

© С. У. Иргашева

НИИ акушерства и гинекологии
Министерства здравоохранения республики
Узбекистан

КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ВЫБОР ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕВОЧЕК

УДК: 612.661: 618.1-053.6]-08

■ В статье представлены результаты оценки функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у девочек с различными клинико-патогенетическими формами задержки полового развития. Обследовано 145 пациенток 13–18 лет с ЗПР и 58 девочек идентичного возраста с нормальным половым развитием. На основании результатов гормональных исследований в сопоставлении с клиническими данными обоснован выбор терапевтической тактики.

■ **Ключевые слова:** задержка полового развития; девочки-подростки; гипогонадизм; дефицит полового развития; гормоны; функциональные пробы; лечение.

Разработка эффективных и рациональных методов терапии заболеваний невозможна без четкого представления о патогенетических механизмах их формирования. На фоне акселерации физического развития подростков, отмечаемой во всех странах мира, увеличивается частота нарушений полового развития среди лиц этого возраста, в частности — задержки полового развития (ЗПР) [1, 5]. ЗПР у девочек-подростков — патология мультифакториального генеза. Многообразие причинных факторов и оспаривание действенной роли некоторых из них определяют отсутствие единой общепринятой классификации. В клинической практике принято различать две основные формы заболевания: яичниковую (первичный гипогонадизм) и центральную (вторичный гипогонадизм). Наиболее частой причиной возникновения первичного гипогонадизма являются генетические нарушения, приводящие к дефекту развития половых желез. Причиной вторичного гипогонадизма могут быть хронические заболевания, стресс, недоедание, заболевания гипоталамуса и гипофиза, эндокринные и психические заболевания и др. [2, 4]. Этиопатогенетическая неоднородность вторичного гипогонадизма, неоднозначность данных литературы о гормональной характеристике зачастую затрудняет решение вопроса о дифференциальной диагностике, объеме и длительности необходимой терапии. В связи с изложенным, целью настоящего исследования явилось выявление клинико-гормональных особенностей различных форм задержки полового развития у девочек-подростков.

Материал и методы исследования

Обследовано 145 девочек-подростков в возрасте 13–18 лет. Диагноз ЗПР установлен на основании отсутствия или недоразвития вторичных половых на фоне первичной аменореи. Для уточнения генеза заболевания проведены следующие исследования: клиническая антропометрия, оценка выраженности вторичных половых признаков с вычислением суммарного балла полового развития, УЗИ органов малого таза, рентгенография черепа (по показаниям — МРТ). Всем пациенткам проведена оценка функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы по определению в крови концентрации ФСГ, ЛГ, Прл и Е2. По показаниям проводилось определение сывороточного уровня ТТГ, Т4, Т, ДГЭА-С, кортизола. В качестве функциональных проб проведены пробы с кломифенцитратом, ГнРГ и хорионическим гонадотропином. Группу контроля составили 58 девушек идентичного возраста с отсутствием отклонений от возрастных нормативов полового созревания, забор крови у которых проводился на 6–8 дни менструального цикла. Гормональные исследования проведены методом ИФА с использованием стандартных наборов. Статистическая обработка проведена на компьюте-

ре с применением стандартных программ. Для оценки достоверности различий качественных и количественных параметров использовали определение t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

На основании проведенных исследований и обобщения полученных результатов нами выделены следующие формы заболевания: ЗПР центрального генеза (вторичный гипогонадизм) в виде двух его форм:

- гипогонадизм, обусловленный нарушением синтеза гонадолиберина или гонадотропинов на фоне врожденных заболеваний гипоталамо-гипофизарного звена (I группа).
- гипогонадизм, обусловленный функциональной преходящей недостаточностью гонадотропинов и половых стероидов (II группа). В качестве дифференциально-диагностического теста между указанными формами заболевания нами использованы пробы с ГнРГ и кломифенцитратом, позволяющие выявить резервные возможности гипофиза и в сочетании с инструментальными методами исследования разграничить органическую патологию и функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарного комплекса. III группу составили пациентки с ЗПР яичникового генеза (первичный гипогонадизм).

Полиэтиологичность ЗПР у девочек определяет клинический полиморфизм заболевания. Тем не менее выявлены некоторые признаки, в большей степени характерные для той или иной формы заболевания. Так, при оценке данных физического развития у пациенток с вторичным гипогонадизмом вычисленный средний показатель ИМТ выявил достоверно значимый дефицит массы тела во всех возрастных подгруппах. Нормостенический тип телосложения у пациенток I группы выявлен в 20,2%, пациенток II группы — 38,6% (в группе контроля указанный показатель составил 63,9%). Интересно отметить, что у девочек с вторичным гипогонадизмом независимо от возраста усредненный показатель роста статистически значимо не превышал аналогичный показатель в группе контроля. Хотя нередко при описании клинической картины заболевания (за исключением генетически обусловленной патологии) авторы отмечают «высокий рост с евнухоидным телосложением». Вероятно, кажущуюся зачастую высокорослость девочек с ЗПР можно объяснить изменением весового показателя, преобладанием признаков астенизации и инфантилизма. Антропометрические показатели у пациенток III группы имели наиболее вариабельный характер, что обусловлено неоднородной клинической картиной различных форм дисгенезии гонад. Характерным для этой группы

пациенток является наличие большого числа стигм эмбриогенеза. По данным медико-генетического обследования, у 54,7% пациенток были диагностированы различные хромосомные аномалии и их структурные дефекты, 45,3% девочек имели нормальный женский кариотип 46XX. Указанные пациентки имели отрицательную пробу на введение хорионического гонадотропина.

Недоразвитие или отсутствие вторичных половых признаков — основной клинический признак ЗПР. I степень патологии, характеризующаяся дефицитом полового развития от 2 до 2,9 лет, была характерна для пациенток только с функциональными нарушениями гипоталамо-гипофизарно-яичникового комплекса (42,9%). II степень ЗПР (дефицит полового развития от 3 до 3,9 лет) при данной форме патологии определена почти у половины обследованных (47,6%), и в значительно меньшей степени — III степень патологии (дефицит полового развития свыше 4 лет) — у 9,5%. Пациентки II и III группы имели более низкий балл полового развития. Распределение больных по степени выраженности патологии выглядело следующим образом: II степень — 42,5 и 47,2%, III степень — 57,5 и 61,9% случаев.

Функциональное состояние гипофизарно-яичниковой системы у девочек с различными формами ЗПР выявило существенные различия в изучаемых показателях в зависимости от формы заболевания. Средние концентрации в крови гипофизарных гормонов подростков с вторичным гипогонадизмом представлены в таблице. У пациенток с гипогонадизмом, обусловленным органической патологией, средние концентрации гонадотропинов в крови были достоверно ниже во всех возрастных подгруппах по отношению к группе контроля и не имели возрастных различий. Средние показатели уровня ФСГ были значительно ниже нормативных показателей, что соответствует состоянию гипогонадотропного гипогонадизма. Достоверно сниженным во всех возрастных подгруппах по отношению к группе контроля оказался уровень Прл. На наш взгляд, низкие концентрации пролактина у пациенток этой группы, вероятно, обусловлены врожденными заболеваниями гипофиза, определяющими в целом снижение его функциональной активности.

При гипогонадизме, обусловленном преходящим дефицитом гонадотропинов, сыровоточный уровень последних имел положительную возрастную динамику аналогично данным девочек с нормальным половым развитием. При этом средние концентрации ФСГ и ЛГ были достоверно снижены в возрастных подгруппах девочек 13–14 и 15–16 лет, не имея статистически значимой разницы к 17–18 годам. Анализ индивидуальных по-

Таблица

Содержание в сыворотке крови гипофизарных гормонов у девочек-подростков с вторичным гипогонадизмом

Показатель	Возраст, лет	Сравниваемые группы					
		I группа		II группа		Контроль	
		M±m	n	M±m	n	M±m	n
ФСГ (МЕ/л)	13–14	1,80±0,2 * **	10	2,87±0,18**	36	3,6±0,19	16
	15–16	1,81±0,3 * **	12	3,22±0,18**	43	4,2±0,19	22
	17–18	1,58±0,15 * **	18	3,53±0,13	26	3,86±0,10	20
ЛГ (МЕ/л)	13–14	1,1±0,1 * **	10	3,89±0,36 **	36	5,48±0,40	16
	15–16	2,24±0,15 **	12	4,26±0,36**	43	6,62±0,71	22
	17–18	2,44±0,23 * **	18	5,5±0,5	26	6,79±0,54	20
ПРЛ (мг/л)	13–14	3,95±0,2 * **	10	7,50±0,32	36	9,18±1,24	16
	15–16	6,13±0,65 **	12	7,73±0,65	43	10,5±1,07	22
	17–18	5,2±0,38 * **	18	9,73±0,6	26	11,84±1,35	20

казателей исследуемых параметров выявил, что снижение уровня одного или обоих гонадотропинов ниже нормативных значений имели 23 девочки (21,9%), у остальных пациенток показатели ФСГ и ЛГ варьировали в пределах нормативных значений.

У пациенток с первичным гипогонадизмом средние концентрации гонадотропинов значительно превышали нормативные показатели. Гиперсекреция гонадотропинов (гипергонадотропный гипогонадизм) определена у 40 больных и составила в среднем: ФСГ — 48,5±3,2 МЕ/л, ЛГ — 32,15±2,8 МЕ/л. У двоих подростков содержание в крови ФСГ и ЛГ было в пределах нормативных значений. Одновременно были установлены крайне низкие показатели эстрадиола и, соответственно, выраженный дефицит полового развития. Дифференциально-диагностическим тестом, позволившим отнести данных пациенток к группе больных с первично-яичниковой недостаточностью, явилась проба

с ХГ. Нормогонадотропную недостаточность принято считать результатом центральных регуляторных нарушений. Однако данные научной литературы свидетельствуют о том, что причинами нормогонадотропной первично-овариальной недостаточности могут быть некоторые заболевания, в частности, аутоиммунный оофорит [3]. Отрицательная проба с ХГ у обследованных нами пациенток подтверждает возможность нормального уровня гонадотропинов при яичниковом генезе заболевания.

Уровень сывороточного эстрадиола у девочек с ЗПР на фоне органической патологии ЦНС оказался ниже препубертатных значений, оставаясь практически без изменений с увеличением возраста пациенток.

Отсутствие положительной возрастной динамики демонстрирует более чем пятикратное его снижение по отношению к аналогичному показателю у здоровых девочек в возрасте 17–18 лет и соответственно определяет нарастание дефи-

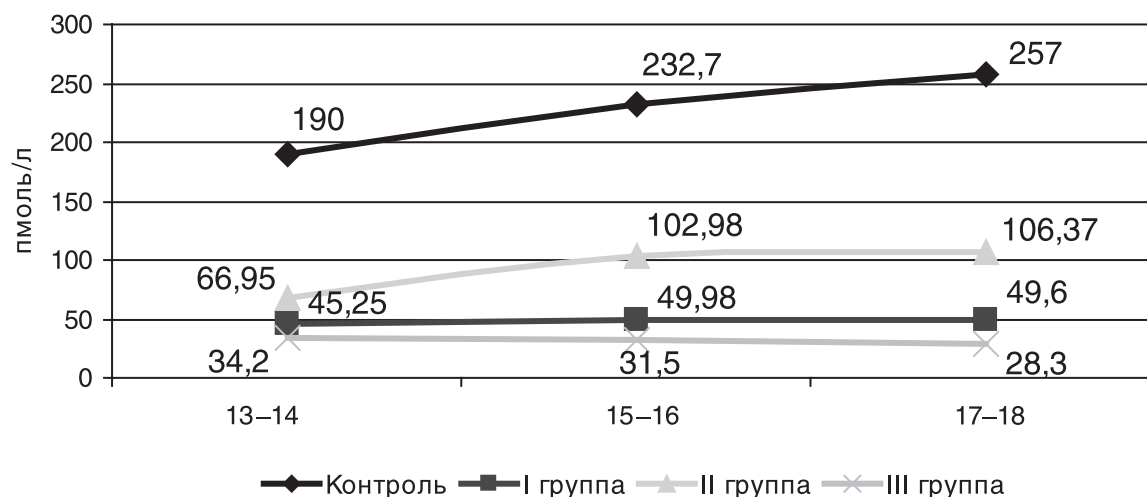


Рис. Уровень сывороточного эстрадиола у девочек с ЗПР в зависимости от формы заболевания и возраста

цита полового развития с увеличением возраста. Весьма схожая ситуация прослеживается у девочек с первичноовариальной недостаточностью: крайне низкие показатели сывороточного эстрадиола сохраняются независимо от возраста обследованных. Таким образом, гипогонадизм, обусловленный органической патологией независимо от генеза заболевания (в первом случае — врожденными или хроническими заболеваниями гипоталамо-гипофизарного комплекса, во втором — морфофункциональной несостоятельностью яичникового аппарата) приводит к стойкой выраженной гипозэстрогении, приводящей с увеличением возраста к нарастанию дефицита полового развития. У пациенток II группы средние концентрации эстрадиола существенно ниже контрольных значений во всех возрастных подгруппах, но достоверно выше аналогичного показателя пациенток с органической патологией. Аналогично положительной возрастной динамике уровня эстрадиола в крови здоровых девочек, у пациенток данной клинической группы концентрация эстрадиола возрастает с увеличением возраста, определяя клинические признаки умеренной гипозэстрогении.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о целесообразности выделения в клинической практике трех указанных клинико-патогенетических форм ЗПС у девочек. Сопоставление клинических данных с результатами гормонального обследования, рациональное использование функциональных проб позволяет избежать диагностических ошибок, определить терапевтическую тактику. При стойком гипогонадотропном и гипергонадотропном гипогонадизме выраженная гипозэстрогения, приводящая с увеличением возраста к нарастанию дефицита полового развития, свидетельствует о необходимости своевременного назначения заместительной гормональной терапии. Функциональный гипогонадизм является мультифакториальной патологией, и выбор тактики лечения должен быть индивидуальным с учетом возможных причинных факторов.

Литература

1. Клинико-эпидемиологические аспекты репродуктивного здоровья девочек-подростков и девушек / О. С. Филиппов, Т. К. Глебова, Э. Д. Шапранова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2005. — № 4. — С. 46–48.
2. Кузнецова, М. Н. Патология репродуктивной системы в период ее становления // Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е. М. Вихляевой. — М.: МИА, 2000. — С. 214–342.
3. Потин, В. В. Волны гонадотропинов и диагностика гормональной недостаточности яичников // Ж. акуш. и жен. бол. — 2004. — Т. LIII, Вып. 1. — С. 73–76.
4. Hoffman, B. Delayed puberty and amenorrhea / Hoffman B., Bradshaw K. D. // Semin. Reprod. Med. — 2003. — Vol. 21, N4. — P. 353–362.
5. Rosenfield, R. L. Diagnosis and management of delayed puberty / Rosenfield R. L. J. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 70. — P. 559–571.

Статья представлена В. В. Потиним,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

CLINICAL AND HORMONAL INDICES AND CHOICE OF THERAPEUTIC TACTICS AT THE DELAYED PUBERTY IN GIRLS

Irgasheva S. U.

■ **Summary:** The results of the study of a functional state of pituitary-ovarian system at girls with a different clinic-pathogenetic forms of hypogonadism are presented. 145 patients 13–18 years with delayed puberty and the same age 58 girls with normal sexual development are examined. The choice of therapeutic tactic based on the results of hormonal tests in comparison to clinical manifestations.

■ **Key words:** delayed puberty, adolescent girls, hypogonadism, deficiency of sexual development, sexual hormones, functional tests, treatment.

■ Адреса авторов для переписки

Иргашева Севара Уткуровна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела подростковой гинекологии Республиканского специализированного научно-практического центра акушерства и гинекологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан.

100124, г. Ташкент, Мирзо Улугбекский р-н, ул. Х. Абдуллаева, 132 А

E-mail: sevara_irgasheva@mail.ru