

# Lecture\_4:Diseases of the reproductive system. Violation of sexual differentiation.



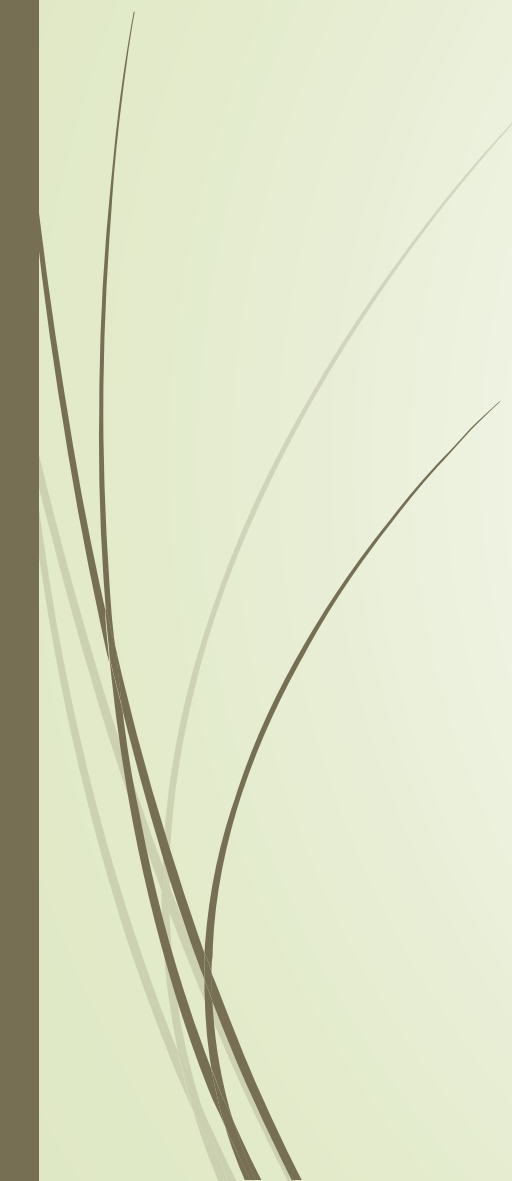
Lecturer: Aysacheva Maftunabonu  
Andijan state medical institute

# ПЛАН ЛЕКЦИИ


- Нарушения половой дифференцировки
- Преждевременное половое развитие
- Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм
- Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм



# Нарушения половой дифференцировки



Главный признак нарушений половой дифференцировки — наружные половые органы промежуточного типа у новорожденных. Такие новорожденные нуждаются в срочном обследовании и постоянном наблюдении, так как у них могут развиваться криз потери соли и шок. Необходимо как можно быстрее выяснить причину аномалии половых органов, успокоить и обнадежить родителей и вместе с ними выбрать для ребенка тот пол воспитания, которому лучше всего соответствуют строение и функция половых органов.



Генетический пол зависит от кариотипа зиготы. Кариотип 46,XX соответствует женскому полу, а 46,XY — мужскому. Причины нарушений генетического пола:

- Изменения числа или структуры половых хромосом.
- Мозаицизм по половым хромосомам (XX/XY).
- Точечные мутации генов на половых хромосомах

# Нарушения гонадного пола

- ▶ 1. Дифференцировка половых желез справа и слева происходит независимо. Поэтому их гистологическое строение может различаться. Более того, в одном половом тяже могут одновременно формироваться разные половые железы.
- ▶ 2. В норме развитие яичек определяется геном SRY, локализованным на Y-хромосоме. Однако этот ген обнаруживают у некоторых больных с гонадным и фенотипическим мужским полом, не имеющих Y-хромосомы. Вероятно, в таких случаях ген SRY переносится на X-хромосому или на аутосому в результате транслокации. Яички могут формироваться и у больных с кариотипом 46,XX, не имеющих гена SRY.

### 3. На этапе миграции первичных половых клеток в половые тяжи могут возникать следующие аномалии:

- ▶ Кариотипы первичных половых клеток и соматических клеток половых тяжей не совпадают (например, клетка 46,XX мигрирует в половой тяж, образованный клетками 46,XY). Первичные половые клетки обычно погибают, и формируется «стерильное» яичко, не содержащее половых клеток. Однако бывают случаи, когда первичные половые клетки выживают. Тогда яичко содержит только половые клетки с кариотипом 46,XX.
- ▶ Возможен и обратный вариант. Первичные половые клетки 46,XY могут индуцировать гены, которые направляют дифференцировку соматических клеток 46,XX в половых тяжах по пути формирования яичка.

В отличие от яичка, яичники могут дедифференцироваться и превращаться в соединительнотканые тяжевидные образования. Возможные причины дедифференцировки яичников:


- ▶ а. Из оогониев не образуются ооциты I порядка.
- ▶ б. Ооциты I порядка не способны к мейотическому делению (например, при анеуплоидии или хромосомных aberrациях). Вероятно, именно так развиваются тяжевидные гонады у девочек с синдромом Тернера (кариотипы 45,X или 46,X[delXp-]).
- ▶ в. Вокруг ооцитов не формируются фолликулы. Таким образом, для развития яичника необходимо не только наличие нормальных Xхромосом в клетках половых тяжей, но и наличие нормальных ооцитов I порядка.



## Развитие наружных половых органов.


- ▶ Фенотипический пол новорожденного определяют именно по наружным половым органам. Их развитие происходит одновременно с развитием мочевых путей и дистальных отделов ЖКТ.

Развитие наружных половых органов и дистальных отделов ЖКТ наблюдается у новорожденных одновременно с развитием мочевых путей и дистальных отделов ЖКТ.



Различия мужских и женских наружных половых органов появляются после 8-й недели эмбриогенеза. Направление развития наружных половых органов определяется половыми гормонами, прежде всего — тестостероном.


► У плода мужского пола тестостерон, образующийся в яичках, с кровью достигает полового бугорка, где превращается ферментом 5альфа-редуктазой в дигидротестостерон. Этот гормон действует на рецепторы андрогенов и вызывает быстрый рост полового бугорка. Мочеполовая бороздка смещается вперед, ее края (мочеполовые складки) срастаются и к 12-й неделе формируется губчатая часть мочеиспускательного канала.




► У плода женского пола уровни тестостерона в крови в норме очень низкие. Поэтому индифферентные наружные половые органы, сформировавшиеся к 8-й неделе эмбриогенеза, в дальнейшем подвергаются лишь незначительным изменениям. Половой бугорок превращается в клитор, который может увеличиваться под действием андрогенов не только во внутриутробном периоде, но и после рождения. Мочеполовые складки остаются на прежнем месте и образуют малые половые губы. Губно-мошоночные складки увеличиваются, не смещаясь, и превращаются в большие половые губы, а мочеполовая бороздка остается открытой, образуя преддверие влагалища.

# Дифференциальный диагноз.

Строение наружных половых органов уточняют при физикальном исследовании и с помощью инструментальных методов. Вид наружных половых органов может измениться со временем, что требует повторного осмотра. Проводят экскреторную урографию, УЗИ, фистулографию и при необходимости цистоскопию и цистографию (целесообразность применения МРТ пока не подтверждена из-за малочисленности наблюдений). Затем проводят цитогенетическое исследование, определяют уровни гормонов гипофиза, надпочечников и половых желез и при необходимости проводят стимуляционные или супрессивные пробы.





► В некоторых случаях показаны диагностическая лапаротомия и биопсия половых желез. Для окончательного выбора пола может потребоваться пробное лечение андрогенами. Некоторые ключевые этапы диагноза обсуждаются ниже. Особенно важно пальпаторное исследование половых желез. Если у новорожденного с неясным фенотипическим полом в паховых каналах или губно-мошоночных складках определяются половые железы, следует заподозрить неполную вирилизацию плода мужского пола. У вирилизированных девочек такая аномалия не встречается.



Половые железы в наружных половых органах не определяются. Следует заподозрить вирилизацию плода женского пола, вызванную врожденной гиперплазией коры надпочечников.

- ▶ С первого же дня следят за водно-электролитным балансом, так как при некоторых формах врожденной гиперплазии коры надпочечников развивается криз потери соли.
- ▶ Проводят рентгеноконтрастное исследование половых органов и УЗИ малого таза для визуализации верхнего отдела влагалища, шейки и тела матки. У новорожденных яичники или яички в брюшной полости не всегда видны при УЗИ, поэтому результаты УЗИ ненадежны.

- 
- ▶ Одновременно проводят УЗИ почек, так как их аномалии часто встречаются у не полностью вирилизированных мальчиков и у новорожденных с множественными анатомическими аномалиями.
  - ▶ Проводят цитогенетическое исследование (определяют кариотип лейкоцитов).
  - ▶ У новорожденных с нормальными внутренними женскими половыми органами на 2-е сутки определяют уровни стероидов и продолжают следить за водноэлектролитным балансом. Наиболее вероятный диагноз — вирилизирующая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников с недостаточностью 21-гидроксилазы (с синдромом потери соли или без него).




Если инструментальное и цитогенетическое исследования и определение базальных уровней гормонов не выявили причину нарушений половой дифференцировки, проводят стимуляционные пробы с ХГ или тетракозактидом. Эти пробы позволяют:

- Обнаружить блок синтеза кортикостероидов и половых гормонов (по избытку предшественника или недостатку продукта).
- Удостовериться в том, что половые железы функционально полноценны. Возможно, что во время определения базальных уровней половых гормонов отсутствовала физиологическая стимуляция половых желез.



Половая железа определяется с одной стороны (асимметрия гонад).

Наиболее вероятны смешанная дисгенезия гонад либо истинный гермафродитизм. Нормальные яичники, как правило, не образуют грыж и не опускаются в губномощночные складки. Яички же или овотестис вместе с проводником яичка могут располагаться на любом уровне нормального пути низведения яичек.

- 
- 1. В первую очередь проводят рентгеноконтрастное исследование внутренних половых органов и УЗИ малого таза и брюшной полости.
  - 2. Цитогенетический анализ может выявить мозаицизм (46,XX/46,XY или 46,XX/45,X). Однако надо помнить, что 80% истинных гермафродитов, у которых в одной или двух половых железах одновременно определяются фолликулы и семенные каналцы, имеют кариотип 46,XX.

Пол воспитания выбирают не по кариотипу, а по анатомическим критериям с учетом наиболее благоприятного прогноза. Для уточнения анатомического диагноза может потребоваться лапаротомия. Женский пол рекомендуется выбирать в следующих случаях:


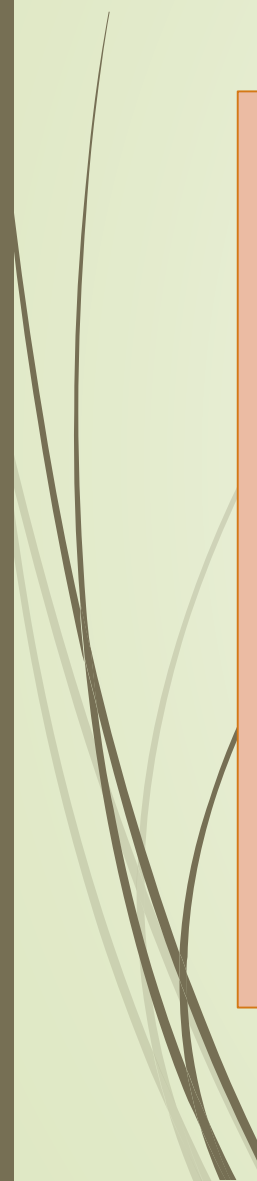
- а. У ребенка с кариотипом 46,XX/46,XY сформированы яичники, матка и половой член.
- б. Обнаружено яичко, но есть сомнения в том, что половой член будет развиваться нормально. 185 Если у истинного гермафродита с кариотипом 46,XX и нормальным половым членом отсутствуют внутренние женские половые органы, следует выбрать мужской пол. И наоборот, в некоторых случаях для истинного гермафродита с кариотипом 46,XY лучше выбрать женский пол.

Симметричные половые железы в мошонке. Чаще всего это яички или овотестис. Наиболее вероятные диагнозы — синдром неполной маскулинизации, синдром Рейфенштейна, истинный гермафродитизм.

- 1. Причиной неполной маскулинизации может быть врожденная гиперплазия коры надпочечников, в том числе самая тяжелая сольтеряющая форма — недостаточность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы. Чтобы избежать криза потери соли и шока, следят за уровнями электролитов.
- 2. Обязательно определяют уровни стероидов в сыворотке. Диагноз сольтеряющей формы врожденной гиперплазии коры надпочечников подтверждается, если:
  - а. Уровень андростендиона понижен на фоне повышенного уровня дегидроэпиандростерона.
  - б. Отношение 17-гидроксипрегненолон/17-гидроксипрогестерон повышено.
- 3. Проводят инструментальные исследования, в частности УЗИ.

# Изолированная микропения.



- ▶ При микропении, не сопровождающейся другими анатомическими аномалиями, следует заподозрить гипопитуитаризм или дефицит тестостерона.

- 
- 
- 1. У мальчиков с гипопитуитаризмом и микропенией нередко развивается гипогликемия, поэтому такие больные нуждаются в постоянном наблюдении. Для исключения вторичного гипотиреоза определяют уровни тиреоидных гормонов.
  - 2. Дефицит тестостерона может быть обусловлен нарушениями его синтеза в яичках либо нарушениями его действия на ткани-мишени. Нарушение синтеза тестостерона в яичках может сочетаться с сольтеряющей формой врожденной гиперплазии коры надпочечников. Труднее всего диагностировать и лечить частичную резистентность к андрогенам. Для подтверждения этого диагноза берут биопсию крайней плоти и исследуют рецепторы андрогенов *in vitro*. Проводят пробное лечение тестостероном: если чувствительность к андрогенам не нарушена, половой член увеличивается.

## Аномалии наружных половых органов сочетаются с аномалиями заднего прохода.

Следует заподозрить синдромы CHARGE или VACTERL либо транспозицию полового члена и мошонки. Все эти синдромы обусловлены нарушениями формирования клоаки и заднего прохода на ранних стадиях эмбриогенеза.

1. Синдром CHARGE обычно возникает спорадически. Компоненты синдрома: Coloboma — колобома, Heart defect — порок сердца, Atresia choanae — атрезия хоан, Retarded growth and development — задержка роста и развития, Genital anomalies — аномалии наружных половых органов, Ear anomalies — аномалии ушей. Иногда имеется гипопитуитаризм.

- 
- 
- ▶ 2. Синдром VACTERL чаще спорадический, но может быть обусловлен приемом половых гормонов на ранних сроках беременности. Компоненты синдрома: Vertebral anomalies — аномалии позвонков и других костей, Anal atresia — атрезия заднего прохода, Cardiac defects — пороки сердца, TracheoEsophageal fistula — трахеопищеводные свищи, Radial dysplasia and Renal anomalies — дисплазия лучевой кости и аномалии почек, Limb anomalies — пороки развития конечностей (например, полидактилия).
  - ▶ 3. Транспозиция полового члена может быть изолированной или сочетаться с атрезией заднего прохода.




# Лечение.

Ведение ребенка с наружными половыми органами промежуточного типа — сложная работа, которую надо планировать на несколько лет вперед. Главные составляющие лечения: реконструктивные операции, медикаментозная терапия, психологическая помощь больному и его семье.

# План реконструктивных операций

- ▶ Девочкам проводят пластику или резекцию клитора. Мы рекомендуем выполнять эти операции между 1,5 и 2 годами. Другие авторы предпочитают более ранние сроки. Но всеми признано, что цель операции — восстановить нормальный вид половых органов до того, как ребенок начнет осознавать свое состояние. Операции по реконструкции влагалища следует отложить до подросткового возраста. Для этой операции требуются трансплантаты фиксированной формы, а в послеоперационном периоде применяют влагалищные расширители. Поэтому успешный исход зависит от сотрудничества больной и ее желания лечиться; в противном случае может возникнуть стеноз влагалища.



► У мальчиков фаллопластику проводят обычно в несколько этапов, что зависит от степени гипоспадии и степени искривления полового члена. В отсутствие яичек их замещают трансплантатами, выкроенными из мошонки. Мы предпочитаем проводить подросткам одномоментную имплантацию полового члена с протезом взрослого размера после короткого курса андрогенов. Если же ребенок начинает страдать от своей аномалии в более раннем возрасте, операцию делают раньше и применяют протез детского размера.


# Лечение ребенка с врожденными аномалиями должно быть комплексным.

## ► План комплексного лечения

- 1. Показания к медикаментозному и хирургическому лечению определяет специалист (обычно — детский эндокринолог). Длительное лечение должно включать регулярные беседы с родителями. Они позволяют родителям лучше понять, что происходит с ребенком, и укрепляют доверие к врачу.
- 2. Если причина аномалии — аутосомно-рецессивное или сцепленное с X-хромосомой заболевание, показано медико-генетическое консультирование. Может потребоваться обследование родственников (особенно при заболеваниях, обусловленных резистентностью к андрогенам).
- 3. Длительное лечение и повторные операции — тяжелое испытание для больных и их родственников. Поэтому к ним всегда надо относиться с теплотой и сочувствием.

# Преждевременное половое развитие

- ▶ Преждевременное половое развитие — это появление всех или некоторых вторичных половых признаков (а в некоторых случаях — и менархе) у девочек младше 8 лет.



# Истинное преждевременное половое развитие

обусловлено ранней активацией гипоталамуса или аденогипофиза, что приводит к избыточной секреции ЛГ и ФСГ. Важнейшие особенности истинного преждевременного полового развития:

- а. Всегда изосексуальное (соответствует генетическому и гонадному женскому полу).
- б. Всегда полное, т. е. включает телархе (увеличение молочных желез), адренархе (лобковое и подмышечное оволосение) и ускорение роста.
- в. Всегда завершённое (преждевременно наступает менархе).

# Ложное преждевременное половое развитие

обусловлено автономной избыточной секрецией эстрогенов в надпочечниках или яичниках либо приемом эстрогенов или гонадотропных гормонов. Ложное преждевременное половое развитие, так же как и истинное, сопровождается ускорением роста. В отличие от истинного преждевременного полового развития, ложное преждевременное половое развитие всегда незавершенное (преждевременное менархе не наступает) и может быть как изосексуальным, так и гетеросексуальным.

# Неполное преждевременное половое развитие


- а. Изолированное преждевременное телархе.
- б. Изолированное преждевременное адренархе. Неполное преждевременное половое развитие может быть обусловлено как избытком гонадотропных гормонов, так и избытком половых гормонов и обычно не сопровождается ускорением роста.

## Трудности диагноза.

Если у девочки младше 8 лет одновременно выявлены телархе, адренархе и ускорение роста, диагноз преждевременного полового развития не вызывает сомнений. В таких случаях остается только выяснить причину заболевания с помощью лабораторных исследований. Однако гораздо чаще врачу приходится сталкиваться всего с одним или двумя симптомами, поскольку они обычно появляются последовательно. Кроме того, каждый из симптомов может быть проявлением полной формы преждевременного полового развития (истинного или ложного), неполного преждевременного полового развития либо других заболеваний.

# Истинное преждевременное половое развитие


- Клиническая картина
- 1. При истинном преждевременном половом развитии последовательность событий обычно такая же, как в норме: сначала наступает телархе, затем адренархе, затем ускорение роста и, наконец, менархе. Однако у некоторых больных телархе и менархе могут наступить задолго до адренархе. Это объясняется тем, что секреция эстрогенов в яичниках и секреция андрогенов в надпочечниках регулируются независимо.
- 2. В норме менархе обычно наступает не раньше чем через 2 года после начала полового развития. При истинном преждевременном половом развитии менархе может наступить гораздо раньше: через 0,5—1 год после начала заболевания.



# Ложное преждевременное половое развитие

■ Изосексуальное ложное преждевременное половое развитие

■ Гетеросексуальное ложное преждевременное половое развитие



# Изосексуальное ложное преждевременное половое развитие

## Клиническая картина.

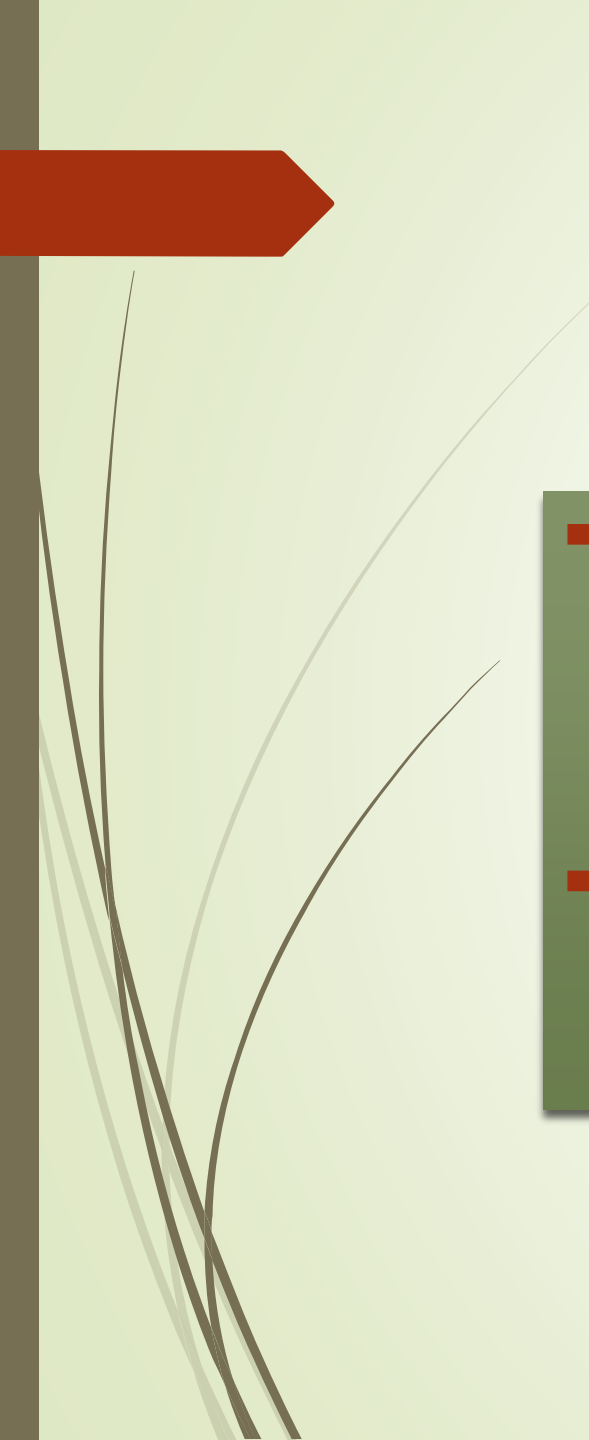
Симптомы такие же, как при истинном преждевременном половом развитии: телархе, ускорение роста, адренархе. Несмотря на отсутствие овуляторных циклов, у некоторых больных появляются маточные кровотечения, часто нерегулярные. Причина отторжения эндометрия — колебания или резкое падение уровня эстрогенов. Последовательность появления симптомов и их выраженность зависят от причины заболевания. Чем больше избыток эстрогенов, тем быстрее и ярче проявляются симптомы.

## Гетеросексуальное ложное преждевременное половое развитие.

Эта форма преждевременного полового развития характеризуется появлением мужских вторичных половых признаков у девочек из-за избытка андрогенов.


### Клиническая картина

Адренархе, гирсутизм, угри, гипертрофия клитора, изменение голоса, ускорение роста или высокорослость, мужское телосложение. При обследовании следует помнить следующее.

- 
- а. Наружные половые органы промежуточного типа у ребенка младшего возраста и гетеросексуальное развитие в препубертатном периоде (истинный гермафродитизм или мужской псевдогермафродитизм) могут быть обусловлены нарушениями половой дифференцировки.
  - б. Гипертрофия клитора может быть вызвана не только вирилизацией, но и новообразованием, например нейрофибромой.

# Лабораторная диагностика

- ▶ Уровни тестостерона и дегидроэпиандростерона в сыворотке и 17-кетостероидов в моче, как правило, превышают возрастную норму. Костный возраст значительно опережает паспортный.



# Неполное преждевременное половое развитие


- ▶ Изолированное преждевременное телархе.
- ▶ Изолированное преждевременное адренархе.

## Изолированное преждевременное телархе.

Преждевременное телархе чаще всего встречается у девочек младше 2 лет, но может возникать и позже, особенно после 6 лет. При осмотре и пальпации определяются увеличенные молочные железы (даже у новорожденных). Главная причина преждевременного телархе — постоянно повышенная секреторная активность яичников. Другие причины: периодические выбросы эстрогенов либо повышенная чувствительность молочных желез к эстрогенам. Обычно молочные железы уменьшаются до нормальных размеров в течение года, но в некоторых случаях остаются увеличенными вплоть до пубертатного периода. Прогноз при изолированном преждевременном телархе благоприятный, лечение не требуется. Родителям объясняют, что это преходящее состояние и вариант нормы, поэтому причин для беспокойства нет.

## Изолированное преждевременное адренархе.

- ▶ Раннее лобковое и подмышечное оволосение у девочек обусловлено повышенной секрецией надпочечниковых андрогенов в препубертатном периоде. При изолированном преждевременном адренархе гиперсекреция андрогенов имеет преходящий характер, поэтому прогноз благоприятный. Лечение обычно не требуется. Адренархе может быть первым симптомом изосексуального преждевременного полового развития (вызванного избытком гонадотропных гормонов либо эстрогенов) или гетеросексуального преждевременного полового развития (вызванного вирилизирующим заболеванием, например врожденной гиперплазией коры надпочечников).

- 
- ▶ Чтобы отличить изолированное преждевременное адренархе от истинного или ложного преждевременного полового развития, надо оценить скорость роста ребенка и костный возраст. При преждевременном половом развитии рост значительно ускорен, а костный возраст опережает паспортный. При изолированном преждевременном адренархе костный возраст почти всегда соответствует паспортному. Характерные признаки вирилизирующего заболевания: угри, жирная кожа, гипертрофия клитора, чрезмерное развитие мускулатуры. Без лечения все эти симптомы сохраняются, а в пубертатном периоде к ним присоединяются гирсутизм и аменорея.



## Заболевания, сопровождающиеся преждевременным половым развитием

- Кисты яичников
- Первичный гипотиреоз.
- Синдром Мак-Кьюна—Олбрайта
- Синдром Рассела—Сильвера.

# КИСТЫ ЯИЧНИКОВ

- ▶ могут быть причиной истинного преждевременного полового развития и преждевременного телархе. Кисты яичников нередко обнаруживают и у здоровых девочек препубертатного возраста.
- ▶ Кисты яичника обнаруживают при УЗИ малого таза. В большинстве случаев кисты самопроизвольно регрессируют, даже при истинном преждевременном половом развитии. Обычно при повторном УЗИ (через 2—3 мес) выясняется, что киста уменьшилась и не требует лечения. Поэтому кисту удаляют только при разрыве или перекруте ножки.

Первичный гипотиреоз. Согласно нашим наблюдениям, первичный гипотиреоз и преждевременное половое развитие сочетаются очень редко. Другие авторы, напротив, полагают, что это достаточно распространенное сочетание.

### Клиническая картина.

При первичном гипотиреозе преждевременное половое развитие проявляется только увеличением молочных желез и изредка — галактореей. Преждевременное адренархе и ускорение роста отсутствуют. Часто выявляют поликистозные яичники.

Лечение гипотиреоза тиреоидными гормонами нормализует уровень ТТГ и половое развитие. Если кисты яичников не рассасываются самопроизвольно, показано лечение медроксипрогестероном.

# Синдром Мак-Кьюна—Олбрайта

## Клиническая картина.

Главные компоненты синдрома: преждевременное половое развитие; светло-коричневая пятнистая пигментация кожи, напоминающая географическую карту; полиоссальная фиброзная остеодисплазия. Могут встречаться и другие эндокринные заболевания: тиреотоксикоз, синдром Кушинга, акромегалия. Преждевременное половое развитие при синдроме Мак-Кьюна—Олбрайта начинается позже и протекает медленнее, чем другие формы преждевременного полового развития.

## Лечение.


- ▶ Этиологические методы терапии не разработаны. Применение аналогов гонадолиберина бессмысленно, поскольку секреция эстрогенов не связана с избытком гонадотропных гормонов. Поэтому для лечения преждевременного полового развития используют медроксипрогестерона ацетат. При тяжелом поражении костей этот препарат применяют с осторожностью, так как он вызывает гипокальциемию.

# Синдром Рассела—Сильвера.


Это врожденное заболевание, характеризующееся внутриутробной задержкой развития, поздним закрытием большого родничка и нарушениями формирования скелета в раннем детском возрасте. Причина преждевременного полового развития — избыток гонадотропных гормонов. У больных своеобразное треугольное лицо, рост не превышает 155 см, нередко наблюдается асимметрия туловища и конечностей. Поскольку преждевременное половое развитие начинается относительно поздно (в 5—6 лет), лечение аналогами гонадолиберина нецелесообразно.

Обнаружено только преждевременное увеличение молочных желез либо преждевременное лобковое или подмышечное оволосение. Следует заподозрить изолированное преждевременное телархе либо изолированное преждевременное адренархе и исключить преждевременное половое развитие.

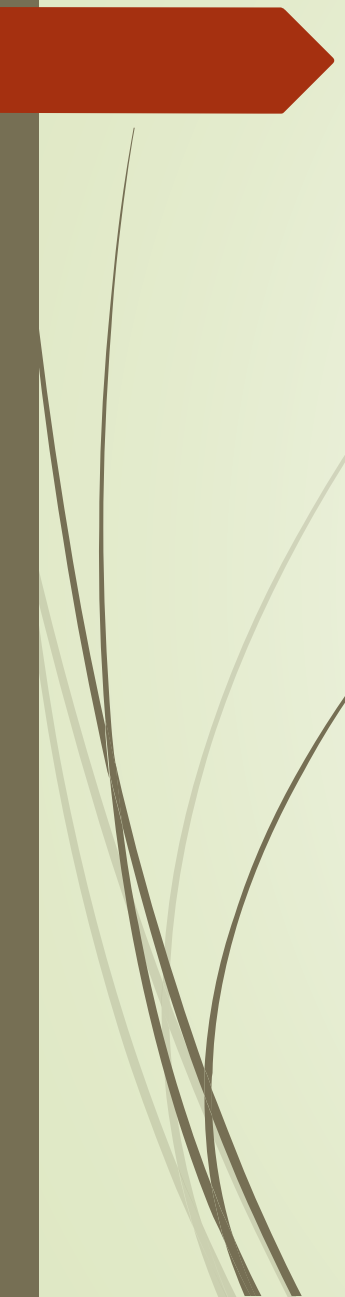
- 1. При сборе анамнеза выясняют, когда родители впервые заметили увеличение молочных желез (например, сразу после рождения). Нужно узнать, не получала ли девочка или ее мать половые гормоны или гонадотропные гормоны.
- 2. Если ускорения роста нет (показатели роста сохраняются на уровне одного и того же перцентиля для данного возраста), дальнейшее обследование не требуется. Однако необходимо следить за развитием молочных желез и оволосения, появлением других признаков полового созревания и скоростью роста.

- 
- ▶ 3. Если у девочки с ускоренным развитием молочных желез рост несколько превышает возрастную норму, а как она росла раньше — неизвестно, определяют костный возраст по рентгенограмме левой кисти и запястья. При изолированном преждевременном телархе и изолированном преждевременном адренархе костный возраст соответствует паспортному, а при преждевременном половом развитии опережает его.

4. Чтобы отличить изолированное преждевременное телархе от преждевременного полового развития, оценивают секрецию эстрогенов и их действие на слизистую влагалища. Для этого измеряют уровень эстрадиола в сыворотке или плазме исследуют мазок из преддверия влагалища. Мазок берут ватным тампоном либо промывают преддверие влагалища теплым физиологическим раствором и берут аспират. Нельзя брать мазок или аспират из влагалища. Мазок или аспират наносят на предметное стекло, подсушивают и фиксируют спиртом. Эффект эстрогенов оценивают по соотношению базальных, промежуточных и поверхностных эпителиальных клеток. Чем больше поверхностных и чем меньше базальных клеток, тем сильнее эффект эстрогенов. При преждевременном телархе уровень эстрадиола соответствует препубертатному периоду или слегка повышен; в мазке преобладают базальные клетки. При преждевременном половом развитии уровень эстрадиола значительно повышен и соответствует пубертатному или зрелому возрасту; в мазке преобладают поверхностные клетки.



Чтобы подтвердить преждевременное адренархе у девочек с ранним оволосением, определяют уровни дегидроэпиандростерона или дегидроэпиандростерона сульфата в сыворотке. Дегидроэпиандростерон — это слабый андроген, а дегидроэпиандростерона сульфат почти не оказывает андрогенного действия. В норме уровни этих гормонов повышаются еще до появления лобкового и подмышечного оволосения (т. е. в самом начале пубертатного периода). Определение дегидроэпиандростерона сульфата более информативно, так как он циркулирует в крови дольше, чем дегидроэпиандростерон. Поэтому повышение концентрации дегидроэпиандростерона сульфата можно обнаружить до того, как концентрация дегидроэпиандростерона превысит уровень, характерный для препубертатного периода. При преждевременном адренархе уровни дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона сульфата повышаются и соответствуют раннему пубертатному периоду.



Обнаружено преждевременное увеличение молочных желез либо преждевременное лобковое или подмышечное оволосение; имеется ускорение роста. Если костный возраст опережает паспортный либо обнаружено ускорение роста или другие симптомы, указывающие на более тяжелое нарушение, чем изолированное преждевременное телархе или адренархе, следует заподозрить преждевременное половое развитие. Диагноз уточняют с помощью пробы с гонадолиберином.

### Методика.

Устанавливают катетер в периферическую вену и берут кровь для определения уровней ЛГ и ФСГ. Струйно вводят гонадорелин в дозе 25—50 мкг/м<sup>2</sup> (обычно 100 мкг). На протяжении 60—120 мин с интервалами 15—20 мин берут кровь для определения уровней ЛГ и ФСГ.

# Оценка результатов

## Норма.

У здоровых девочек в препубертатном периоде уровень ЛГ после введения гонадолиберина возрастает в 2—4 раза, а в пубертатном периоде — в 8—10 раз. Секреция ФСГ также усиливается в ответ на гонадолиберин, однако разница между препубертатным и пубертатным периодами не так велика. Поэтому изменения уровня ФСГ — менее надежный показатель функциональной зрелости гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.



# Истинное преждевременное половое развитие.

- ▶ Секреторная реакция на гонадолиберин (особенно секреция ЛГ) резко усилена и соответствует 193 пубертатному периоду. Это означает, что гипоталамо-гипофизарно-гонадная система достигла функциональной зрелости.
- ▶ Ложное преждевременное половое развитие. Секреторная реакция на гонадолиберин нормальная (соответствует препубертатному периоду).

## Лечение


- ▶ Изолированное преждевременное телархе или адренархе. Медикаментозное лечение не требуется. Необходимы только повторные осмотры на протяжении 1—2 лет. Периодичность осмотров — 4—8 мес. Ребенок и родители нуждаются в моральной и психологической поддержке. Родителям объясняют, что состояние их дочери — вариант нормы, что это состояние преходящее и не опасное для здоровья и будущей жизни.

# Изосексуальное преждевременное половое развитие

- 1. Общие цели лечения
- а. Половое развитие больной резко опережает ее интеллектуальное развитие. В результате затрудняется общение со сверстниками, нарушается формирование личности. Если появляются овуляторные циклы, больная может забеременеть. Раннее развитие сексуальности повышает риск беременности. Поэтому необходимо задержать половое созревание, остановить менархе и добиться обратного развития вторичных половых признаков.
- б. Избыток половых гормонов, особенно эстрадиола, вызывает не только ускорение роста длинных костей, но и преждевременное закрытие эпифизарных зон роста. В детстве больные выше своих сверстников, а в зрелом возрасте им угрожает низкорослость. Поэтому при лечении надо стремиться снизить скорость роста до возрастной нормы.


# Медикаментозное лечение

- ▶ Медикаментозное лечение истинного преждевременного полового развития должно быть направлено на подавление импульсной секреции гонадотропных гормонов. Ранее с этой целью использовали медроксипрогестерона ацетат, даназол и ципротерона ацетат. С помощью этих препаратов удавалось прекратить менструации, но не удавалось нормализовать рост и вызвать обратное развитие вторичных половых признаков. Поэтому в последнее время для лечения истинного преждевременного полового развития все шире применяют аналоги гонадолиберина.

- 
- Если единственная цель лечения — прекращение менструаций, назначают медроксипрогестерона ацетат внутрь в дозе 10—100 мг/сут (обычно 20—30 мг/сут) либо в/м в дозе 100—200 мг 1 раз в 2 нед. По мере необходимости дозы увеличивают. Побочные эффекты: экзогенный синдром Кушинга, угнетение секреции АКТГ и кортизола. Эти эффекты обусловлены глюкокортикоидными свойствами препарата.

# Задержка полового развития

- ▶ Главные признаки задержки полового развития — это отсутствие телархе и адренархе к 13 годам и отсутствие менархе к 15 годам. Если половое развитие начинается своевременно, но в течение 5 лет менструации не наступают, говорят об изолированной задержке менархе. Кроме того, выделяют неполное половое развитие. Оно характеризуется своевременным появлением одних и отставанием других вторичных половых признаков и, как правило, задержкой менархе. Задержка полового развития, изолированная задержка менархе и неполное половое развитие обусловлены дефицитом половых гормонов — гипогонадизмом.

- 
- Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм
  - Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм.
    - А. Изолированный дефицит гонадотропных гормонов.
    - Б. Синдром Кальмана.
  - Изолированная задержка менархе
  - Неполное половое развитие.

# Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм

## ► Синдром Тернера

— самая частая причина первичного гипогонадизма. Встречается только у девочек.

**Клиническая картина.** Синдром характеризуется множественными пороками развития скелета и внутренних органов. Важнейшие признаки: низкорослость и дисгенезия или полное отсутствие яичников (на их месте находят недифференцированные тяжевидные зачатки, не содержащие фолликулов). Другие признаки: короткая шея с крыловидными складками; характерное «старушечье» лицо; микрогнатия; оттопыренные, низко расположенные уши; готическое небо; низкая линия роста волос на затылке; бочкообразная или плоская грудная клетка; широко расставленные, недоразвитые соски; непропорционально маленькие ноги, образное искривление рук (деформация локтевых суставов), X-образное искривление ног; лимфатические отеки кистей и стоп; множественные пигментные невусы; уплощенные ногти на руках

## Биохимические признаки.

- ▶ Уровни ЛГ и ФСГ значительно повышены в первые 3—4 года жизни, к 5—8 годам они снижаются до возрастной нормы, а позже вновь возрастают (сначала ФСГ, затем ЛГ). При обследовании по поводу задержки полового развития выявляется именно это повторное повышение.
- ▶ **Другие особенности синдрома.** Тяжевидные гонады у больных с кариотипом 45,X или мозаицизмом 45,X/46,XX не подвержены злокачественному перерождению. У больных с мозаицизмом 45,X/46,XY в зачатках половых желез может присутствовать гормонально-активная ткань яичек, поэтому повышен риск гонадобластомы. В таких случаях зачатки половых желез надо удалять

# Дифференциальная диагностика.

- ▶ При смешанной дисгенезии гонад с одной стороны выявляется яичко, а с другой — тяжевидная гонада.
- ▶ При чистой дисгенезии гонад с двух сторон выявляются тяжевидные гонады, но кариотип нормальный: 46,XX либо 46,XY.
- ▶ Синдром Нунан по клинической картине очень близок к синдрому Тернера. В отличие от синдрома Тернера, синдром Нунан встречается у обоих полов. Это моногенное заболевание с аутосомно-доминантным наследованием; при цитогенетическом исследовании аномалии кариотипа не выявляются. У девочек с синдромом Нунан функция яичников, как правило, не нарушена; иногда снижены уровни гонадотропных гормонов.

# Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм

Изолированный дефицит гонадотропных гормонов.

Под этим названием объединяют группу заболеваний, которые характеризуются пониженными уровнями ЛГ и ФСГ в сыворотке и нормальными уровнями других гормонов аденогипофиза и проявляются гипогонадизмом. Почти всегда причиной изолированного дефицита гонадотропных гормонов является патология гипоталамуса и лишь в редких случаях — патология аденогипофиза. Врожденный изолированный дефицит гонадотропных гормонов гипоталамической природы может быть самостоятельным заболеванием, но чаще сочетается с другими аномалиями развития: голопрозэнцефалией, односторонней агенезией почки, нейросенсорной тугоухостью.

# Синдром Кальмана.

- ▶ Это самый распространенный вариант изолированного дефицита гонадотропных гормонов и самая частая причина врожденного вторичного гипогонадизма. Синдром Кальмана обусловлен пороками развития переднего мозга, в частности — нарушением миграции гонадолиберинсекретирующих нейронов в обонятельные луковицы и впоследствии в гипоталамус. Эти анатомические аномалии приводят к дефициту гонадолиберина или к нарушению ритма его секреции. В результате нарушается секреция эстрогенов.

# Изолированная задержка менархе (изолированная первичная аменорея)

- ▶ Распространенная причина изолированной задержки менархе — тестикулярная феминизация.
  - ▶ Тестикулярная феминизация.

Это заболевание, называемое также синдромом полной резистентности к андрогенам, обусловлено нарушением действия тестостерона. Причина — отсутствие или структурные дефекты рецепторов андрогенов в клетках мишенях. Кариотип при тестикулярной феминизации мужской (46,XY), но фенотип женский, поскольку во внутриутробном периоде не развиваются наружные мужские половые органы, а в пубертатном периоде — вторичные мужские половые признаки. У взрослых больных лобковое и подмышечное оволосение скудное или отсутствует; молочные железы сформированы по женскому типу и обычно хорошо развиты, что обусловлено превращением андрогенов в эстрогены в периферических тканях.

# Диагностика

Как правило, диагноз устанавливают в грудном или раннем детском возрасте, когда в паховой грыже у девочки обнаруживают яичко. Яички могут находиться и в паховых каналах или в половых губах. Иногда тестикулярную феминизацию выявляют у девочки пубертатного возраста при обследовании по поводу задержки менархе или у взрослой женщины с первичной аменореей.

Влагалище оканчивается слепо, внутренние половые протоки (матка, маточные трубы, семявыносящий и семявыбрасывающий протоки) не развиваются. Отсутствие внутренних половых протоков объясняется тем, что в эмбриогенезе фактор регрессии мюллеровых протоков вырабатывается клетками Сертоли в нормальных количествах, но резистентность к андрогенам препятствует формированию вольфовых протоков.

В пубертатном возрасте уровни ЛГ и ФСГ в сыворотке нормальные или повышены, уровень тестостерона в сыворотке повышен. Уровни эстрогенов несколько выше, чем у здоровых мальчиков с нормальным кариотипом. В пубертатном периоде возможен рак яичка, поэтому показана профилактическая орхиэктомия.

# Неполное половое развитие.

## ► Обследование

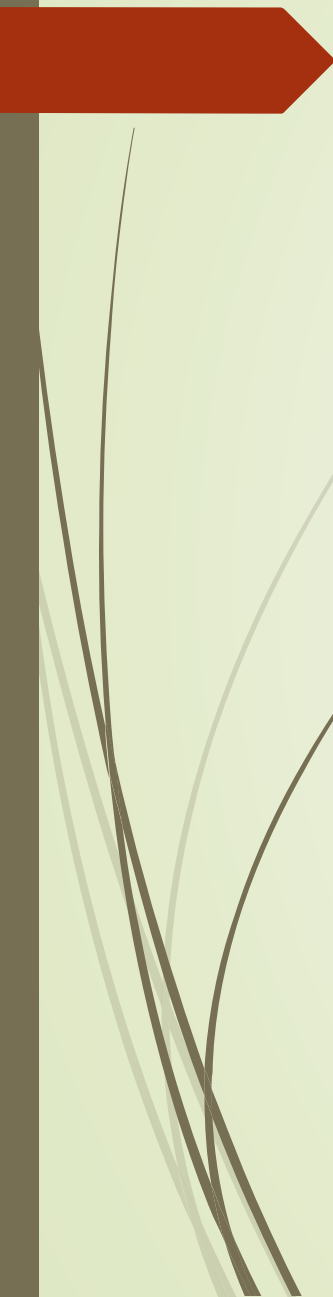
А. Анамнез. Собирают следующие сведения:

1. Скорость роста и прибавки в весе
2. Перенесенные и сопутствующие хронические заболевания, в том числе заболевания ЖКТ (например, болезнь Крона) и эндокринных желез (вторичный гипотиреоз, вторичная надпочечниковая недостаточность, несахарный диабет).
3. Прием лекарственных средств, хирургические вмешательства, лучевая и химиотерапия.
4. Семейный анамнез (прежде всего — особенности роста и полового развития родителей).
5. Нарушения обоняния.

# Лабораторная и инструментальная диагностика


- ▶ Базальные уровни ЛГ и ФСГ ниже возрастной нормы. Это признак вторичного гипогонадизма. Однако уровни ЛГ и ФСГ могут временно снижаться и при чрезмерных физических нагрузках, стрессе, голодании и тяжелых сопутствующих заболеваниях.
- ▶ Определение костного возраста.  
по рентгенограммам левой кисти и запястья позволяет оценить зрелость гипоталамо-гипофизарной системы

- 1) Костный возраст 13 лет (соответствует пубертатному периоду): снижение уровней ЛГ и ФСГ обусловлено заболеванием гипоталамуса или гипофиза. Показаны КТ или МРТ головы.
- 2) Костный возраст значительно отстает от паспортного (например, костный возраст — 12 лет; паспортный — 16 лет): снижение уровней ЛГ и ФСГ обусловлено заболеванием гипоталамуса или гипопитуитаризмом. Показано определение уровней СТГ, ТТГ, АКТГ, пролактина, АДГ, гормонов гипоталамуса.
- 3) Костный возраст < 10—11 лет (соответствует препубертатному периоду): отличить незрелость гипоталамо-гипофизарной системы от заболевания гипоталамуса или гипофиза невозможно.
- 4) Костный возраст соответствует началу пубертатного периода, но анатомические аномалии гипоталамуса и гипофиза не выявлены: проводят дополнительные гормональные исследования (пробу с гонадолиберином, оценку импульсной секреции ЛГ).

- 
- Проба с гонадолиберином
  - Оценка импульсной секреции ЛГ.
  - Базальные уровни ЛГ и ФСГ выше возрастной нормы.
  - Цитогенетическое исследование
  - Определение аутоантител к антигенам яичников
  - Уровни кортикостероидов
    - 1) Недостаточность 17альфа-гидроксилазы
    - 2) Недостаточность 20,22-десмолазы
  - Дополнительные исследования при изолированной задержке менархе

# Лечение

- ▶ Преходящий дефицит гонадотропных гормонов, вызванный чрезмерной физической нагрузкой, стрессом или сопутствующими заболеваниями, не требует заместительной терапии. Необходимо устранить причину преходящего дефицита ЛГ и ФСГ
- ▶ 1. Начало лечения. Этинилэстрадиол, 0,02—0,1 мг/сут, или конъюгированные эстрогены, 0,3—1,25 мг/сут, назначают внутрь либо используют пластыри с эстрадиолом (0,05—0,1 мг, 1 или 2 раза в неделю). Диэтилстильбэстрол не применяют. Лучше начинать с минимальных доз эстрогенов для приема внутрь или наклеивать пластырь 1 раз в неделю
- ▶ Не позднее чем через год переходят к заместительной циклической терапии эстрогенами и прогестагенами. Первоначальное лечение эстрогенами и последующее добавление прогестагенов имитируют естественную последовательность событий пубертатного периода.

- 
- Схема циклической терапии. Эстрогены принимают ежедневно с 1-го по 21-е число каждого календарного месяца. С 12-го или с 15-го числа по 21-е число добавляют прогестагены (медроксипрогестерона ацетат, 5—10 мг/сут внутрь, или норэтистерон, 5 мг/сут внутрь). С 22-го числа до конца месяца прием всех препаратов прекращают, а с 1-го числа следующего календарного месяца цикл лечения повторяют.
  - Поддерживающая терапия. После наступления менархе для поддержания регулярных менструаций переходят на минимальные дозы эстрогенов.

# Поддерживающая терапия.

- После наступления менархе для поддержания регулярных менструаций переходят на минимальные дозы эстрогенов.
- Для индукции менархе и овуляций у больных с функционально зрелыми яичниками требуется другое лечение.
- При неполном половом развитии и при позднем наступлении менархе лечение половыми гормонами не показано. Однако по желанию девочки или ее родителей эти препараты можно назначить для ускорения развития вторичных половых признаков.
- Больные с функционально зрелыми яичниками и маткой способны к зачатию после индукции овуляции. Бесплодным больным с яичниковой недостаточностью, но с нормальной маткой рекомендуют экстракорпоральное оплодотворение.

# Лечение низкорослости при синдроме Тернера

- ▶ 1. Соматропин. У большинства больных с синдромом Тернера уровень СТГ нормальный. Тем не менее назначение соматропина таким больным почти всегда ускоряет развитие скелета и увеличивает окончательный рост.
- ▶ 2. Анаболические стероиды со слабым анаболическим действием широко применяли в прошлом для ускорения роста (не только у больных с синдромом Тернера). Обычно использовали оксандролон в дозе 0,1 мг/кг/сут внутрь. Сейчас считается, что эти препараты показаны только при значительном отставании костного возраста от паспортного. Надо учитывать, что анаболические стероиды менее эффективны, чем соматропин.
- 3. Предполагают, что у больных препубертатного возраста очень низкие дозы эстрогенов в сочетании с соматропином могут стимулировать рост и ускорять половое развитие. Для подтверждения этой гипотезы проводятся клинические испытания.

# Литература

- 1. Hung W. Ovaries and variants of female sexual development. In W Hung (ed), Clinical Pediatric Endocrinology. St. Louis: Mosby, 1992.
- 2. Kaplan SL, Grumbach MM. Clinical Review 14: Pathophysiology and treatment of sexual precocity. J Clin Endocrinol Metab 71:785, 1990.
- 3. Kelch RP. Sexual precocity and retardation. In KL Becker (ed), Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia; Lippincott, 1990.
- 4. Lee PA. Disorders of puberty. In F Lifshitz (ed), Pediatric Endocrinology; A Clinical Guide. New York; Dekker, 1990.
- 5. Mazur T, Clopper RR. Pubertal disorders; Psychology and clinical management. Endocrinol Metab Clin North Am 20:211, 1991.
- 6. Rosenfield RL. Clinical Review 6: Diagnosis and management of delayed puberty. J Clin Endocrinol Metab 70:559, 1990.
- 7. Rosenfield RL. Puberty and its disorders in girls. Endocrinol Metab Clin North Am 20:15, 1991.
- 8. Siegel SF, et al. Premature pubarche: Etiological heterogeneity. J Clin Endocrinol Metab 74:239, 1992. 9. Wheeler MD, Styne DM. Diagnosis and management of precocious puberty. Pediatr Clin North Am 37:1225, 1990.



Спасибо за внимание