

Утверждены
на заседании профильной комиссии
в рамках научно-практической конференции
«Эндокринологические аспекты в педиатрии»
Москва, декабрь 2013 г.

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОТОКОЛЫ)
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ГИПОГОНАДИЗМА У ДЕТЕЙ

**Подготовлено ведущим научным сотрудником
Института детской эндокринологии
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России:
к.м.н. Калинин Н.Ю.**

Гипогонадизм - патологическое состояние, обусловленное снижением продукции половых гормонов в яичках у лиц мужского пола и в яичниках у лиц женского пола или резистентностью к половым гормонам органов – мишеней.

Говоря о подростках, гипогонадизмом называют отсутствие появления вторичных половых признаков у девочек после 13 лет, у мальчиков после 14 лет

Клиническая картина гипогонадизма переменчива и зависит от многих факторов: возраста возникновения гипогонадизма, причин, приведших к развитию гипогонадизма, возраста обращения пациента. Диагностика гипогонадизма в детском возрасте затруднена, в следствии физиологически обусловленной низкой продукцией половых гормонов у детей, Исключением являются случаи, где Г сочетается с задержкой роста или другими эндокринными нарушениями.

Код заболевания по МКБ-10:

- E22.1 Гиперпролактинемия
- E23.0 Гипопитуитаризм
- E23.1 Медикаментозный гипопитуитаризм
- E23.3 Дисфункция гипоталамуса, не классифицированная в других рубриках
- E28.3 Первичная яичниковая недостаточность
- E29.1 Гипофункция яичек
- E29.8 Другие виды дисфункции яичек
- E29.9 Дисфункция яичек неуточненная
- E30.0 Задержка полового созревания
- E30.9 Нарушение полового созревания неуточненное
- E31.0 Аутоиммунная полигландулярная недостаточность
- E89.4 Нарушение функции яичников, возникшее после медицинских процедур
- E89.5 Гипофункция яичек, возникшая после медицинских процедур

Классификация

В зависимости от уровня поражения и время возникновения гипогонадизм разделяют на:

Первичный гипогонадизм (гипергонадотропный) - обусловлен первичным поражением гонад

1.Врожденные формы:

А. Хромосомные аномалии . приводящие к дисгенезии гонад (с.Тернера, с.Клайнфельтера, XX дисгенезия гонад, ХУ дисгенезия гонад, различные формы мозаицизма)

В. Дефекты ферментов, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов: липоидная гиперплазия коры надпочечников, дефект 17-а-гидроксилазы, дефект 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы III типа, дефект 17,20- лиазы

С. Резистентность к гонадотропинам: гипоплазия клеток Лейдига (нечувствительность к ЛГ у мужчин), нечувствительность к ФСГ у женщин, псевдогипопаратиреоз тип 1А (резистентность к ЛГ, ФСГ , вследствие мутации в гене GNAS)

2. Приобретенные формы (вследствие повреждения или дисфункции гонад):

- перекрут яичек,
- синдром регрессии яичек,
- анорхизм,
- орхит,
- преждевременное истощение яичников,
- травма,
- операции,
- лучевая терапия,
- химиотерапия,
- аутоиммунные заболевания,
- инфекции, передаваемое половым путем
- прием токсических препаратов (наркотики, алкоголь и т.д.)
- прием медикаментов, блокирующих биосинтез половых гормонов (блокаторы стероидогенеза, блокаторы ароматазы и т.д.)

Вторичный гипогонадизм (гипогонадотропный)- обусловлен нарушениями гипоталамо-гипофизарной системы, приводящими к снижению секреции гипоталамических и/или гипофизарных гормонов, стимулирующих работу гонад.

1.Врожденные формы:

А. Изолированные формы: с.Кальманна с аносмии/ без аносмии,

В. В составе дефицита других гипофизарных гормонов: дефект PROP-1, с.фертильных евнухов, с.Паскуалинни.

При синдромальных патологиях: с.Прадера-Вилли, с. Барде-Бидля, с. Лоренса-Муна, Синдром Рода, Синдром Мэдока

Мозжечковые атаксии с гипогонадизмом

(Атаксия Фридрейха, синдром Маринеско—Шегрена, синдром Луи— Барр, синдром Буше—Нойхаузера, атаксия Холмса, синдром Оливера— МакФарлана)

Гипоплазия надпочечников в сочетании с гипогонадизмом (дефект DAX-1 гена)

2.Приобретенные формы (повреждение гипоталамо-гипофизарной области) :

- травма,
- операции,
- лучевая терапия,
- химиотерапия,
- аутоиммунные заболевания,
- прием больших доз или длительное время опиоидов, половых гормонов
- прием психотропных препаратов

Транзиторный (симптоматический) гипогонадизм:

Конституциональная задержка роста и полового развития

Как осложнение, на фоне неблагоприятных эндогенных или экзогенных факторов.

Эпидемиология и патогенез

Частота встречаемости различных форм гипогонадизма зависит патогенеза заболевания:

Среди врожденных форм гипогонадизма основная роль отводится хромосомным и генетическим аномалиям, среди приобретенных форм - травмам и токсическим воздействиям, а также опухолям головного мозга.

Наиболее частой причиной развития гипогонадизма, как у мужчин, так и у женщин, являются **хромосомные аномалии**, приводящие к нарушению закладки гонад и развитию их дисгенезии. Так среди женщин частота встречаемости синдрома Шерешевского-Тернера, обусловленного аномалией X хромосомы, колеблется от 1:2000 до 1:5000 новорожденных девочек. Среди мужчин, частота синдрома Клайнфельтера, обусловленного наличием дополнительной одной и более X хромосомы у лиц мужского пола, колеблется от 1:300 до 1:600 новорожденных мальчиков. Другие формы врожденного первичного гипогонадизма, такие как дефекты ферментов, участвующих в биосинтеза стероидных гормонов и резистентность к гонадотропинам встречаются крайне *редко*. *В основном эти формы диагностируются в семьях с близкородственным браком или изолятах, т.к. большинство форм имеет аутосомно-рецессивный характер наследования.*

Распространенность врожденных форм гипогонадотропного гипогонадизма колеблется от 1: 8000-10000 новорожденных с изолированными формами, до 1: 4.000-10.000 новорожденных, при сочетанном дефиците других тропных гормонов, в зависимости от популяции. Частота встречаемости гипогонадотропного гипогонадизма среди мужчин в 5 раз выше чем у женщин.

Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм обусловлен нарушением закладки, развития гонадотрофов в случае изолированных форм, или двух и более других гормон-продуцирующих клеток аденогипофиза (тиреотрофов, соматотрофов, кортикотрофов, лактотрофов), в случаях выпадение двух и более тропных гормонов. Наиболее частой причиной дефицита всех тропных гормонов является дефект PROP 1 гена,

Следующей по частоте причиной развития гипогонадотропного гипогонадизма являются оперативные вмешательства на гипоталамо-гипофизарную область.

В последние десятилетия, в связи с улучшением качества лечения и прогнозом выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями, отмечается увеличение частоты приобретенных форм как первичного, так и вторичного гипогонадизма среди

пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе. Это обусловлено использованием химиопрепаратов, обладающих токсическим воздействием как на герменативные клетки, так и на клетки гипофиза, применением лучевой терапии на область гонад, головы или тотальным облучением всего тела.

Реже встречается нормогонадотропный гипогонадизм, который характеризуется низкой продукцией половых стероидов при нормальном уровне гонадотропинов. Предполагают, что в его основе лежат смешанные нарушения в репродуктивной системе.

Транзиторный (симптоматический) гипогонадизм.- возникает на фоне тяжелой соматической патологии (при ряде заболеваний эндокринной системы – с. Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз, пролактинома, соматотропинома, нервная анорексия и т.д.) , нарушениях функции печени или почек или под действием препаратов (ятрогенный гипогонадизм).

Клиническая картина гипогонадизма

Симптомы гипогонадизма зависят не только от степени недостаточности половых гормонов, но и сроков возникновения их дефицита. Различают внутриутробные, допубертатные и постпубертатные клинические проявления гипогонадизма:

Внутриутробно гонады мальчиков и девочек обладают разной функциональной активностью. Тогда как яичники девочек не продуцируют стероиды, яички у плодов мужского пола активно функционируют, синтезируя АМГ, приводящий к регрессии мюллеровых каналов и тестостерон, концентрация которого достигает в этот период пубертатных значений. В этот период тестостерон и его активный метаболит Дигидротестостерон отвечают за формирование наружных и внутренних мужских половых органов. Т.о. у мальчиков дефицит тестостерона во внутриутробный период до 14 недели будет приводить к нарушению формирования пола различной степени выраженности (гипоспадия различной степени тяжести, женское строение наружных гениталий).

Дефицит тестостерона, развившийся после 14-ой недели эмбрионального периода, будет приводить к недоразвитию наружных половых органов, часто в сочетании к крипторхизмом. У девочек дефицит половых стероидов во внутриутробном периоде не сопровождается отклонениями в постнатальном периоде.

В допубертатном возрасте нормальным уровнем половых гормонов – ЛГ, ФСГ, Э2, тестостерон являются низко-нулевые значения, в связи с чем диагностика гипогонадизма в данной возрастной группе невозможна. Гипогонадизм в этом возрасте может быть заподозрен у мальчиков при наличие микропениса, особенно в сочетании с крипторхизмом.

В таком случае рекомендуется повторный осмотр ребенка и исследование гормонального статуса при достижении возраста полового созревания (см. ниже)

В период полового созревания (с 8-ми до 13 лет у девочек, с 9ти до 14 лет у мальчиков) Гипогонадизм проявляется отсутствием (или слабой выраженностью) развития вторичных половых признаков: отсутствием или скудным оволосением на лобке, отсутствием развития молочных желез у девочек, отсутствием увеличения объема яичек и наружных половых органов у мальчиков. При врожденном изолированном гипогонадотропном гипогонадизме и с. Клайнфельтера часто формируются евнухоидные пропорции тела: высокий рост, длинные конечности, относительно укороченное туловище. При с.Нунан и с.Тернера характерна выраженная задержка роста. При гипогонадизме часто отмечается избыточное отложение подкожно-жировой клетчатки, с перераспределением по геноидному типу у мальчиков, так же у мальчиков с гипогонадизмом часто встречается истинная гинекомастия.

Т.О. Основными симптомами гипогонадизма в период пубертата являются отсутствие появления вторичных половых признаков

Скудное лобковое оволосение и:

Девочки - отсутствие роста молочных желез в возрасте старше 13 лет ,

Мальчики – объем яичек менее 4 мл. в возрасте старше 14 лет

Постпубертатные формы гипогонадизма характеризуются исчезновением вторичных половых признаков у исходно здоровых половозрелых людей: уменьшением оволосения на лице и теле, истончением волос на голове, гипоплазией тестикул и нарушением половых функций у мужчин и нарушением (прекращением) менструального цикла у женщин. У некоторых больных наблюдаются вегетативно-сосудистые расстройства, повышенная утомляемость.

Обследование

Подробный семейный анамнез: этническая принадлежность, степень родства родителей (многие дефекты стероидогенеза имеют аутосомно-рецессивный характер), похожие симптомы у родственников (исключение наследственных форм Г, синдрома тестикулярной феминизации), бесплодие у членов семьи.

Важной составляющей обследования является подробный **анамнез жизни пациента:** перенесенные травмы, оперативные вмешательства на область головного мозга, по поводу крипторхизма. Наличие anosмии, гипосмии, дефектов средней части лица позволяет предположить с.Кальманна. Онкологические заболевания в анамнезе, с применением

высокодозных курсов химиотерапии, облучения, является частой причиной приобретенного гипогонадизма. У 30-50% мальчиков, перенесших орхит, развивается гипогонадизм в более старшем возрасте.

Физикальный осмотр: оценка состояния кожи – снижение тургора, дряблость- часто отмечаются при гипогонадизме любого генеза, наличие стрий, пигментаций позволяет заподозрить наличие сопутствующей патологии, приводящий к транзиторному гипогонадизму), наличие стигм дисэмбриогенеза требует исключения синдромальных патологий, сочетающихся с гипогонадизмом).

Проведение антропометрических исследований – измерение роста, пропорций тела (включает измерение длины конечностей, верхнего сегмента, размаха рук).

Оценка степени развития подкожно-жировой клетчатки, характер распределения.

У мальчиков с гипогонадизмом часто отмечается наличие истинной гинекомастии.

Мышечная масса часто снижена.

оценка полового созревания производится по шкале Таннер:

Стадия	Развитие яичек, признаки	Рост волос на лобке, признаки
I	Препубертатная длина яичек менее 2,5 см	Препубертатный; отсутствие волос
II	Яичко больше 2,5 см в длину. Мошонка тонкая и красноватая.	Редкий рост слегка пигментированных и слегка вьющихся волос, в основном у корня полового члена.
III	Рост полового члена в длину и ширину и дальнейший рост яичек	Более толстые, вьющиеся волосы, распространяющиеся на лобок
IV	Дальнейшее увеличение полового члена, яички большие, пигментация мошонки	Взрослый тип оволосения, не распространяющийся на медиальную поверхность бедер
V	Половые органы взрослого по размеру и форме	Оволосение взрослого типа, распространяющиеся на медиальную поверхность бедер

Важным и обязательным является осмотр наружных половых органов пациента: у мальчиков - наличие гипоспадии и степень ее выраженности (головчатая, стволовая, промежностная гипоспадии чаще встречаются при дефектах стероидогенеза и резистентности к тестостерону, отсутствует при центральных формах гипогонадизма), Оценка состояния, размера и положения яичек относительно мошонки: объем яичек измеряется с помощью орхидометра Прадера:

препубертатные яички: 2-4 мл или 2 см в длину, перипубертатные яички более 4 мл., и более 2 см в длину, размер яичек у половозрелого мужчины 20-30 мл., или 4,5-6,5 см в длину, 2,8-3,3 см в ширину.

Увеличение размера яичек является основным маркером начала полового созревания у мальчиков (AI). Т.к. До 85% ткань яичка представлена герменогенным клетками, при Г. яички будут уменьшены в размерах. Крипторхизм может являться одним из проявлений вторичного гипогонадизма.

У девочек признаками начала полового созревания является увеличение молочных желез (AI), степень развития которых оценивается по шкале Таннер.

Стадия	Развитие грудных желез,	Рост волос на лобке, признаки
I	Препубертатное; увеличение только соска	Препубертатное, отсутствие волос
II	Уплотнение грудных желез заметно или пальпируется; увеличение ареол	Редкие волосы, длинные, прямые или слегка вьющиеся, минимум пигментированных волос, в основном на половых губах
III	Дальнейшее увеличение грудных желез и ареол без выделения их контуров	Более темные и грубые волосы, распространяющиеся по лобку
IV	Выступление ареолы и соска над грудной железой	Густые, взрослого типа волосы, не распространяющиеся на медиальную поверхность бедер
V	Взрослые контуры грудной железы с выступанием только соска	Волосы взрослого типа, распространяющиеся в форме классического треугольника

Лабораторные исследования:

Кариотипирование – при подозрение на гипогонадизм у детей допубертатного возраста (особенно мальчики с объемом яичек менее 1 мл. или отсутствием яичек в мошонке, микропенисом при рождении), при наличие стигм дисэмбриогенеза. Всем пациентам с первичным гипогонадизмом, при отсутствии отягощенного анамнеза (травмы, операции, облучение и т.д.) (AI)

Гормоны крови: все гормональные исследования должны проводится в утренние часы, для исключения влияния суточных колебаний уровня гормонов в крови (AI). Гипофизарные гормоны ЛГ, ФСГ секретируются в пульсирующем режиме 1 раз в 60-90 мин., при чем ФСГ циркулирует в крови дольше, чем ЛГ , поэтому однократное измерения ЛГ, ФСГ не всегда отражает истинную картину состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

При исследовании гормонального спектра половых гормонов важно использовать референсные нормативы для обследуемой возрастной группы, в лаборатории, имеющей достаточную чувствительность приборов, для определения низких значений гормонов у детей. Спектр анализов определяется возрастом на момент обследования пациента:

в период минипубертата:

новорожденные мальчики до 5 мес. жизни ЛГ, ФСГ, ТЕСТОСТЕРОН, АМГ

новорожденные девочки до 1-1,5 лет жизни: ЛГ, ФСГ, Э2

В этот период уровень стероидных и гипофизарных гормонов у мальчиков определяется в пределах нормально-низких значений норм для подростков, у девочек уровень гонадотропинов достаточно высокий. При выявлении низких значений стероидных и гонадотропных гормонов в данной возрастной группе позволяет **заподозрить** гипогонадотропный гипогонадизм. (VIII), при выявлении высоких значений гонадотропинов, при низких значениях половых стероидов Гипергонадотропный гипогонадизм (VII).

Исследование АМГ, как маркера наличие нормально функционирующей тестикулярной ткани, в период минипубертата показано у мальчиков с подозрением на анорхизм, крипторхизм (VIII).

В возрасте после 5-6 мес. жизни у мальчиков и после 1-1,5 лет жизни у девочек и до периода полового созревания (8 лет у девочек и 9 лет у мальчиков) рутинное исследование гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси для исключения Г. не показано. Т.к. В этот период наступает так называемая «Ювенильная пауза» или «физиологический гипогонадизм». Исключением являются некоторые форма гипергонадотропного гипогонадизма (с. Тернера, с. Клайнфельтера), при которых не всегда не происходит физиологического снижение гонадотропинов до допубертатных значений.

В период полового созревания, который у девочек может начинаться в возрастном промежутке от 8-ми до 13 лет и у мальчиков от 9-ти лет до 13,5 лет, при отсутствии каких-либо показаний (травмы половых органов, стигмы дисэмбриогенеза, сопутствующая эндокринная патология, химиотерапия, крипторхизм) рутинное исследование гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси так же не показано, т.к. начало полового созревания и скорость его развития варьирует значительно среди подростков. И необоснованное исследование гормонов в данной возрастной промежуток, может привести к неправильной интерпретации результатов и необоснованному расширенному обследованию ребенка (проведение стимуляционных проб, частый динамический контроль показателей крови и т.д.)

При наличии показаний - травмы половых органов, стигмы дисэмбриогенеза, сопутствующая эндокринная патология, химиотерапия, крипторхизм, необоснованный набор веса, гинекомастия у мальчиков, в этот период показано исследование гормонов гипоталамо-гипофизарной –гонадной оси с целью исключения Гипергонадотропного гипогонадизма. Т.к. Повреждение гонад может приводить (но не в всегда) к растормаживанию гипоталамо-гипофизарной оси и резкому росту уровня ЛГ и ФСГ (VIII). Гипогонадотропный гипогонадизм в данной возрастной категории установить невозможно, вследствие физиологической разницы в начале полового созревания у детей.

Задержка пубертата – отсутствие вторичных половых признаков у детей, достигших верхней границы нормы срока начала полового созревания, 14 лет для мальчиков и 13 лет для девочек.

Клиническими критериями начала полового созревания являются: увеличение молочных желез у девочек и объема тестикул >4 мл. у мальчиков. Оценку увеличения молочных желез проводят визуально, объем яичек измеряется с помощью орхидометра Прадера.

Появление аксиллярного и лобкового оволосения, без увеличения молочных желез у девочек и роста объема яичек у мальчиков не является маркером начала истинного полового созревания (VII). Т.к. являются признаками продукции андрогенов в основном адреналового происхождения. Чаще увеличение продукции адреналовых андрогенов по срокам совпадает с началом полового созревания, однако до 20-30% детей могут иметь раннее начало (с 6-7 летнего возраста) повышение синтеза андрогенов надпочечников без активации ГГИ оси.

После 13-13,5 лет у девочек и 13,5-14 лет у мальчиков, при низких базальных значениях гипофизарных и половых гормонов и отсутствии признаков начала полового созревания показано проведения стимуляционных тестов для оценки состояния гипоталами-гипофизарной оси. В настоящее время проводятся следующие исследования:

Пролактин, ТТГ, Т4св., ИФР-1, т. к. их отклонения могут приводить к транзиторному или симптоматическому гипогонадизму.

Стимуляционная проба с Гонадотропин-рилизинг гормоном (ГнРГ)

Методика проведения: определение базальных уровней ЛГ, ФСГ, введение аналога ЛГ-РГ короткого действия, с последующим исследованием гонадотропинов, ЛГ, ФСГ через 1 час и 4 часа после введения,

Используемые препараты: Диферелин п/к 100 мкг (AI), Бусерелин интраназально 100-300 мкг (VII)

Интерпретация: подъем ЛГ выше 10 мЕд/л позволяет исключить вторичный гипогонадизм (AI). **Примечание:** при конституциональной задержке пубертата, при костном возрасте менее 13 лет у девочек и 14 лет у мальчиков отрицательная проба с аналогами ЛГ-РГ, требует повторного проведения пробы через 1-2 года (BII).

Тест с Хорионическим гонадотропином человеческим — проводится у мальчиков, с целью оценки функционального состояния яичек. В настоящее время существует несколько протоколов. В нашей стране используется 3-х дневный тест с введением в/м 1500ЕД ХГ с последующим исследованием уровня тестостерона через 24-48 часов после последней инъекции. **Интерпретация:** у детей – подъем абсолютного значения тестостерона более 3,5 нмоль/л позволяет исключить наличие первичного гипогонадизма (BII).

Показания к проведению пробы: подозрение на первичный гипогонадизм, при низких показателях ЛГ, ФСГ.

Тест с антагонистами ЛГ-РГ — с кломифеном (в подростковой практике используется редко), 100 мг. Кломифена в течение 7 дней. **Интерпретация:** Подъем ЛГ, ФСГ на 20-50% после отмены препарата свидетельствует об интактности ГГ оси (BII).

Показания: подозрение на вторичный гипогонадизм

Тест с прогестероном (у девочек) Ежедневно в течение 6 дней микроинформированный прогестерон 100-200 мг или синтетические гестагены — 6 дней по 10-20 мг. **Интерпретация:** появление кровянистых выделений через 3-7 дней после приема свидетельствует об удовлетворительной насыщенности организма эстрогенами.

Анализ спермы (спермограмма) — целесообразно проводить после 18-ти летнего возраста. Исследование эякулята характеризует состояние репродуктивной функции тестикулов. Нормальный эякулят свидетельствует о достаточном уровне половых гормонов в организме пациента. Это самый простой и доступный метод, позволяющий косвенно судить о гормональном статусе половой системы у мужчин.

Дополнительные обследования:

Ультразвуковое исследование органов малого таза у девочек и органов мошонки и простаты у мальчиков — простой, доступный метод оценки развития гонад, исключения наличия патологических образований и контроля полового созревания. Рекомендуется проведения всем девочкам с любым формами гипогонадизма (AII). Признаками Г. являются: гипоплазия матки, гипоплазия яичников со скудно развитым фолликулярным аппаратом.

Таблица размеров матки и яичников в зависимости от стадии пубертата по Таннеру:

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

у мальчиков — при подозрении на патологические образования и оценки положения яичек , при их отсутствии в мошонке.

Оценка костного возраста - Наиболее простым и доступным косвенным способом диагностики гипогонадизма является определение, так называемого, костного возраста с помощью рентгенологического метода. Половые стероиды (эстрогены в большей степени) влияют на структуру костной ткани. Т.к. созревание скелета зависит от насыщенности организма половыми гормонами, то оценка костного возраста косвенно позволяет оценить степень половой зрелости организма.. Наиболее показательны эти процессы в костях лучезапястного сустава и кисти. КВ определяется путем сопоставления результатов изучения рентгенограмм кистей (выявление фаз и стадий остеогенеза) с соответствующими нормативами (AI). При определении костного возраста следует учитывать и другие признаки нарушения остеогенеза (асимметрия окостенения, извращение порядка остеогенеза и др.) и обращать внимание на крайние его варианты (наиболее ранний и наиболее поздний срок появления точек окостенения и развития синостозов), что может быть обусловлено различными и, в частности, наследственными факторами. Так, увеличение тестикулов в объеме у мальчиков или молочных желез у девочек (первый признак пубертата) соответствует костному возрасту 13,5-14 лет или 10-11 лет соответственно, а пубертатный скачок роста происходит при костном возрасте 14 лет у мальчиков и 12 лет у девочек.. После пубертатной активации функции гонад наступает синостоз эпифиза с метафизом в I пястной кости.

Сроки окостенения: см. таблицу

Денситометрия (по показаниям) — при подозрении на Г. рутинно в подростковом возрасте не проводится. Показанием к назначению может быть позднее обращение пациента (после 16-18 лет) для оценки степени снижения костной плотности и соответственно рисков развития патологических переломов (крайне редко), а в дальнейшем оценки динамики эффективности проводимого лечения (VIII).

МРТ головного мозга (по показаниям) — проводится при подозрении на гипогонадотропный гипогонадизм, в сочетании со снижением функции других тропных

гормонов для оценки состояния анатомических структур гипоталамуса и передней доли гипофиза (ВII).

Консультация детского гинеколога

Консультация андролога (СIII)

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика Г. включает прежде всего исключение заболеваний, приводящих к транзиторным нарушениям гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Тщательный сбор анамнеза, жалобы пациента, физикальный осмотр часто позволяет уже на до лабораторном этапе предположить этиологическую причину Г. и исключить, симптоматические формы гипогонадизма

При проведении лабораторных исследований у пациентов с подозрением на гипергонадотропный гипогонадизм будут выявляться: высокие уровни ЛГ, ФСГ, в сочетании со снижением уровня половых стероидов, у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом: нормально- низкие уровни ЛГ, ФСГ и низкие уровни половых стероидов (AI).

В подростковом возрасте наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику между гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой пубертата.

Конституциональная задержка роста и полового развития: составляет до 80% от всех причин задержки полового созревания. Значительно чаще встречается у мальчиков, чем у девочек, в соотношении 8:1. В большинстве случаев КЗРП носит наследственный характер, т.н. **наследственный вариант КЗРП**, при чем проявления у детей не зависят от того, у кого из родителей наблюдался поздний пубертат. При отсутствии отягощенной наследственности, говорят о **спорадическом варианте**, который может быть **идиопатический**, т.е. причина, приведшая к задержке пубертата неизвестна, или же как **проявление влияния сопутствующих эндогенных или экзогенных факторов:**

- патология беременности, перинатальная травма, низкие росто-весовые показатели при рождении.
- наличие хронических заболеваний ЖКТ, особенно сопровождающихся нарушением всасывания или мальабсорбцией, бронхо-легочной патологии, пороков

развития органов сердечно-сосудистой системы, почек, системных заболеваний. заболеваний иммунной системы.

- декомпенсация эндокринных заболеваний – гипотиреоз, хроническая надпочечниковая недостаточность, гиперпролактинемия, сахарный диабет, гипоталамо-гипофизарная дисфункция.
- Наличие длительной терапии глюкокортикоидами (как в анамнезе, так и на момент обращение пациента), особенно при использовании супрафизиологических доз (лечение системных заболеваний, в составе химиотерапии, длительном использовании неадекватных доз при лечении хронической надпочечниковой недостаточности)
- неадекватное поступление энергетических веществ (нервная анорексия) или несбалансированное питание,
- Выраженные энергозатраты: избыточные физические нагрузки при занятиях спортом
- Неблагоприятная социальная обстановка: хронический стресс, алкоголизм в семье и т.д.

До настоящего времени четких критериев дифференциальной диагностики между гипогонадотропным гипогонадизмом и КЗРП до 17-18 лет нет. Используемые в настоящее время диагностические тесты для оценки степени созревания ГГГ оси (тест с аналогами ГНРГ) позволяет исключить гипогонадотропный Гипогонадизм в случае адекватного повышение гонадотропинов в ходе проведения теста, однако, отрицательный тест не является диагностическим критерием для подтверждения диагноза гипогонадотропного гипогонадизма до 17-18 летнего возраста. Если тест остается отрицательным после 17-18 лет, то с большой вероятностью имеет место Гипогонадотропный гипогонадизм (BII).

Так же в пользу КЗРП может свидетельствовать: сочетание отягощенного семейного анамнеза (наличие у ближайших родственников позднего пубертата), отставание в росте от сверстников с 9-11 летнего возраста, отставание КВ на 1,5-3 года от паспортного.

Формы гипергонадотропного гипогонадизма:

сТернера — см. протокол

с.Клайнфельтера — наиболее частая причина гипергонадотропного гипогонадизма. Обусловлен наличием дополнительной одной и более X хромосомы при мужском кариотипе и фенотипе (47XXY, 47,XXY\46,XY, 48,XXX\Y и т.д. и т. д.), Частота 1:500-700 новорожденных мальчиков (0,2% мужской популяции). Наличие дополнительной X хромосомы обусловлено нарушением мейоза в процессе формирования половых хромосом, либо нарушением митоза в период развития зиготы (характерно для мозаичных вариантов) . Классическими проявлениями с.Клайнфельтера являются: маленькие, дряблые яички (менее 2,5см.), гинекомастия, евнухоидные пропорции. В допубертатном возрасте с. Клайнфельтера может быть заподозрен при наличии крипторхизма и микропениса. В период полового созревания у части пациентов наблюдается спонтанный пубертат с хорошей вирилизацией. Подозрение на с.Клайнфельтера в таком случае возникает при наличии несоответствия между степенью вирилизации и маленьким объемом яичек с дряблой консистенции.

В гормональном профиле: высокие уровни ЛГ, ФСГ и при низком значении тестостерона. У больных с с.Клайнфельтера часто имеются пороки развития внутренних органов: нарушение функции сердечно-сосудистой системы, мочеполовой системы, органов зрения, у части пациентов может наблюдаться задержка умственного развития, трудности контакта со сверстниками, трудности в обучении, особенно гуманитарные науки. При с.Клайнфельтера повышен риск новообразований.

с.Нунан – относительно частое аутосомно-доминантное врожденное заболевание, имеющее общие фенотипические черты с с.Шерешевского-Тернера, при нормальном кариотипе. Частота встречаемости 1: 1000-2.500 новорожденных, встречается с одинаковой частотой среди девочек и мальчиков. Характерны задержка полового развития, гипогонадизм, бесплодие, соматические нарушения: короткая шея с крыловидными складками, «бочкообразная» грудная клетка, легкий птоз, аномалии кистей, ушных раковин, мочевой и сердечно-сосудистой систем (80% больных имеют пороки сердца). Наиболее типичным проявлением данного заболевания является низкорослость, при отсутствии дефицита гормона роста, половая и репродуктивная функция у женщин страдает незначительно, тогда как у мальчиков может наблюдаться крипторхизм, гипоплазия яичек, и в пубертатном возрасте – гипергонадотропный гипогонадизм.

Синдром нечувствительности к андрогенам (синдром резистентности к андрогенам, синдром Морриса, синдром тестикулярной феминизации— врожденное нарушение полового развития, вызванные мутацией гена, отвечающего за

андрогеновый рецептор у пациентов с кариотипом 46XY. Клиническая картина сильно варьирует, в зависимости от степени нарушения функции рецептора, и может проявляться полностью нормальным женским фенотипом (полная форма СТФ), различной степенью тяжести гипоспадиями (неполная форма СТФ) или изолированным нарушением сперматогенеза (синдром Рейфенштейна). Полная форма СТФ в детском возрасте чаще устанавливается случайно, при обнаружении во время оперативного лечения по поводу двусторонних паховых грыж у девочки, в грыжевых мешках тестикул. В подростковом возрасте полная форма СТФ может быть заподозрена при отсутствии менструаций на фоне хорошей эстрогенизации (хорошо развитые молочные железы). В гормональном фоне выявляется: высокий уровень Тестостерона, Э2, повышение ЛГ, и в меньшей степени повышение ФСГ. Окончательно диагноз верифицируется молекулярно-генетическим исследованием гена рецептора к андрогенам. (см. соотв. Протокол по НФП),

Синдром регрессии яичек – или синдром «исчезнувших» яичек, патологическое состояние, обусловленное регрессией в период внутриутробного развития нормально функционирующих яичек. В пользу последнего свидетельствует обнаружение структур семенного канатика при диагностической лапароскопии, Частота встречаемости среди пациентов с двусторонним крипторхизмом менее 3% - 5%. Основными этиопатогенетическими факторами считаются васкулярные нарушения, приводящие к нарушению питания яичек, перекрут яичек в процессе их опускания, а так же генетические дефекты - дефекта гена SF1, Клинические проявления синдрома исчезнувших яичек варьируют от нормально мужского строения наружных гениталий при непальпируемых яичках, различной степени нарушения строения по типу гипоспадии до полностью нормального женского строения наружных половых органов, что определяется сроками регрессии яичек в период внутриутробного развития

Синдром 46-XX-male (синдром де ла Шапеля) – редкая форма нарушения формирования пола, характеризующаяся несоответствием между наличием женского кариотипа (46 XX) и правильного мужского строения внутренних и наружных половых органов. Частота встречаемости 1:20000-100000 новорожденных фенотипических мальчиков. В большинстве случаев обусловлено транслокацией SRY гена с Y хромосомы на X хромосому в процессе мейоза. Однако описаны случаи XX – мужчин с отрицательным SRYгеном, патогенез этих форм остается до конца не изученным. Клиническая картина синдрома де ля Шапеля напоминает синдром Клайнфельтера, но в отличие от последнего пациенты невысокого роста и не имеют евнухоидных

пропорций тела. Основной жалобой является бесплодие. Соматической патологии обычно не выявляется. Интеллект пациентов не нарушен

Микроделеции Y-хромосомы - в зависимости от участка делеции, клиническая картина может варьировать от гипогонадизма в сочетании с крипторхизмом до изолированных форм бесплодия.

Врожденные тестикулярные дисгенезии – см. протокол нарушения формирования пола

Дефектом рецептора к ЛГ - аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся аплазией и гипоплазия клеток Лейдига у мальчиков, и нарушением фолликулогенеза, аменореей у девочек.

Различные формы нарушения стероидогенеза: см. протокол нарушения формирования пола

Синдром преждевременного истощения яичников: чаще диагностируется во взрослом возрасте, диагностика в период пубертата является казуистикой.

Приобретенные формы: Орхит (при эпидемическом паротите, туберкулезе, бруцеллезе, сифилисе), Хирургическая кастрация, Травма яичка, Эпидидимит (редко), перекрут яичка, радиационный аутоиммунный орхит, Медикаментозно-индуцированные формы гипогонадизма (цитостатики, антиметаболиты, барбитураты и т.д.)

ФОРМЫ ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА:

Врожденные формы ГГ: синдром Кальманна и другие генетические дефекты. В настоящее время известно более 10 генов, отвечающих за закладку, миграцию и развитие гонадотрофов, мутации в которых будут приводить к гипогонадотропному гипогонадизму у лиц обоих полов.

Врожденный ГГ в составе синдромальной патологии: синдром Прадера-Вилли, синдром Лоуренса-Бардет-Бидля (см. протоколы)

Заболевания гипоталамо-гипофизарной области:

Постэнцефалические изменения

Посттравматические изменения

Опухолевые процессы

При гранулематозных заболеваниях (туберкулез, саркоидоз)

Гипогонадизм на фоне гиперпролактинемии

Гипогонадизм на фоне гипотиреоза

Гипогонадизм на фоне ожирения

Системные заболевания: сердечно-сосудистые, почечные, эндокринные

пангипопитуитаризм, опухоли, грануломатоз, гистиоцитоз, гипофизит, травма, пролактинома.

Гемохроматоз — предозировка препаратами железа (лечение некоторых форм анемия, в-талассемии, частые гемотрансфузии) может приводить как к первичному гипогонадизму, вследствие избыточного отложения железа в гонадах, так и ко вторичному, вследствие накопления железа в гипофизе.

Лечение гипогонадизма. Общие принципы.

Если гипогонадизм является проявлением другой эндокринной патологии, необходимо проводить лечение основного заболевания (пролактинома, гипотиреоз, тиреотоксикоз, болезнь Иценко-Кушинга и др.). В дополнительном назначении половых гормонов такие пациенты не нуждаются.

Если гипогонадизм является самостоятельным заболеванием или симптомом заболевания (пангипопитуитаризм и др.), пациенты нуждаются в проведении постоянной заместительной терапии препаратами андрогенов у мужчин или эстроген-прогестагенных препаратов у женщин (первичный, вторичный гипогонадизм), либо препаратами гонадотропинов (вторичный гипогонадизм), т.е. назначение препаратов носит пожизненный характер. Цель фармакотерапии гипогонадизма - полная нормализация состояния исчезновение клинических симптомов заболевания и восстановление вторичных половых признаков.

Сроки начала заместительной гормональной терапии, при подтвержденных формах Г., определяются индивидуально с учетом этнических, семейных, психологических, социальных аспектов, в среднем у девочек терапию начинают с 12-13 лет, у мальчиков с 13-15 лет (D). Начинают заместительную терапию с минимальных доз с целью имитации скорости прогрессии полового созревания в норме, и предупреждения преждевременного закрытия зон роста, которое наблюдается при использовании высоких (взрослых) доз половых стероидов.

Начало лечения гипогонадизма у мальчиков: используются пролонгированные формы эфиров тестостерона для парентерального введения (Сустанон-250, Омнадрен-250). Начальная доза 50мг-100мг. с постепенным увеличением на 50мг. 1 раз в 6-8мес.

(D) После достижения дозировки 250мг. 1 раз в 3-4 недели, возможно использование пролонгированных форм тестостерона с инъекцией 1 раз в 3-4 мес.

Доза лекарственного средства подбирается индивидуально под контролем уровня тестостерона в крови, который на фоне проводимой терапии всегда должен находиться в пределах нормальных показателей (13-33 нмоль/л). Контроль уровня тестостерона в крови проводится через 3 недели и после инъекции. При недостаточном содержании тестостерона в крови частоту инъекций увеличивают до 1 мл 1 раз в 2 недели.(D)

Начало лечения гипогонадизма у девочек:

Инициацию пубертата **у девочек** проводят препаратами эстрогенов. Для этих целей используются препараты конъюгированных эстрогенов (D) (Премарин 625 мкг/сутки) и препараты природных эстрогенов: производные β -эстрадиола – Эстрофем (НовоНордиск), производные эстрадиола валериата – Прогинова (Шеринг). Препараты этой группы назначают в дозе 1 мг в сутки. Возможно применение трансдермальных эстрогенов, выпускаемых в виде гелей – Дивигель (Орион Фарма), который наносят 1 раз в сутки на кожу нижней части передней стенки живота.

Через 1 год монотерапии терапии эстрогенами переходят к циклической заместительной терапии эстроген-гестагенными препаратами. С этой целью используются препараты, содержащие естественные эстрогены: Дивина (Орион Фарма), Цикло-прогинова (Шеринг), Трисеквенс (НовоНордиск) и т.д. (D).

Лечение вторичного гипогонадизма

Т.к. При вторичном гипогонадизме возможно восстановление фертильности путем введения гонадотропинов. Тактика выбора лечения определяется желанием пациента в настоящее время иметь или не иметь фертильность. Однако в детской практике чаще данный вопрос не является актуальным,

Последнее время в литературе обсуждается вопрос о преимуществе начала терапии вторичного гипогонадизма у мальчиков с гонадотропинов, т.к. данный подход имитирует начало созревания клеток Сертоли в период полового созревания и установление взаимосвязи между клетками Сертоли и Лейдига, что может позволить в будущем поддерживать сперматогенез без дополнительного введения ФСГ. (D)

Существует несколько протоколов лечения гонадотропинами:

1. Начало: Препараты ФСГ в дозе 75-150 ЕД в/м 1 раз в 2-3 дня не менее 6 мес, с последующим добавлением Гонадотропина хорионического 1000-3000 ЕД 1 раз в 3-4 дня, длительно
2. Начало: Гонадотропин хорионический 1000-3000 ЕД 1 раз в 3-4 дня, до достижения уровня тестостерона не менее 12 нмоль/л , с последующим добавлением Препаратов ФСГ в дозе 75-150 ЕД в/м 1 раз в 2-3 дня, под контролем АМГ, ингибина В, спермограммы.
3. Начало: сразу же сочетанное использование Препаратов ФСГ в дозе 75-150 ЕД в/м 1 раз в 2-3 дня и Гонадотропина хорионического 1000-3000 ЕД 1 раз в 3-4 дня, длительно

Прогноз

Адекватная заместительная терапия, как правило, приводит к улучшению самочувствия и уменьшению симптоматики.