне тестостерона на фоне стимуляции ХГЧ.

- Синдром нечувствительности к андрогенам (синдром тестикулярной феминизации) Это самая частая причина развития ложного мужского гермафродитизма. Заболевание имеет X-сцепленный характер наследования. Существуют два основных клинических варианта синдрома: полная форма (синдром Морриса), при которой наружные гениталии имеют нормальное женское строение, и неполная, при которой наружные гениталии имеют различную степень маскулинизации.

При полной форме выбор женского пола не вызывает сомнения. В пубертатном периоде формируется нормальный женский фенотип, хорошо сформированы молочные железы, однако половое оволосение отсутствует. В пубертате пациентки обследуются по поводу первичной аменореи, при этом обнаруживается аплазия матки и слепой вагинальный отросток. Все пациенты с полной формой имеют более высокий рост и больший размер конечностей, чем нормальные женщины. При гормональном обследовании

определяются высокие цифры тестостерона, превышающие верхний предел здоровых мужчин. При гистологическом исследовании гонад выявляется гиперплазия клеток Лейдига и Сертоли, сперматогенез отсутствует.

Неполные формы чрезвычайно гетерогенны. Во всех случаях предпочтителен выбор женского пола с последующей пластикой наружных гениталий и вагины, удалением гонад и заместительной терапией женскими половыми гормонами с пубертатного возраста.

Заместительная гормональная терапия при гипогонадизме у мальчиков

Для стимуляции развития вторичных половых признаков у подростков как с гипер- так и с гипогонадотропным гипогонадизмом, используются преимущественно пролонгированные препараты эстеров тестостерона: сустанон, омнадрен. Лечение следует начинать при достижении костного возраста 13-13,5 года. Препараты вводятся в/м с интервалом 3-4 недели. Доза препарата составляет 50мг в первый, 100мг во второй, 200мг в третий год лечения и далее постоянная заместительная терапия. Можно использовать андриол (тестостерона андекаонат) в сутки необходимо 80-120мг, распределение дозы на 2 приема. У взрослых пациентов для стимуляции сперматогенеза дополнительно назначают препараты, обладающие сочетанной ЛГ и ФСГ-активностью (хумегон, меногон, пергонал).

Заместительная гормональная терапия при гипогонадизме у девочек
Инициация пубертата у девочек как с гипер-, так и с гипогонадотропным гипогонадизмом проводится препаратами эстрогенов. Лечение начинают в 13-14 лет, при достижении пубертатного костного возраста (11-11,5 года). Назначают микрофоллин в дозе не более 0,1 мкг/кг веса в сутки в течение первых 6 месяцев лечения, затем доза может быть увеличена до 0,2-0,3 мкг/кг веса в сутки. Указанной дозы вполне достаточно для развития молочных желез и индукции менархе. Через год монотерапии эстрогенами переходят к циклической заместительной терапии эстроген-прогестагеновыми препаратами: дивина, цикло-прогенова, трисеквенс.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица пересчета календарных дат в десятичную

	Янв	Фев	Мар	Апр	Май	Ию н	Июл	Авг	Сен	Окт	Нояб	Дек
1		085	162	247	329	414	496	580	666	748	833	915
2	003	088	164	249	331	416	498	583	668	751	836	918
3	005	090	167	252	334	419	501	586	671	753	838	921
4	008	093	170	255	337	422	504	589	674	756	841	923
5	011	096	172	257	339	424	507	591	676	758	843	926
6	014	099	175	260	342	427	509	594	679	761	846	928
7	016	101	178	263	345	430	512	597	682	764	849	931
8	019	104	181	266	348	433	515	600	684	767	851	934
9	022	107	183	268	350	435	517	602	687	769	854	936
10	025	110	186	271	353	438	520	605	690	772	857	939
11	027	112	189	274	356	441	523	608	693	775	860	942
12	030	115	192	277	359	444	526	611	695	778	862	945
13	033	118	194	279	361	446	528	613	698	780	865	947
14	036	120	197	282	364	449	531	616	701	783	868	950
15	038	123	200	285	367	452	534	619	704	786	871	953
16	041	126	203	287	370	454	537	621	706	789	873	956
17	044	129	205	290	372	457	539	624	709	791	876	958
18	047	131	208	293	375	460	542	627	712	794	879	961
19	049	134	211	296	378	463	545	630 [^]	715	797	882	964
20	052	137	214	298:-	381	465	548	632	717	799	884	966
21	055	140	216	301	383	468	550	635	720	802	887	969
22	057	142	219	304	386	471	553	638	723	805	890	972
23	060	145	222	307	389	474	556	641	726	808	893	975
24	063	148	225	309	392	476	559	643	728	810	896	977
25	066	151	227	312	394	479	561	646	731	813	899	980
26	068-	153	230	315	397	482	564	649	734	816	901	983
27	071 •	156	233	318	400	485	567	652	736	819	904	986
28	074	159	235	320	402	487	569	654	739	821	907	988
29	077		238	323	405	490	572	657	742	824	910	991
30	079		241	326	408	493	575	660	745	827	912	994
31	082		244		411		578	663		830		997
	Янв	Фев	Мар	Апр	Май	Ию н	Июл	Авг	Сен	Окт	Ноя	Дек

Расчет площади поверхности тела в зависимости от массы тела (Behrman R.E., 1991)

Масса тела (кг)

Формула расчета площади
Поверхности тела (м²)

1-5 (0,05 х кг) + 0,05

6-10 (0,04 х кг) + 0.10

11-20 (0.03 х кг) + 0,20

21-70 (0,02 х кг) + 0,40

Расчет площади поверхности тела по формуле Костефф:

$$\text{Поверхность тела (м}^2\text{)} = 4\text{м} + 7/\text{м} + 90$$

где м – масса тела в кг

Расчет площади поверхности тела по формуле Дюбо:

$$\text{Поверхность тела (м}^2\text{)} = 167,2 \times \sqrt{P \times H}$$

где P – масса тела в кг, H – рост стоя в см.

КОНЦЕНТРАЦИИ СОМАТОТРОПИНА И СОМАТОМЕДИНОВ В КРОВИ

Возраст	Пуповинная кровь	0-2 года	2-4 года	4-6 лет	6-10 лет	Взрослые
СТГ	Для всех возрастов 0-10 нг/мл (0-454,5 пмоль/л)					
СМ-С (ЕД/мл)	0,55	0,4-0,5	0,5-0,7	0,7-0,9	0,9-1,1	0,4-2,0

Возрастные нормативы роста, SD роста, скорости роста и SD скорости роста для мальчиков

Хронологический возраст	Средний рост (см)	SD роста	Скорость роста (см/год)	SD скорости роста
0,1	54,79	2,02		
0,2	58,72	2,11		
0,2	62,20	2,20		
0,4	65,20	2,27		
0,5	68,20	2,34		
0,6	70,00	2,41	18	2,43
0,7	71,80	2,48	16,88	2,33
0,8	73,42	2,55	15,48	2,31.
0,9	74,86	2,62	14,24	2,26
1,0	76,30	2,69	13,36	2,24
1,1	77,54	2,75	12,3	2,2
1,2	78,78	2,82	11,92	2,12
1,3	79,94	2,88	11,44	2,01
1,4	81,02	2,95	10,96	1,92
1,5	82,10	3,01	10,48	1,87
1,6	83,10	3,06	9,9	1,81
1,7	84,10	3,12	9,68	1,77
1,8	84,86	3,18	9,4	1,72
1,9	85,38	3,24	9,15	1,68
2,0	85,90	3,30	9	1,64
2,1	86,76	3,35	8,84	1,59
2,2	87,62	3,41	8,68	1,55
2,3	88,48	3,46	8,54	1,52
2,4	89,34	3,52	8,42	1,49
2,5	90,20	3,57	8,31	1,46
2,6	91,00	3,62	8,19	1,43
2,7	91,80	3,67	8,08	1,4
2,8	92,60	3,73	7,98	1,38
2,9	93,40	3,78	7,9	1,36
3,0	94,20	3,83	7,81	1,34
3,1	94,96	3,88	7,73	1,31
3,2	95,72	3,93	7,64	1,29
3,3	96,48	3,97	7,56	1,27
3,4	97,24	4,02	7,47	1,25
3,5	98,00	4,07	7,38	1,24
3,6	98,72	4,11	7,29	1,22
3,7	99,44	4,16	7,2	1,2
3,8	100,16	4,20	7,13	1,18
3,9	100,88	4,25	7,06	1,17
4,0	101,60	4,30	7	1,16
4,1	102,28	4,34	6,94	1,14
4,2	102,96	4,39	6,87	1,13
4,3	103,64	4,43	6,82	1,11
4,4	104,32	4,48	6,77	1,1
4,5	105,00	4,52	6,72	1,09
4,6	105,66	4,56	6,67	1,08
4,7	106,32	4,60	6,62	1,07
4,8	106,98	4,65	6,58	1,06
4,9	107,64	4,70	6,53	1,05
5,0	108,03	4,74	6,48	1,04
5,1	108,94	4,78	6,43	1,03
5,2	109,58	4,82	6,38	1,02
5,3	110,22	4,86	6,34	1,01
5,4	110,86	4,90	6,31	1,0
5,5	111,5	4,94	6,27	0,99
5,6	112,12	4,98	6,23	0,98
5,7	112,74	5,02	6,2	0,97
5,8	113,36	5,06	6,16	0,96
5,9	113,98	5,10	6,13	0,95
6,0	114,6	5,14	6,09	0,94
6,1	115,2	5,17	6,05	0,93
6,2	115,8	5,21	6,02	0,92
6,3	116,4	5,24	5,98	0,91
6,4	117,00	5,28	5,95	0,90
6,5	117,60	5,31	5,92	0,89
6,6	118,18	5,34	5,89	0,88

6.7	118,78	5,37	5,86	0,89
6.8	119,34	5,4	5,83	0,89
6,9	119,92	5,43	5,81	0,88
7,0	120,5	5,46	5,79	0,87
7,1	121,08	5,49	5,77	0,86
7,2	121,66	5,52	5,75	0,85
7,3	122,24	5,54	5,73	0,85
7,4	122,82	5,57	5,7	0,84
7,5	123,4	5,6	5,67	0,84
7,6	123,56	5,63	5,64	0,83
7,7	124,92	5,65	5,61	0,82
7,8	125,08	5,68	5,59	0,82
7,9	125,54	5,7	5,57	0,81
8,0	126,20	5,73	5,55	0,81
8,1	126,34	5,75	5,53	0,8
8,2	127,28	5,78	5,51	0,79
8,3	127,82	5,80	5,49	0,79
8,4	128,36	5,82	5,47	0,78
8,5	128,90	5,85	5,45	0,78
8,6	129,44	5,88	5,43	0,77
8,7	129,98	5,9	5,41	0,76
8,8	130,52	5,93	5,39	0,76
8,9	130,06	5,95	5,37	0,75
9,0	131,60	5,98	5,35	0,75
9,1	132,14	6,0	5,33	0,75
9,2	132,68	6,02	5,31	0,74
9,3	133,22	6,05	5,29	0,74
9,4	133,76	6,08	5,27	0,73
9,5	134,30	6,10	5,25	0,73
9,6	134,80	6,13	5,23	0,72
9,7	135,30	6,16	5,21	0,713
9,8	135,80	6,18	5,19	0,71
9,9	136,30	6,21	5,18	0,7
10,0	136,80	6,24	5,16	0,7
10,1	137,30	6,28	5,14	0,7
10,2	137,80	6,32	5,13	0,69
10,3	138,30	6,36	5,11	0,69
10,4	138,80	6,40	5,1	0,69
10,5	139,30	6,44	5,08	0,69
10,6	139,82	6,48	5,06	0,68
10,7	140,34	6,53	5,05	0,68
10,8	140,86	6,58	5,03	0,68
10,9	141,38	6,62	5,02	0,68
11,0	141,90	6,67	5,01	0,69
11,1	142,46	6,73	5	0,69
11,2	143,02	6,78	4,99	0,69
11,3	143,58	6,84	4,98	0,7
11,4	144,14	6,84	4,97	0,71
11,5	144,70	6,95	4,96	0,72
11,6	145,22	7,01	4,95	0,73
11,7	145,74	7,07	4,94	0,74
11,8	146,26	7,12	4,95	0,75
11,9	146,78	7,18	4,96	0,77
12,0	147,30	7,24	7,98	0,79
12,1	147,90	7,29	5	0,8
12,2	148,50	7,34	5,01	0,82
12,3	149,10	7,38	5,08	0,84
12,4	149,70	7,43	5,21	0,87
12,5	150,30	7,48	5,34	0,9
12,6	150,92	7,55	5,46	0,92
12,7	151,54	7,62	5,59	0,95
12,8	152,16	7,68	5,84	0,97

12,9	152,78	7,75	6,22	1
13,0	153,40	7,82	6,6	1,03
13,1	154,08	7,88	6,97	1,06
13,2	154,76	7,94	7,36	1,09
13,3	155,44	7,99	7,69	1,12
13,4	156,12	8,05	8,18	1,13
13,5	156,80	8,11	8,67	1,15
13,6	157,58	8,15	8,94	1,17
13,7	158,36	8,19	9,21	1,18
13,8	159,14	8,23	9,37	1,19
13,9	159,92	8,27	9,42	1,2
14,0	160,70	8,31	9,46	1,2
14,1	161,36	8,31	9,36	1,2
14,2	162,02	8,31	9,27	1,19
14,3	162,68	8,30	9,02	1,19
14,4	163,34	8,30	8,61	1,18
14,5	164,0	8,30	8,2	1,18
14,6	164,60	8,24	7,73	1,17
14,7	165,32	8,18	7,26	1,16
14,8	165,98	8,12	6,8	1,15
14,9	166,64	8,06	6,33	1,14
15,0	167,30	8,0	5,87	1,13
15,1	167,86	7,91	5,4	1,11
15,2	168,42	7,82	4,93	1,1
15,3	168,98	7,73	4,55	1,08
15,4	169,54	7,64	4,25	1,06
15,5	170,10	7,55	4,95	1,04
15,6	170,52	7,46	3,65	1,02
15,7	170,94	7,36	3,35	1
15,8	171,36	7,27	3,09	0,98
15,9	171,78	7,17	2,86	0,95
16,0	172,20	7,08	2,64	0,92
16,1	172,46	7,02	2,42	0,89
16,2	172,72	6,46	2,19	0,86
16,3	172,98	6,89	1,99	0,82
16,4	173,24	6,83	1,82	0,77
16,5	173,50	6,77	1,65	0,73
16,6	173,66	6,75	1,48	0,69
16,7	173,82	6,73	1,31	0,64
16,8	173,98	6,71	1,31	0,64
16,9	174,14	6,69	1,31	0,64
17,0	174,30	6,67	1,31	0,64
17,1	174,34	6,67	1,31	0,64
17,2	174,38	6,67	1,31	0,64
17,3	174,42	6,66	1,31	0,64
17,4	174,46	6,66	1,31	0,64
17,5	174,50	6,66	1,31	0,64
17,6	174,54	6,66	1,31	0,64
17,7	174,58	6,66	1,31	0,64
17,8	174,62	6,65	1,31	0,64
17,9	174,66	6,65	1,31	0,64
18,0	174,70	6,65	0	0

Возрастные нормативы роста, SD роста, скорости роста и SD скорости роста для девочек

Хронологический возраст	Средний рост (см)	SD роста	Скорость роста (см/год)	SD скорости роста
0,1	53,71	2,02		
0,2	57,23	2,11		
0,3	60,30	2,20		
0,4	62,90	2,27		
0,5	65,50	2,34		
0,6	67,08	2,41	19	2,43
0,7	68,96	2,48	18,01	2,38
0,8	71,00	2,55	16,77	2,31
0,9	72,60	2,62	15,81	2,35
1,0	74,20	2,69	14,65	2,23
1,1	75,56	2,75	13,5	2,2
1,2	76,92	2,82	12,96	2,12
1,3	78,18	2,88	12,28	2,01
1,4	79,34	2,95	11,66	1,92
1,5	80,50	3,01	11,18	1,87
1,6	81,58	3,07	10,6	1,81
1,7	82,66	3,12	10,28	1,77
1,8	83,48	3,18	9,88	1,72
1,9	84,04	3,24	9,53	1,68
2,0	84,60	3,30	9,29	1,64
2,1	85,46	3,35	9,05	1,59
2,2	86,32	3,40	8,82	1,55
2,3	87,18	3,46	8,64	1,52
2,4	88,04	3,50	8,53	1,49
2,5	88,90	3,57	8,41	1,46
2,6	89,72	3,62	8,29	1,43
2,7	90,54	3,67	8,18	1,4
2,8	91,36	3,72	8,08	1,38
2,9	92,18	3,77	7,99	1,36
3,0	93,00	3,83	7,9	1,34
3,1	93,76	3,87	7,81	1,31
3,2	94,52	3,92	7,72	1,29
3,3	95,28	3,97	7,63	1,27
3,4	96,04	4,02	7,54	1,25
3,5	96,80	4,07	7,45	1,24
3,6	97,52	4,11	7,36	1,22
3,7	98,24	4,16	7,27	1,2
3,8	98,36	4,20	7,18	1,18
3,9	99,68	4,25	7,11	1,17
4,0	100,40	4,30	7,03	1,16
4,1	101,08	4,34	6,95	1,14
4,2	101,76	4,39	6,88	1,13
4,3	102,44	4,43	6,82	1,11
4,4	103,12	4,48	6,77	1,1
4,5	103,80	4,52	6,72	1,09
4,6	104,48	4,56	6,67	1,08

Хронологический возраст	Средний рост (см)	SD роста	Скорость роста (см/год)	SD скорости роста
4,7	105,16	4,61	6,62	1,07
4,8	105,84	4,65	6,58	1,06
4,9	106,52	4,70	6,53	1,05
5,0	107,20	4,74	6,48	1,04
5,1	107,82	4,78	6,43	1,03
5,2	108,44	4,82	6,38	1,02
5,3	109,06	4,86	6,34	1,1
5,4	109,68	4,90	6,31	1
5,5	110,30	4,94	6,27	0,99
5,6	110,92	4,98	6,23	0,98
5,7	111,54	5,02	6,2	0,97
5,8	112,16	5,06	6,16	0,96
5,9	112,78	5,10	6,13	0,95
6,0	113,40	5,14	6,09	0,95
6,1	114,00	5,17	6,05	0,94
6,2	114,60	5,21	6,02	0,94
6,3	115,20	5,24	5,98	0,93
6,4	115,80	5,28	5,95	0,92
6,5	116,40	5,31	5,92	0,91
6,6	116,58	5,34	5,89	0,9
6,7	117,56	5,37	5,86	0,89
6,8	118,14	5,40	5,83	0,89
6,9	118,72	5,43	5,81	0,88
7,0	119,30	5,46	5,79	0,87
7,1	119,88	5,49	5,77	0,86
7,2	120,46	5,52	5,75	0,85
7,3	121,04	5,54	5,73	0,85
7,4	121,62	5,57	5,7	0,84
7,5	122,20	5,60	5,67	0,84
7,6	122,76	5,63	5,64	0,83
7,7	123,32	5,66	5,61	0,82
7,8	123,88	5,69	5,59	0,82
7,9	124,44	5,72	5,57	0,81
8,0	125,00	5,75	5,55	0,81
8,1	125,56	5,77	5,53	0,8
8,2	126,12	5,79	5,51	0,79
8,3	126,68	5,82	5,49	0,79
8,4	127,24	5,84	5,47	0,79
8,5	127,80	5,87	5,45	0,79
8,6	128,36	5,89	5,43	0,78
8,7	128,92	5,92	5,41	0,78
8,8	129,48	5,94	5,49	0,78
8,9	130,04	5,97	5,48	0,78
9,0	130,60	6,00	5,48	0,78
9,1	131,18	6,02	5,47	0,78
9,2	131,76	6,05	5,46	0,78
9,3	132,34	6,08	5,46	0,78
9,4	132,92	6,11	5,45	0,79
9,5	133,50	6,14	5,45	0,79

Хронологический возраст	Средний рост (см)	SD роста	Скорость роста (см/год)	SD скорости роста
9,6	134,08	6,17	5,45	0,79
9,7	134,66	3,20	5,44	0,8
9,8	135,24	6,24	5,45	0,81
9,9	135,82	6,27	5,46	0,82
10,0	136,40	6,31	5,47	0,84
10,1	137,02	6,36	5,48	0,85
10,2	137,64	6,41	5,49	0,86
10,3	138,26	6,46	5,53	0,88
10,4	138,88	6,51	5,58	0,9
10,5	139,50	6,56	5,64	0,92
10,6	140,14	6,61	5,75	0,94
10,7	140,78	6,72	5,86	0,96
10,8	141,42	6,80	6,04	0,98
10,9	142,06	6,88	6,27	0,99
11,0	142,70	6,97	6,5	1,01
11,1	143,38	7,07	6,78	1,03
11,2	144,06	7,17	7,07	1,04
11,3	144,74	7,27	7,35	1,06
11,4	145,48	7,37	7,62	1,07
11,5	146,10	7,47	7,9	1,08
11,6	146,74	7,49	8,05	1,09
11,7	147,38	7,52	8,2	1,1
11,8	148,02	7,55	8,29	1,1
11,9	148,66	7,58	8,32	1,1
12,0	149,30	7,61	8,33	1,1
12,1	149,94	7,53	8,27	1,1
12,2	150,58	7,45	8,2	1,1
12,3	151,22	7,37	8,05	1,1
12,4	151,85	7,29	7,8	1,09
12,5	152,50	7,21	7,56	1,09
12,6	153,10	7,14	7,16	1,08
12,7	153,70	7,08	6,77	1,07
12,8	154,30	7,02	6,36	1,07
12,9	154,90	6,96	5,93	1,06
13,0	155,50	6,90	5,5	1,05
13,1	155,98	6,84	5,09	1,03
13,2	156,46	6,78	4,68	1,02
13,3	156,94	6,72	4,32	1
13,4	157,42	6,66	3,99	0,98
13,5	157,90	6,61	3,67	0,96
13,6	158,24	6,56	3,35	0,94
13,7	158,58	6,51	3,02	0,92
13,8	158,92	6,47	2,76	0,9
13,9	159,26	6,42	2,56	0,87
14,0	159,60	6,38	2,36	0,84
14,1	159,90	6,34	2,16	0,81
14,2	160,20	6,30	1,96	0,78
14,3	160,50	6,27	1,78	0,75
14,4	160,80	6,23	1,63	0,71
14,5	161,10	6,20	1,47	0,69
14,6	161,22	6,17	1,31	0,63
14,7	161,34	6,15	1,16	0,59
14,8	161,46	6,13	1,16	0,59
14,9	161,58	6,11	1,16	0,59
15,0	162,00	6,10	1,16	0,59
15,1	161,76	6,08	1,16	0,59
15,2	161,82	6,07	1,16	0,59
15,3	161,88	6,06	1,16	0,59
15,4	161,94	6,05	1,16	0,59
15,5	162,00	6,04	1,16	0,59
15,6	162,04	6,03	1,16	0,59
15,7	162,08	6,02	1,16	0,59
15,8	162,12	6,02	1,16	0,59
15,9	162,16	6,01	1,16	0,59
16,0	162,20	6,00	1,16	0,59

ВРЕМЯ ПОЯВЛЕНИЯ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ
ЦЕНТРОВ ОССИФИКАЦИИ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА
(BEHRMAN R.E.,1991)

Кости и центры окостенения	Возраст мальчиков	Возраст девочек
Головка плечевой кости	3 нед	3 нед
Кости пястья: Головчатая кость Крючковидная кость Os triquetrum Os lunatum Os trapezium Os trapezoidum Os scaphoideum Os pisiform	2 мес 3 мес 2 года 6 мес 3 года 6 мес 5 года 6 мес 5 года 9 мес 5 года 6 мес 11 лет	2 мес 3 мес 1 год 9 мес 2 года 10 мес 3 года 6 мес 3 года 7 мес 4 года 3 мес 10 лет 6 мес
Кости запястья Эпифиз I Эпифиз II Эпифиз III Эпифиз V Эпифиз 1	1 год 6 мес 1 год 8 мес 1 год 11 мес 2 года 2 мес 2 года 6 мес	1 год 1 год 1 мес 1 год 3 мес 1 год 4 мес 1 год 6 мес
Фаланги пальцев (эпифизы): Проксимальная фаланга II пальца Проксимальная фаланга III пальца Проксимальная фаланга V пальца Дистальная фаланга I пальца Проксимальная фаланга V пальца Средняя фаланга II пальца Средняя фаланга V пальца Средняя фаланга III пальца Дистальная фаланга II пальца Дистальная фаланга V пальца Проксимальная фаланга I пальца Дистальная фаланга V пальца Дистальная фаланга III пальца Средняя фаланга V пальца Сесамовидная кость	1 год 4 мес 1 год 4 мес 1 год 5 мес 1 год 7 мес 1 год 9 мес 2 года 2 года 2 года 2 мес 2 года 4 мес 2 года 4 мес 2 года 8 мес 3 года 1 мес 3 года 1 мес 3 года 3 мес 12 лет 6 мес	10 мес 11 мес 1 год 1 год 1 год 2 мес 1 год 3 мес 1 год 3 мес 1 год 4 мес 1 год 6 мес 1 год 6 мес 1 год 8 мес 1 год 11 мес 1 год 11 мес 1 год 10 мес 10 лет 1 мес
Область бедра и коленного сустава: Дистальный эпифиз бедра Проксимальный эпифиз малоберцовой кости	Выявляется при рождении	Выявляется при рождении

Головка бедра	4 мес	
Коленная чашечка	3 года 10 мес	4 мес 2 года

*Стандартное отклонение (СО) при определении "костного возраста": для детей 1 года – 2 мес; 2 лет – 4 мес; 3 лет – 6 мес; 7 лет – 7 мес; старше 7 лет – 12-15 мес.

УРОВЕНЬ ГОРМОНОВ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЖИЗНИ

17а-гидроксипрогестерон (17-ОП)

Обследуемые возрастные группы	Девочки (пределы колебаний, нмоль/л)	Мальчики (пределы колебаний, нмоль/л)
0-1 месяц	1,2-6,5	1,2-6,5
1 месяц - 10 лет	0,09-2,7	0,09-2,7
Стадия пубертата 2	0,3-2,9	0,2-3,5
Стадия пубертата 3	0,3-3,3	0,3-4,1
Стадия пубертата 4	0,5-6,9	0,8-5,4
Взрослые	0,6-8,0	0,8-6,0

Коэффициент пересчета в метрическую систему - 0,33 (нмоль/л x 0,33 = нг/мл)

Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С)

Обследуемые возрастные группы	Девочки (пределы колебаний, нмоль/л)	Мальчики (пределы колебаний, нмоль/л)
0-12 месяцев	2376-5600	2776-8900
1 -6 лет	125-970	125-970
6-10 лет	425-1070	325-1200
Стадия пубертата 2	850-3225	1050-2775
Стадия пубертата 3	850-5650	1200-5000
Стадия пубертата 4	1450-6500	2500-9600
Взрослые	1450-6500	2500-9600

Коэффициент пересчета в метрическую систему 0,368 (нмоль/л x 0,368 = нг/мл)

Эстрадиол (Э2)

Обследуемые возрастные группы	Девочки (пределы колебаний, пмоль/л)	Мальчики (пределы колебаний, пмоль/л)
0-12 месяцев	50-70	<55
1-8 лет	<55	<55
Стадия пубертата 2	35-90	20-60
Стадия пубертата 3	50-220	20-90
Стадия пубертата 4	80-330	35-130
Взрослые	110-500	<130

Коэффициент пересчета в метрическую систему - 0,272 (пмоль/л x 0,272 = пг/мл)

Лютеинизирующий гормон (ЛГ)

Обследуемые возрастные группы	Девочки (пределы колебаний, Ед/л)	Мальчики (пределы колебаний, Ед/л)
0-6 месяцев	0,5-4,0	1,0-8,0
6-12 месяцев	0,2-0,6	0,3-1,0
1-8 лет	0,3-1,0	0,3-1,0
Стадия пубертата 2	1,5-4,1	1,5-4,7
Стадия пубертата 3	2,0-6,3	1,8-6,1
Стадия пубертата 4	3,2-9,8	2,0-7,0
Взрослые	3,2-12,0	2,5-10,0

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)

Обследуемые возрастные группы	Девочки (пределы колебаний, Ед/л)	Мальчики (пределы колебаний, Ед/л)
0-12 месяцев	1,5-14,0	0,2-4,1
1-8 лет	1,0-4,2	0,2-3,0
Стадия пубертата 2	1,0-10,8	1,8-3,2
Стадия пубертата 3	1,5-12,8	1,2-5,8
Стадия пубертата 4	1,5-11,7	2,0-9,2
Взрослые	1,5-12,8	2,0-9,2

Тестостерон (Т)

Обследуемые возрастные группы	Девочки (пределы колебаний, нмоль/л)	Мальчики (пределы колебаний, нмоль/л)
0-6 месяцев	0,1-0,3	2,0-13,8
6-12 месяцев	0,1-0,3	0,1-0,3
1-10 лет	0,1-0,35	
Стадия пубертата 2	20,2-0,	90,6-5,2
Стадия пубертата 3	30,5-1,2	3,5-11,0
Стадия пубертата 4	40,4-1,3	6,8-21,4
Взрослые	0,4-1,9	12,1-30,0

Коэффициент пересчета в метрическую систему - 0,288 (нмоль/л x 0,288 = нг/мл).

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У МАЛЬЧИКОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Заболевания	Базальный уровень гормонов в крови			Тест с ХГ		Тест с ГТ-РГ
	ЛГ	ФСГ	Т	однократный	трехкратный	
Задержка полового развития Конституционально-соматогенная	Н, ↑	Н, ↓	↓	+	+	Как у допубертатных мальчиков Как у допубертатных мальчиков « «
Ложная адипозогенитальная дистрофия	↓	↓	↓	+	+	
Синдром неправильного пубертата	Н, ↑	↓	↓	+	+	
Микропенис	Н	Н	Н, ↑	+	+	
Гипогонадизм: Анорхизм, первичная гипоплазия яичек	↑↑	↑↑	↓↓	Отр.	Отр.	Повышенный и более длительный Ответ отсутствует у большинства при поражении гипофиза, нормальный или снижен при поражении гипоталамуса
Идиопатический гипогонадотропный дефицитом :						
ЛГ и ФСГ	↓↓	↓↓	↓↓	Отр.	+	
Только ЛГ	↓↓	Н	↓↓	Отр.	+	
Только ФСГ	Н	↓↓	↓↓	Отр.	±	
Адипозогенитальная дистрофия	↓	↓	↓	Отр.+	+	
Нормогонадотропный	Н	Н	↓	Отр	±	

Крипторхизм: Нормогонадотропный	Н	Н	↓,Н	+	+	-
Гипогонадотропный	↓	↓	↓	+	+	-
Гипергонадотропный	↑	↑	↓	Отр.	Чаще отр.	-
Преждевременное половое развитие: Истинное	↑	↑,Н	↑	+	+	?
ложное	↓	↓,Н	↑	+	+	?

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ДЕВОЧЕК С НАРУШЕНИЕМ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Заболевание	ЛГ	ФСГ	E2	T	ДЭА-С	Тест с ХГ	Другие пробы
Преждевременное половое развитие: Истинное изосексуальное	↑	↑	↑	Н	Н	+	
Ложное изосексуальное	↓	↓	↑	Н	Н	+	Недельный дексаметазоновый тест + или -
Гетеросексуальное	↓	↓	↑,Н	↑	↑		
Гипогонадизм: Первичный	↑↑	↑↑	↓↓	Н	Н	Отр	
Вторичный	↓	↓	↓	Н	Н	+	Тест с ГТ-РГ - отрицательный
третичный	↓	↓	↓	Н	Н	+	Тест с ГТ-РГ - положительный
Задержка полового развития и нарушение менструального цикла: ЗПР конституционально-соматогенная: С ожирением	↑	↑,Н	↓	Н, ↑	Н, ↑	+	
Синдром Штейна-Левенталя	↓	Н, ↓	↓	Н, ↓	Н, ↓	+	
	↑	Н, ↓	Н, ↓	↑	↑	+	Недельный тест с дексаметазоном отрицательный

Табл. 1. Стадии развития лобкового оволосения у девочек

Стадии	Признаки	Средний возраст
Стадия 1	Оволосение отсутствует	
Стадия 2	Рост редких длинных слегка пигментированных волос в основном вдоль половых губ	11-12
Стадия 3	Рост пигментированных длинных волос; распространяются на область лобка	12-12,5
Стадия 4	Оволосение занимает всю область лобка, но отсутствует на промежности и внутренней поверхности бедер	13-13,5
Стадия 5	Тип оволосения взрослый: треугольник, обращенный вершиной вниз. Небольшое количество волос на внутренней поверхности бедер.	>14лет

Табл.2. Стадии развития молочных желез у девочек

Стадии	Признаки	Средний возраст
Стадия 1	Молочные железы препубертатные; железистая ткань отсутствует; диаметр ареолы <2 см; ареолы бледно окрашены	
Стадия 2	Появление железистой ткани молочных желез; железа начинает выступать над поверхностью грудной клетки; увеличение диаметра ареолы	10,5-11,5
Стадия 3	Молочные железы и ареолы выступают в виде конуса, без границы между ними; появляется окрашивание ареолы	12.5-13
Стадия 4	Ареола интенсивно окрашена, выступает в виде второго конуса над тканью молочной железы	13-13,5
Стадия 5	Зрелая грудь; выступает только сосок; контур между тканью молочной железы и ареолой сглажен.	14-15

Табл. №3. Стадии развития наружных гениталий и полового оволосения у мальчиков

Стадии	Признаки	V яичек по орхидометру Prader, мл	Средний возраст
Стадия 1	Оволосение отсутствует; яички, мошонка и половой член допубертатные	2-3	
Стадия 2	Рост редких пигментированных волос вокруг основания полового члена; мошонка увеличивается, становится слегка окрашенной	4	11,7
Стадия 3	Волосы становятся темнее и гуще, располагаются на лонном сочленении; начинается рост полового члена в длину; мошонка начинает приобретать складчатость	10	13.2
Стадия 4	Оволосение лобковой области полное, но отсутствует оволосение бедер и нижней части живота; половой член продолжает расти в длину; увеличивается диаметр головки; наружные гениталии приобретают пигментацию	12	14.7
Стадия 5	Взрослый «ромбовидный» тип оволосения; наружные гениталии достигают максимальных размеров	15	15.5

РАЗМЕРЫ НАРУЖНЫХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ И ВЫРАЖЕННОСТЬ ВТОРИЧНЫХ ПОЛОВЫХ ПРИЗНАКОВ У ЗДОРОВЫХ МАЛЬЧИКОВ

Размеры наружных половых органов у мальчиков [Скородок Л. М., Савченко О. Н., 1984]

Возраст (годы)	Половой член (см)				Продольный размер яичек				Поперечный размер яичек			
	длина		диамет		правое		левое		правое		левое	
	М	СО	М	СО	М	СО	М	СО	М	СО	М	СО
7	3,3	0,8	1,3	0,2	1,9	0,2	2,1	0,3	1,3	0,2	1,4	0,2
8	3,2	0,8	1,1	0,2	1,8	0,4	1,9	0,4	1,2	0,3	1,2	0,3
9	3,2	0,6	1,5	0,2	2,0	0,3	2,0	0,3	1,4	0,2	1,4	0,2
10	3,5	0,7	1,6	0,2	2,1	0,2	2,1	0,2	1,5	0,2	1,5	0,2
11	3,5	0,6	1,6	0,2	2,3	0,3	2,2	0,4	1,7	0,2	1,6	0,2
12	3,8	0,9	1,9	0,3	2,7	0,5	2,8	0,6	2,1	0,5	2,0	0,5
13	6,3	1,7	2,3	0,3	3,6	0,4	3,7	0,4	2,5	0,4	2,6	0,4
14	6,5	1,5	2,6	0,5	3,7	0,6	3,8	0,6	2,3	0,5	2,9	0,6
15	7,2	1,3	2,8	0,4	4,0	0,6	4,1	0,6	3,1	0,3	3,1	0,2
16	7,6	1,3	2,8	0,5	4,0	0,5	4,1	0,5	3,1	0,3	3,2	0,4
17	8,7	0,5	3,2	0,3	4,2	0,3	4,3	0,3	3,2	0,4	3,2	0,4,

Размеры матки и яичников при физиологическом половом развитии от 2 до 20 лет по данным ультрасонографии [Мартыш Н. С., Киселева Н. Н., 1986, цит. по М. А. Жуковскому, 1989]

Возраст (годы)	Размеры матки (см)			Длина шейки	Размеры яичников (см)	Объем яичника
	длина	ширина	передне-задняя			
2-7 М	3,2 0,08	1,5 0,05	0,9 0,07		1,7-1,3-1,6 0,04	1,73 0,25
8-9 М	3,6 0,06	1,7 0,06	1,1 0,04		1,9-1,4-1,8 0,07	2,49 0,29
10-11 М	4,9 0,16	2,0 0,13	1,5 0,12	2,4 0,1	2,0-1,6-2,0 0,07	3,3 0,19
12-13 М СО	5,8 0,15	3,1 0,07	2,2 0,08	2,5 0,1	2,5-1,8-2,2 0,03	5,15 0,22
14-16 М СО	6,8 0,14	3,8 0,82	2,8 0,08	2,6 0,1	3,0-2,0-3,0 0,05	6,88 0,27
17-19 М	7,2 0,12	4,1 0,07	3,3 0,04	2,7 0,2	3,2-2,0-2,6 0,05	8,81 0,36

Размеры матки и яичников у здоровых девочек в зависимости от стадии полового развития по данным ультрасонографии [Haber P., Neu A., 1990]

Стадия полового развития	Объем матки (мл)	Объем яичника (мл)
I	0,5-1,5	0,2-0,9
II	1,5-3,0	0,9-1,5
III	3,0-10,0	1,5-2,5
IV	10,0-30,0	2,5-3,0
V	30,0-80,0	3,0-10,0

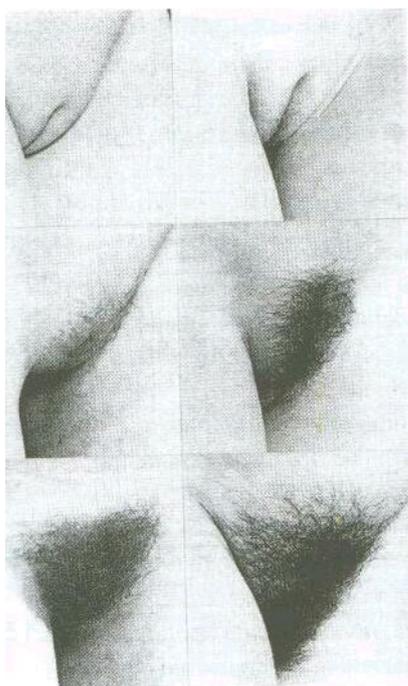


Рис. 1. Стадии развития лобкового оволосения у девочки

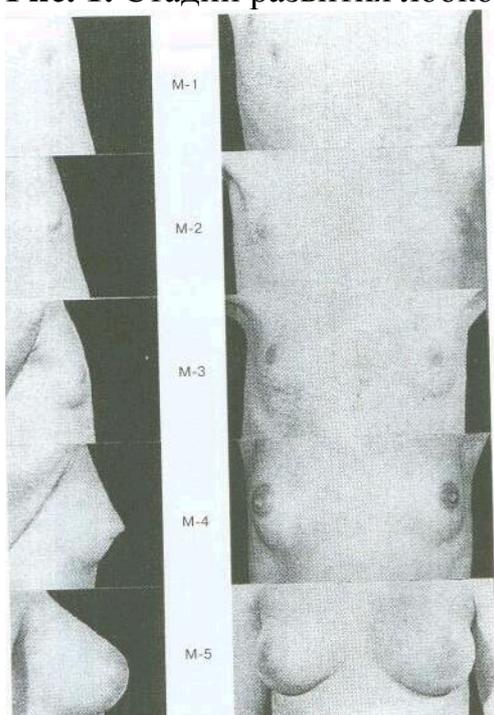


Рис. 2. Стадии развития молочных желез у девочки

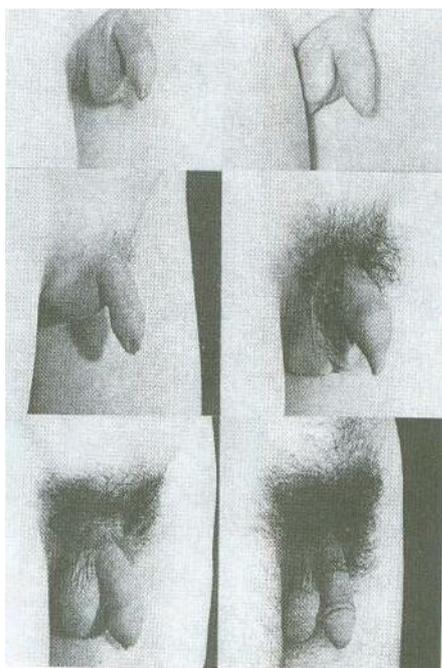


Рис. 115. Стадии развития лобкового оволосения у мальчиков

Функциональные тесты для исследования гонадотропной и стероидной функций

1. Тест с ЛГ-РГ - оценка гипофизарной гонадотропной функции с использованием гипоталамического гонадотропин-рилизинг гормона.

Процедура. Возможно использовать препарат естественного люлиберина (ЛГ-РГ) в виде одиночного в/в введения в дозе 50-100 мкг или аналога люлиберина с 24-часовым сроком действия: декапептил в дозе 0,5 мл в/м или бусе-релин по 1 капле в каждую ноздрю, образцы крови при в/в введении ЛГ-РГ берут до и через 30, 60, 90, 120 минут после введения препарата. При использовании аналогов образцы крови берут до и через 1 час, 4 часа, 24 часа после введения препарата.

Результаты. Оценивается главным образом пиковый подъем ЛГ и ФСГ. При проведении в/в теста пик подъема ЛГ достигается, как правило, через 30 мин. после введения, ФСГ - через 60-90 минут после введения. При использовании аналогов пиковые значения ЛГ и ФСГ могут отмечаться через 1-4 часа после введения. Наибольшей информацией, свидетельствующей о пубертатном характере гонадотропной секреции, является подъем ЛГ > 10 Ед/л.

2. Тест с хорионическим гонадотропином (ХГЧ) оценивает способность клеток Лейдига секретировать андрогены. ХГЧ является близким по химическому составу к ЛГ, осуществляет стимуляцию клеток Лейдига.

Процедура. Существует несколько вариантов проведения теста с ХГЧ, которые могут применяться для оценки стероидогенной функции яичек. Стандартным тестом следует считать проведение 3-дневного теста, с ежедневным в/м введением препаратов ХГЧ в дозе 1500 единиц на инъекцию. Забор крови для исследования стероидов производится утром до первой инъекции и через 2 дня после последней инъекции. При подозрении на недостаточную чувствительность гонад к ХГЧ-стимуляции возможно проведение 7-дневного теста. При этом ХГЧ вводится в/м в дозе 1500 единиц через день № 7. Забор крови для исследования осуществляется аналогичным образом.

Для проведения теста могут использоваться любые коммерческие препараты ХГЧ: профази, прегнил, гонадотропин хорионический.

Результаты. Проведение пробы с ХГЧ неинформативна у мальчиков от 1 до 6-7 лет жизни, когда имеется физиологическая гипоплазия клеток Лейдига. У более старших детей проба считается положительной при повышении уровня Т до нижних границ нормы пубертатного возраста - 5-6 нмоль/л. Следует иметь в виду, что при тяжелых формах гипогонадотропного гипогонадизма 3-7-дневная стимуляция клеток Лейдига может не приводить к подъему Т.

3. АКТГ-стимулирующий тест оценивает уровень кортизола, предшественников его биосинтеза (17ОН-прогестерона, 17ОН-прегненолона, 11ДОК) и андростеноловых андрогенов (ДГЭА, ДГЭА-С).

Тест проводится по двум основным показаниям: диагностика первичной надпочечниковой недостаточности и диагностика врожденных нарушений ад-реналового стероидогенеза, особенно, их не классических вариантов.

Процедура. Препараты АКТГ короткого действия (кортикотропин, синак-теи) вводятся в/в однократно. Образцы крови берутся в 8.00-9.00 до введения препарата и через 30 и 60 минут после введения. Препараты АКТГ пролонгированного действия (синактен-депо) вводятся в/м в дозе 0,5 мг. Образцы крови берутся в 8.00-9.00 до введения препарата и через 12 и 24 часа после введения.

Результаты. Физиологический уровень подъема кортизола и его предшественников должен превышать базальный в 2-3 раза. Это исключает первичную надпочечниковую недостаточность и врожденные дефекты адреналового стероидогенеза. Повышение базального уровня 17-ОП больше верхнего допустимого предела возрастной нормы, и стимуляция более, чем в 4 раза от базального уровня может являться доказательством 21-гидроксилазного дефицита. Аналогичное повышение уровня 17-ОП и 11ДОК может

свидетельствовать об 11 β-гидроксилазном дефиците. Повышение базального уровня ДГЭА-С > 1000 нмоль/л свидетельствует о достигнутой стадии адrenaрхе у детей, при этом уровень ДГЭА-С на стимуляции повышается не более чем в 2-3 раза. Более интенсивный подъем ДГЭА-С может расцениваться как неклассический вариант Зр-гидроксистероиддегидрогеназной недостаточности. Чрезвычайно высокий уровень ДГЭА-С, неизменяющийся после стимуляции, характерен для андрогенсекретирующих опухолей надпочечников.

4. **Супрессивный тест с дексаметазоном** - проводится с целью дифференциальной диагностики центральных и периферических форм гиперкортицизма, врожденного дефекта 21-гидроксилазы и андрогенсекретирующих опухолей надпочечников.

Процедура. Стандартная схема проведения теста: дексаметазон дается в дозе 1 мг каждые 6 часов per os в течение 2 дней. Забор крови для исследования в 8.00 до приема препарата и в 8.00 3-го дня пробы.

Результаты. Подавление кортизола и его предшественников более, чем на 50% от исходного уровня является физиологическим эффектом дексаметазона на адреналовый стероидогенез. Понижение высокого уровня кортизола на 50% и более свидетельствует о центральном генезе гиперкортицизма (аденома гипофиза), отсутствие подавления кортизола характерно для кортикостеромы.

Подавление высоких показателей 17-ОП и других предшественников биосинтеза кортизола характерно для врожденной дисфункции коры надпочечников. Высокие концентрации ДГЭА-С, не изменяющиеся на фоне дексаметазона, характерны для андрогенсекретирующих опухолей надпочечников.

5. **Тест стимуляции гонадолиберином у девочек.** Пробы крови для определения ЛГ и ФСГ берут за 30 и 15 мин до, во время и каждые 15 мин в течение 1,5 ч после внутривенного струйного введения гонадолиберина в дозе 100 мкг (2,5 мкг/кг).

Динамика уровней гонадотропинов в ходе тест» стимуляции гонадолиберином у девочек (РИА) [Тиц Н. У., 1986]

Возраст	ЛГ(МБ/л)				ФСГ(МЕ/л)			
	Вязаль		Пик		Базаль		Пик	
	••	СО	М	СQ	М	СО	М	СО
Препуберта	1,9	0,4	4,2	0,7	2,5	0,4	9,3	3,2
Пубертатны	4,0	0,6	10,	2,0	4,9	0,6	10,	2,1

Взрослые:Ф	5-15	30-90	8-12	15-20
Ф (пределы)	10-50	140-220	6-10	15-20

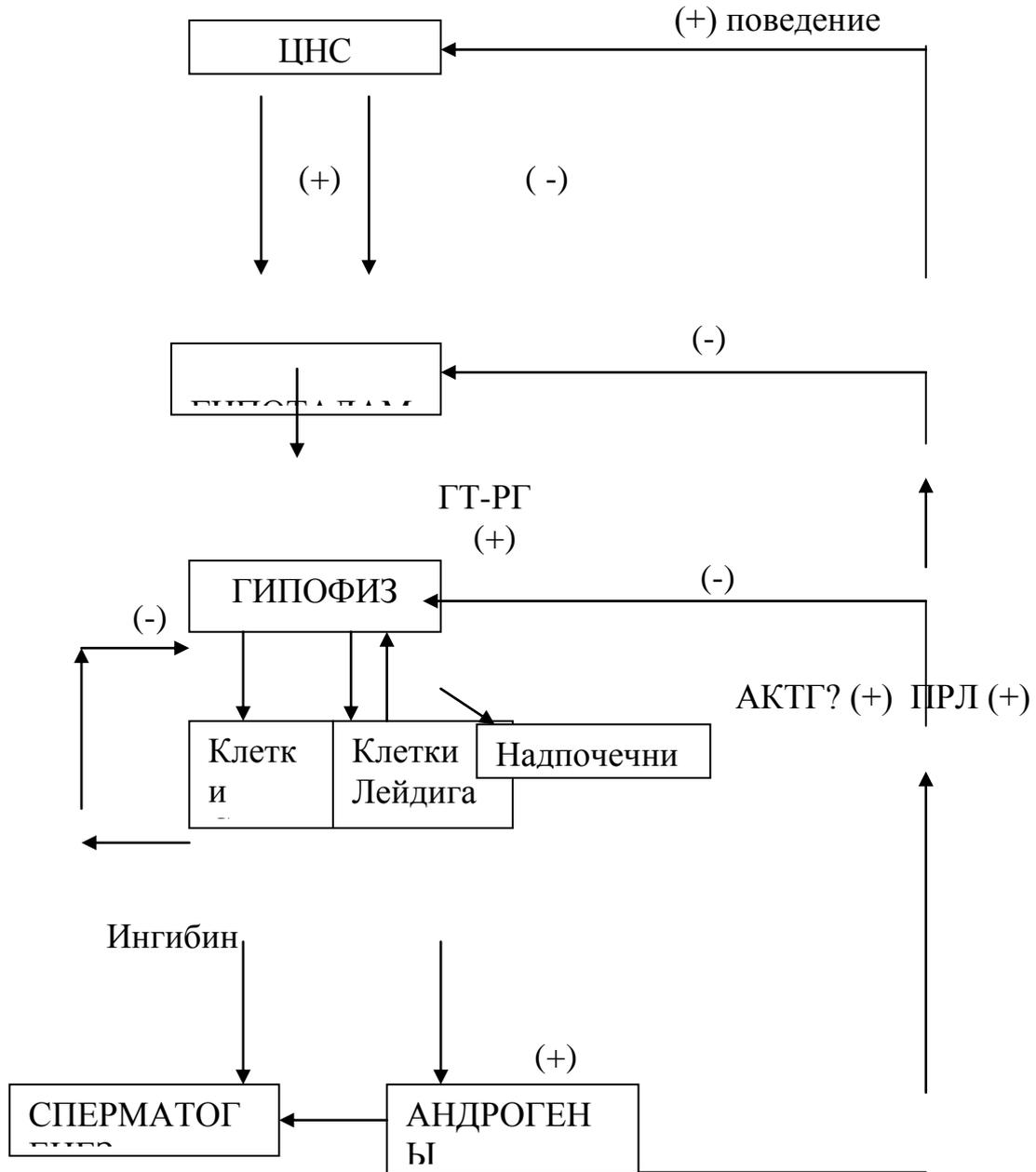
Примечание. Вследствие значительного совпадения ответов у больных с различными заболеваниями гипоталамуса и гипофиза тест более информативен при оценке резервов гипофизарных гонадотропинов, чем для определения локализации дисфункции.

Самая низкая доза гонадолиберина, вызывающая высвобождение ФСГ, — 100 мкг; ЛГ — 15 мкг.

У детей препубертатного возраста выброс ЛГ больше, чем ФСГ, иногда имеет двуфазный характер, наступает на 15—30-й минуте после введения гонадолиберина.

Пик ФСГ обычно обнаруживают через 60 мин после введения гонадолиберина

РЕГУЛЯЦИЯ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ СЕМЕННИКОВ



РЕГУЛЯЦИЯ СТЕРОИДОГЕНЕЗА В ЯИЧНИКАХ

