

3. Найденов Е. А. Клинико-эпидемиологично проучване на акромегалията в НР България // Автореф. канд. дис. — София, 1978. — С. 50.
4. Alexander L., Appleton D., Hall R. // Clin. Endocrinol. — 1980. — Vol. 12. — P. 71–79.
5. Bengtsson B. et al. // Acta Med. Scand. — 1988. — Vol. 223. — P. 327–335.
6. Biermasz N. R., Dekker F. W., Pereira A. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 6. — P. 2789–2796.
7. Brunner J. E. et al. // Clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 32. — P. 65–71.
8. Clayton R. N. // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24, N 3. — P. 272–277.
9. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G. // Endocr. Rev. — 2004. — Vol. 25, N 1. — P. 102–152.
10. Etxabe J., Gaztambide S., Latorre P., Vaazquez J. A. // J. Endocrinol. Invest. — 1993. — Vol. 16. — P. 181–187.
11. Frustaci A., Chimenti C., Setoguchi M. et al. // Circulation. — 1999. — Vol. 99, N 11. — P. 1426–1434.
12. Giustina A., Barcan A., Casanueva F. F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 526–529.
13. Holdaway I. M., Rajasoorya R. // Pituitary. — 1999. — Vol. 2, N 1. — P. 29–41.
14. Holdaway I. M., Rajasoorya R., Gamble G. D. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 2. — P. 667–674.
15. Nabarro J. D. // Clin. Endocrinol. — 1987. — Vol. 26, N 4. — P. 481–512.
16. Orme S. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 2730–2734.
17. Puder J. J., Nilavar S., Post K. D., Freda P. U. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 4. — P. 1972–1978.
18. Serri O., Beauregard C., Hardy J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 658–661.
19. Van der Lely A. J., Beckers A., Daly A. F. et al. // Acromegaly (Pathology, Diagnosis and Treatment). — 2005. — P. 40.
20. Wright A. D. et al. // Quart. J. Med. — 1969. — Vol. 39. — P. 1–16.

Поступила 20.12.05

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.453-008.61-06:616.64-007.17

Л. К. Дзеранова, Е. Н. Гиниятуллина, А. А. Пищулин, И. С. Яровая, А. Н. Тюльпаков БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО—КУШИНГА НА ФОНЕ СИНДРОМА ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ФЕМИНИЗАЦИИ

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Синдром тестикулярной феминизации — СТФ (синонимы: тестикулярная феминизация, синдром нечувствительности к андрогенам, androgen insensitivity syndrome — AIS, синдром Морриса) представляет собой полную или частичную нечувствительность тканей к андрогенам при хорошей чувствительности к эстрогенам, обусловленную нарушением связывающей способности рецептора андрогенов. Синдром наследуется по X-сцепленному рецессивному типу [4, 7, 11, 15, 16].

Синдром впервые описан в 1817 г., а в 1953 г. Моррис предложил термин СТФ [2].

Патогенез СТФ обусловлен дефектом гена рецептора к андрогенам, расположенного на коротком плече X-хромосомы. В процессе эмбриогенеза у больных с этим синдромом под влиянием Y-хромосомы гонады дифференцируются как яички, секретирующие тестостерон и антимюллеровый фактор, приводящий к регрессии мюллеровых производных. Однако из-за дефекта гена андрогенных рецепторов (AR) отсутствует чувствительность к тестостерону и дигидротестостерону, ответственных за формирование мужского фенотипа (мужской уретры, предстательной железы, полового члена и мошонки). Таким образом, закономерно формируется женский фенотип при отсутствии производных мюллеровых протоков (маточных труб, матки и верхней трети влагалища). Всем больным с полной формой синдрома тестикулярной феминизации присваивается с рождения женский гражданский пол [1].

Ранее диагностика СТФ основывалась на результатах клинико-генеалогического, цитогенетического и гормонального исследований [3, 5]. В настоящее время широко используются методы молекулярно-генетического анализа.

Молекулярно-генетический анализ гена AR имеет важное практическое значение. Идентификация мутаций гена при наличии характерной клинической картины подтверждает диагноз СТФ с вероятностью, близкой к 100%. Кроме того, исследование гена AR может быть использовано для проведения пренатальной диагностики и выявления гетерозиготного носительства в семьях,отягощенных СТФ [13].

Выделяют полную и неполную формы синдрома. При полной форме синдрома наружные гениталии имеют правильное женское строение, при неполной форме — от интерсексуального до правильного мужского.

Для полной формы характерно отсутствие волосяного покрова на лобке и в подмышечных впадинах, типичное женское телосложение, хорошее развитие молочных желез, наружных женских половых органов. Влагалище нормальное или укороченное, заканчивается слепом; яички чаще всего располагаются у выхода из паховых каналов или в "больших половых губах" — расщепленной мошонке. Причиной обращения к врачу является отсутствие менструаций, при этом пациенты не сомневаются в своей принадлежности к женскому полу. В некоторых случаях они вынуждены обращаться к врачу из-за не-

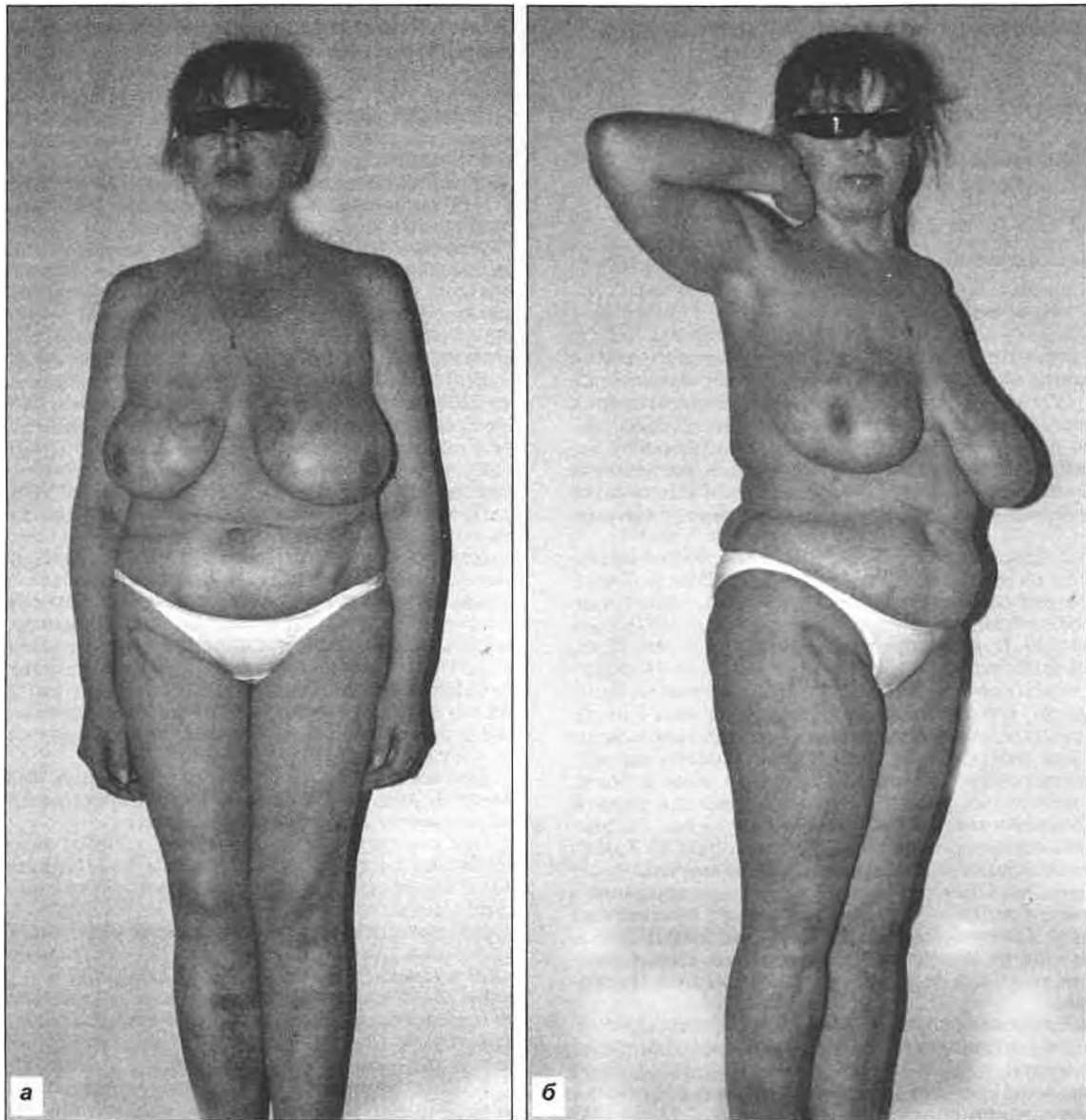


Рис. 1. Фотография больной Р. с синдромом тестикулярной феминизации и болезнью Иценко—Кушинга после достижения ремиссии гиперкортицизма.

Вид спереди (а) и сбоку (б).

удобств, связанных с малым размером влагалища и возникающими при этом болевыми ощущениями во время коитуса.

Неполная форма тестикулярной феминизации характеризуется частичным сохранением чувствительности органов-мишеней к андрогенам, что проявляется наличием признаков мужского телосложения (узкий таз, недоразвитие молочных желез), менее равномерным распределением подкожно-жировой клетчатки, наличием волосяного покрова на лобке и в подмышечных впадинах, гипертрофией клитора. Вирилизация в некоторых случаях проявляется грубым голосом. Могут иметь место недостаточная уверенность в половой принадлежности; половое влечение (либидо) чаще всего подавляется [13, 17].

Согласно современным представлениям, у больных с интерсексуальными состояниями высок риск малигнизации гонад [8, 9, 14]. Гонадобластома или

дисгерминома тестикул встречается в 20—50% наблюдений [10]. В связи с этим половые железы рекомендуют удалять до завершения пубертатного периода и конституционального формирования. Хирургическая тактика в отношении тестикул в настоящее время сводится к лапаротомической гонадэктомии [6].

Наблюдения показывают, что гонадэктомию можно и нужно выполнять лапароскопически. Эндоскопическое вмешательство позволяет не только подтвердить диагноз, но и в адекватном объеме произвести оперативное лечение [1].

В научной зарубежной литературе встречаются описания сочетания синдрома тестикулярной феминизации с различными эндокринными и соматическими заболеваниями, но мы не нашли ни одного описания сочетания СТФ с болезнью Иценко—Кушинга.

Приводим собственное наблюдение.

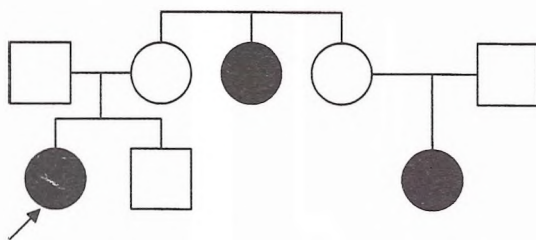


Рис. 2. Генеалогическое древо больной Р. (пробанд указан стрелкой).

Черные крути — синдром тестикулярной феминизации.

В отделении нейроэндокринологии Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) РАМН в течение 4 лет наблюдается больная Р., 1971 года рождения. Из анамнеза известно, что в 1999 г. по месту жительства диагностирована болезнь Иценко—Кушинга, по поводу которой в 2001 г. после оперативного лечения мочекаменной болезни (МКБ) выполнена левосторонняя адреналэктомия. Несмотря на это, общее состояние пациентки существенно не изменилось, сохранялись симптомы гиперкортицизма.

При первом обращении в ЭНЦ РАМН в 2001 г. предъявляла жалобы на резкую прибавку в массе (на 25 кг за 6 мес); гематомы и стрии багрового цвета на коже бедер, плеч, груди; отеки голеней, кистей рук, лица; повышение АД до 180/100 мм рт. ст.; аменорею. При осмотре: рост 162 см, масса тела 73 кг, фенотип женский, телосложение гиперстеническое, перераспределение подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу, матронизм, кожные покровы синюшно-бордового цвета, сухие, истонченные, отрубевидный лишай на передней поверхности брюшной стенки, тургор кожи снижен, трофика нарушена, широкие стрии багрового цвета на коже плеч, живота, бедер, отмечается мраморный рисунок. Молочные железы развиты чрезмерно (макромастия), слабая пигментация сосков. Подмышечное и лобковое оволосение выражено слабо (рис. 1). Границы относительной тупости сердца расширены влево, тоны сердца приглушены. АД 170/90 мм рт. ст. Гривовые выпячивания в области послеоперационного рубца, вправимые, болезненные при пальпации. Грибковое поражение стоп, ногтевых пластин, трофические язвы на задней поверхности голени, свежие гематомы на коже конечностей. Положительный симптом Пастернацкого справа.

Общий и биохимический анализ крови — без особенностей.

Клинический анализ мочи: бактериурия, трипельфосфатурия, лейкоцитурия.

Гормональное исследование: повышен уровень кортизола с нарушением суточного ритма [8 ч — 948 нмоль/л, 23 ч — 789 нмоль/л (норма 150—650 нмоль/л), АКТГ в 8 ч — 142,3 пг/мл (норма 10—60 нг/мл), ЛГ — 20,0 Ед/л (норма до 12 Ед/л), тестостерон — 11,3 нмоль/л (норма до 2,7 нмоль/л), экскреция свободного кортизола с мочой — 1500 нмоль/л (норма 120—400 нмоль/л); ФСГ — 5,4 Ед/л (норма 1,9—11,6 Ед/л), пролактин — 290 мЕд/л (норма 90—540 мЕд/л), эстрадиол — 94 пмоль/л (норма 97—592 пмоль/л), паратгормон — 36,7 пг/мл (норма 16—62 пг/мл); 17-ОП — 5,8 нмоль/л (норма 0,3—2,4 нмоль/л); DHEA-S — 13 762 нмоль/л (норма 2100—10 100 нмоль/л)].

МРТ головного мозга: эндоселлярная аденома гипофиза.

УЗИ органов забрюшинного пространства: гиперплазия
правого надпочечника, признаки хронического калькулезного
пиелонефрита.

Рентгеновская двухфотонная денситометрия (на аппарате "Prodigy" костной денситометрии): начальный остеопороз поясничного отдела позвоночника, умеренная остеопения проксимального отдела бедренной кости.

Большой был поставлен диагноз: болезнь Иценко—Кушинга, тяжелая форма, прогрессирующее течение. Состояние после двусторонней адреналэктомии. Стероидная кардиопатия. Артериальная гипертензия. Недостаточность кровообращения I стадии. Хронический калькулезный пиелонефрит. Трофические язвы обеих голей. Стероидный системный остеопороз.

Назначена терапия кетоконазолом (200 мг 2 раза в день) и ориметеном (250 мг 2 раза в день). В марте 2002 г. проведен сеанс протонотерапии на область гипофиза в суммарной дозе 70 Гр.

Из анамнеза известно, что у пациентки первичная аменорея. Наследственность: первичная аменорея у родной тети и двоюродной сестры по материнской линии (рис. 2). Росла и разви-

валась нормально. При диспансерном осмотре в возрасте 14 лет диагностирована аплазия матки. К гинекологу не обращалась, лечение не получала. В возрасте 20 лет вышла замуж, отмечала болезненные ощущения при половом акте. При исследовании кариотип — 46XY. УЗИ органов малого таза (трансабдоминально): в полости малого таза матка не определяется. Слева высоко у брюшной стенки нечетко определяется образование размером $3,3 \times 1,8$ см, средней эхогенности (гонада?). Справа гонада не определяется. В паховых каналах гонады не определяются (рис. 3). МРТ органов малого таза: в проекции паховых каналов дополнительная ткань не определяется.

Геномная ДНК была выделена из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) было амплифицировано 5 фрагментов гена AR, охватывающих экзоны 2–8 и прилегающие участки интронов: фрагмент ARE2 (~ 340 bp, экзон 2), фрагмент ARE3 (~ 500 bp, экзон 3), фрагмент ARE4 (~ 650 bp, экзон 4), фрагмент ARE5 (~ 360 bp, экзон 5) и фрагмент ARE6–8 (~ 2200 bp, экзоны 6–8). После электрофореза в 1% агарозном геле продукты ПЦР были выделены и очищены с использованием набора "MinElute PCR Purification Kit" (Qiagen), а затем подвергнуты прямому секвенированию на автоматическом секвенаторе ABI PRISM 3100 ("Applied Biosystems", США).

При секвенировании была выявлена вставка одного аденинового основания в экзоне 7, приводящая к замене кодона аспарагина (AAT) в положении 848 на кодон лизина (AAA) со сдвигом рамки считывания и укорочением белка андрогенового рецептора на 44 аминокислоты. Таким образом, данная мутация приводит к утрате значительной части лигандсвязывающего домена рецептора (аминокислотные основания 670—919 [17]), что должно приводить практически к полной потере его функциональной активности. В пользу этого свидетельствует тот факт, что прежде аналогичная мутация была уже описана у пациента с полной формой синдрома нечувствительности к андрогенам [8].

Диагностирован синдром тистикюлярной феминизации, полная форма, рекомендована гонадэктомия после компенсации основного заболевания.

При контрольном обследовании в 2005 г. отмечена выраженная положительная динамика в виде снижения АД до 130/80 мм рт. ст., побледнения стрий, улучшения трофики и тургора кожи, похудения на 20 кг.

Контрольное лабораторное исследование: АКТГ в 8 ч — 53,6 пг/мл, в 23 ч — 2,3 пг/мл (норма 10—60 пг/мл); кортизол в 8 ч — 429 нмоль/л (норма 123—626 нмоль/л), в 23 ч — 225 нмоль/л (норма 46—389 нмоль/л); кортизол на фоне малой дексаметазоновой пробы (1 мг дексаметазона) — 343 нмоль/л; свободный кортизол суточной мочи — 696 нмоль/л (норма 120—400 нмоль/л); тестостерон — 24,7 нмоль/л (норма 0,2—2,7 нмоль/л).

УЗИ надпочечников: левый надпочечник удален, в его проекции патологических объемных образований не выявлено; правый – умеренно увеличен в размерах (толщина ножек до 0,8 см), объемных образований не выявлено. УЗИ почек: расположены типично, правая почка размером 11 × 5,4 см, левая – 8,9 × 3,8 см. Структуры дифференцированы. Паренхима неод-

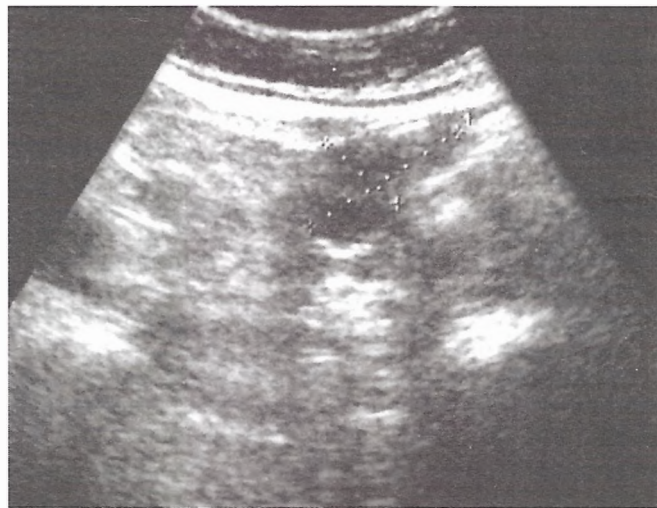


Рис. 3. Эхограмма полости малого таза. Гонада $3,3 \times 1,8$ см.

нородная, толщина ее соответствует возрастной норме. В правой почке (в паренхиме, на дорсальной поверхности) определяется жидкостное образование диаметром 4,3 см с ровными стенками, однородным содержимым, в лоханке определяется конкремент размером 4,2 см. Лоханка расширена до 1,4 см. В левой почке в чашечках определяются конкременты размером до 1,3 см, в лоханке — конкремент размером 2,7 см.

МРТ головного мозга: положительная динамика в виде уменьшения размеров аденомы гипофиза по сравнению с исследованием от 02.10.02 (после протонотерапии).

Рентгеновская двухфотонная денситометрия (на аппарате "Prodigy" костной денситометрии): остеопения поясничного отдела позвоночника, умеренная остеопения проксимального отдела бедренной кости.

Клинический диагноз: болезнь Иценко—Кушинга, стадия ремиссии. Состояние после левосторонней адреналэктоми. Грыжа послеоперационного рубца. Состояние после протонотерапии в суммарной дозе 70 Гр. Гиперплазия правого надпочечника. Стероидная кардиопатия. Остеопения поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости. Синдром тестикулярной феминизации, полная форма. МКБ. Киста правой почки. Состояние после оперативного лечения по поводу МКБ. Онихомикоз стоп. Пациентке предстоит оперативное вмешательство (гонадектомия).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баскаков П. Н., Литвинов В. В., Хомленко И. А. и др. // Пробл. репрод. — 2004. — № 4. — С. 28—30.
2. Деркач Д. А., Андреева Е. Н., Пищулин А. А., Яровая И. С. // Пробл. репрод. — 1999. — № 5. — С. 43—46.
3. Деркач Д. А., Пономарев Т. А., Пищулин А. А. // Пробл. репрод. — 2003. — № 7. — С. 136—140.

4. Касаткина Э. П. // Материалы республиканского совещания-семинара главных детских эндокринологов, 12—13 октября, Смоленск 1999. — С. 132—144.
5. Осипова Г. Р., Касаткина Э. П., Дергачева А. Ю. и др. // Пробл. репрод. — 2001. — № 6. — С. 138—142.
6. Пищулин А. А., Яровая И. С., Тюльпаков А. Н., Манченко О. В. // Пробл. репрод. — 1999. — № 5. — С. 43—46.
7. Самсонова Л. Н. Оптимизация дифференциальной диагностики вариантов гермафродитизма: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996.
8. Brinkmann A. O., Jenster G., Ris-Stalpers C. et al. // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. — 1995. — Vol. 53, N 1—6. — P. 443—448.
9. Cassio A., Cacciari E., D'Errico A. et al. // Acta Endocrinol. (Copenh.). — 1990. — Vol. 123. — P. 416—422.
10. DeCherney A., Polan M., Lee R., Boyers S. Decision Making in Infertility. — New York et al., 1988.
11. Droegenmueller W., Herbst A., Mishell D., Stenchever M. Comprehensive Gynecology. — St Louis, 1987.
12. Gottleb B., Pinsky L., Lenore K. B. // Am. J. Med. Genet. — 1999. — Vol. 89. — P. 210—217.
13. Lobaccaro J. M., Belon C., Lubroso S. et al. // Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 40. — P. 297—302.
14. Lubahn D. B., Joseph D. R., Sullivan P. M. et al. // Science. — 1989. — Vol. 240. — P. 327—330.
15. Manuel M., Katayama K. P., Jones Jr. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1976. — Vol. 124. — P. 293—300.
16. Quigley C. A., Bellis A., Marschke K. B. et al. // Endocr. Rev. — 1995. — Vol. 16. — P. 271—321.
17. Wilson J. D., Foster D. W., Kronenberg H. M., Larsen P. R. Williams Textbook of Endocrinology. — New York, 1998. — P. 1331—1405.

Поступила 29.05.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.43-055.5/7-053.2-036.1

О. А. Малиевский¹, Д. С. Нурмухаметова², В. А. Петеркова³, Е. М. Орлова³,
Т. В. Семичева³, А. Хебнер⁴

СИНДРОМ ОЛЛГРОВА (ТРИПЛЕТ А) В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ЭНДОКРИНОЛОГА¹

¹Кафедра госпитальной педиатрии (зав. — проф. Э. Н. Ахмадеева) Башкирского государственного медицинского университета (ректор — член-корр. РАМН В. М. Тимербулатов), ²Республиканская детская клиническая больница (гл. врач — проф. Р. Ш. Хасанов), ³Институт детской эндокринологии (дир. — проф. В. А. Петеркова) Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, ⁴Медицинский факультет Дрезденского технического университета

Синдром Оллгрова (триплет А, AAAS) — наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся семейной глюкокортикоидной недостаточностью вследствие резистентности рецепторов к АКТГ, алакрией и ахалазией [2]. Помимо перечисленных симптомов, с различной частотой встречаются центральная и/или автономная нейропатия, задержка нервно-психического развития, гиперкератоз, низкорослость. Вследствие глюкокортикоидной недостаточности могут развиваться гипогликемические состояния, являющиеся иногда фатальными для ребенка. В ряде случаев развивается минералокортикоидная недостаточность. Симптомы заболевания варьируемы, появляются и прогрессируют с возрастом [2, 3].

В 1978 г. J. Allgrove и соавт. описали две пары сиблингов в разных семьях, у которых отмечалось сочетание изолированной глюкокортикоидной недостаточности с ахалазией, нарушением продукции слезной жидкости (у 3 пациентов) и автономной нейропатией (у 1 пациента). Авторы впервые предположили, что описанная необычная ассоциация указанных симптомов может представлять собой наследственное заболевание неизвестной этиологии [1]. Лишь в 1996 г. A. Weber и соавт. установили локализацию гена AAAS на коротком плече хромосомы 12 (12q13) [5]. Структура гена была описана в 2003 г. A. Tullio-Pelet и соавт. [4], которые установили и его роль в секреции специфического белка, получившего сокращенное название ALADIN (alacrima-achalasia-adrenal insufficiency neurologic disorder). Известно, что это белок с мол. массой 60 кД, состоящий из 547 аминокислот и относящийся к семейству WD-repeat protein. Последний входит в состав nuclear pore complexes (NPCs), являющегося единственным каналом ядерно-цитоплазматиче-

¹Должено на Всероссийской конференции по детской эндокринологии "Достижения науки в практику детской эндокринологии".