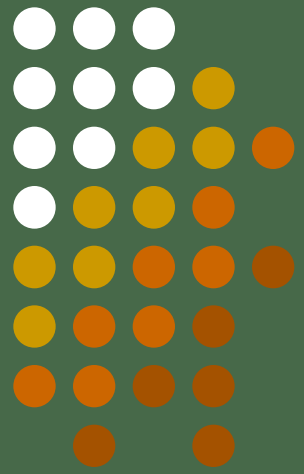
Нарушение полового развития у девочек



Актуальность

- В последние годы прослеживается четкая тенденция к увеличению числа пациенток с нарушениями полового развития.
- Из-за незнания истинных причин возникновения этой патологии врачи испытывают трудность в диагностике и, как следствие, в назначении правильного лечения, которое может быть как консервативным, так и включать в себя оперативное вмешательство.

Нарушение полового развития

- Отсутствие полового развития
- Преждевременное половое развитие
- Задержка полового развития

Отсутствие полового развития

- Отсутствие менархе, развития молочных желез, полового и подмышечного оволосения в возрасте после 16 лет.
* Причина – аплазия гонад или порок их развития, при котором отсутствует функционально активная гормонопродуцирующая ткань яичников.

Отсутствие полового развития

Дисгенезии гонад:

- 1. Типичная или классическая форма (синдром Шерешевского-Тернера)
- 2. Стертая форма
- 3. Чистая форма
- 4. Смешанная форма

Синдром Шерешевского- Тернера

- Синдром Шерешевского-Тернера (синдром инфантилизма с врожденной перепончатой шеей и вальгированным предплечьем)

* Симтомокомплекс, при котором происходит нарушения роста, физического и полового развития (низкорослость, гипогонадизм)

* Обусловлен полной или частичной Х-моносомией, представленной во всех или в части клеток организма.

Синдром Шерешевского-Тернера

Больная 14 лет. Низкорослость. Голова «сфинкса», широкопоставленные глаза, крыловидные складки на шее.

Широкая вдавленная грудная клетка, гипертелоризм сосков. Первичная аменорея.

Синдром Шерешевского-Тернера

- Больная 14 лет. Крыловидные складки на шее. Низкий рост волос. Первичная аменорея.

Синдром Шерешевского-Тернера

- Больная 13 лет. Низкорослость. Отсутствие вторичных половых признаков.

Синдром Шерешевского-Тернера

- Больная 13 лет. Низкорослость. Отсутствие вторичных половых признаков. Множественные пороки развития.

Диагностика синдрома Шерешевского-Тернера

- Оценка физического и полового развития
- Гинекологическое обследование
- Определение кариотипа и полового хроматина
- Лапароскопия

Лечение синдрома Шерешевского-Тернера

Задачи:

- Увеличение конечного роста,
- Формирование вторичных половых признаков и установление регулярного менструального цикла,
- Коррекция пороков развития
- Профилактика остеопороза

Лечение синдрома Шерешевского-Тернера

В препубертатном периоде.

Гормон роста с раннего возраста при снижении роста

В пубертатном периоде

Лечение эстрогенами девочек с паспортным возрастом 15 лет и более.

Лечение взрослых.

Лечение комбинированными эстроген-гестагенными препаратами

Преждевременное половое развитие (ППР)

- ППР – симптомокомплекс, характеризующийся появлением вторичных половых признаков у девочек до 7-8 лет
- Составляет 3-4% от всей детской гинекологической патологии

Основные критерии ППС

- Появление вторичных половых признаков у девочек белой расы в возрасте до 7 лет, негроидной расы – до 6 лет
- Ускорение линейного роста (150-155 см в 8-10 лет)
- Ускоренное созревание костной ткани (опережение костного возраста более чем на 2 года)

Преждевременное половое развитие

по генезу можно выделить ППР

Центрального

Яичникового

Надпочечникового генеза.

Этиология

- Генетически обусловленные заболевания
- Органические заболевания (опухоли головного мозга, гормонопродуцирующие опухоли яичника)
- Функциональные нарушения

Преждевременное половое развитие (ППР)

Существует 2 формы ППР:

- истинное
- ложное

Классификация ППС

ГТ-зависимое (истинное) ППС	ГТ-независимое (ложное) ППС	
	Изосексуальное	Гетеросексуальное
- полное первичное ППС: – идиопатическое – церебральное – синдром Рассела-Сильвера	- частичное ППС: – преждевременное телархе; – преждевременное пубархе; – преждевременное телархе и менархе: а) при синдроме Ван Вика-Громбаха; б) при синдроме Мак Кьюна-Олбрайта-Брайцева; в) на фоне развития опухоли, секретирующей эстрогены, ХГ или гонадотропины; - полное вторичное ППС	- частичное ППС: – преждевременное пубархе: а) на фоне нелеченной ВГКН; б) на фоне развития опухоли, секретирующей андрогены или АКТГ - полное вторичное ППС

Полная форма ППС – наличие всех признаков зрелости репродуктивной системы и ускоренное закрытие зон роста у девочек младше 7 лет при сохранении физиологической скорости созревания других органов и систем вследствие преждевременной активации импульсной секреции гонадотропинов

При полной форме ППС возможно ускоренное появление (в течение 0,5–1 года от начала заболевания) вторичных половых признаков в физиологической последовательности

ППР. Полная форма. Синдром Олбрайта-Брайцева

- Часто встречаются заболевания щитовидной железы.
- Также встречается целый ряд нейроэндокринных нарушений (заболевания печени, сердечно-сосудистой системы, гиперплазия тимуса, селезенки и поджелудочной железы)

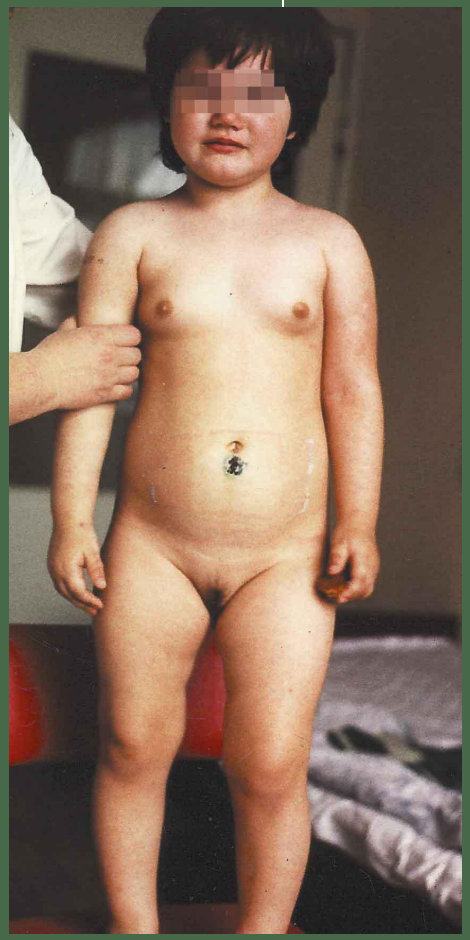
ППР. Полная форма. Синдром Олбрайта-Брайцева

- Гонадотропиннезависимая форма ППР, характеризующаяся симптомокомплексом: пигментные пятна кофейного цвета с характерными географическими очертаниями, полиостальная фиброзно-кистозная дисплазия, эндокринные нарушения (ППР).

ППР. Полная форма. Синдром Олбрайта-Брайцева

- ППР является самым частым клиническим симптомом заболевания у девочек. Характерной особенностью ППР является наличие функционирующих фолликулярных кист яичников, гиперэстрогения. Появление вторичных половых признаков и менструальноподобной реакции носят эпизодический характер.

ППР. Полная форма. Гормонопродуцирующая опухоль яичника.



Больная 4-х лет.
Циклические кровяные выделения с 6 месячного возраста.
В возрасте 4 лет произведена диагностическая и оперативная лапароскопия, удалена гормонопродуцируюшая опухоль яичников.

ППР. Полная форма. Опухоль головного мозга.

- Больная 4-х лет. Менструальноподобная реакция с 5 месячного возраста. С 3-х лет: головная боль, бессоница, плаксивость, повышенная возбудимость.

  На МРТ – опухоль головного мозга.

Центральное ППС (истинное, полная форма)

Церебральный вариант

Идиопатический вариант

Истинное ППС церебрального генеза

- **Последствие перенесённых ранее черепно-мозговых травм, повышения внутричерепного давления**
- **Последствия внутриутробной инфекции (герпес, ЦМВ, токсоплазмоз, туберкулёз, саркоидоз, сифилис)**
- **Опухоли и доброкачественные образования ЦНС**

Опухоли и доброкачественные образования ЦНС

- Опухоли нейроглии (глиомы, астроцитомы, субэпиндимомы)
- Опухоли и врождённые образования заднего гипоталамуса, срединного возвышения, серого бугра, дна III желудочкав том числе:

- без гормональной активности (глиомы, астроцитомы, арахноидальные кисты)

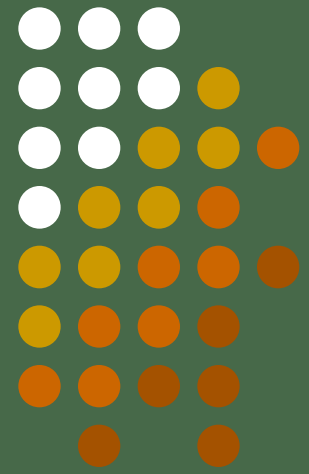
- с гормональной активностью (гамартомы, герминомы)

Идиопатический вариант - полное ГнРГ-зависимое ППС, возникшее в отсутствие явной органической церебральной патологии

- Указания на ППС или РПС у ближайших родственников
- Транзиторное увеличение малых половых губ в младенческом возрасте
- Нормальная последовательность появления вторичных половых признаков
- Увеличение молочных желез до Ma_{3-4} по Таннеру, раннее половое оволосение в возрасте 3-5 лет
- В 70% случаев при МРТ головного мозга увеличение размеров гипофиза

синдром Рассела-Сильвера

- Наследственное заболевание
- Внутриутробная задержка развития
- Нарушение формирования костей черепа и скелета в раннем детстве
- Умеренно избыточная продукция гонадотропинов
- Недостаточная длина и масса тела при рождении (обычно менее 2000 г)
- Отставание от своих сверстников в росте на всех этапах жизни
- Совпадение костного и календарного возраста
- Своеобразное треугольное лицо и выраженная асимметрия туловища и конечностей
- Появление полной формы ППС к 5-6 годам жизни



Неполное (парциальное) ППС - развитие молочных желез при отсутствии менархе (преждевременное телархе), появление циклических маточных кровотечений (преждевременное менархе) и/или полового оволосения (преждевременное пубархе) без развития других половых признаков

ППР неполная форма. Изолированное телархе

- С рождения отмечается увеличение молочных желез. Наблюдение в динамике.

ППР неполная форма. Изолированное телархе

- С рождения отмечается увеличение молочных желез. Наблюдение в динамике.

Преждевременное изолированное пубархе

- Отсутствуют признаки эстрогенизации наружных половых органов, КВ опережает паспортный не более чем на 2 года
- Повышение в сыворотке крови уровня надпочечниковых андрогенов (дегидроэпиандростерона-сульфата, андростендиона)
- Девочки с ПП составляют группу риска по развитию СПКЯ в репродуктивном возрасте

Ложное (периферическое) ППС гонадотропин-независимое

Изосексуальное

(признаки преждевременного телархе и менархе при кариотипе 46,XX)

Гетеросексуальное

(признаки преждевременного пубархе и врожденной вирилизации при кариотипе 46,XX)

Врожденная гиперандрогения у плодов генетически женского пола

До 14 недель гестационного процесса: нарушение формообразования наружных половых органов (гипертрофия клитора, вплоть до микропениса, увеличение больших половых губ и их срастание, атрезия гимена или влагалища, урогенитальный синус

- **После 14 недель гестационного процесса:**
- **гипертрофия клитора без изменения формы и размеров половых губ и гимена**

Клинические формы ВГКН:

Простая -25%

Глюкокортикоидная недостаточность на фоне стресса

внутриутробная и постнатальная андрогенизация

Сольтеряющая- 75%

Глюкокортикоидная и минералокортикоидная недостаточность в обычной жизни

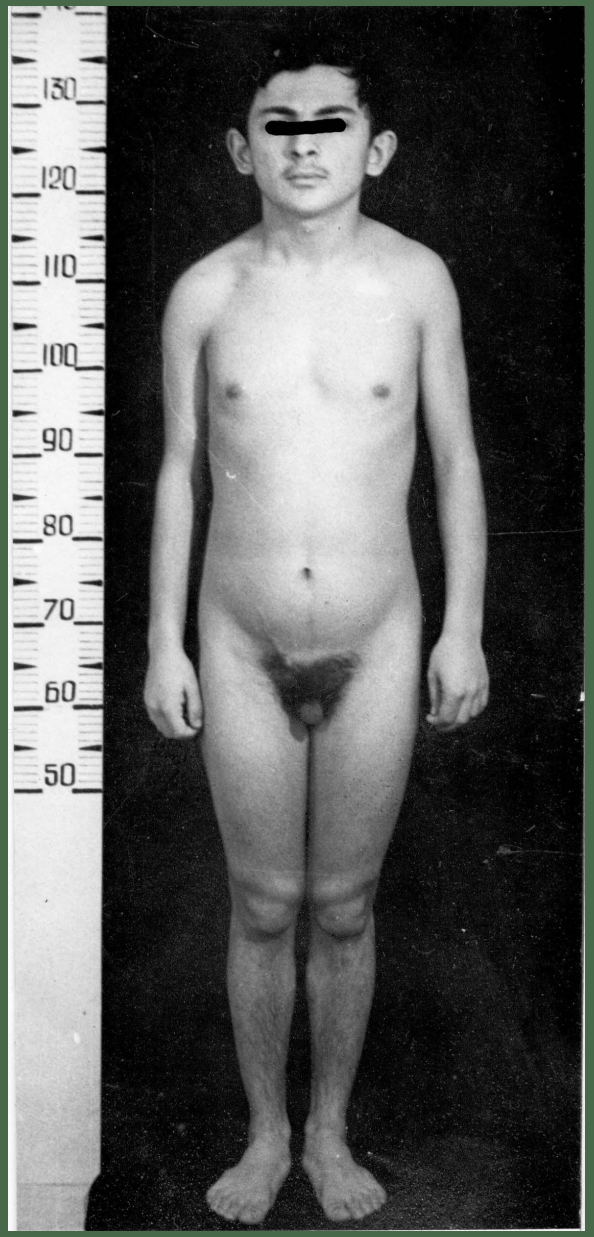
внутриутробная и постнатальная андрогенизация

Неклассическая

Постнатальная андрогенизация

Вирильная форма ВГКН у девочки 5 лет

(архив НЦ Э и Х РАМН)



Вирильная форма врожденной гиперплазии коры надпочечников у девочки (46XX) 11 лет, ошибочно воспитанной в мужском социальном поле

Диагностика ППР

- Оценка степени развития вторичных половых признаков
- Оценка физического развития
- Инструментальные методы исследования (костный возраст, снимок черепа, лапароскопия, МРТ)
- Гинекологическое обследование
- Лабораторные исследования
- Консультация невропатолога, окулиста, эндокринолога.

Лечение ППР

- Цель:

Подавление развития вторичных половых признаков

Снижение темпов костного созревания

Лечение ППР

- Агонисты Гн-РГ

(бусерелин, диферелин, золадекс, декапептил-депо)

-- для назначения этой терапии необходимо подтверждение гонадотропинзависимой формы ППР (макс. подъем ЛГ >10 ед/л, ускорение костного возраста, опережающий фактический на 2 года и более, наличие повторных менструаций у девочек до 7 лет)

Лечение ППР

- дифереллин 100 мкг/кг веса 1 раз в 28 дней в/м. Всем детям с весом свыше 30 кг можно рекомендовать вводить дифферелин 3,75 мг, а детям св весом менее 30 кг – 1,8 мг дифферелина.

- декапептил-депо – химический аналог люлибирина с пролонгированным действием. Вводится в/м 1 раз в 28 дней в дозе 3,75 мг на 1 инъекцию.

Медленно прогрессирующие формы ППР в возрасте после 5-6 лет не требуют терапии.

Лечение ППР

- При заболеваниях щитовидной железы, связанных с дефицитом иода, у девочек с синдромом Брайцева – ИодБаланс 100/200 по 1 таб в день после еды

- Оперативное лечение при опухолях яичника

Задержка полового развития

- ЗПР – отсутствие или недоразвитие вторичных половых признаков у девочек 13-14 лет

  и отсутствие менструаций в 15-16 лет.

Феминизация фигуры

Гипоплазия наружных и внутренних половых органов

Гипоэстрогенный тип влагалищного мазка

Задержка полового развития

Отставание костного возраста от календарного на 2-3 года.

На УЗИ гениталий – гипоплазия матки и яичников

ЗПР часто могут сопровождаться экстрагенитальными заболеваниями (заболевания ЖКТ, ССС)

Клинические варианты ЗПС

- Полная форма:

1. отсутствие роста молочных желез (телархе) и лобкового оволосения (пубархе) у девочек к 13 годам,
2. отсутствие менархе у девочек старше 15 лет.

- Неполная форма:

1. своевременное начало, но замедленное появление вторичных половых признаков
2. сохранение редких менструаций у девочек старше 15 лет

- Изолированная задержка менархе (первичная аменорея)

Этиология ЗПР

- Центральный генез
- Яичниковый генез

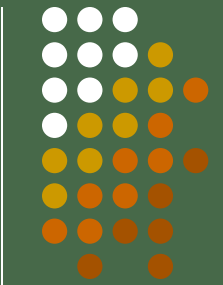
Причины гипоталамической ЗПС

- Конституциональный дефицит нейрогормонов (либеринов)
- Врожденные мутации генов, ответственных за активацию рецепторов и ферментов синтеза нейрогормонов и нейротрансмиттеров
- Врожденные аномалии гипоталамуса:

  - без сопутствующих соматических аномалий

  - синдром Каллманна

Синдром Каллманна



- Отсутствие или нарушение ритма секреции гонадолиберинов вследствие неправильной миграции нейронов аркуатного ядра
- ЗПР
- Аносмия или гипоосмия
- Расщелина губы или твердого неба или непарный резей верхней челюсти (редко)
- Гипоплазия зрительного нерва
- Односторонняя аплазия почки
- Эпилепсия
- Укорочение костей пястья

Причины гипоталамической ЗПС

- Объемные образования желудочков мозга (краниофарингиома, киста кармана Ратке, герминома, пинеалома и пр.)
- Последствия воспалительных процессов (туберкулез, сифилис, актиномикоз, кандидоз, ВПГ, нейроинфекция)
- Черепно-мозговая травма
- Внутричерепная гипертензия
- Облучение, операции

Причины гипоталамической ЗПС

- Острый или хронический дефицит массы тела
- Чрезмерная психические или физические нагрузки
- Психопатии, нервная анорексия или булимия
- Острый стресс
- Приобретенный дефицит нейротрансмиттеров (наркомания, побочное действие лекарств)

ЗПС при дефиците гормонов гипофиза

- Аплазия (гипоплазия)
- Синдром пустого и малого турецкого седла
- Генетически обусловленный дефицит гормонов гипофиза:
  - с-м Прадера-Вилли,
  - с-м Лоренса-Муна-Бидля,
  - с-м Хенде-Шуллера,
  - с-м Пехкранца-Бабинского-Фрелиха
- Синдром Шихана (инфаркт гипофиза)
- Синдром Симмондса (аутоиммунный гипофизит)
- Опухоли гипофиза
  (микро- и макропролактинома, б-нь Иценко-Кушинга, соматотропинома и др.)
- Лучевое и хирургическое разрушение гипофиза
- Черепно-мозговые травмы
- Перинатальные инфекции
  (туберкулез, малярия, токсоплазмоз, ВПГ, сепсис, сифилис и др.)
- Аневризма внутренней сонной артерии

Синдром Прадера-Вилли

- ЗПР
- карликовость
- умственная отсталость
- ожирение
- мышечная гипотония новорожденных

Синдром Лоренса-Муна-Бидля

- ЗПР
- карликовость
- умственная отсталость
- ожирение
- полидактилия
- пигментная дегенерация сетчатки

Синдром Хенда-Шюллера-Крисчена

- ЗПР
- карликовость
- инфильтрация тканей переполненными липидами гистиоцитами
- несахарный диабет
- разрежение костей

С-м Пехкранца-Бабинского-Фрелиха

- ЗПР
- Карликовость
- Адипозогенитальная дистрофия
- Эпилептиформные припадки
- Интенсивные головные боли
- Несахарный диабет
- Гипотермия
- Инсулинорезистентность

Задержка полового развития

- Больная 14-ти лет. Первичная аменорея. Отсутствие вторичных половых признаков.

Диагностика ЗПР

Сбор анамнеза

Оценка физического и полового развития

Неврологическое обследование

Рентген черепа (турецкое седло)

Определение костного возраста

УЗИ органов малого таза

Лапароскопия с биопсией гонад

Лечение ЗПР

- Комплексная терапия включает:
- Циклическая витаминотерапия (фолиевая, глютаминовая к-та в 1-ую фазу цикла, аскорбиновая к-та и витамин С – во 2-ую)
- Ноотропные препараты
- Седативную терапию (по показаниям)

Базисная терапия при гипоталамической форме ЗПС

Циклическая витаминотерапия
(по 3-4 месяца 2 раза в год):
1-14 день
Глутаминовая кислота
1 г х2 раза в сутки за 15-30 мин. до еды
+токоферол ацетат
200 мг в сутки в течение 2 недель,
15-30 день
фолиевая кислота
0,001 гх3 раза в сутки
+ аскорбиновая кислота
0,3 г х 3 раза в сутки
+токоферол ацетат
400 МЕ в сутки

Циклическая гормональная терапия
непрерывно
эстрафем (2 мг в сутки непрерывно),
прогинова (2 мг в сутки непрерывно),
двигель (1 г в сутки непрерывно),
климара (1 пластырь в неделю),
этинилэстрадиол (25-50 мкг в сутки)
с 19 по 28 дни приема эстрогена
+дюфастон (10-20 мг в сутки)
или утрожестан (100-200 мг в сутки),
дивина,
климонорм,
климен,
фемостон 2/10
трисеквенс

Ноотропил (0,4 х 2 раза в день 1 месяц),
Глицин (0,1 х 3 раза в день 1-2-3 месяца),
Винпоцетин (1таб 3 раза в сутки 1 месяц)
+ Кавинтон (0,005 3 раза в сутки 1 месяц),
Трентал (0,4 х 2 раза в сутки 1 месяц),
Дифенин (0,1 в день 3 – 6 месяцев)
Финлепсин (0,1 на ночь 2 – 4 месяца)

Лечение ЗПР

* При дефиците СТГ и задержке роста в сочетании с гонадоторопной недостаточностью назначается терапия гормона роста и гонадотропинами – префизон, пергонал. Также применяется общеукрепляющее лечение (инозин, оротат калия, магнерот) и лечение экстрагенитальной патологии

  Магнерот – препарат магния. Магний является важнейшим макроэлементом. Необходим для обеспечения многих энергетических процессов, участвует в обмене белков, углеводов и нуклеиновых кислот.

Лечение ЗПР

Комплексная терапия проводится 2-4 месяца при отсутствии эффекта – гормонотерапия.

Гормонотерапия ЗПР

- ЗГТ при отсутствии дефицита роста (при достижении пубертатного костного возраста 11 – 11,5 лет) назначается с 13-14 лет.

На первом этапе – чистые эстрогены в непрерывном режиме в маленьких дозировках (эстрожель ½ дозы в сутки) в течение 1,5 лет.

Далее дозу эстрогена увеличивают до 1-1,5 доз в сутки, добавляют гестаген в циклическом режиме и переводят пациентку на циклическую гормонотерапию (Эстрожель 1-1,5 дозы в сутки в непрерывном режиме и Утрожестан по 1 капсуле 2 раза в сутки с 15-18 по 25-27 день создаваемого цикла).

Альтернативный метод лечения больных с ЗПС центрального генеза

Пиридоксина гидрохлорид (В6)
по 1,0 – 5% (п/к, в/м)
1 раз в сутки № 10,
чередовать с
и тиамина бромид
(или тиамина хлорид – В1)
по 1,0 – 2,5% (п/к, в/м) в день № 10,
через день.

Эндоназальная гальванизация,
или
гальванизация воротниковой зоны по Щербаку,
или
действие импульсным низкочастотным электростатическим полем дистанционно
№ 10-12

Овариум-композитум
2,2 мл в/м 1-2 раза в неделю № 20-30
+
Климакт-хель
1 табл. 3 раза в день
или
Климадинон
1 табл. в день
в течение 4-6 месяцев
+
Коэнзим-композитум
2,2 мл 1-2 раза в неделю № 20
+
Убихинон-композитум
2,2 мл 1-2 раза в неделю № 20
+
Лимфомиозот
15 капель 3 раза в день
в течение 3-4 месяцев 2 раза в год

Больные с ЗПС центрального генеза требуют диспансерного наблюдения и динамической коррекции, так как являются группой риска патологии репродуктивной системы женщины

Спасибо за внимание !