

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

А. В. СОЛНЦЕВА

ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2013

УДК 616-092-039.12-053.2(075.8)
ББК 57.3 я73
С60

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 31.10.2012 г., протокол № 2

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. А. П. Шепелькевич; канд. мед. наук, доц.
В. В. Строгий

Солнцева, А. В.
С60 Задержка полового развития у детей : учеб.-метод. пособие / А. В. Солнцева. –
Минск : БГМУ, 2012. – 26 с.

ISBN 978-985-528-756-9.

Обобщены современные аспекты этиопатогенеза, классификации, клиниче-
ских проявлений, диагностики, дифференциальной диагностики, лечения за-
держки полового развития у детей.

Предназначено для студентов 5-го курса педиатрического факультета по дис-
циплине «Педиатрия», врачей-интернов.

УДК 616-092-039.12-053.2(075.8)
ББК 57.3 я73

ISBN 978-985-528-756-9

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2013

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ — аденокортикотропный гормон
ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон
ЗПР — задержка полового развития
ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1
ИФРСБ-3 — инсулиноподобного фактора роста связывающий белок-3
КТ — компьютерная томография
ЛГ — лютеинизирующий гормон
МТР — магнитно-резонансная томография
ТТГ — тиреотропный гормон
СТГ — соматотропный гормон
ХГЧ — хорионический гонадотропин человека
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Тема занятия: «Задержка полового развития». Тема рассматривается в рамках занятия «Нарушения полового развития и дифференцировки».

Общее время занятия: 6 ч.

Будущему врачу необходимо знать основы заболеваний, сопровождающихся нарушением полового созревания у детей, с целью дифференциальной диагностики различных форм задержки полового развития (функциональной задержки, гипергонадотропного и гипогонадотропного гипогонадизма), что позволит своевременно и адекватно провести комплекс диагностических мероприятий и коррекцию данной патологии.

Медицинская и социальная значимость темы, представленной в данном издании, не вызывает сомнений, т. к. правильная и полная диагностика, своевременное применение современных схем заместительной гормональной терапии позволит улучшить социальную адаптацию и качество жизни пациентов с гипогонадизмом, избежать дополнительных финансовых затрат при ведении детей с функциональной задержкой полового развития, повысить репродуктивную функцию у пациентов с вторичным гипогонадизмом.

Цель занятия: научиться диагностировать заболевания, сопровождающиеся синдромом задержки полового развития, проводить обследование, дифференциальную диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию пациентов.

Задачи занятия:

1. Углубить знания по методике оценки полового развития у детей.
2. Научиться классифицировать заболевания с синдромом задержки полового развития согласно уровню поражения.

3. Изучить этиологию, патогенез, клиническую картину заболеваний, сопровождающихся гиподисфункцией половых желез.

4. Приобрести навыки оценки и интерпретации гормональных изменений, возникающих при функциональной задержке полового созревания, гипогонадотропном и гипергонадотропном гипогонадизме.

5. Научиться составлять план дальнейшего обследования ребенка с задержкой полового созревания.

6. Провести дифференциальную диагностику заболеваний, сопровождающихся синдромом задержки полового развития.

7. Научиться составлять схему лечения при функциональной задержке полового развития, первичном и вторичном гипогонадизме.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить:

– из нормальной анатомии: анатомию половых желез, гипоталамо-гипофизарной системы;

– нормальной физиологии: нейрогуморальный и гормональный механизмы регуляции полового развития, физиологические эффекты эстрогенов, андрогенов, гонадотропных гормонов;

– биологической химии: биосинтез и метаболизм половых гормонов;

– патологической физиологии: патофизиологические механизмы формирования пола;

– пропедевтики детских болезней: методы общеклинического обследования детей, возрастные нормы полового развития;

– фармакологии: фармакокинетику и фармакодинамику андрогенов и эстрогенов.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. В чем заключается эндокринный (нейроэндокринный) контроль функции половых желез?

2. Как происходит биосинтез и метаболизм половых гормонов?

3. В чем проявляются биологические эффекты половых стероидов?

4. Дайте определение нормального кариотипа.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Дайте определение задержки полового развития. Расскажите ее этиологическую классификацию.

2. Раскройте основные моменты этиологии и патогенеза функциональной задержки полового развития.

3. Укажите диагностические критерии конституциональной задержки полового развития.

4. Перечислите основные клинические проявления гипогонадизма.

5. Назовите принципы лабораторной и инструментальной диагностики гипогонадизма.

6. Проведите дифференциальную диагностику первичного и вторичного гипогонадизма.

7. Проведите заместительную терапию девочке с первичным гипогонадизмом. Укажите прогноз заболевания.

8. Проведите заместительную терапию мальчику с синдромом Кальмана (вторичным гипогонадизмом). Укажите прогноз заболевания.

9. Дайте определение синдрома Шерешевского–Тернера. Назовите особенности клиники, диагностики и лечения.

10. Назовите основные диагностические признаки синдрома Клайнфелтера. Перечислите методы диагностики, принципы заместительной гормональной терапии.

Задания для самостоятельной работы. Для углубления знаний по вопросам этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностической и лечебной тактики, дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся снижением функции половых желез, студент должен хорошо усвоить темы из разделов нормальной и патологической анатомии, нормальной и патологической физиологии, фармакологии, которые посвящены строению, функционированию, механизмам регуляции деятельности половых желез, нейроэндокринному контролю их функции, а также фармакологическим эффектам лекарственных препаратов (половые гормоны, хорионический гонадотропин).

Необходимо вспомнить раздел курса биохимии с интерпретацией результатов гормональных изменений, развивающихся при недостаточной функции половых желез, а также пропедевтики детских болезней, где освещены методики обследования ребенка.

В процессе изучения данной дисциплины необходимо ознакомиться с разделом «Заболевания половых желез» основного рекомендуемого учебника «Детские болезни» под редакцией Н. П. Шабалова. После этого следует изучить материал данного учебно-методического пособия, ответить на контрольные вопросы к занятию, решить прилагающиеся тестовые задания.

Для подготовки к занятию рекомендуется также использовать сборники «Обучающие тестовые задания» по разделу «Эндокринология» и «Тесты для самоконтроля уровня знаний студентов 5–6 курсов» по дисциплине «Педиатрия».

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

Задержка полового развития — это отсутствие вторичных половых признаков у детей, достигших верхнего возрастного предела нормального пубертата.

Главный признак задержки полового развития у девочек — отсутствие телархе к 13 годам и/или менархе к 15 годам. Если половое развитие начинается своевременно, но в течение 5 лет не наступают менструации, говорят об изолированной задержке менархе.

Главный признак задержки полового развития у мальчиков — отсутствие увеличения объема яичек > 4 мл (или длины яичек $> 2,4$ см) к 14 годам.

Появление вторичного оволосения (лобкового и аксиллярного) не является достоверным критерием полового созревания. Оволосение в этих областях может быть результатом андрогенной активности надпочечников и наблюдается у пациентов даже с выраженными формами гипогонадизма.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ЗПР отмечается у 0,6–2,0 % детей в европейской популяции. Большинство пациентов имеют функциональные нарушения, связанные с конституциональным (семейным) поздним началом пубертата. У 0,1 % подростков в основе задержки полового созревания лежит патология гипоталамо-гипофизарной системы (гипогонадотропный гипогонадизм) или половых желез (гипергонадотропный гипогонадизм).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Различают следующие типы ЗПР:

1. Функциональная ЗПР:

- конституциональная;
- при хронических системных заболеваниях;
- при недостаточном питании и неадекватных энергозатратах.

2. Гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм:

1) врожденные формы:

- изолированный дефицит гонадотропных гормонов;
- множественный дефицит гормонов гипофиза;
- гипоплазия надпочечников и гипогонадотропный гипогонадизм у мальчиков (мутация гена *DAX1*);
- дефект рецептора рилизинг-фактора ЛГ;
- множественные сочетанные дефекты развития (синдром Прадера–Вилли, синдром Лоренса–Муна–Барде–Бидля);

2) приобретенные формы:

- опухоли гипоталамо-гипофизарной области (краниофарингиомы, аденомы гипофиза, супраселлярные глиомы);

- инфекционные поражения ЦНС (менингит, энцефалит);
 - облучение ЦНС.
3. Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм:
- 1) врожденные формы:
- хромосомные аномалии (синдром Шерешевского–Тернера, синдром Клайнфелтера);
 - анорхизм;
 - дефект рецептора ЛГ и ХГЧ (вызывает синдром резистентных яичников у девочек и гермафродитизм или гипогонадизм у мальчиков);
 - нарушения стероидогенеза в гонадах (дефект ферментов P450c17, StaR-протеина, клиническая картина гипогонадизма у девочек, гермафродитизма у мальчиков);
- 2) приобретенные формы:
- инфекции (эпидемический паротит, краснуха);
 - травма, перекрут яичка или яичника;
 - облучение, противоопухолевая терапия;
 - аутоиммунный процесс.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

В основе конституциональной ЗПР лежат функциональные нарушения центральных механизмов, активирующего основное звено начала пубертата у детей — циркадный ритм секреции гонадолиберина.

Она составляет от 60 до 80 % всех форм задержки полового созревания. Этот вариант ЗПР преобладает у мальчиков, соотношение мальчиков и девочек составляет 9 : 1.

Этиология. Конституциональная ЗПР чаще всего носит семейный характер. В 70 % случаев у родителей пациентов отмечается задержка полового созревания (в 37 % — у обоих родителей, в 30 % — у матери, в 33 % — у отца).

Отягощающими фоновыми факторами функциональной ЗПР являются патология беременности и родов, низкие антропометрические показатели ребенка при рождении, неблагоприятная социальная и семейная обстановка, алкоголизм и наркомания у родителей.

Задержкой роста и полового созревания могут сопровождаться хронические системные заболевания. К ним относятся болезни органов пищеварительной системы с синдромом мальабсорбции (целиакия, хронический панкреатит, гепатит), хроническая болезнь почек, пороки сердца, хронические бронхолегочные заболевания, эндокринопатии (гипотиреоз, сахарный диабет, гиперкортицизм, включая ятрогенный, и др.).

ЗПР отмечается при дефиците массы тела в результате несбалансированного питания, недостаточной энергетической ценности потребляе-

мой пищи (нервная анорексия, диеты, голодание), при алиментарном ожирении. Нефизиологическое превышение энергозатрат (гимнастика, балет и др.) может сопровождаться задержкой полового созревания.

Патогенез. Многочисленные этиологические факторы влияют на основное звено начала процесса полового созревания, нарушая импульсную секрецию гипоталамического гонадолиберина. Рассматривают несколько механизмов формирования ЗПР.

Одним из потенциальных факторов ЗПР у детей с нарушением питания (при дефиците массы тела, ожирении) является нейрогормональный медиатор — лептин. Его основная функция заключается в контроле аппетита и потребления пищи. В определенных концентрациях, достигаемых при достаточном развитии жировой ткани, лептин оказывает стимулирующее воздействие на секрецию ГнРГ. Дефицит массы тела, ее несоответствие необходимой критической, обеспечивающей высокую концентрацию лептина, приводит к задержке полового созревания. Так, у детей с нервной анорексией уровень лептина резко снижен, что обуславливает уменьшение концентраций ЛГ и ФСГ. У большинства пациентов с ожирением, несмотря на высокие показатели лептина, наблюдается феномен лептинорезистентности, что может проявляться снижением секреции гонадотропных гормонов.

В большинстве случаев ЗПР у детей сочетается с задержкой роста. Это позволяет предположить, что в основе конституциональной задержки полового созревания лежат первичные нарушения в системе «гормон роста – ИФР-1». Недостаточная секреция СТГ и ростовых факторов приводит к поздней активации импульсного выброса ГнРГ. Низкая тканевая продукция ИФР-1 может нарушать процессы стероидогенеза в яичниках и семенниках.

Еще одним возможным фактором ЗПР является полиморфизм форм ЛГ, обладающих измененной биологической активностью и высоким сродством к клеточным рецепторам. У детей с выявленным полиморфизмом ЛГ пубертат начинается в нормальные сроки для данной популяции, но развитие вторичных половых признаков происходит более медленно. Дети с мутантными формами ЛГ имеют более низкую скорость роста, уменьшенные концентрации ИФР-1 и его связывающего белка.

Клиника. Основным симптомом задержки полового созревания у мальчиков является допубертатный объем яичек (до 4 мл), у девочек — отсутствие развития молочных желез.

К дополнительным признакам ЗПР относятся отсутствие: у девочек — распределения жира по женскому типу, менструальной функции; у мальчиков — мутации голоса, развития оволосения на лице, формирования мужской архитектоники тела, а также недостаточная активность потовых и сальных желез. Лобковое и аксиллярное оволосение слабо выражено вследствие поздней активации синтеза андрогенов надпочечниками.

Важным признаком функциональной ЗПР является отставание в росте (на момент обращения коэффициент стандартного отклонения роста может быть меньше на 2–2,5, чем показатели генетического роста). Отмечается умеренная задержка роста с первых лет жизни. В период, предшествующий пубертатному (в 9–10 лет), темпы роста начинают прогрессивно снижаться до 3–4 см в год.

Характерно отставание костного возраста от паспортного на 2–3 года. Показатели костного и ростового возраста (при котором имеющийся рост соответствует 50 перцентилем) ребенка соответствуют друг другу. Пропорции тела у детей с конституциональной ЗРП не нарушены. В некоторых случаях при длительной задержке полового созревания могут формироваться евнухоидные пропорции тела.

ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ (ВТОРИЧНЫЙ) ГИПОГОНАДИЗМ

Отсутствие или снижение способности секретировать гонадолиберины гипоталамусом или ЛГ и ФСГ гипофизом приводят к развитию гипогонадотропного гипогонадизма. В его основе лежат врожденные или приобретенные аномалии ЦНС и гипоталамо-гипофизарных структур, приводящие к изолированному повреждению гонадотропной секреции, множественному выпадению тропных функций гипофиза, дефектам развития многих органов и систем, сочетающимся с гормональными нарушениями.

ВРОЖДЕННЫЕ ФОРМЫ

Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм. Под этим названием объединяют группу заболеваний, которые характеризуются пониженными сывороточными уровнями ЛГ и ФСГ, нормальными концентрациями других гормонов аденогипофиза и проявляются гипогонадизмом. Причиной развития данной патологии является преимущественное поражение гипоталамуса, реже аденогипофиза.

При семейных формах (аутосомно-рецессивный тип наследования) в 20 % случаев причиной считаются инактивирующие мутации генов рецептора ГнРГ и гена GPR54, кодирующего рецептор, расположенный на поверхности ГнРГ-нейронов гипоталамуса.

Изолированная недостаточность одного из гонадотропных гормонов встречается редко, вызвана она мутациями в генах, кодирующих β -субъединицы ЛГ или ФСГ. Отмечен половой диморфизм заболевания. Мутации, приводящие к дефициту ФСГ, у женщин проявляются гипогонадизмом, у мужчин — только азооспермией и бесплодием. Мутации, приводящие к дефициту ЛГ, у мужчин сопровождаются выраженным гипогонадизмом

(синдром Паскуалини, синдром фертильного евнуха), у женщин — бесплодием.

Синдром Кальмана. Данный синдром — самый распространенный вариант изолированного гипогонадотропного гипогонадизма с аносмией. Он чаще встречается у мальчиков (1 случай на 5–10 тыс. мужчин в популяции). Заболевание имеет три варианта наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и X-сцепленный.

Синдром Кальмана обусловлен пороками развития переднего мозга, в частности нарушением миграции нейронов, секретирующих ГнРГ, и ольфакторных нейронов. Контакт ольфакторных нейронов с передними отделами мозга необходим для нормального развития обонятельных луковиц. ГнРГ-секретирующие нейроны мигрируют, достигая преоптических ядер гипоталамуса.

При X-сцепленном варианте причиной нарушения миграции считается мутация или делеция гена *KAL*, который кодирует синтез гликопротеина аносмина-1 — ключевого фактора миграции.

При аутосомно-доминантной форме заболевания находят гетерозиготные инактивирующие мутации в гене рецептора ростового фактора фибробластов 1 (*FGFR1*), который участвует в процессах миграции, дифференцировке органов и тканей. Проявлением дефекта *FGFR1* являются аномалии формирования лицевого скелета и мозга.

Клинические проявления синдрома Кальмана разнообразны и переменны: от легкой аносмии, выявляемой с помощью специальных тестов, и нормального полового развития до выраженной аносмии и тяжелого гипогонадизма.

При синдроме Кальмана могут встречаться проявления дефектов формирования ЦНС (спастические параплегии, глухота, горизонтальный нистагм, нарушения цветоощущения, незаращение неба и верхней губы, задержка умственного развития) и пороки развития мочеполовой системы (агенезия почек, подковообразная почка, крипторхизм, микропенис).

Дети с синдромом Кальмана не отстают в росте от сверстников до 13–14 лет. Несмотря на отсутствие пубертатного ростового скачка, окончательный рост пациентов совпадает с генетическим или превышает его из-за длительного открытия зон роста (до 20 лет). Дифференцировка костного скелета до пубертатного возраста соответствует фактическому возрасту ребенка. С 13–14 лет наблюдается отставание костного возраста. Формируются евнухоидные пропорции тела.

Множественный дефицит тропных гормонов гипофиза. Врожденный дефицит тропных гормонов обусловлен генетическими дефектами, приводящими к нарушениям формирования аденогипофиза. Установлен ряд мутаций генов, связанных с дефицитом тропных гормонов аденогипофиза: гена *PROP1*, связанного с дефицитом СТГ, ТТГ, пролактина, ЛГ и ФСГ; гена *HESX1* — с дефицитом СТГ, ТТГ, ЛГ и ФСГ. Последний со-

провождается септико-хиазмальной дисплазией (гипоплазией оптических нервов и потерей зрения).

Гипоплазия надпочечников и гипогонадотропный гипогонадизм у мальчиков (мутация гена DAX1). Описана изолированная форма гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков с врожденной гипоплазией надпочечников. Заболевание имеет X-сцепленный тип наследования. В основе лежат мутации гена DAX1, кодирующего орфановый ядерный рецептор, представленный в надпочечниках, гипоталамусе и гипофизе.

Основные клинические симптомы связаны с выраженными проявлениями глюкокортикоидной и минералокортикоидной недостаточности в постнатальном периоде. В пубертатном возрасте отмечаются клинические и лабораторные признаки гипогонадотропного гипогонадизма. Провести дифференциальный диагноз с врожденной дисфункцией коры надпочечников помогает семейный анамнез (наличие аналогичных симптомов у братьев или дяди пациента, что характерно для X-сцепленной наследственной передачи), молекулярно-генетическое обследование с установлением мутации гена DAX1.

Синдром Прадера–Вилли. К минимальным диагностическим признакам заболевания относятся: резко выраженное ожирение с первых месяцев жизни, мышечная гипотония, вторичный гипогонадизм (может быть сочетание с первичным поражением гонад), умственная отсталость, диспропорционально маленькие кисти и стопы, низкорослость, нарушение углеводного обмена (сахарный диабет 2-го типа).

Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, в его основе лежит делеция участка проксимального отдела длинного плеча хромосомы 15 отцовского происхождения или удвоение хромосомы 15, возникающая вследствие дефекта расхождения материнской хромосомы. Нарушения полового развития у мальчиков с синдромом Прадера–Вилли выявляются в раннем возрасте в виде микропениса и крипторхизма. Клинические симптомы гипогонадизма у детей обоего пола манифестируют к пубертатному возрасту.

Синдром Лоренса–Муна–Барде–Бидля. К минимальным диагностическим признакам заболевания относятся: выраженное ожирение с первого года жизни, вторичный гипогонадизм, умственная отсталость, пигментная дегенерация сетчатки, слепота, полидактилия.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ФОРМЫ

Основной причиной приобретенного гипогонадотропного гипогонадизма считаются опухоли гипоталамо-гипофизарной системы (краниофарингиома, супраселлярная астроцитома, глиома зрительного нерва, дисгерминома, тератома, гистиоцитоз и другие гранулематозы).

Наиболее часто встречается краниофарингиома, имеющая врожденный характер и развивающаяся из эпителия кармана Ратке. Обычно она локализуется в области турецкого седла, распространяется супраселлярно, вызывая компрессию оптической хиазмы, заднего гипоталамуса и третьего желудочка. Помимо снижения секреции ЛГ и ФСГ, опухоль приводит к выпадению других тропных функций гипофиза: снижению секреции АКТГ, ТТГ, а также СТГ с резким замедлением скорости роста. Поражение опухолью задних отделов гипофиза проявляется несахарным диабетом.

Лучевая терапия краниальной области, тотальная лучевая терапия при злокачественных новообразованиях мозга, лейкемии, пересадках костного мозга может привести к пангипопитуитаризму, включая гипогонадотропный гипогонадизм.

ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫЙ (ПЕРВИЧНЫЙ) ГИПОГОНАДИЗМ

Первичная недостаточность половых желез сопровождается по принципу обратной связи повышением уровня гонадотропных гормонов. Большинство врожденных форм гипергонадотропного гипогонадизма связано с хромосомными и генетическими аномалиями.

ВРОЖДЕННЫЕ ФОРМЫ

Синдром Клайнфелтера. Популяционная частота заболевания (XXY-синдром) составляет 1 : 500–1000 мальчиков. При классическом синдроме Клайнфелтера наиболее часто встречается кариотип 47XXY. Возможны варианты: 46XY/XXY (мозаицизм), 48XXYU, 48XXXXY, 49XXXXYU, 49XXXXXY. Клинические проявления патологии наблюдаются у фенотипических мальчиков с кариотипом 46XX в результате транслокации Y (SRY) на X-хромосому. Большинство описанных случаев носит спорадический характер. К минимальным диагностическим признакам относятся: гипогенитализм, первичный гипогонадизм, аномалия кариотипа.

Пациенты с синдромом Клайнфелтера имеют высокий рост, евнухоидные пропорции тела. Отличительным признаком является гипоплазия яичек и полового члена. Часто наблюдаются гинекомастия, ожирение, оволосение на лобке по женскому типу. При гистологическом исследовании яичек отмечается гиалиноз и фиброз семенных канальцев, уменьшение количества Лейдига. Характерны снижение полового влечения, импотенция, бесплодие.

Показатели индекса IQ составляют 85–90, выраженная умственная отсталость наблюдается редко (в основном у пациентов, имеющих в кариотипе три и более X-хромосомы). Могут отмечаться трудности в обучении, задержка речевого развития.

Синдром Шерешевского–Тернера. Данный синдром — самая частая причина первичного гипогонадизма у девочек. В основе заболевания лежит полное или частичное отсутствие одной из двух половых X-хромосом. Цитогенетические нарушения в 60 % случаев связаны с моносомией 45XO, отмечаются мозаичные варианты хромосомных аномалий (45XO/46XX, 45XO/46XY и др.), изменения структуры половых хромосом. Распространенность заболевания составляет 1 : 1500–2500 фенотипических новорожденных девочек.

Типичными признаками синдрома являются умеренная внутриутробная задержка роста и массы тела (средние показатели при рождении: масса 2800 г и рост 48,3 см), нормальная скорость роста до 3 лет, прогрессирующее замедление скорости роста с 3 до 14 лет, приводящее к постепенному отклонению от нормальной ростовой перцентили. Отмечается пролонгированная пубертатная фаза роста, характеризующаяся частичной компенсацией ростовых значений. Рост взрослых пациентов с синдромом Шерешевского–Тернера, не леченных СТГ, составляет 142,0–146,8 см.

Причина низкорослости при данной патологии окончательно не уточнена, ее связывают с мутацией недавно открытого гена SHOX на X-хромосоме, имеющего большое влияние на морфогенез костной ткани.

Фенотипические проявления синдрома Шерешевского–Тернера у детей variabelны. Основными диагностическими критериями заболевания являются: низкорослость, дисгенезия гонад и наличие стигм дисморфогенеза.

Синдром Шерешевского–Тернера нужно отличать от смешанной дисгенезии гонад, чистой дисгенезии гонад 46XX и 46XY и синдрома Нунан:

- при смешанной дисгенезии гонад с одной стороны выявляется яичко, с другой — тяжевидная гонада;
- при чистой дисгенезии гонад с двух сторон выявляются тяжевидные гонады, но (!) кариотип нормальный: 46XX и 46XY;
- синдром Нунан имеет фенотип синдрома Шерешевского–Тернера. Нет нарушения структуры и числа половых хромосом (нормальный кариотип). Более 80 % изменений составляют пороки правых отделов сердца. Характерными признаками у мальчиков являются крипторхизм и микропенис, у девочек — позднее менархе; функция яичников, как правило, у них не нарушена. 25–50 % пациентов имеют задержку умственного развития. Тип наследования — аутосомно-доминантный.

Синдром тестикулярной феминизации (резистентности к андрогенам). Данный синдром относится к группе ложного мужского гермафродитизма. Распространенность синдрома составляет от 1 : 20 000 до 1 : 64 000 новорожденных мальчиков.

К минимальным диагностическим признакам заболевания относятся: аменорея, бесплодие, кариотип 46XY, недоразвитость вторичных половых признаков. Выделяют два основных варианта синдрома: полную форму,

при которой наружные половые органы имеют нормальное строение по женскому типу, и частичную, при которой строение наружных гениталий отражает различную степень маскулинизации.

В основе андрогеновой нечувствительности лежит отсутствие активации гена рецептора андрогена и нарушение связывания с ним тестостерона и его активного метаболита — дегидротестостерона, что проявляется формированием наружных гениталий по женскому типу. Нормальная продукция антимюллерового фактора яичками приводит к регрессии производных мюллеровых протоков (матки, фаллопиевых труб, верхней части влагалища). Нижняя часть влагалища укорочена и слепо заканчивается, большие половые губы недоразвиты.

Производные вольфовых протоков (семявыносящий проток, семенные пузырьки и придаток семенника) в различной степени гипоплазированы, они могут находиться в брюшной полости или паховых каналах, реже в больших половых губах. Яички нормально развиваются в препубертатном возрасте, однако гистологически отмечается гиперплазия клеток Лейдига. В пубертате наблюдается диффузное или узловое перерождение гиперплазированных клеток Сертоли с развитием тубулярных аденом. Процесс сперматогенеза заканчивается на ранней стадии, до созревания сперматозоидов.

При полной нечувствительности к андрогенам пациенты с рождения воспитываются в женском паспортном поле. В пубертатном возрасте формируется нормальный женский фенотип: хорошо развиты молочные железы с дифференцированной железистой тканью, слабо выражено или отсутствует половое оволосение. Отмечается высокорослость, что, вероятно, обусловлено влиянием генов, экспрессирующихся на У-хромосоме.

При лабораторном обследовании пациентов с полной формой заболевания уровни ЛГ повышенные, ФСГ нормальные. Высокие значения тестостерона являются результатом повышенной по механизму обратной связи секреции ЛГ. Конверсия тестостерона в дегидротестостерон снижена. Концентрации эстрадиола выше уровней, характерных для нормальных мужчин, но ниже нормативов для женщин в фолликулиновую фазу цикла. Высокие показатели эстрогенов являются следствием периферической ароматизации большого количества тестостерона, их достаточно для реализации феминизации пациентов. В периоде пубертата больные обращаются к врачу по поводу отсутствия менструаций.

ПРИБРЕТЕННЫЕ ФОРМЫ

Приобретенные формы гонадной недостаточности могут быть следствием хирургического или инфекционного воздействия и манифестируют только клиническими симптомами гипогонадизма. Аутоиммунный характер повреждения функции гонад может сочетаться с другими аутоиммунными нарушениями эндокринного и неэндокринного характера.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Цели диагностического поиска, проводимого у пациентов с отсутствием признаков полового созревания к 13–14 годам, следующие:

- выявление характера ЗПР: транзиторная (конституциональная ЗРП) или органическая (гипогонадизм) формы;
- определение уровня поражения (гипо- или гипергонадотропный гипогонадизм);
- установление причины имеющихся нарушений гонадной или гипоталамо-гипофизарной функции для определения лечебной тактики.

Выделяют следующие **категории пациентов, нуждающихся в диагностическом обследовании для исключения ЗПР:**

- девочки, у которых отсутствует телархе к 13 годам и/или менархе к 15 годам; мальчики, у которых отсутствует увеличение объема яичек > 4 мл (или длины яичек $> 2,4$ см) к 14 годам;
- дети не младше 13 лет (у них диагностическое обследование является наиболее результативным);
- пациенты в возрасте допубертата при наличии у них стигм дисэмбриогенеза и/или при клинической симптоматике врожденных синдромов (синдром Шерешевского–Тернера, синдром Прадера–Вилли и др.);
- дети с непрогрессирующим половым развитием при своевременном появлении у них вторичных половых признаков и отсутствии достижения в течение 3,5–4,5 лет 4–5-й стадии по Таннеру.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ

Анамнез включает следующие сведения:

1. Рост родителей с расчетом генетического роста и ростового коридора ребенка.
2. Рост сибсов, бабушек, дедушек.
3. Срок гестации.
4. Течение беременности и родов.
5. Рост и масса ребенка при рождении.
6. Скорость роста ребенка.
7. Сроки начала пубертата, ростовой скачок у родителей.
8. Заболевания пациента в течение жизни.

Клиническое обследование включает:

1. Измерение роста и массы пациента.
2. Измерение отношения длин верхней и нижней частей тела.
3. Измерение отношения размаха рук к длине тела.
4. Оценка стигм дисморфогенеза.
5. Оценка полового развития (по Таннеру) (прил. 1).
6. Оценка интеллекта.
7. Выявление наличия аносмии.

8. Осмотр окулиста (глазное дно, поля зрения).

9. Неврологическое обследование.

Лабораторно-инструментальное обследование:

1. Общий анализ крови, общий анализ мочи.

2. Биохимический анализ крови (креатинин, мочеви́на, калий, натрий, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, глюкоза, печеночные ферменты, общий белок).

3. Рентгенография левой кисти и запястья с оценкой костного возраста, расчетом прогнозируемого роста с использованием индексных таблиц.

4. Гормональное обследование. Определение базального уровня гонадотропных (ЛГ, ФСГ) и половых гормонов (тестостерон, эстрадиол) имеет диагностическую ценность для выделения заболеваний, сопровождающихся гипогонадизмом (рис. 1) (прил. 2).

5. Ультразвуковое исследование органов малого таза или брюшной полости.

6. Ультразвуковое исследование яичек.

7. КТ головного мозга и области гипофиза с обязательным контрастированием или МРТ с (без) контрастированием (оптимальный метод визуализации аденомы гипофиза).

8. Цитогенетический анализ.

9. Молекулярная диагностика.

10. При необходимости лапароскопия с гистологическим исследованием гонад.

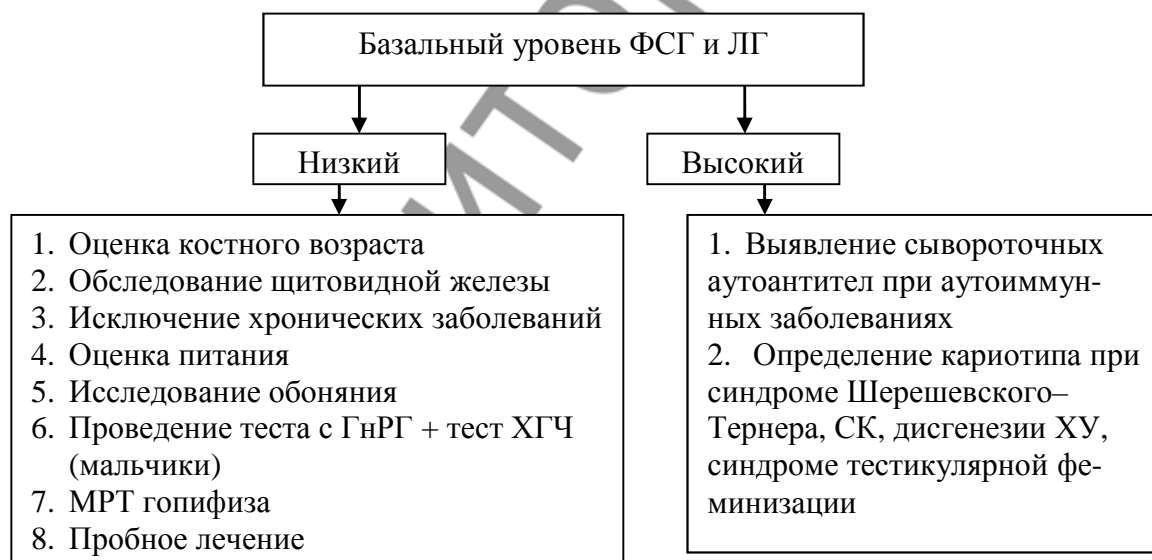


Рис. 1. Алгоритм обследования пациента с задержкой полового созревания

При первичной тестикулярной и овариальной недостаточности уровень ЛГ и ФСГ начинает увеличиваться с 11–12 лет и к моменту исследования достоверно превышает норму диагностического набора. У мальчиков с синдромом Клайнфелтера в пубертатном возрасте может наблюдаться только повышение уровня ФСГ, т. к. первоначально страдает только

функция сперматогенных клеток и клеток Сертоли, секретирующих ингибин. Нарушение функциональной активности клеток Лейдига и выработка тестостерона, регулирующего секрецию ЛГ, у пациентов с синдромом Клайнфелтера отмечается позднее. В постпубертатном возрасте секреция тестостерона снижается, а уровень ЛГ возрастает.

Снижение концентрации ЛГ, ФСГ и половых стероидов характерно для функциональной ЗПР и гипогонадотропного гипогонадизма. Для дифференциальной диагностики этих двух состояний определение базального уровня гонадотропинов и половых гормонов неинформативно. Диагностическая информативность любых гормональных тестов достоверна только тогда, когда гипоталамо-гипофизарная система у подростков с функциональной ЗПР начинает активироваться (не ранее 13–14 лет). Все диагностические тесты направлены на то, чтобы уловить первые гормональные сигналы этого «пробуждения». Обычно это происходит за 1–2 года до первых видимых признаков полового созревания.

Стандартная проба с аналогом ГнРГ с 24-часовым периодом действия (бусерелин, нафарелин, трипторелин (декапептил)) применяется для дифференциальной диагностики функциональной ЗПР и вторичного гипогонадизма. После однократного введения аналога определение уровня ЛГ и ФСГ проводится через 1 и 4 ч. У 95 % подростков с функциональной ЗПР уровень ответа ЛГ достигает пубертатных значений (> 10 Ед/л). У подростков с гипогонадотропным гипогонадизмом ответ на стимуляцию отсутствует. При гипоталамических формах гипогонадизма (синдром Кальмана) может наблюдаться подъем ЛГ, однако его уровень не превышает пубертатных значений. Проба информативна у подростков, достигших пубертатного костного возраста (11 лет у девочек и 12 лет у мальчиков). При меньшем костном возрасте у детей с функциональной ЗПР ответ ЛГ на стимуляцию может отсутствовать.

При подозрении на множественную гипофизарную недостаточность необходимо определение уровней тиреоидных гормонов, кортизола, пролактина, АКТГ, ИФР-1, ИФРСБ-3. Обязательно проведение стимуляционных проб для оценки секреции СТГ.

ЛЕЧЕНИЕ ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ И ГИПОГОНАДИЗМА

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОЙ ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Цели гормональной терапии конституциональной ЗРП следующие:

- стимуляция развития вторичных половых признаков;
- стимуляция скорости роста;

- активация созревания гипоталамо-гипофизарной системы;
- активация процессов минерализации костной ткани.

Основное требование, предъявляемое к медикаментозной гормональной терапии, — отсутствие ее выраженного влияния на ускорение костного созревания, что может остановить рост ребенка.

В настоящее время методом выбора гормональной терапии при конституциональной ЗПР является применение коротких курсов препаратов тестостерона пролонгированного действия: смеси эфиров тестостерона капроната, изокапроната, пропионата и фенилпропионата внутримышечно по 0,5 мл 1 раз в 4 недели в течение 3–6 месяцев. Такое лечение можно назначать подростку, у которого костный возраст достиг 12 лет.

Применение препаратов ХГЧ менее предпочтительно для коррекции функциональной ЗРП, т. к. они могут привести к быстрой и массивной андрогенизации, способствующей интенсивному ускорению костного возраста и ухудшению роста. Особенно опасно назначать стимулирующие курсы ХГЧ подросткам при их костном возрасте менее 12 лет.

У подростков с костным возрастом менее 12 лет для стимуляции роста можно использовать неароматизирующиеся анаболические стероиды, которые обладают минимальной андрогеновой активностью (оксандролон внутрь 0,1 мг/кг массы тела, но не более 2,5 мг в сутки, 1 раз в сутки в течение 3–6 месяцев с контролем костного возраста через 3 месяца). Эта группа препаратов не оказывает влияния на гонадотропную продукцию, не вызывает развитие вторичных половых признаков и ускорение костного созревания.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГИПОГОНАДИЗМЕ У МАЛЬЧИКОВ

Для стимуляции развития вторичных половых признаков у подростков с гипергонадотропным и гипогонадотропным гонадизмом используют пролонгированные препараты сложных эфиров тестостерона. Препараты вводят внутримышечно с интервалом 3–4 недели. Доза на 1 введение составляет 25–50 мг на 1-м году лечения, 100 мг на 2-м, 200–250 мг на 3-м и далее (постоянная заместительная гормональная терапия) (табл.).

Медикаментозная индукция полового созревания (по Ч. Г. Д. Бруку, Р. С. Браун, 2009)

Индукция у мальчиков	Заместительная терапия у взрослых
Тестостерон-депо (внутримышечно)	Доза для взрослых (250 мг каждые 2–4 недели) или трансдермальный пластырь на область мошонки
25–50 мг каждые 4–6 недель	
100 мг каждые 4 недели	
200–250 мг каждые 4 недели	

Лечение следует начинать при достижении костного возраста 13–13,5 лет. При формировании евнухоидных пропорций тела и высокорослости лечение можно начинать раньше, при костном возрасте 12 лет.

Препараты ХГЧ можно использовать в монотерапии для стимуляции полового созревания только у мальчиков с частичным гипогонадотропным гипогонадизмом. Данные препараты вводят внутримышечно 2 раза в неделю. Первоначальная доза составляет 1000–1500 МЕ на инъекцию. При недостаточном эффекте через 6 месяцев терапии доза может быть увеличена до 2000–3000 МЕ. При тяжелых формах, сопровождающихся практически тотальным отсутствием гонадотропинов, терапия препаратами ХГЧ может оказаться неэффективной или для достижения эффекта могут потребоваться высокие (до 6000 МЕ на инъекцию) дозы ХГЧ, что вызовет образование антител к ХГЧ и развитие резистентности.

При множественной гипофизарной недостаточности индукцию полового созревания начинают позже. Первоначально проводят лечение препаратами гормона роста для максимальной реализации ростовых возможностей.

Мальчикам с синдромом Клайнфелтера терапию препаратами сложных эфиров тестостерона по стандартной схеме рекомендуется начинать с 13–14 лет. Препараты андрогенов значительно улучшают адаптацию и интеллект подростка, предотвращают развитие евнухоидизма.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕВОЧЕК

Индукцию полового созревания у девочек с гипогонадизмом проводят препаратами эстрогенов. Начинать лечение у девочек, не имеющих сопутствующего дефицита роста, следует в 13–14 лет при достижении пубертатного костного возраста (11–11,5 лет).

Для инициации полового созревания у девочек с гипогонадизмом необходимо применение препаратов природных эстрогенов: 17 β -эстрадиола или его эфиров (например, эстрадиола валерата) в дозе 1 мг в сутки внутрь. Возможно также использование трансдермальных эстрогеновых препаратов в виде гелей: 0,5–0,75–1 мг 1 раз в сутки наносят на кожу нижней части передней стенки живота. Длительность монотерапии эстрогенами составляет обычно около 12 месяцев. Затем переходят к циклической заместительной гормональной терапии эстрогенами и гестагенами. С этой целью можно применять пероральные комбинированные эстроген-гестагеновые препараты, содержащие 17 β -эстрадиол или эстрадиол валериат. Предпочтение следует отдавать прогестагенам, максимально приближенным к натуральному прогестерону (микронизированный прогестерон, дидрогестерон).

У девочек с множественным дефицитом тропных гормонов гипофиза эстрогенотерапию следует начинать позже, не ранее 14–15 лет, при достижении пубертатного костного возраста после начала терапии препаратами генно-инженерного гормона роста.

ПРОГНОЗ

Прогноз для подростков с конституциональной ЗРП благоприятный, в условиях адекватного лечения восстанавливается полноценная гормональная и репродуктивная функция.

Прогноз для пациентов с гипогонадизмом зависит от формы заболевания и сочетаемых гормональных и соматических нарушений. Заместительная терапия половыми гормонами проводится пожизненно. У пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом (синдром Кальмана) терапия препаратами гонадотропинов может обеспечить восстановление полноценной репродуктивной функции.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Главный диагностический признак ЗРП у девочек:

- 1) отсутствие телархе в возрасте 10 лет;
- 2) отсутствие телархе в возрасте 12 лет;
- 3) отсутствие телархе в возрасте 13 лет;
- 4) отсутствие менархе в возрасте 15 лет;
- 5) нерегулярное менархе в возрасте 15 лет.

2. Основные клинические проявления конституциональной ЗРП у мальчиков:

- 1) отставание костного возраста от паспортного более 2 лет;
- 2) размер яичек < 4 мл;
- 3) выраженное лобковое оволосение;
- 4) продольная длина яичек > 3 см.

3. Лабораторные показатели гонадотропинов при первичном гипогонадизме:

- 1) ФСГ повышен, ЛГ повышен;
- 2) ФСГ снижен, ЛГ снижен;
- 3) ФСГ повышен, ЛГ снижен;
- 4) ФСГ снижен, ЛГ повышен.

4. Лабораторные показатели гонадотропинов при вторичном гипогонадизме:

- 1) ФСГ повышен, ЛГ повышен;
- 2) ФСГ снижен, ЛГ снижен;
- 3) ФСГ повышен, ЛГ снижен;
- 4) ФСГ снижен, ЛГ повышен.

5. Основные диагностические критерии синдрома Шерешевского–Тернера:

- 1) низкорослость;
- 2) высокорослость;

- 3) первичный гипогонадизм;
- 4) вторичный гипогонадизм;
- 5) стигмы дисэмбриогенеза.

6. Основные диагностические критерии синдрома Клайнфелтера:

- 1) низкорослость;
- 2) кариотип 47XXY;
- 3) кариотип 47XYY;
- 4) вторичный гипогонадизм;
- 5) гипоплазия яичек.

7. При синдроме Кальмана отмечается:

- 1) анозмия;
- 2) глухота;
- 3) пигментная дегенерация сетчатки;
- 4) вторичный гипогонадизм;
- 5) гипогонадотропный гипогонадизм;
- 6) гипергонадотропный гипогонадизм.

8. Группы препаратов, применяемых при лечении синдрома Шерешевского–Тернера:

- 1) глюкокортикоиды;
- 2) эстрогены;
- 3) соматотропный гормон.

9. Диагностические признаки синдрома тестикулярной феминизации:

- 1) кариотип 46XX;
- 2) кариотип 46XY;
- 3) кариотип 47XXY;
- 4) высокорослость;
- 5) низкорослость;
- 6) отсутствие телархе;
- 7) отсутствие менархе.

Ответы: 1 — 3, 4; 2 — 1, 2; 3 — 1; 4 — 2; 5 — 1, 3, 5; 6 — 2, 5; 7 — 1, 4, 5; 8 — 2, 3; 9 — 2, 4, 7.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Шабалов, Н. П.* Детские болезни : учеб. : в 2 т. / Н. П. Шабалов. СПб. : Питер, 2002. Т. 2. 880 с.

Дополнительная

2. *Руководство по детской эндокринологии* / под ред. Ч. Г. Д. Брука, Р. С. Браун ; пер. с англ. В. А. Петерковой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 341 с.

3. *Дедов, И. И.* Половое развитие детей : норма и патология / И. И. Дедов, Т. В. Семичева, В. А. Петеркова. М., 2002. 232 с.

4. *Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование* / С. И. Козлова [и др.]. Ленинград : Медицина, 1987. 320 с.

5. *Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ* / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М., 2006. 1080 с.

6. *Физиология эндокринной системы* / под ред. Дж. Гриффина, С. Охеды. М., 2008. С. 352–356.

7. *Эндокринология* / под ред. Н. Лавина. М., 1999. С. 312–322, 354–360.

8. *Leiber, B.* Die Klinischen Syndrome / B. Leiber. Muenchen ; Wien ; Baltimore : Urban&Schwarzenberg, 1990. P. 805.

9. *Ranke, M. B.* Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents / M. B. Ranke. Leipzig : Heidelberg, 1996. P. 448.

10. *Sperling, M. A.* Pediatric Endocrinology / M. A. Sperling. New York : Alan R. Liss, 2002. P. 796.

РЕПОЗИТОРИЙ

ОЦЕНКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ПО ТАННЕРУ

Стадия	Характеристика
Половое развитие у девочек	
1-я	Молочные железы допубертатные, диаметр околососковых кружков < 2 см. Соски не пальпируются. Лобковое оволосение отсутствует
2-я	Телархе: начало роста молочных желез, увеличение околососковых кружков. Адренархе: начало лобкового оволосения, в основном, на больших половых губах (редкие, длинные, прямые, слабо пигментированные волосы). Пубертатное ускорение в росте и прибавка в массе
3-я	Дальнейшее увеличение и нагрубание молочных желез. Распространение оволосения на лобок. Появление подмышечного оволосения
4-я	Образование вторичного бугорка соском и околососковым кружком над поверхностью молочной железы. Лобковое оволосение как у взрослых, но оно не распространяется на промежность и внутреннюю поверхность бедер. Появление менархе
5-я	Регулярные менструации. Полное развитие молочных желез. Распространение лобкового оволосения на внутреннюю поверхность бедер
Половое развитие у мальчиков	
1-я	Яички, мошонка, половой член имеют такие же размеры и пропорции, как в раннем детстве. Лобковое оволосение отсутствует. Объем яичек < 4 мл, продольная длина яичек < 2,4 см
2-я	Мошонка и яички увеличиваются, кожа мошонки утолщается и приобретает красноватый цвет. Редкие, слабо пигментированные волосы, главным образом, у корня полового члена. Объем яичек до 4–8 мл, продольная длина яичек > 2,4 см
3-я	Половой член удлиняется и несколько утолщается. Яички и мошонка увеличиваются. Волосы на лобке утолщаются, становятся вьющимися, распространяются на лобок. Объем яичек 8–10 мл
4-я	Половой член удлиняется и утолщается, формируется головка полового члена, яички и мошонка продолжают увеличиваться, происходит пигментация кожи мошонки. Лобковое оволосение как у взрослых, но оно не распространяется на внутреннюю поверхность бедер. Объем яичек 10–20 мл
5-я	Размеры яичек, полового члена, мошонки как у взрослых. Лобковое оволосение как у взрослых, в виде перевернутого треугольника, оно распространяется на внутреннюю поверхность бедер, но не распространяется по белой линии живота. Объем яичек 20–25 мл

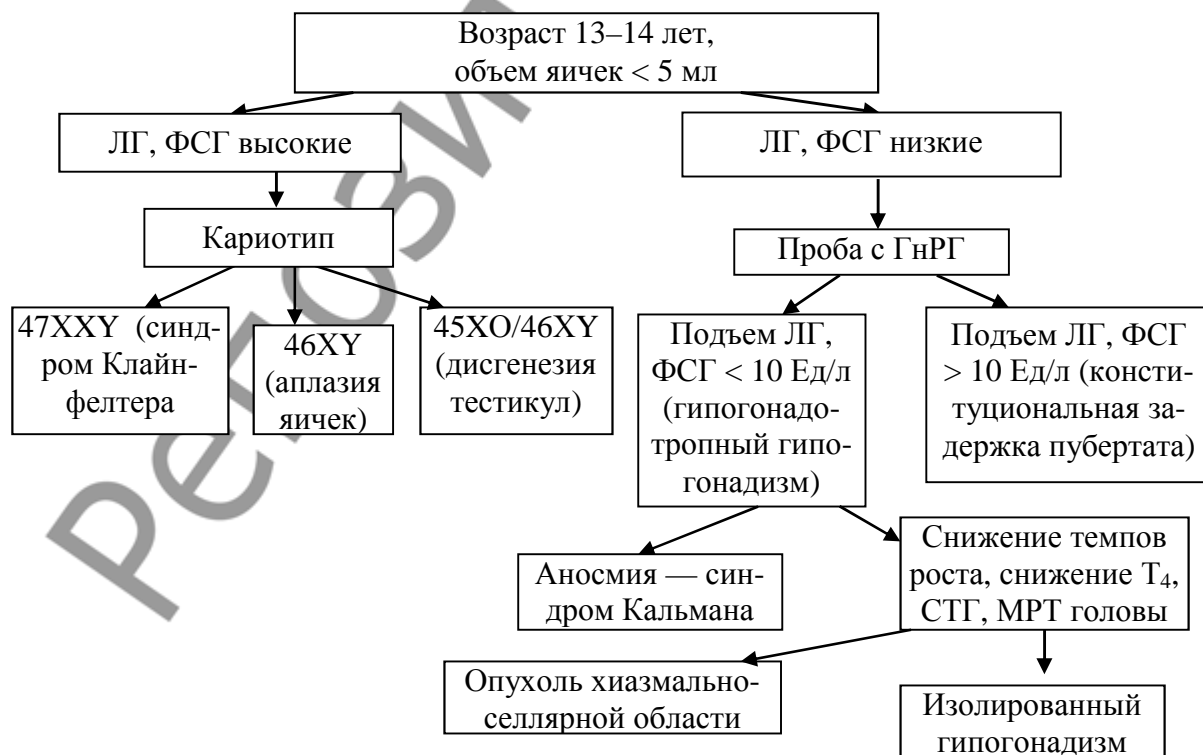
АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ У ДЕВОЧЕК

(И. И. Дедов, Т. В. Семичева, В. А. Петеркова, 2002)



АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ У МАЛЬЧИКОВ

(И. И. Дедов, Т. В. Семичева, В. А. Петеркова, 2002)



ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Мотивационная характеристика темы.....	3
Определение понятия	5
Эпидемиология.....	6
Классификация	6
Функциональная задержка полового развития.....	7
Гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм	9
Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм	12
Дифференциально-диагностические мероприятия	15
Лечение задержки полового развития и гипогонадизма	17
Прогноз	20
Самоконтроль усвоения темы	20
Литература	22
Приложение 1	23
Приложение 2	24

Учебное издание

Солнцева Анжелика Викторовна

ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало
Редактор О. В. Лавникович
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 01.11.12. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Zoom».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,16. Тираж 50 экз. Заказ 93.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.