

Н.В. Болотова, Н.Ю. Райгородская, Е.Г. Дронова, Л.Н. Сегова

ПРИЧИНЫ ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ МАЛЬЧИКОВ

Кафедра пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии (зав. проф. Н.В. Болотова) ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет Росздрава, отдел детской уроandroлогии НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии СГМУ (дир. член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), г. Саратов, РФ

В статье представлены результаты обследования 47 мальчиков 14–16 лет с задержкой полового развития (ЗПР). По совокупности клинических особенностей все дети разделены на 3 группы: 1-я группа – 20 мальчиков с задержкой роста и ЗПР; 2-я группа – 12 мальчиков с ЗПР на фоне крипторхизма в анамнезе; 3-я группа – 15 мальчиков, имеющие ЗПР в сочетании с избыточной массой тела. Обследование включало оценку физического развития и пубертата, исследование половых гормонов в сыворотке крови, проведение стимуляционного теста с диферелином. В 1-й группе установлена конституциональная форма ЗПР у 95% мальчиков, во 2-й группе – парциальная форма гипогонадотропного гипогонадизма у 41,6% детей, в 3-й группе констатирован дисгормоногенез и задержка пубертата на фоне ожирения. Выявлены корреляционные взаимосвязи клинических и гормональных показателей, характеризующие причину ЗПР.

Ключевые слова: пубертат, мальчики, задержка полового развития, гонадотропины, тестостерон.

Results of examination of 47 boys aged 4–16 years with delayed sexual development (DSD) are presented. All the patients were divided into 3 groups in dependence of clinical peculiarities: 1st group – 20 patients with growth delay and DSD, 2nd group – 12 patients with DSD and history of cryptorchism, 3rd group – 15 patients with DSD and excessive body weight. Examination included estimation of physical development and of puber-

Контактная информация:

Болотова Нина Викторовна – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет Росздрава

Адрес: 410012 г. Саратов, ГСП ул. Б. Казачья, 112

Тел.: (+78452) 273-370, 511-532, факс: (+78452) 511-534, 511-617, E-mail: meduniv@med.sgu.ru

Статья поступила 02.07.08, принята к печати 10.06.09

ty signs, determination of serum sex hormones, stimulating diferilin test. DSD was constitutional in 95% of patients in 1st group; 41,6% of patients in 2nd group had partial hypogonadotropic hypogonadism; dishormonogenesis and delayed puberty associated with obesity were diagnosed in patients of 3rd group. Examination detected correlation between clinical features of hormonal state which characterized DSD origin.

Key words: puberty, boys, delayed sexual development, gonadotropins, sex steroids, testosterone.

В современных условиях изучение полового развития (ПР) подростков приобретает все большую актуальность и имеет серьезные социальные предпосылки, обусловленные прогрессивным ухудшением репродуктивного здоровья населения [1].

На протяжении многих лет большое количество исследований было посвящено изучению инфекционных факторов как одной из причин бесплодия. Патологическим механизмом развития инфертильности не уделялось достаточного внимания. Исследования, проведенные в начале XXI века, привели к переосмыслению этиологии репродуктивных нарушений. Так, А.В. Гуськов [2], изучая причины развития хронического простатита у молодых пациентов, показал, что у большинства из них имеются проявления нейроэндокринной дисфункции – нарушение взаимосвязей между трошными гормонами гипофиза и соответствующими гормонами периферических эндокринных желез. В работах [3, 4] на основании ретроспективного анализа показана роль дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы в формировании нарушений сперматогенеза и мужской инфертильности. Многими исследователями доказана значимость метаболических нарушений, как причины гипогонадизма и бесплодия, что является чрезвычайно актуальной проблемой в условиях растущей распространенности ожирения и метаболического синдрома, снижения возраста манифестации метаболических расстройств [5]. Таким образом, сегодняшнее понимание функциональных нарушений репродуктивной системы основано на изучении эндокринных и метаболических расстройств, имеющих начало в детском и подростковом возрасте.

Одним из проявлений нарушений функции репродуктивной системы является задержка ПР (ЗПР) – отсутствие вторичных половых признаков у детей, достигших верхнего возрастного предела нормального пубертата [6]. Патологическими считаются также те ситуации, когда при своевременном старте пубертата отсутствует его прогрессирование и более 5 лет проходит от появления первых признаков полового созревания до полного развития гонад [7].

В течение последних лет вопрос о сроках начала пубертата вызывает широкую дискуссию. Недавние эпидемиологические исследования США показали, что возраст начала пубертата имеет тенденцию к акселерации [8]. Напротив, исследования, проведенные в различных странах Европы, опровергли это утверждение и заключили, что в последние десятилетия тенденция к раннему развитию пубертата остановилась. Средний срок начала пубертата у мальчиков в странах Западной

Европы составляет 12 лет [9]. Верхний возрастной предел соответствует 14 годам.

Очевидно, что ЗПР в любом ее проявлении является нарушением физиологии формирования репродуктивной системы. Проявления дисгормоногенеза при ЗПР разнообразны и обусловлены патогенетическим механизмом ее развития.

Дискуссию в литературе вызывает клинический подход к функциональным формам ЗПР. Их своевременная коррекция необходима для стимуляции роста, предотвращения психологической трансформации личности, улучшения репродуктивного потенциала подростков [7]. С другой стороны, особое значение для репродуктивного прогноза имеет раннее выявление врожденных нарушений половой системы, что требует проведения специализированного гормонального и генетического обследования [10].

Цель настоящей работы: на основании изучения клинического, метаболического и гормонального статуса детей с ЗПР, определить основные патогенетические механизмы ее развития.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 47 мальчиков в возрасте 14–16 лет, обратившиеся в детский эндокринологический стационар по поводу ЗПР.

С целью изучения патогенетических механизмов ЗПР пациенты были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 20 детей, имеющие задержку роста и ЗПР; 2-ю группу составили 12 пациентов, у которых ЗПР наблюдалась на фоне врожденной патологии половой системы в виде одностороннего крипторхизма – у 6 детей, двустороннего крипторхизма – у 6 детей; 3-ю группу составили 15 детей, имеющие ЗПР на фоне избыточной массы тела, ожирения.

Обследование пациентов проводилось по единому алгоритму и включало анализ анамнестических данных, антропометрию: измерение роста, веса, роста сидя, длины ноги, размаха рук, ширины плеч, на основании которых проводили оценку физического развития (ФР) и пропорциональности телосложения с определением типа пропорции тела. Долихоморфный тип был констатирован при SDS длины ноги +2 и более, преобладании размаха рук относительно роста, при ширине плеч менее 21,5% относительно общей длины тела [11]. Брахиморфный тип пропорции тела был констатирован при SDS длины ноги менее –2, ширине плеч более 22,7% от общей длины тела. Мезоморфный тип пропорций тела установлен при SDS роста сидя, длины ноги от –2 до +2, ширине плеч 21,5–22,6% от общей длины тела. Для оценки избытка или дефицита массы тела рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), определяли SDS ИМТ, со-

ответствующий возрасту и полу. Оценку артериального давления (АД) проводили по критериям NHVERP, 1996. Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали при значениях систолического АД (САД) и/или диастолического АД (ДАД) более 95-го перцентиля, артериальная гипотензия – при значениях АД менее 10-го перцентиля. Оценку ПР проводили на основании визуального осмотра и ориентации с помощью шкалы Таннера.

Гормональное обследование включало определение в сыворотке крови лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона (ТС) методом иммуноферментного анализа при помощи тест-наборов для ИФА фирмы BioRad, Германия; проведение стимуляционной пробы с дифферелином 0,1 мг с целью определения функциональной активности гонадотрофов.

Инструментальное обследование включало определение костного возраста по рентгенограмме кистей, эхографию щитовидной железы, гонад, а также доплерографию гонад при помощи аппарата Medison SA 9900, Южная Корея с использованием линейного датчика Prime 5–12 МГц

Статистический анализ данных проведен с использованием методов описательной статистики для количественных данных в зависимости от вида их распределения, методов параметрического (t-критерий Стьюдента) и непараметрического (метод Спирмена) анализа при оценке двух групп, содержащих количественные признаки.

Результаты и их обсуждение

Все мальчики обратились в стационар в связи с отсутствием вторичных половых признаков. Помимо ЗПР, для пациентов 1-й и 2-й групп было характерно отставание в росте – 62%, периодические головные боли – 44%, обморочные состояния, сопровождающиеся нестабильными показателями АД, – 16,6%. Наиболее частыми жалобами пациентов 3-й группы были избыточная масса тела – у 100%, головная боль – у 75%, повышение АД – у 50% мальчиков.

При изучении данных анамнеза патология антенатального периода была обнаружена с высокой частотой во всех трех группах: у 60% матерей во время беременности отмечалась хроническая внутриутробная гипоксия плода, у 33% – гестоз, 13%

матерей перенесли инфекционное заболевание в I–II триместре беременности. В постнатальном периоде 17,4% детей наблюдались по поводу перенесенной травмы шейного отдела позвоночника, по поводу ишемического поражения головного мозга – 21,7%, внутричерепной гипертензии – 30,4% детей.

При оценке ФР все дети 1-й группы имели показатели роста ниже средних значений: лишь у 15% пациентов SDS роста соответствовало диапазону от $-1,4$ до -2 , у подавляющего большинства мальчиков (85%) установлена задержка ФР – SDS роста < -2 (рис. 1а). Медиана SDS роста в 1-й группе детей составила $-2,36$. Наряду с задержкой роста (ЗР), отмечалось отставание костного возраста в среднем на $2,8 \pm 0,7$ года. Дефицит массы тела (МТ) имели 36,4% детей (рис. 1б). Долихоморфный тип пропорций тела установлен у 16,6% мальчиков данной группы, 83,4% мальчиков имели пропорциональное (мезоморфное) телосложение.

Во 2-й группе ЗР установлена у 43,3% мальчиков, средние показатели ФР имели 57,7%. Медиана SDS роста в данной группе детей составила $-0,36$ (рис. 2а), однако так же как и в 1-й группе отмечалось отставание костного возраста в среднем на $2,1 \pm 0,6$ года. 2 мальчика (16,7%) имели избыток МТ, установленный на основании значений ИМТ соответствующих 23,7 и 24,2 кг/м² (SDS $> +2$) соответственно (рис. 2б). Долихоморфный тип пропорций тела установлен у 6 (50%) детей, брахиморфный – у 2 (16,6%), мезоморфный – у 4 (33,4%) детей.

В 3-й группе подавляющее большинство мальчиков (85,7%) имели средние показатели ФР, отставание в росте отмечалось лишь у 14,3% детей (рис. 3а), отставание костного возраста – не более чем на 1 год относительно паспортного. Ожирение установлено у всех детей на основании показателей ИМТ, превышающих верхний предел нормальных значений для данного пола и возраста (SDS ИМТ $> +2$) (рис. 3б). В данной группе преобладал брахиморфный тип пропорций тела (60%), мезоморфное телосложение имели 40% мальчиков.

При осмотре детей во всех группах обращала на себя внимание патология костной системы. Нарушение осанки, сколиоз, деформации грудной клетки

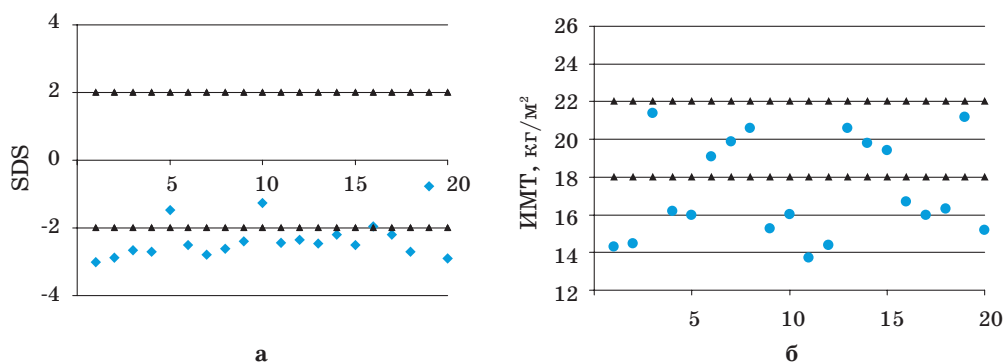


Рис. 1. Распределение показателей SDS роста (а) и ИМТ (б) у пациентов 1-й группы.

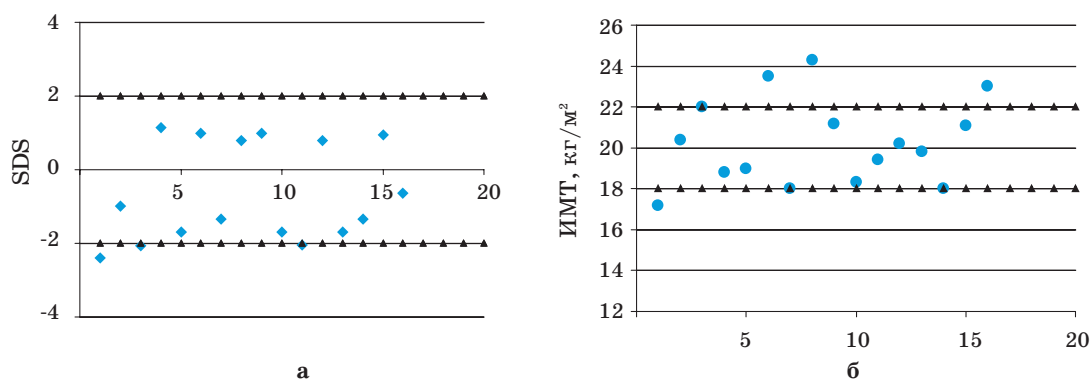


Рис. 2. Распределение показателей SDS роста (а) и ИМТ (б) у пациентов 2-й группы.

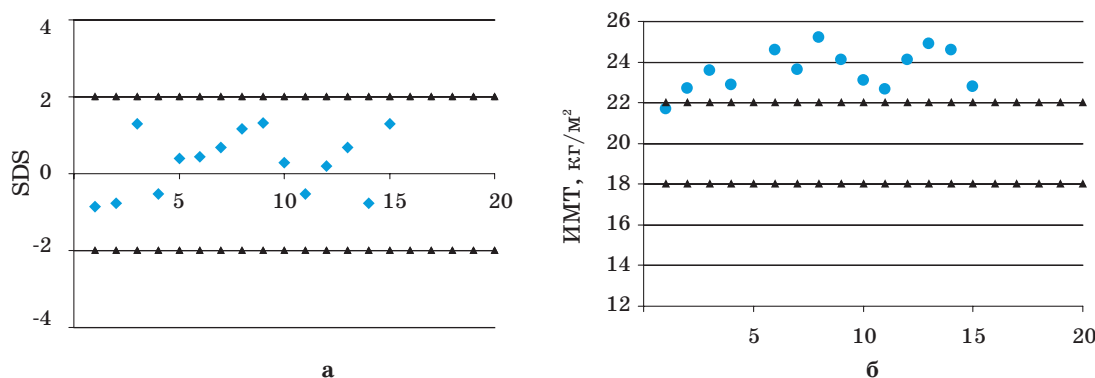


Рис. 3. Распределение показателей SDS роста (а) и ИМТ (б) у пациентов 3-й группы.

были выявлены у 48% детей, снижение мышечного тонуса отмечалось у 34% детей. Повышение АД выше 95-го перцентиля по критериям NHVERP (1996) было зафиксировано у 26,6% детей, составляющих 3-ю группу. Таким образом, АГ диагностирована у детей на фоне ожирения, метаболического синдрома. У 15 мальчиков 1-й и 2-й групп констатирована АГ, что составило 32% от общего числа пациентов. Нормальные показатели АД, соответствующие 50–75-му перцентилю для данного возраста, имели 50% детей.

На основании данных клинического, эхографического и гормонального исследований мы провели функциональную оценку половой системы мальчиков.

В 1-й группе детей вторичные половые признаки отсутствовали у всех пациентов, объем тестикул был менее 4 мл у 16 мальчиков (80%) и более 4 мл – у 4 (20%). Средний объем гонад, по данным орхиометрии, составил $4,2 \pm 1,1$ мл, по данным ультразвукового исследования – $2,1 \pm 0,8$ мл, во всех случаях гонады имели среднюю эхоплотность, однородную эхографическую структуру, однако показатели магистрального и тканевого кровотока (V_m – средняя скорость кровотока, PI – пульсационный индекс) были существенно ниже физиологических значений для данного возраста. При проведении гормонального исследования в

данной группе детей низкие показатели ЛГ, ФСГ и ТС ($1,1 \pm 0,24$ мМЕ/мл, $1,3 \pm 0,6$ мМЕ/мл и $2,5 \pm 1,2$ нмоль/л соответственно) зафиксированы у 11 мальчиков (55%), у остальных детей уровень половых гормонов соответствовал началу полового созревания – II стадия по Таннеру: базальные уровни ЛГ – $1,81 \pm 0,76$ мМЕ/мл, ФСГ – $2,98 \pm 1,1$ мМЕ/мл при уровне ТС $7,3 \pm 0,7$ нмоль/л. Проведение пробы с аналогом ГН-РГ показало наличие отрицательного ответа лишь у одного ребенка, у 19 детей (95%) уровень сывороточного ЛГ в ответ на введение диферелина был более 10 мЕд/л.

Во 2-й группе детей вторичные половые признаки также отсутствовали у всех пациентов, объем гонад, по данным орхиометрии, составил в среднем $4,0 \pm 1,54$ мл, однако по данным ультразвукового исследования был существенно меньше – $1,16 \pm 0,35$ мл и отличался от соответствующего среднего объема гонад пациентов 1-й группы ($p_1=0,034$). Тестикулярный кровоток по показателям V_m , PI был значительно снижен у всех пациентов, у 3 мальчиков не определялся. Гормональное обследование детей данной группы показало низкие базальные значения гонадотропинов (ЛГ – $0,85 \pm 0,35$ мЕд/л, ФСГ – $1,05 \pm 0,5$ мМЕ/мл) и ТС ($1,9 \pm 0,45$ нмоль/л). Ответ ЛГ на введение аналога ГН-РГ был положительным у 7 пациентов, у 5 мальчиков с крипторхизмом в анамнезе

Таблица

Корреляционный анализ показателей ФР и пубертата мальчиков с ЗПР

Параметры	r – коэффициент корреляции Спирмена								
	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	рост	SDS роста	ИМТ	рост	SDS роста	ИМТ	рост	SDS роста	ИМТ
Объем гонад (орхиометрия)	0,5 p<0,05	0,43 p<0,05	0,44 p=0,05	-0,36 p<0,05	-0,03 p>0,05	0,4 p>0,05	-0,16 p>0,05	0,16 p>0,05	-0,25 p<0,05
Объем гонад (эхография)	0,79 p<0,001	0,85 p=0,0002	0,74 p=0,02	-0,3 p<0,05	-0,23 p>0,05	0,21 p>0,05	-0,17 p>0,05	-0,46 p>0,05	-0,28 p<0,05
ЛГ базальный	0,33 p>0,05	0,34 p>0,05	0,34 p>0,05	0,01 p>0,5	0,04 p>0,05	-0,11 p>0,05	-0,2 p>0,05	0,29 p>0,05	0,8 p=0,02
ФСГ базальный	0,3 p=0,15	0,27 p>0,05	0,07 p>0,5	0,05 p>0,05	-0,07 p>0,05	-0,2 p>0,05	-0,54 p>0,05	0,6 p>0,5	-0,47 p>0,05
ЛГ стимулированный	0,44 p<0,01	0,76 p<0,01	0,54 p>0,05	-0,2 p>0,05	-0,12 p>0,05	0,16 p>0,5	0,18 p>0,05	0,09 p>0,5	0,86 p=0,001
ТС	0,85 p<0,01	0,56 p<0,05	0,37 p>0,05	-0,5 p>0,05	-0,35 p>0,05	-0,12 p>0,05	0,36 p>0,05	-0,3 p>0,05	-0,57 p=0,007

был близок к нижней границе физиологической нормы (7,9–10,4 мМЕ/мл). Подобный ответ гонадотрофов на стимуляцию был расценен как парциальный дефицит выброса ЛГ.

В 3-й группе детей при регистрации вторичных половых признаков выявлено адrenaрхе, соответствующее стадии P2–3 по Таннеру у 6 мальчиков (40%). Гинекомастия обнаружена у 8 (53,3%) детей. Объем гонад колебался 2,5–5 мл и в среднем, по данным орхиометрии, составил $4,85 \pm 1,4$ мл, по данным ультразвукового исследования – $1,35 \pm 0,5$ мл. Кровоток гонад отсутствовал у 40% мальчиков этой группы, у остальных 60% показатели магистрального и тканевого кровотока гонад были существенно снижены. Уровень гонадотропинов и ТС практически не отличался от предыдущей группы и составил: ЛГ – $1,06 \pm 0,4$ мМЕ/мл ($p > 0,05$); ФСГ – $2,2 \pm 0,7$ мМЕ/мл; ТС – $1,9 \pm 0,4$ нмоль/л ($p > 0,05$). Ответ ЛГ на экзогенную стимуляцию ЛГ-РГ составил в среднем $16,4 \pm 5,1$ мМЕ/мл. При гормональном обследовании детей 3-й группы зафиксирован также избыточный уровень эстрадиола – $52,2 \pm 14,6$ пг/мл у 69,2% мальчиков.

Проведен корреляционный анализ, позволяющий выявить взаимосвязь между клиническими особенностями пациентов с ЗПР и параметрами, характеризующими начало пубертата: объемом гонад, уровнем ЛГ, ТС (см. таблицу).

В 1-й группе детей обнаружены статистически значимые положительные корреляции между показателями роста, SDS роста мальчиков и объемом гонад; наиболее сильные корреляционные взаимосвязи установлены между SDS роста и эхографическим объемом гонад ($r = 0,85$; $p = 0,0002$). Выявлены средней силы положительные корреляции SDS роста с уровнем сывороточного ТС ($r = +0,56$; $p < 0,05$) и уровнем ЛГ на фоне стимуляционной пробы с диферелином ($r = 0,76$; $p < 0,01$). Корреляции SDS роста с базальными значениями ЛГ и ФСГ оказались статистически недостоверны ($r = 0,34$;

$p > 0,05$ и $r = 0,27$; $p > 0,05$ соответственно). Описанное в данной группе взаимодействие клинико-гормональных показателей является закономерным для физиологических пубертатных изменений.

При проведении корреляционного анализа во 2-й группе детей никакой взаимосвязи параметров ФР с клиническими и гормональными показателями полового созревания не было обнаружено, что подтвердило отсутствие физиологической пубертатной перестройки эндокринной системы.

В 3-й группе мальчиков статистически значимых взаимосвязей между показателями роста и пубертата также не установлено. Однако обращало на себя внимание наличие значительных положительных корреляций между ИМТ и уровнем ЛГ, как базальным ($r = 0,8$; $p = 0,02$), так и стимулированным ($r = 0,86$; $p = 0,001$), при этом установлена отрицательная корреляционная связь ИМТ с уровнем ТС ($r = -0,57$; $p = 0,007$). Полученные данные отражают безусловное влияние избыточной МТ на функцию гипоталамо-гипофизарной системы. Противоречивые корреляционные взаимосвязи, не соответствующие физиологическим клинико-гормональным изменениям периода полового созревания, характеризуют нарушение функционального взаимодействия гонадотрофов и половых желез у детей с ожирением.

Заключение

Таким образом, совокупность клинических и гормональных данных (задержка ФР при мезоморфном типе телосложения, наличие пубертатного выброса ЛГ в ответ на введение аналога ЛГ-РГ, положительная корреляционная связь между показателями ФР и пубертата) позволила констатировать конституциональную форму ЗПР у подавляющего большинства (95%) мальчиков 1-й группы.

Клинико-гормональная характеристика пациентов 2-й группы, включающая гипоплазию и гипотрофию гонад, отсутствие физиологических пу-

бертатных взаимосвязей ФР и ПР, частичное нарушение функции гонадотрофов позволила установить парциальную форму гипогонадотропного гипогонадизма у 41,6% мальчиков с крипторхизмом.

Сочетание ожирения с такими клиническими проявлениями, как инвертированный пубертат, гинекомастия, гипотрофия гонад, явились проявлением дисгормоногенеза у мальчиков 3-й группы.

Данное исследование иллюстрирует необходимость дифференцированного подхода к обследованию и лечению пациентов с ЗПР. Выделение основных клинических синдромов, сопутствующих патологии полового развития, позволило отнести пациентов к одной из трех групп, составить алгоритм диагностики и лечения, определяющийся причиной ЗПР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Окулов А.Б., Казанская И.В., Тарусин Д.И. Педиатрическая уроандрология в системе профессионального медицинского непрерывного образования. Андрология и генитальная хирургия. 2005; 3: 55–58.

2. Гуськов А.Р. Роль субклинического гипопитуитаризма в патогенезе хронического простатита. Врач. сословие. 2006; 5–6: 53–63.

3. Кирьянов А.В., Калинин С.Ю. Задержка полового развития у мальчиков. Андрология и генитальная хирургия. 2003; 2: 20–29.

4. Кирпатовский И.Д., Кирьянов А.В. Особенности мужской infertility при задержке полового развития. Урология. 2007; 4: 59–63.

5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Чеботникова Т.В. и др. Ожирение и половое развитие: эпидемиологическое исследование детей и подростков Московского региона. Ожирение и метаболизм. 2006; 3: 14–20.

6. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М.: Колор Ит Студио, 2002.

7. Jesus Pozo, Jesus Argente. Ascertainment and Treatment of Delayed Puberty. Hormone Research. 2003; 60 (3): 35–48.

8. Herman-Giddens ME, Wang L, Koch G. Secondary sexual characteristics in boys: Estimates from the National Health and Nutrition Examination Survey III. Arch. Pediatr. 2001; 155: 1022–1028.

9. De Muinck Keizer-Schrama SM, Mul D. Trends in pubertal development in Europe. Hum. Reprod. Update. 2001; 7: 287–291.

10. Oliveira LM, Seminara SB, Beranova M et al. The importance of autosomal genes in Kallmann syndrome: Genotype-phenotype correlation and neuroendocrine characteristics. J. Clin. Endocrinol Metab. 2001; 86: 1532–1538.

11. Прокопьев Н.Я., Орлов С.А., Койносов П.Г. и др. Формирование пропорций тела у детей разных соматических типов. М., 1999: 47.