© Коллектив авторов, 2010

Н.В. Болотова, С.М. Шарков, Н.Ю. Райгородская, А.А. Синицына, Т.С. Борисенко

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГИПОТАЛАМО–ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ У МАЛЬЧИКОВ–ПОДРОСТКОВ С ЗАДЕРЖКОЙ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, г. Саратов;
Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

В статье представлены результаты обследования 40 мальчиков 14–16 лет с задержкой роста и полового развития. На основании проведенного комплексного обследования детей выявлены задержка физического развития, изменение гормонального статуса, рентгенологические, реоэнцефалографические и электроэнцефалографические изменения, характерные для функциональной задержки роста и полового развития. Для коррекции выявленных нарушений применена транскраниальная магнитотерапия с помощью аппарата «АМО-АТОС» (ООО «ТРИМА», г. Саратов). На фоне проведенного лечения отмечалось улучшение показателей физического развития, гормонального статуса, данных реоэнцефалографии и электроэнцефалографии.

Ключевые слова: *мальчики-подростки, задержка полового развития, задержка роста, гипоталамо-гипофизарная система, пубертатный период, транскраниальная магнитотерапия.*

Authors present results of examination performed in 40 male patients aged 14–16 years with growth delay and delay of sexual development. Complex examination detected growth delay, disorders of hormonal spectrum, changes of X-ray, rheoencephalographic and electroencephalographic patterns. Transcranial magnet therapy (TcMT) by apparatus AMO-ATOS («Trima» company, Saratov, Russia) was used for correction of diagnosed disorders. This treatment permitted to improve parameters of physical development, hormonal spectrum, rheoencephalographic and electroencephalographic patterns.

Key words: *male-adolescents, delayed sexual development, growth delay, pituitary system, puberty, transcranial magnet therapy.*

В последние годы отмечаются снижение рождаемости, отрицательный прирост населения, высокая частота бесплодных браков в России и за ее пределами, что объясняет значительный интерес специалистов к проблеме репродуктивного здоровья. Пубертатный период является крайне важной, рубежной фазой развития человека, когда организм подвергается ряду изменений, способствующих наступлению его половой и физической зрелости. В силу особенностей функционирования различных органов и систем в пубертатном периоде возможно нежелательное развитие явлений, стоящих на границе между нормальными физиологическими вариациями и патологическим состоянием [1]. Особое место занимает функциональная задержка полового развития (ЗПР) у мальчиков. Одной из частых причин такой ЗПР является нарушение функциональных взаимосвязей гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Патология развития и созревания диэнцефальных структур является нередким последствием антенатальной и перинатальной патологии, травматического повреждения головного мозга, микроциркуляторных нарушений. ЗПР характеризуется отсутствием вторичных половых признаков у мальчиков, достигших 14-летнего возраста, и является неблагоприятным фактором для формирования костной плотности, конечного роста, психологического становления личности подростка, созревания репродуктивной системы и подле-

Контактная информация:
Болотова Нина Викторовна – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского
Адрес: 410000 г. Саратов, ул. Б. Садовая, 137
Тел.: (8452) 52-52-27, **E-mail:** kafedranv@mail.ru
Статья поступила 7.09.10, принята к печати 8.06.11.

жит коррекции. В настоящее время нет четких рекомендаций по лечению ЗПР. Наиболее принята наблюдательная тактика. Сторонники данной тактики считают, что дети с функциональной ЗПР имеют благоприятный прогноз финального роста и полового развития. Однако, они не учитывают основной аргумент необходимости ускорения пубертата у подобных пациентов – формирование комплекса неполноценности у многих подростков и выраженное уменьшение костной массы. Часть исследователей считают необходимым ускорять пубертат с помощью применения половых гормонов. Однако известно, что становление пубертата – очень сложный и тонкий механизм, который до настоящего времени до конца не изучен. Нельзя исключить, что насыщение половыми гормонами в препубертатном периоде может отразиться на функциональном состоянии системы в последующем. В связи с этим привлекают внимание транскраниальные физиотерапевтические методики. Известно их регулирующее влияние на ЦНС, улучшение питания тканей мозга за счет вазоактивного действия магнитного поля, активизации синхронизирующего воздействия гипоталамуса в отношении других систем организма [2]. Высокая чувствительность гипоталамуса и диэнцефальных структур к действию магнитного поля (МП) доказана при лечении гипоталамического синдрома пубертатного периода и его осложнений [3], детского церебрального паралича [4], ряда нейроэндокринных заболеваний [5]. Накопление знаний и опыта в отношении транскраниального воздействия МП позволили предположить его эффективность при функциональных формах ЗПР мальчиков.

Целью работы явилось выявление отклонений функционального состояния гипоталамо-гипофизарной системы у мальчиков-подростков с ЗПР и их коррекция при помощи транскраниального воздействия бегущим переменным МП (БПМП).

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 40 мальчиков 14–16 лет, имеющие задержку роста и полового развития.

Обследование проводилось при совместном участии детского эндокринолога, детского андролога, невролога, офтальмолога и включало изучение анамнестических данных, оценку физического развития, оценку полового развития по шкале Таннера, орхиометрию при помощи орхиометра Прадера; неврологическое обследование с оценкой состояния глазного дна, проведением краниографии, реоэнцефалографии (РЭГ), электроэнцефалографии (ЭЭГ).

Гормональное обследование включало определение в сыворотке крови лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), тестостерона методом иммуноферментного анализа при помощи тест-наборов РИО-Т4-ПГ, ИБОХ (Беларусь), FSHIRMA, LHIRMA, PROLAKTIN IRMA (Чехия); с целью исключения гипогонадизма проводили стимуляционную пробу с диферелином 0,1 мг внутримышечно.

Костный возраст оценивали по рентгенограмме костей левой кисти, в качестве возрастной нормы использовали атлас Грейлиха и Пайла.

Краниографию выполняли в прямой и боковой проекциях для оценки размеров турецкого седла, измеряли сагиттальный (S) и вертикальный (h) размер турецкого седла, высчитывали индекс седла (ИС) – соотношение вертикального и сагиттального размеров турецкого седла, индекс Martiner–Farunas (C) – соотношение сагиттального размера турецкого седла и сагиттального размера черепа. Для эндокринной (гипофизарной) астении (mikrosella) характерны уменьшение сагиттального и вертикального размеров турецкого седла и индекса Martiner–Farunas (C) менее 5,8. ИС, превышающий единицу, свидетельствует о его инфантильности – отсутствии характерных пубертатных изменений [6].

Для объективной оценки функционального состояния срединных структур головного мозга (гипоталамуса, гипофиза, среднего мозга и др.) всем мальчикам проводили ЭЭГ, отражающую функциональную активность мозга. Оценивали амплитуду α-ритма (N: до 100 мкВ) и β-ритма (N: до 15 мкВ), организованность α-ритма, наличие диффузных патологических колебаний θ- и Δ-ритмов, которые в норме практически не выявляются в период полового созревания при регистрации в период бодрствования. При проведении функциональных нагрузок с помощью фотостимуляции и гипервентиляции учитывали усиление дезорганизации α-ритма (>50 мкВ), прослеживалась реакция усвоения в диапазоне средних частот (8–20 Гц). Данные критерии являются основными при выявлении общемозговых изменений на ЭЭГ [7].

Для коррекции выявленных церебральных нарушений была применена транскраниальная магнитотерапия (ТКМТ) с помощью аппарата «АМО-АТОС» с приставкой «Оголовье» (ООО «ТРИМА», г. Саратов). Оценку эффективности применения ТКМТ при ЗПР у мальчиков проводили на основании сравнительной характеристики пациентов 2 групп. 1-ю группу составили 25 детей с функциональной ЗПР, которым проведено 2 курса лечения БПМП с интервалом в 2–3 месяца. Воздействие осуществляли в бегущем режиме с частотой сканирования поля 3–12 Гц при величине магнитной индукции 20 мТл ежедневно в течение 10–12 мин, курс 10 процедур, с интервалом между курсами 3 календарных месяца. При этом МП перемещали от височных долей к затылочной области одновременно с двух сторон. 2-ю группу (контрольную) составили 15 мальчиков с функциональной ЗПР, которым назначали витаминотерапию, ЛФК и плацебо-процедуры ТКМТ (излучатели МП во время процедуры были выключены).

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета программ XL Statistics, Version 4. Количественные показатели представляли в виде $M \pm \sigma$ (M – выборочное среднее, σ – выборочное стандартное отклонение). Сравнение двух количественных показа-

Таблица 1

Динамика результатов клинико-гормонального обследования детей с ЗПР до и после лечения

Показатели	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=15)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
SDS роста	−2,3±0,5	−1,8±0,6	−2,15±0,4	−2,1±0,5
SDS BMI	0,6±0,2	0,9 ±0,23	0,8±0,2	0,8±0,17
Объем гонад, мл	4,1±1,1	7,3±1,2	4,3±1,1	5,1±0,6
Длина полового члена, см	4,3±1,3	7,5±1,2	4,7±1,3	4,8±1,0
Тестостерон, нмоль/л	1,5±0,2	9,1±1,3*	1,9±0,2	1,2±0,34
ЛГ, мМЕ/л	1,3±0,4	2,8±0,6	1,3±0,4	1,3±0,4
ФСГ, мМЕ/л	1,8±0,2	4,4±1,0*	1,2±0,2	1,7±0,4

Здесь и в табл. 2: *$p<0,05$ при сравнении показателей до и после лечения внутри 1-й группы и при сравнении с контролем.

телей в разных группах осуществляли при помощи критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Дети предъявляли жалобы на отставание в росте, отсутствие признаков полового развития (100%), головные боли (30–75%). Анализ анамнестических данных наблюдаемых мальчиков показал наличие отягощенного акушерского анамнеза у 25 (62,5%) матерей, недоношенными родились 11 (27,5%) мальчиков, путем кесарева сечения – 8 (20%). На естественном вскармливании первые 6 месяцев жизни находились лишь 10 (25%).

При оценке физического развития (табл. 1) задержка роста установлена у всех детей, среднее значение SDS роста составляло −2,25±0,7. Масса тела укладывалась в диапазон средних значений, SDS BMI составило 0,7±0,3. При оценке полового развития средний объем гонад по данным орхиометрии составил 4,2±1,2 мл, среднее значение длины полового члена – 4,6±1,3 см, что соответствовало стадии G1 по Таннеру. Адренархе выявлено у 8 (20%) детей. Задержка физического и полового развития сопровождалась отставанием костного возраста в среднем на 2,7±0,8 лет.

При оценке турецкого седла по краниограммам выявлено уменьшение вертикального размера у 27 (67,5%), среднее значение которого составило 6,3±1,2 мм; увеличение ИС до 1 и более – у 10 (25%) детей; снижение индекса Martiner–Farunas – в среднем до 5,3±0,5.

При проведении гормонального исследования (табл. 1) установлены допубертатные значения гонадотропинов и половых гормонов: ЛГ 1,3±0,3 мМЕ/л, ФСГ 1,5±0,2 мМЕ/л. Средний показатель тестостерона общего сыворотки крови составил 1,8±0,2 нмоль/л, свободного тестостерона – 0,5±0,15 нмоль/л. Патологических отклонений при исследовании тиреоидных гормонов не выявлено. При проведении пробы с диферелином у всех мальчиков уровень стимулированного ЛГ был >10 мЕД/л, что соответствует нормальным значениям и доказывает функциональный характер нарушений.

При неврологическом осмотре симптомов, указывающих на органическое поражение головного мозга, не было выявлено ни у одного пациента. По результатам РЭГ (табл. 2) выявлено: неустойчивость сосудистого тонуса с тенденцией к его повышению – у 10 (25%), венозная дисциркуляция с нарушением венозного оттока – у 10 (25%), снижение интенсивности пульсового кровенаполнения – у 13 (32,5%).

Наиболее объективным и достоверным методом оценки функционального состояния головного мозга является ЭЭГ (табл. 2). Биоэлектрическая активность мозга у 20 (50%) детей с ЗПР характеризовалась наличием α-ритма высокой амплитуды (более 100 мкВ), среднее значение амплитуды α-ритма составило 86,6±34,8 мкВ; его дезорганизацией – у 40 (100%). У большинства мальчиков обнаружены диффузные θ- или Δ-волны – у 35 (87,5%). При проведении пробы с гипервентиляцией отмечалось усиление α-ритма у 18 (45%) мальчиков. Реакция усвоения в диапазоне высоких частот зафиксирована у 11 (27,5%). Патологические отклонения в пробе с фотостимуляцией зафиксированы у 10 (25%) детей.

Повторное обследование пациентов 1-й и 2-й групп проведено через 6 месяцев от начала лечения. При обследовании подростков 1-й группы динамика роста составила более 3 см, среднее значение SDS роста – −1,8±0,6. Клинические признаки начала пубертата обнаружены у 22 (88%) детей, средний объем гонад составил 7,3±1,2 мл. Отмечалась положительная динамика при повторном исследовании половых гормонов: среднее значение тестостерона общего составило 9,1±1,3 нмоль/л, ЛГ – 2,8±0,6 мМЕ/л, ФСГ – 4,4±1,0 мМЕ/л. Лобковое оволосение, соответствующее стадии P2 по Таннеру, имели 14 мальчиков, стадии P3 – 3 пациентов. У мальчиков 2-й группы клинических изменений не выявлено, средний уровень половых гормонов соответствовал допубертатным значениям (табл. 1).

При повторном проведении РЭГ у пациентов, получавших ТКМТ, отмечались нормализация сосудистого тонуса, уменьшение венозного застоя,

Таблица 2

Динамика показателей РЭГ и ЭЭГ детей с ЗПР до и после лечения

Показатели	1-я группа (n=25)				2-я группа (n= 15)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Данные РЭГ								
Неустойчивость сосудистого тонуса	6	24	1	4	4	26	3	20
Нарушение венозного оттока	6	24	2	8	4	26	3	20
Снижение интенсивности пульсового кровенаполнения	7	28	1	4	6	40	5	33,3
Данные ЭЭГ								
Наличие диффузных θ- и Δ-волн	22	88	2*	8	13	86,7	12	80
Дезорганизация α-ритма	25	100	2*	8	15	100	14	93,3
Высокая амплитуда α-ритма (>100 мкВ)	13	52	1*	4	7	46,7	6	40
Дезорганизация α-ритма (>50 мкВ) при гипервентиляции	11	44	2	8	7	46,7	6	40
Реакция усвоения в диапазоне >20 Гц при гипервентиляции	7	28	1	4	4	26,7	4	26,7
Дезорганизация α-ритма (>50 мкВ) при фотостимуляции	6	24	1	4	4	26,7	3	20
Реакция усвоения в диапазоне >20 Гц при фотостимуляции	6	24	1	4	4	26,7	3	20

повышение индекса кровенаполнения сосудов мозга.

Данные ЭЭГ отражали положительные изменения биоэлектрической активности мозга (табл. 2). Уменьшение амплитуды α-ритма (<100 мкВ) установлена у всех мальчиков 1-й группы, среднее значение амплитуды α-ритма составило 64,6±19,4 мкВ; отсутствие диффузных θ- и Δ-ритмов и отсутствие дезорганизации α-ритма – у 23 (92%). У детей 2-й группы показатели ЭЭГ практически не изменились.

При оценке краниограмм из 6 детей 1-й группы с исходно увеличенным ИС≥1 у 2 детей индекс достоверно уменьшился до 0,8±0,01, у остальных наблюдалась тенденция к его уменьшению. Индекс Martinez–Farunas недостоверно (p>0,05) увеличился до 5,8±0,4, что можно объяснить малым временем наблюдения. Из 4 детей 2-й группы с ИС≥1 ни у кого не произошло достоверных изменений на краниограммах.

Выводы

1. Функциональная ЗПР у мальчиков характеризуется не только клиническими (допубертатными размерами гонад, адренархе), гормональными (допубертатными значениями половых гормонов) признаками, но и изменениями на рентгенограмме турецкого седла (уменьшение вертикального размера турецкого седла, увеличение ИС, снижение индекса Martiner–Farunas), подтверждающими задержку созревания гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.

2. Функциональная ЗПР у мальчиков характеризуется ЭЭГ-изменениями в виде наличия высокой амплитуды α-ритма, дезорганизации α-ритма, наличия диффузных θ- и Δ-волн у большинства детей, что обусловлено функциональными нарушениями ЦНС.

3. Применение ТКМТ у детей с функциональной ЗПР привело к увеличению роста более чем на 3 см за 6 месяцев, увеличению объема гонад до пубертатных значений, нормализации гормонального статуса, улучшению показателей ЭЭГ и РЭГ.

4. ТКМТ можно рассматривать как метод, улучшающий функциональное состояние гипоталамо-гипофизарной системы и способствующий физиологической активации центральных структур, участвующих в реализации пубертата.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Сердюковская Г.Н.* Руководство для врачей школ. М.: Медицина, 1983: 14–40.

2. Физиотерапия. Национальное руководство. Под ред. Г.Н. Пономаренко. М.: Гэотар–Медиа, 2009.

3. *Аверьянов А.П., Болотова Н.В., Зотова Ю.А. и др.* Новые технологии в комплексном лечении осложненных форм ожирения у детей. Педиатрия. 2006; 4: 45–49.

4. *Гурова Н.Ю., Бабина Л.М.* Эффективность динамической магнитотерапии с частотой модуляции 10 Гц в комплексе санаторно-курортной реабилитации детей с церебральным параличом. Вопр. курортол. 2007; 4: 29–32.

5. *Неймарк А.И., Клыжина Е.А., Неймарк Б.А. и др.* Влияние транскраниальной магнитотерапии на электроэнцефалографические потенциалы у женщин с гиперактивным мочевым пузырем. Урология. 2007; 5: 40–44.

6. *Сметник В.В., Тумилович Л.Г.* Неоперативная гинекология: руководство для врачей. СПб.: СОТИС, 1995; т. 1: 39–41.

7. *Зенков Л.Р.* Электроэнцефалография. М.: Медицина, 1988: 44–80.