

ГИПОГОНАДИЗМ

ГИПОГОНАДИЗМ

Гипогонадизм (тестикулярная недостаточность) – патологическое состояние, клиническая картина которого обусловлена стойким, часто необратимым снижением в организме уровня андрогенов (гипоандрогения) или ослаблением их действия (Козлов Г.И., 2000).

Гипогонадизм характеризуется недоразвитием половых органов, вторичных признаков и, как правило, бесплодием (Дедов И.И. и др., 2000).

КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОГОНАДИЗМА У МАЛЬЧИКОВ

Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм

А) врожденный

1. Нарушение развития гонад:

А) дисгенез семенных канальцев - синдром
Клайнфелтера и его варианты:

* синдром Клайнфелтера (классический);

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ СИМПТОМЫ ГИПОГОНАДИЗМА У МАЛЬЧИКОВ

Возраст	Симптомы
Младенческий Допубертатный Пубертатный Взрослые	<p>Крипторхизм, микропенис, гипоплазия мошонки, некоторые стигмы дисэмбриогенеза и пороки развития, характерные для симптоматического гипогонадизма.</p> <p>Крипторхизм и микрогенитализм, ускоренный (режим – замедленный или средний) рост, ожирение, некоторые стигмы дисэмбриогенеза, задержка психомоторного развития и пороки развития, характерные для симптоматического гипогонадизма.</p> <p>Крипторхизм и микрогенитализм, отсутствие увеличения яичек и наружных гениталий, отсутствие вторичных половых признаков, диспропорциональное (чаще евнухоидное) телосложение, ожирение с феминным типом отложения жира, гинекомастия.</p> <p>Уменьшение размеров яичек, инволюция вторичных половых признаков, ожирение с женским типом отложения жира, гинекомастия, отсутствие эрекций.</p>

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСНОВНЫХ ФОРМ ГИПОГОНАДИЗМА У МАЛЬЧИКОВ

Название форм	Этиология
1. Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм	
Врожденная анорхия (синдром анорхизма) Первичная гипоплазия яичек Синдром Клайнфелтера и другие сходные синдромы Первичная недостаточность клеток Лейдига Синдром Нунан Первичная недостаточность канальцев (Сертоли-клеточный синдром дель Кастильо) Приобретенные формы анорхизма или атрофии яичек	Внутриутробное, возможное генетически детерминированное, поражение семенников Этиология неизвестна. Предполагают возможность врожденной и приобретенной формы. Кариотип 47XXY, 48XXXУ, 49XXXXУ (синдром Жозефа) или мозаицизм. Встречается с частотой 1:500 лиц мужского пола Генетически обусловленные дефекты биосинтеза тестостерона Частота 1:16 000 лиц мужского пола. Аутосомно–доминантный тип наследования. Кариотип нормальный Предполагается сцепленное с X-хромосомой наследование Развивается вследствие хирургической или травматической кастрации, вирусного орхита (эпидемический паротит, Коксаки В, ЕСНО и др.), лучевого аутоиммунного или медикаментозного поражения гонад

II. Гипогонадотропный (вторичный и третичный) Гипогонадизм

Изолированный

Наследуется аутосомно-рецессивно. Чаще обусловлен ГРГ в результате блокирующих мутаций ГРГ- рецепторного гена, приводящих к нарушению связывания ГРГ с рецептором на гонадотропинсекретирующих клетках гипофиза. Возможно, у части больных имеется вариант синдрома Kallmann

Гипогонадотропный гипогонадизм (ИГГ):

а) с поинжением продукцией ЛГ и ФСГ

б) с пониженной продукцией ЛГ

(синдром Paskulianu, синдром фертильных евнухов)

в) с пониженной продукцией ФСГ

Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм

Адипозогенитальная дистрофия (синдром Бабинского - Фрелиха)

Синдром Kallmann I, II, III

Синдром Prader - Willi

Развивается в результате инфекционного, травматического (в том числе хирургического), лучевого поражения ЦНС. Чаще причиной бывает опухоль гипоталамо-гипофизарных отделов мозга, гистиоцитоз X. Может развиваться у больных гемохроматозом и большой талассемией I тип обусловлен мутациями в гене KALIGI (Xp 22.3). Тип наследования - аутосомно-рецессивный. При II типе отмечается генетическая гетерогенность, при III типе - X -сцепленный рецессивный и аутосомно-доминантный типы наследования. При всех вариантах нарушена гонадолиберинсекретирующая функция нейронов и нейронов обонятельных луковиц. Дефекта гена ГРГ гет

У большинства обнаруживают делецию 15q 11.2-q13 отцовской хромосомы или дисомию того же фрагмента 15-й хромосомы материнского происхождения. Частота - 1 : 25000

НАИБОЛЕЕ ПОЛНО КЛАССИФИКАЦИЮ ГИПОГОНАДИЗМА МОЖНО ПРЕДСТАВИТЬ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

Название формы	Этиология
<p>Синдром Laurence – Moon Синдром Bardet – Biedl Гипопитуитаризм Синдром Rod Синдром Meddok Другие формы гипогонадизма</p>	<p>Заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования Заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Выделяют три генетические формы: BBS1 картирован на 11q; BBS2 – 16q21; BBS3 – 3q Один из наследственных вариантов обусловлен мутациями гена PROP1, приводящим к нарушению дифференцировки клеток аденогипофиза, в том числе гонадотрофов Сцепленный с полом рецессивный или доминантный тип наследования Мутация гена DAX1, контролирующего эмбриональное развитие аркуатных ядер гипоталамуса и надпочечников Гипогонадизм при гермафродитизме и др.</p>
<p>1. Гиперпролактинемический Гипогонадизм Микро- и макропролактинома</p>	<p>3. Гиперпролактинемический гипогонадизм У мальчиков встречается редко</p>

II. Гипогонадотропный (вторичный и третичный) Гипогонадизм

А) Врожденный

1. Идиопатический гипогонадизм, сформированный в результате вредных воздействий в антенатальном, интранатальном и постнатальном периоде.
2. Ольфактогенитальный синдром (синдром Каллмана).
3. Изолированная недостаточность ЛГ (синдром Маккола или синдром «фертильного евнуха», синдром Паскуалини).
4. Преимущественный или иногда изолированный дефицит ФСГ.
5. Адипозогенитальная дистрофия (синдром Бабинского - Фрелиха).
6. Гипогонадизм со сниженной секрецией ЛГ, ФСГ и кортикотропина (синдром Медока).
7. Синдром неполной маскулинизации со снижением ЛГ, ФСГ и Т.
8. Врожденная гипоплазия надпочечников.
9. Гипогонадостопная недостаточность при генетических синдромах.
10. Гемохроматоз.
11. Изолированное повышение ФСГ в крови.
12. Гипогонадизм, связанный с тотальной недостаточностью гипофиза при гипофизарном нанизме.

Б) Приобретенный

1. Приобретенная недостаточность гонадотропинов - гипопитуитаризм (воспалительные процессы, травмы с переломом основания черепа, сосудистые аневризмы).
2. Патологические состояния, связанные с повышением секреции ПРЛ.
3. Гипогонадизм, связанный с тотальной недостаточностью гипофиза при гипофизэктомии.
4. Ятрогенный и лекарственный Гипогонадизм.

III. Нормогонадотропный (врожденный и приобретенный) Гипогонадизм

Патологические состояния, связанные с повышением секреции ПРЛ.

IV. Коррелятивный Гипогонадизм

Формируется на фоне системных заболеваний (декомпенсированного сахарного диабета, цирроза и др.).

НАЗВАНИЕ ФОРМЫ	ХАРАКТЕРИСТИКА	ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ
<p>Конституциональная Соматогенная Ложная адипозогенитальная дистрофия Синдром неправильного пубертата</p>	<p>Семейная форма ЗПР, обычно сочетающаяся с задержкой роста, но иногда рост может быть средним. Масса тела нормальная или низкая. Телосложение маскулинное, соматической патологии нет. Наружные гениталии сформированы правильно, но соответствуют допубертатным. Часто у мальчиков старше 9 – 11 лет сохраняется псевдоретенция яичек. Вторичные половые признаки в пубертатном возрасте отсутствуют</p> <p>Развивается на фоне тяжелой соматической или эндокринной патологии. Клинику определяет основное заболевание. Всегда следует иметь в виду возможность недоедания, гиповитаминоза, дефицита минералов и микроэлементов. Типично правильное строение наружных гениталий и отсутствие признаков полового созревания в пубертатном возрасте</p> <p>Развивается у мальчиков с поражением ЦНС инфекционного, гипоксического или травматического генеза, возникшим в любом возрасте, но чаще в перинатальном периоде. В отличие от адипозогенитальной дистрофии, нарушения гипоталамо-гипофизарной системы имеют преходящий характер и обычно сочетаются с хроническими инфекциями (тонзиллит) и ожирением. Характеризуется ожирением с фемининным типом отложения жира, ускоренным ростом, микрогениализмом, псевдоретенцией яичек, отсутствием вторичных половых признаков в пубертатном возрасте</p> <p>Характеризуется появлением раннего или своевременного полового оволосения в результате надпочечниковой гиперандрогении при инфантильных размерах яичек и половых органов. Всегда сопровождается ожирением.</p>	<p>Уровни гонадотропных гормонов и тестостерона в крови соответствуют допубертатным значениям. Тесты с одно-и трехкратным введением ХГЧ положительные. Половое созревание начинается в 15 – 17 лет и позже, темпы его обычные. «Костный» возраст отстает от паспортного на 2 – 3 года</p> <p>Уровни гонадотропных гормонов и Т в крови соответствуют допубертатным введением ХГЧ положительные. Половое созревание начинается в 15 – 17 лет и позже, темпы его обычные. Степень отставания «костного» возраста от паспортного зависит от тяжести и продолжительности заболевания</p> <p>Снижен уровень Т и гонадотропных гормонов. Тест с одно-и трехкратным введением ХГЧ положительные. Половое созревание начинается после 15 – 16 лет</p> <p>Уровень ЛГ повышен или нормальный, ФСГ и Т – низкий. Повышен уровень АКТГ, кортизола и надпочечниковых андрогенов (ДЭА и ДЭА – S). Часто определяют умеренную гиперпролактинемию. Проба с ХГЧ положительная</p>

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У МАЛЬЧИКОВ И ПОДРОСТКОВ

Л.М. Скородок и О.Н. Савченко выделили четыре основные формы ЗПР у мальчиков и подростков, однако по мнению профессора П.А. Сильницкого, одну из форм – микропенис – целесообразно отнести к гипогонадизму. В связи с этим можно говорить о трех формах ЗПР.

I форма – конституционально-соматогенная, или задержка полового и физического развития, проявляется в значительном запаздывании увеличения яичек, мошонки, полового члена, развития вторичных половых признаков в сочетании с отставанием в физическом развитии и окостенении скелета. В 14 – 15 лет у подростков не выражены вторичные половые признаки. Спонтанные эрекции – редкие с незначительным увеличением пещеристых тел. Поллюции отсутствуют. Имеется недостаток массы тела.

Выраженной диспропорциональности телосложения у таких мальчиков обычно не наблюдается. Соотношение длины ноги и тела близко к норме, ширина плеч и таза уменьшена, но соотношение этих показателей в норме. Фигура не имеет евнухоидных и гиноидных черт. У таких мальчиков, даже в допубертатном возрасте, наружные половые органы недоразвиты, иногда имеется крипторхизм или псевдокрипторхизм, а после 13 лет отчетливо проявляются все признаки ЗПР.

У мальчиков с ЗПР I формы происходит замедленное созревание рецепторов яичек, что приводит к снижению содержанию Т при нормальных уровнях ЛГ и ФСГ (50% пациентов) в крови. В тоже время примерно у половины мальчиков с этой формой проявляется пониженный уровень ЛГ в крови, хотя циркадный ритм его сохранен. Экскреция с мочой эпитестостерона преобладает над выделением Т, что указывает на «инфантильный тип» стероидогенеза в яичках. Экскреция 17-КС с мочой понижена. Однако резервы стероидогенной функции яичек сохранены, однократное внутримышечное введение хорионического гонадотропина в дозе 2000 ЕД/м² поверхности тела приводит к значительному подъему уровня Т. В норме с возрастом и половым созреванием коэффициент ЛГ: Т постепенно снижается, в то время как у мальчиков с ЗПР, напротив, повышается.

С I формой ЗПР при наличии увеличенной щитовидной железы у мальчиков снижена реакция соматотропного гормона (СТГ) на аргинин. Ночные «пики» СТГ повышают дневные только в два раза, а не в семь раз. С этим частично может быть связана задержка роста, хотя основная роль все же принадлежит андрогенной недостаточности.

II форма ЗПР получила названия ложная адипозогенитальная дистрофия, функциональная адипозогенитальная дистрофия и функциональный адипозогенитальный синдром. Она характеризуется развитием ожирения еще в допубертатном возрасте, феминизацией фигуры и ложной гинекомастией, а в пубертатном возрасте выраженной ЗПР. Жир в области живота и бедер часто создает впечатление значительного уменьшения полового члена и мошонки. В 14 – 15 лет отсутствуют вторичные половые признаки. Может быть слабое оволосение лобка. Эрекции слабые и редкие, поллюций нет. Масса жира неуклонно нарастает с возрастом. Мышечная сила близка к норме. В 11 – 13 лет ширина таза превышает норму, ширина плеч с возрастом не меняется.

Могут быть нарушения углеводного обмена по диабетическому типу, гиперхолестеринемия. У подростков 15 – 16 лет отмечается гиноидно-евнухоидный тип телосложения. Нередко наблюдается стрии розового цвета. У многих выявляется нейроциркуляторная дистония по гипертоническому или гипотоническому типу. Иногда рентгенологически выявляется гиперостоз внутренней пластинки лобной кости. В патогенезе этой формы ЗПР основное значение придают нарушению функции гипоталамо-гипофизарной системы. Средние концентрации в крови ЛГ, ФСГ и Т снижены, а эстрадиола и эпитестостерона – немного повышены, отмечены умеренное снижение экскреции 17 – КС с мочой за сутки. В отличие от истинной адипозогенитальной дистрофии у мальчиков после 14 лет отмечается повышение содержания ЛГ в ночное время и ФСГ – в 2ч ночи.

Однократное внутримышечное введение хорионического гонадотропина в дозе 2000 ЕД/м² поверхности тела приводит к значительному подъему уровня Т в крови. Чувствительность половых желез к хорионическому гонадотропину у мальчиков со II формой ЗПР выше, чем у мальчиков с I формой.

Коэффициент ЛГ: Т ниже, чем при I форме ЗПР, и понижается с возрастом. По-видимому, при этой форме ЗПР имеются изменения в вентромедиальных ядрах гипоталамуса, что приводит к ожирению и снижению секреции гонадотропинов. Имеет значение и семейная предрасположенность к ожирению. С возрастом восстанавливаются циркадные ритмы продукции гонадотропинов, что обеспечивает в дальнейшем половое созревание.

III форма ЗПР получила название синдром неправильного (непоследовательного) пубертатного периода. Эта форма проявляется, с одной стороны, признаками гиперкортицизма – ускорением роста и дифференцировки скелета, ранним (в 8 – 10 лет) появлением лобкового оволосения, ожирением, нередко розовыми стриями на коже. С другой стороны, наблюдается значительное уменьшение полового члена и яичек, иногда псевдоретенция яичек и даже крипторхизм.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ НЕКОТОРЫХ ФОРМ ГИПОГОНАДИЗМА И ЗПР

Симптомы Параметр	Первичная гипоплазия яичек	Идиопатиче- ский гипогонадизм	ЗПР конституционально- соматогенного генеза	Ложная адипозогенитальная дистрофия
Рост	Средний или выше среднего		Задержка	Средний или выше среднего
Масса тела	Средняя. Начинается увеличиваться в пубертатном возрасте	Ожирение с раннего возраста	Чаще средняя или дефицит массы тела	Ожирение с раннего возраста
Нарушение гонад и нарушение половых органов	Уменьшение размеров яичек, часто крипторхизм, микропенис		Крипторхизма нет (возможна псевдоретенция яичек). Размеры гонад и наружных половых органов соответствуют допубертатному возрасту	
Вторичные половые признаки	Признаки полового созревания в пубертатном возрасте отсутствуют			
Костный возраст	Соответствует фактическому	Отстает от фактического	Соответствует фактическому	
Тест с 1-кратным введением ХГЧ	Отрицательный	Чаще отрицательный	Чаще положительный	
Тест с 3-5 кратным введением ХГЧ	Отрицательный	Положительный или сомнительный	Положительный	
Суточный ритм ЛГ, ФСГ и Т	Отсутствует	Отсутствует	Появляется за 1-2 года до начала полового созревания	
Уровень ПРЛ в крови	Повышен или нормальный	Снижен	Нормальный	
Проба с нафарелином	Не проводят	Отрицательная	Положительная	
Проба с тиролиберином	Не проводят	Отрицательная	Положительная	