

Графики роста, представленные на рис. 6, демонстрируют ростстимулирующий эффект Нордитропин Симплекс у детей с различными формами гипопитуитаризма, включая пациентку 9,5 лет с изолированным дефицитом СТГ (прибавка роста 28,2 см за 21 мес лечения), пациентку 8 лет с дефицитом СТГ/ТТГ (прибавка роста 20,4 см за 21 мес лечения) и пациентку в возрасте 11,9 года с синдромом де Морсье (прибавка роста 25,1 см за 21 мес лечения).

На фоне лечения Нордитропин Симплекс наблюдается достоверное повышение уровней ИРФ-1 (рис. 7) и ИРФ-СБЗ (рис. 8) в крови у детей с соматотропной недостаточностью, что отражает биологические эффекты экзогенно вводимого гормона роста на уровне органов-мишеней.

Побочные эффекты в процессе лечения гормоном роста имели место у 5 детей. Они включали в себя отечность век по утрам, главным образом в первые недели лечения (3 пациента), периодическую головную боль (3 пациента) и периодическую боль в ногах (1 пациентка). Данные явления были преходящи и существенно не отражались на общем состоянии пациентов.

Выводы

1. Новая жидкая форма рекомбинантного гормона роста человека "Нордитропин Симплекс" 5 мг/10 мг (Norditropin SimpleXh, "Ново Нордиск", Дания), используемая в шприц-ручке НордиПен 5/10, дает высокий ростстимулирующий эффект у

детей и подростков с соматотропной недостаточностью.

2. Нордитропин Симплекс является безопасным препаратом гормона роста, не дающим серьезных побочных эффектов.

3. Преимущества жидкой формы гормона роста "Нордитропин Симплекс" и системы для его введения НордиПен перед лиофилизированной формой "Нордитропин ПенСет" и шприц-ручкой Нордиджект включают в себя отсутствие необходимости процедуры смешивания Нордитропин Симплекс, исключительно легкую замену картриджа, значительную экономию времени при замене картриджа, простоту и удобство использования шприц-ручки НордиПен в целом, включая установку дозы и инъекции, возможность редозирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Birnbaum S., Andersen S., Taagegaard B. et al. // *Horm. Res.* — 2002. — Vol. 58. — Suppl. 2. — P. P2-372, 106.
2. Bristow A. F., Schulster D., Jeffcoate S. L. // *Pharmaceutica.* — 1994. — Vol. 6. — P. 60–67.
3. Hansen B. L., Andersen A. H. // *Growth Horm. IGF Res.* — 2000. — Vol. 10. — P. 160.
4. Muller J., Skakkebaek N. E., Jacobsen B. B. et al. // *Horm. Res.* — 1999. — Vol. 51. — Suppl. 3. — P. 109–112.
5. Norditropin Simplex. Product Monograph. — Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, 1999.
6. Smith S. L., Hindmarsh P. C., Brook C. G. D. // *Arch. Dis. Childh.* — 1993. — Vol. 68. — P. 91–93.
7. Stanhope R., Buchanan C., Butler G. et al. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 14, N 6. — P. 735–740.

Поступила 10.01.03

♦ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 618.1-007-036.1

Л. К. Дзеранова, И. С. Яровая, Н. И. Сергеева, Д. А. Деркач, Е. И. Марова

НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

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

Нарушения половой дифференцировки — очень частая причина первичной аменореи. Проявления их могут быть различными, фенотип больных чрезвычайно разнообразен. Достаточно часто нарушение половой дифференцировки проявляется (аномалии развития половых органов, соматические пороки развития) уже при рождении. Однако существуют варианты этого заболевания, когда пол ребенка не вызывает сомнений ("чистая" агенезия гонад, синдром тестикулярной феминизации, полная форма) и дополнительные обследования не проводятся. Этим людям присваивают женский пол, ребенок нормально растет и развивается, и только к началу пубертата появляются первые жалобы.

Несмотря на различные варианты заболевания, жалобы больных сводятся к аменорее (первичной), бесплодию, часто к задержке полового развития, отсутствию полового оволосения.

Для адекватного ведения больного, минимального воздействия на качество его жизни, а также для дальнейшего прогноза важно правильно определить вариант нарушения половой дифференцировки.

Часто встречающейся формой нарушения половой дифференцировки является синдром тестикулярной феминизации. По частоте причин первичной аменореи он находится на третьем

месте после дисгенезии гонад и синдрома Рокитанского—Кюстера—Майера. Его распространенность составляет 1:20 000.

Приводим наблюдения.

Больная Х., 49 лет, обратилась в ЭНЦ РАМН с жалобами на отсутствие менструаций с момента пубертата, судороги в мышцах ног, рук; отечность голеней; боли в костях; общую слабость; головные боли, тупые, продолжительные, локализованные в лобно-теменной области; приступы резкого колебания АД, сопровождающиеся головной болью, сильным ознобом, переболями в области сердца.

Из анамнеза жизни: родилась от 3-й беременности, масса тела при рождении около 3 кг. Росла и развивалась нормально, в детстве была крупнее 2 своих старших сестер. Перенесенные заболевания: детские инфекции, частые ангины, ОРВИ. В 1987 г. была госпитализирована с жалобами на тошноту, одышку, потерю сознания, возникшие после травмы брюшной полости. Во время обследования было выявлено изменение печеночных проб, но лечение не проводилось. В 1989 г. в Центральном НИИ гастроэнтерологии был поставлен диагноз хронического гепатита, с 1995 г. — цирроза печени неясного генеза. С сентября 1999 г. отмечалось 7 рецидивов рожистого воспаления левой голени. Наследственность: у 2 сестер — инфантильная матка; у

старшей сестры — врожденный порок сердца, умерла в молодом возрасте.

История заболевания: с 15 лет больная обращалась к врачам по поводу отсутствия менструаций, полового оволосения. Обследования не проводили, лечение не назначали. В 18 лет — операция по поводу правосторонней "бедренной грыжи". В 1992 г. — операция по поводу левосторонней "бедренной грыжи". В 1993 г. при амбулаторном обследовании выявлено следующее: кариотип 46,XY, телец Барра не обнаружено; на компьютерной томограмме малого таза — отсутствие матки и придатков. Был поставлен диагноз: синдром Морриса. С 1993 г. к эндокринологам больная не обращалась.

Объективно: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Рост 167 см, масса тела 98 кг. Телосложение гиперстеническое. Подкожная жировая клетчатка распределена равномерно. Фенотип женский. Кожа бледная, чистая, параорбитальная гиперпигментация, множественные гематомы, единичные телеангиэктазии, пальмарная эритема. Видимые слизистые оболочки бледные. Отечность голеней. Дыхание везикулярное, ослабленное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, шумов нет. АД 140/90 мм рт. ст. Пульс (и ЧСС) 76 в минуту, ритмичный, слабого наполнения. Органы пищеварения: язык густо обложен белым налетом. Живот увеличен за счет подкожной жировой клетчатки, значительно болезнен при пальпации в верхних отделах. В печени пальпируется увеличенная правая доля. Селезенка резко увеличена в размерах (23 × 7 см), плотная, болезненная при пальпации. Система мочеиспускания: дизурических явлений нет. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена, подвижна.

Гинекологический статус: молочные железы мягкие, безболезненные, хорошо развиты. Выделений из сосков нет. Половое оволосение отсутствует, оволосение на руках и ногах очень слабое. Клитор женский. Р. V. — влагалище слепо оканчивается. Матка в малом тазу отсутствует.

Гормональный анализ крови: ТТГ 2,3 мЕд/л (норма 0,25—3,5 мЕд/л), ЛГ 11,9 Ед/л (норма 3,0—12,0 Ед/л), ФСГ 3,3 Ед/л (норма 1,6—6,6 Ед/л), тестостерон 15,3 нмоль/л (норма 0,8—2,7 нмоль/л для женщин и 13,0—33,0 нмоль/л для мужчин).

ЭКГ: ритм синусовый, правильный, ЧСС 76 в минуту. Отклонение электрической оси сердца влево.

УЗИ грыжевого мешка слева: в нижней трети левого пахового канала в грыжевом мешке определяется тестикул размером 3,0 × 2,9 × 1,6 см, неоднородной структуры, средней эхогенности с гиперэхогенным включением.

Денситометрия: проксимальный отдел бедренной кости — патологии не выявлено. Поясничный отдел позвоночника — выраженная остеопения, начальный остеопороз в области L₁—L₄.

Клинический диагноз: синдром тестикулярной феминизации, полная форма; начальный остеопороз поясничного отдела позвоночника; цирроз печени вирусной этиологии умеренной активности; портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода; спленомегалия с явлениями гиперспленизма; печеночная недостаточность.

Больной показано оперативное удаление тестикула с последующей заместительной терапией эстрогенами. Однако, принимая во внимание сопутствующие заболевания, от операции решено воздержаться.

В зависимости от выраженности маскулинизирующего эффекта различают полную и неполную формы тестикулярной феминизации. Полная форма характеризуется выраженной феминизацией фенотипа в пубертате, женским строением наружных гениталий, отсутствием полового оволосения. Неполная форма характеризуется недостаточным развитием молочных желез в пубертатном периоде, интерсексуальным телосложением, половым оволосением от женского до мужского типа. Может присутствовать незначительная маскулинизация наружных гениталий. Гонады представлены анатомически правильно сформированными тестикулами, которые могут располагаться как интра-, так и экстраабдоминально (в больших половых губах, по ходу паховых и бедренных каналов). Внутренние гениталии представлены коротким слепо заканчивающимся влагалищем; матка, яичники и маточные трубы отсутствуют [9].

В патогенезе полной формы тестикулярной феминизации важное место занимают нечувствительность тканей к андрогенам и высокая чувствительность к эстрогенам [1]; несмотря на отсутствие яичников, уровень ЛГ находится в пределах нормы. Это также подтверждается тем, что при удалении яичек пациенты начинают ощущать признаки эстрогенной недостаточности вплоть до приливов жара, недержания мочи и т. д. [2].

Молекулярно-генетические исследования выявили мутацию в гене рецептора андрогенов, локализованном в области Xcp-

Hq13, относящейся к гомологичным последовательностям хромосома человека X и Y. Считается, что заболевание передается как сцепленный с хромосомой X рецессивный признак [8].

У данной больной мы наблюдаем развитие остеопороза в поясничном отделе позвоночника (Т-критерий в L₁₁ — 3,2). Этот факт достаточно необычен, если принять во внимание ее возраст, повышенную массу тела, нормальный уровень ФСГ и ЛГ. Ее сопутствующие заболевания не должны вызывать развитие остеопороза. Возможно, его возникновение связано с отсутствием анаболического действия андрогенов на костную ткань [6].

Более частым вариантом нарушения половой дифференцировки является дисгенезия гонад. По данным Е. В. Уваровой, ее распространенность составляет 1:2500, по более ранним данным (1989 г. — 1:100 000). Этот разброс можно объяснить совершенствованием методов диагностики, а также тем, что Е. В. Уварова включает в это число и больных с синдромом Шерешевского—Тернера.

Больная Ф., 21 год, обратилась в ЭНЦ РАМН с жалобами на отсутствие менструаций; недоразвитость молочных желез; появление волос над верхней губой; избыточный рост волос на ногах и руках; головные боли в области затылка, возникающие при повышении АД (до 150—160/90 мм рт. ст., иногда до 190/100 мм рт. ст.); постоянные тупые боли в области II—IV поясничных позвонков, усиливающиеся при подъеме тяжестей.

Из анамнеза жизни: родилась от 1-й беременности, выкидышей в анамнезе у матери не было. Росла и развивалась нормально. Перенесенные заболевания: гнойный плеврит (в 9 лет), частые ангины, хронический тонзиллит, хронический пиелонефрит, опущение левой почки. Семейный анамнез неотягощен.

История заболевания: с 14 лет (1992 г.) больная обращалась к врачам по поводу отсутствия менструаций, отсутствия роста молочных желез. До 18 лет терапии не получала. С 18 лет принимала пероральные гормональные препараты: тризистон (6 мес), микрофоллин (3 мес, по 1 таблетке 21 день с перерывом 7 дней), ригевидон (2 мес; по 1/2 таблетки 21 день с перерывом 7 дней), эгестерон + витамин Е (4 мес по 1 таблетке с 16-го по 25-й день цикла). Прекратила прием препаратов в июне 2000 г. На фоне применения препаратов возникали менструальноподобные кровотечения, которые прекращались после отмены препаратов. С 1998 г. на фоне гормональной терапии начался рост волос в подмышечных впадинах, несколько увеличился размер молочных желез.

По месту жительства был проведен гормональный анализ крови (на фоне приема эстрогенов): ФСГ 12,2 Ед/л (норма 1,6—6,6 Ед/л), ЛГ 6,7 Ед/л (норма 3,0—12,0 Ед/л), пролактин 234,8 мЕд/л (норма 90—540 мЕд/л).

УЗИ органов малого таза (февраль 1999 г.) по месту жительства: по мнению врача, определяются матка размером 2,3 × 3,5 × 1,8 см и яичники (?) — правый яичник размером 2,4 × 1,2 × 2,3 см, без особенностей, левый яичник размером 2,4 × 1,4 × 2,4 см, без особенностей. Заключение: генитальный инфантилизм.

Объективно: состояние удовлетворительное; сознание ясное; рост 179 см, масса тела 58 кг; телосложение астеническое, подкожная жировая клетчатка развита слабо, распределена равномерно; фенотип женский; кожа чистая, обычной окраски, акне нет; видимые слизистые оболочки розовые; отеков, пастозности нет; лимфатические узлы не увеличены; костно-мышечная система без видимых деформаций. Органы дыхания: перкуторно звук ясный, границы легких в пределах возрастной нормы; дыхание везикулярное, хрипов нет.

Органы кровообращения: область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Аускультативно: тоны ясные, ритмичные, шумов нет. АД 120/80 мм рт. ст., пульс 70 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Органы пищеварения: диспепсических явлений нет, аппетит нормальный, язык влажный, у корня обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края реберной дуги. Система мочеиспускания: дизурических явлений нет, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена, симптомов нарушения функции нет.

Гинекологический статус: молочные железы мягкие, безболезненные при пальпации, развиты слабо (0—1 степень). Выделений из сосков нет. Оволосение по женскому типу (III степень). Наружные половые органы развиты правильно. Клитор нормальных размеров. Virgo Per rectum: размеры матки соответствуют размерам начала пубертата, придатки не определяются.

Данные дополнительных исследований: клинический анализ крови без особенностей, общий анализ мочи без особенностей.

Гормоны крови (без приема гормональных препаратов): ЛГ 44,9 Ед/л (норма 3,0—12,0 Ед/л), ФСГ 48,0 Ед/л (норма 1,6—6,6 Ед/л), пролактин 221 мЕд/л (норма 90—540 мЕд/л), тестостерон 1,8 нмоль/л (норма 0,8—2,7 нмоль/л).

Генетический анализ: кариотип 46,XY.

УЗИ органов малого таза: матка в anteversio, размером 4,0 × 2,8 × 2,0 см, длина шейки 1,8 см. Плотность не расширена, отражение от срединных структур слабое. Гонады не визуализируются. Патологических объемных образований в полости матки не выявлено. Заключение: матка соответствует возрасту 10—11 лет.

Рентгенография черепа: структура костей не изменена. Форма и размеры турецкого седла обычные. Позади спинки седла — обызвествление твердой мозговой оболочки. Пазуха основной кости гиперпневматизирована.

Клинический диагноз: "чистая" агенезия гонад; синдром Свайера.

Под общим наркозом больной была произведена лапароскопическая операция — двусторонняя гонадэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. Результаты гистологического анализа удаленных стректов: соединительнотканная тяжа с овариалоподобной стромой.

На 3-й день после операции больная была выписана с рекомендациями принимать эстроген-гестагенные препараты с 5-го по 25-й день цикла.

Для этого заболевания характерны отсутствие гонад (на их месте обнаруживаются соединительнотканная тяжа — стректы), инфантильные матка и влагалище, отсутствие развития вторичных половых признаков и менструаций, первичное бесплодие, кариотип 46,XY, реже — 46,XX, мозаичные варианты. В последнее время большое значение в патогенезе заболевания придает гену SRY (sex determining region — определяющий пол участок). Он ответствен за развитие яичек и, следовательно, за маскулинизацию фенотипа. Однако его мутации определяются не во всех случаях, и генетическое исследование может использоваться только для более детального анализа этиологии заболевания [1, 10].

В данном случае нетипично наличие гирсутизма, однако это можно объяснить применением пероральных контрацептивов, содержащих левоноргестрел, прогестаген с выраженными андрогенными свойствами [7].

Нами представлены 2 случая, при которых существенно различается клиническая картина. У больной Х. — выраженный женский фенотип, отсутствие полового оволосения и оволосения на руках и ногах, у больной Ф. — евнухоидное телосложение, достаточно развитое половое оволосение, избыточный рост волос на руках и ногах. Однако жалоба у них общая — отсутствие менструаций. Причины, вызвавшие ее, различны. Поэтому, хотя общие принципы лечения сходны, прогноз также различен.

Лечение сводится к удалению гонад или стректов в случае дисгенезии гонад и назначению заместительной гормональной терапии.

В случае дисгенезии гонад отсутствие заместительной гормональной терапии независимо от наличия стректов может повлечь за собой задержку полового развития, что затруднит социальную адаптацию больной. Длительное отсутствие заместительной гормональной терапии также может вызвать потерю костной массы и развитие остеопороза [6].

Лечение дисгенезии гонад проводят эстроген-гестагенными препаратами. Это способствует более быстрому половому развитию [4]. "Натуральные" эстрогены в данном случае более эффективны, чем "синтетические". Более того, увеличение длительности приема "синтетических" эстрогенов, особенно в составе комбинированных оральных контрацептивов, перед назначением "натуральных" ведет к замедлению процесса достижения желаемых результатов. Длительность терапии — по крайней мере на весь репродуктивный период. Адекватность индивидуального подбора терапии следует оценить через 3 и 6 мес.

Контрольное обследование в процессе длительного гормонального лечения целесообразно проводить 1 раз в год. Минимальный комплекс обследования должен включать в себя осмотр гинеколога, УЗИ малого таза, молочных желез, определение в крови уровня ЛГ и ФСГ, также следует не упускать из виду динамику костного возраста (при его отставании от календарного).

У больных с тестикулярной феминизацией при наличии тестисов нецелесообразно проведение заместительной гормональной терапии. Однако терапия по удалению гонад необходима, так как существует реальная опасность их озлокачивания, которая с возрастом увеличивается с 6 до 10% [5]. Считается, что интраабдоминально расположенные тестисы более склонны к малигнизации. В связи с этим с 1967 по 1987 г. проводили их вентрофиксацию. Однако катанетические наблюдения показали неэффективность этого метода — из 16 таких операций в 11 случаях пациентам потом проводили гонадэктомию в связи с неудобствами при ходьбе, выраженным болевым синдромом [5]. После операции больным необходима заместительная гормональная терапия, так как после удаления тестисов у них развиваются симптомы посткастрационного синдрома [2].

При обследовании по поводу первичной аменореи генетический анализ должен стать рутинным методом, поскольку частота генетических нарушений у таких больных достигает 40%. Исследование же полового хроматина не всегда достаточно информативно, так как оно не способно дифференцировать различные варианты мозаицизма [3]. Кроме того, при обращении больной с первичной аменореей необходимо провести УЗИ органов малого таза. Больные с тестикулярной феминизацией часто обращаются к хирургам по поводу "паховых" или "бедренных" грыж. По данным ЭНЦ РАМН, операции грыжесечения в молодом возрасте были выполнены 16 больным, однако диагноз был поставлен только в 4 случаях [5]. Не явилась исключением и представленная здесь больная. Необходимо обращать внимание медицинских работников на появление вегетативных проявлений посткастрационного синдрома у больных после грыжесечения".

Прогноз у пациентов с дисгенезией гонад более благоприятен, так как при достижении адекватного полового развития возможно возникновение беременности путем экстракорпорального оплодотворения с помощью донорской яйцеклетки, а у больных с тестикулярной феминизацией такой возможности нет.

Таким образом, ранняя диагностика нарушений половой дифференцировки способствует более полноценной социальной адаптации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998. — С. 552, 564.
2. Голубева И. В. Гермафродитизм. — М., 1980. — С. 89—90.
3. Йен С. С. К., Джаффе Р. Б. Репродуктивная эндокринология. — М., 1998. — Т. 1. — С. 387.
4. Кулаков В. И., Уварова Е. В. Гормональная реабилитация женщин при выпадении функции яичников: Пособие для врачей. — М., 2000.
5. Пищулин А. А., Яровая И. С., Тюльпанов А. Н., Манченко О. В. // Пробл. репродукции. — 1999. — № 5.
6. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз. — М., 2000. — С. 51, 58.
7. Серов В. Н., Пауков С. В. Оральная гормональная контрацепция. — М., 1998. — С. 60.
8. Lumbrozo S. et al. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 43. — P. 1984—1988.
9. Morris G. M. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1953. — Vol. 65. — P. 1192—1211.
10. Turek M. // Book of Abstracts Presented at the 8th World Congress of Gynecological Endocrinology, December 6—9, 2000, Florence, Italy. — OP 22.

Поступила 05.03.01