

Д. Е. Шилин

РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ПУБЕРТАТА ПРИ СИНДРОМЕ ГИПЕРАНДРОГАЦИИ

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав.— проф. Э. П. Касаткина)
Российской медицинской академии последипломного образования Минздравмедпрома РФ, Москва

Нозологическая гетерогенность синдрома гиперандрогении (СГА) и сложности диагностики его вариантов общеизвестны [2]. Некоторые данные анамнеза помогают отличить преобладающие по частоте функциональные (неопухольевые) формы заболевания от его органических вариантов. Если патологическая андрогенизация развивается с периода полового созревания, то с большей вероятностью следует предполагать неорганическую причину, нежели неопластический процесс. Для функциональных форм в современной литературе даже закрепился описательный термин "перименархеальный дебют". Ранее на большом клиническом материале нами показано, что при функциональном СГА 2/3 случаев гирсутизма возникают на фоне пубертата (вторая декада жизни) и всего 1/3 — после его завершения.

Таким образом, в большинстве случаев СГА первые симптомы заболевания тесно связаны с пубертатом, когда главные патогенетические механизмы еще только формируются, а установить конкретную причину удается, как правило, значительно позже, когда развернутая клиническая картина избытка мужских половых гормонов уже осложняется менструальной дисфункцией (МДФ) и нередко — бесплодием. Поэтому, несмотря на очевидные успехи последних лет в изучении проблемы, она далеко не исчерпана: в начале болезни известные диагностические критерии ненадежны, врачебная тактика в связи с этим — пассивно выжидательная, достоверные факторы риска не разработаны, прогноз не уточнен, а первичная профилактика СГА и сцепленных с ним репродуктивных потерь пока не реальна.

Для решения этих актуальных проблем гинекологической эндокринологии требуются новые

методические подходы и способы раннего распознавания болезни. Поэтому целью настоящего исследования стал поиск особенностей полового созревания при неопухольевом СГА и анализ клинического статуса больных в зависимости от характера течения пубертата.

Материалы и методы

Обследовано 65 пациенток детородного возраста (17—39 лет) с функциональным СГА. На основании клинических, гормональных (включая фармакологические пробы) и инструментальных (включая компьютерную и/или магнитно-резонансную томографию) исследований, а также длительного (до 5 лет) наблюдения за частью больных, не получавших лечения, у всех обследованных женщин органическая природа СГА исключена. Согласно современным критериям верификации диагноза неопухольевых вариантов [2], андрогенизация протекала у 32 больных в рамках так называемого гипоталамического синдрома (нейроэндокринной формы), у 24 — как синдром гиперандрогенной дисфункции поликистозных яичников, у 9 — по типу идиопатического гирсутизма.

Специальному анализу подвергнуты данные анамнеза о течении полового созревания (последовательности, возрасте и темпах появления вторичных половых признаков и достижения финального роста). По отношению к фазам пубертата охарактеризованы сроки манифестации основных симптомов, их динамика во время болезни и выраженность к моменту обследования. Гирсутизм оценивали полуквантитативным методом Regiman—Gallwey. Тяжесть МДФ устанавливали по оригинальной балльной шкале (1 балл — гиполотеизм, 1,5 — гиполотеиновая дисфункция, чередующаяся с ановуляторными циклами, 2 — ановуляторные циклы, 3 — опсоменорея, 4 — вторичная аменорея, 5 — первичная аменорея). Нормой считали 0 (без МДФ) — 1 балл, под транзиторной ановуляторной подразумевали 1,5 балла, а под хронической — от 2 до 5.

С учетом известного действия андрогенов на пропорции тела, созревание костного скелета и мускулатуру по традиционным методикам проводилась расширенная антропометрия по 10 параметрам (масса тела, рост, размах рук, длина ноги и руки, ширина плеч и таза, окружность грудной клетки, талии и бедер), а также кистевая и становая динамометрия. На основании этих измерений рассчитано 23 относительных пока-

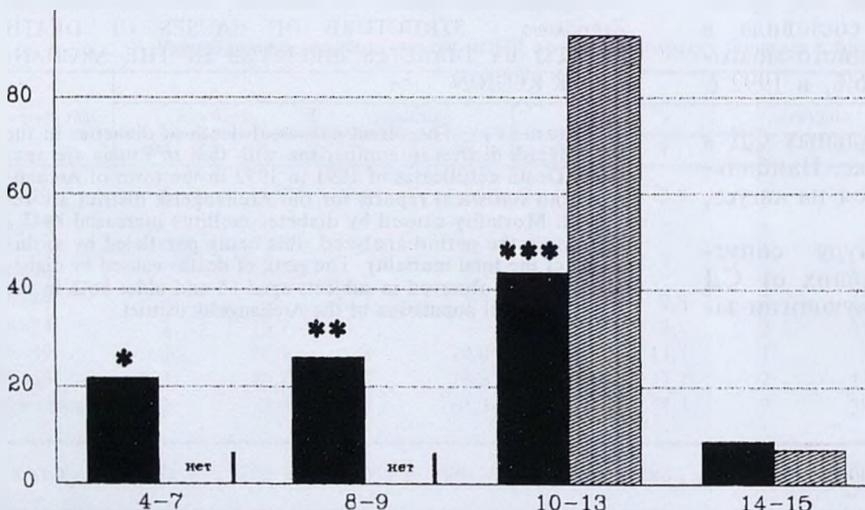


Рис. 1. Возраст пубархе в зависимости от течения пубертата.

По вертикали — количество больных (в %); по горизонтали — возраст начала пахового оволосения (в годах). Достоверность различий указана для ИП (темные столбики) в сравнении с соответствующей возрастной подгруппой ФП (затрихованные столбики): одна звездочка — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$, три — $p < 0,001$.

Таблица 1
Распространенность ИП в зависимости от клинических особенностей СГА

Признак	Количество больных
В зависимости от нозологического варианта:	
а — при гипоталамическом синдроме	13 (40,6 ± 8,7)/32
б — при гиперандрогенной дисфункции поликистозных яичников	10 (41,7 ± 10,3)/24
в — при идиопатическом гирсутизме	0/9
В зависимости от характера менструальной функции:	
г — менструальная дисфункция	23 (41,1 ± 6,6)/56
д — нормальная менструальная функция	0/9
В зависимости от наличия ожирения:	
при ожирении	15 (34,9 ± 7,3)/43
без ожирения	8 (36,7 ± 10,5)/22

Примечание. В числителе — число больных с данным признаком (в скобках — процент), в знаменателе — всего обследованных. Различия статистически достоверны ($p < 0,05$) между группами а—в, б—в и г—д.

зателя, интегрально отражающих особенности конституционального морфотипа и мышечной силы.

Математическая обработка результатов выполнена на ПЭВМ с применением пакета прикладных программ по медицинской статистике "STATGRAPHICS".

Результаты и их обсуждение

В течение полового созревания у женщин с СГА ретроспективно выделены характерные особенности, отличающие его от физиологического. В норме пубертат дебютирует эстрогенизацией молочных желез (телархе), за которой следует появление оволосения лобка [8]. Так он протекал у 42 больных. Но у остальных (35%) этот процесс имел атипичный — инвертированный характер. Очередность вторичных половых признаков была нарушена опережением полового оволосения. Среди них у каждой пятой пубархе начиналось до 8 лет и, по международным критериям, соответствовало преждевременному

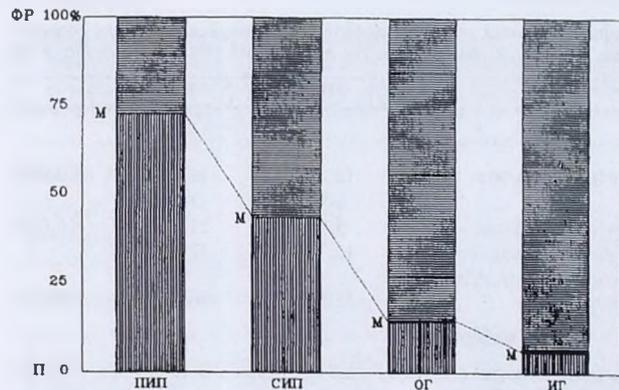


Рис. 2. Характеристика темпов полового и физического развития.

По вертикали — относительный возраст (в %) основных пубертатных признаков (за 0% принят возраст пубархе — П, за 100% — возраст достижения финального роста — Ф; интервал между менархе — М и П отражает длительность "пременархальной андрогенизации"); по горизонтали — подгруппы больных.

прематуре или precocious pubarche [10], у каждой четвертой оно возникало в физиологические, но ранние сроки (с 8 до 10 лет) и у половины — своевременно. Данные о распределении больных по возрасту появления полового оволосения (рис. 1) и тот факт, что оно начиналось в отсутствие признаков эстрогенизации у 1/3 из них, служат весомым основанием для сравнительного анализа инвертированного пубертата (ИП) с физиологическим (ФП) даже внутри группы с СГА.

Для решения вопроса о последствиях ИП на формирование определенного варианта СГА прослежены основные черты заболевания у взрослых в зависимости от характера созревания. Оказалось, что исходом ИП становятся те нозологические формы СГА, которые включают МДФ, тогда как идиопатический гирсутизм (с регулярным овуляторным циклом) возникает только после ФП (табл. 1). ИП зафиксирован почти в половине случаев СГА—МДФ, причем одинаково часто при "первичном" и вторичном поликистозе яичников.

Таблица 2

Сведения о возрасте, давности пубертата и данные анамнеза заболевания больных с СГА на момент обследования ($M \pm m$)

Сведения	ПИП (n = 7)	СИП (n = 16)	ОГ (n = 33)	ИГ (n = 9)
Возраст больных, годы	26,0 ± 2,6	26,9 ± 1,5	26,8 ± 1,1	27,0 ± 2,2
	ИП 26,1 ± 1,2		ФП 26,8 ± 0,9	
Давность пубертата, годы:				
срок после адренархе	19,6 ± 2,6	15,5 ± 1,6	15,0 ± 1,1	15,3 ± 2,3
	ИП 16,7 ± 1,4		ФП 15,1 ± 1,0	
срок после менархе	14,1 ± 2,6	13,8 ± 1,6	14,3 ± 1,1	14,9 ± 2,2
	ИП 13,9 ± 1,3		ФП 14,5 ± 1,0	
срок после завершения роста	11,8 ± 3,6	11,4 ± 2,0	10,7 ± 1,2	10,1 ± 2,4
	ИП 11,5 ± 1,7		ФП 10,6 ± 1,1	
Давность анамнеза, годы				
гирсутизм	11,3 ± 2,5	8,9 ± 1,4	9,2 ± 1,1	11,7 ± 1,2
	ИП 9,6 ± 1,3		ФП 9,1 ± 1,0	
МДФ	12,7 ± 2,0	9,3 ± 1,0	9,2 ± 1,0	Нет
	ИП 10,3 ± 1,0		-	

Примечание. В числителе — показатели по подгруппам, в знаменателе — в целом по группе. Все различия статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Таблица 3

Характеристика возраста появления признаков полового созревания, темпов течения пубертата и условных темпов роста ($M \pm m$)

Сведения	ИП (n = 23)	ФП (n = 42)	p
Начало пубертата			
Возраст телархе, годы	12,8 ± 0,5 $p < 0,001$	11,6 ± 0,2 $p = 0,7$	<0,011
Возраст пубархе, годы	9,9 ± 0,6	11,7 ± 0,2	<0,003
Возраст менархе, годы	12,7 ± 0,3	12,4 ± 0,2	-
Возраст достижения ФР, годы	15,0 ± 0,5	16,6 ± 0,4	<0,018
Темпы пубертата			
Возраст пубархе (-) / возраст телархе	-2,89 ± 0,46	0,17 ± 0,08	<0,001
Возраст менархе (-) / возраст телархе	-0,09 ± 0,34	0,80 ± 0,14	<0,007
Возраст менархе (-) / возраст пубархе *А	2,80 ± 0,56	0,63 ± 0,12	<0,001
Возраст ФР (-) / возраст пубархе *Б	2,13 ± 0,62	4,45 ± 0,43	<0,003
Возраст ФР (-) / возраст пубархе *В	4,47 ± 0,82	4,98 ± 0,44	
А./В · 100, %	58,13 ± 13,48 ($p = 0,4$)	9,02 ± 2,62 ($p < 0,001$)	<0,001
Б./В · 100, %	41,87 ± 13,48	90,98 ± 2,62	<0,001
Условные темпы роста			
(см/год)	11,13 ± 0,34	10,12 ± 0,22	<0,012

Примечание. Здесь и в табл. 4—6: ФР — финальный рост.

На основании этих сведений и ныне действующих стандартов полового созревания больные разделены на 2 группы: 1-я — ИП наблюдался у 7 с преждевременным изолированным пубархе (подгруппа ПИП) и у 16 — с изолированным, но начавшимся в нормальные сроки пубархе (подгруппа СИП); 2-я — ФП отмечен у 33 с гирсутизмом, осложненным МДФ (подгруппа ОГ), и у 9 с неосложненным — идиопатическим гирсутизмом (подгруппа ИГ). К моменту обследования средний возраст пациентов в подгруппах, давность начала пубертата у них и длительность анамнеза основных симптомов не различались (табл. 2). Это позволяет признать выделенные группы сопоставимыми, что значимо для суждения о достоверности данных последующего анализа.

Таблица 4

Динамика формирования и тяжесть основных симптомов СГА на момент обследования в зависимости от течения пубертата ($M \pm m$)

Сведения	ИП	ФП
Гирсутизм		
	n = 23	n = 42
Возраст дебюта, годы	17,0 ± 1,0	17,1 ± 0,8
Характеристика дебюта:		
срок после пубархе, годы	7,1 ± 0,9	5,4 ± 0,8
срок после менархе, годы	4,3 ± 1,1	4,8 ± 0,8
срок после достижения ФР, годы	1,7 ± 1,3	0,3 ± 1,1
Гирсутиное число, балл	25,3 ± 1,6	23,3 ± 1,1
Гормональное число	19,0 ± 1,3	17,5 ± 0,9
Индиферентное число	6,3 ± 0,4	5,9 ± 0,3
Скорость прогрессии гирсутизма, баллы/год	3,80 ± 0,52	4,32 ± 0,68
МДФ		
	n = 23	n = 33
Возраст дебюта, годы	15,3 ± 1,2	17,6 ± 1,0
Характеристика дебюта:		
срок после менархе, годы	2,5 ± 1,0	5,2 ± 0,9 $p < 0,03$
срок до дебюта гирсутизма, годы	1,4 ± 0,9	0 ± 0,9
Тяжесть, баллы	3,54 ± 0,22	2,81 ± 0,13 $p < 0,001$

Примечание. Скорость прогрессии гирсутизма рассчитана как частное от деления гирсутино числа на давность гирсутизма.

В отношении сроков формирования пубертатных изменений установлено, что больные с ИП отличаются более ранней манифестацией пубархе (которое к тому же на 3 года опережает появление эстрогензависимых признаков), более поздним появлением телархе и более ранним достижением конечного роста (табл. 3), тогда как при ФП подтверждено присущее ему почти синхронное начало роста молочных желез и андрогензависимого полового оволосения, за которым с небольшим промежутком (около 8 мес) следует менархе. Хотя первая менструация и возникает в обеих группах в одном и том же возрасте, длительность пременархеальной андрогенизации гонадостата при ИП увеличена более чем в 4 раза (рис. 2).

Линейный рост тела после менархе продолжается при ФП вдвое дольше и завершается на

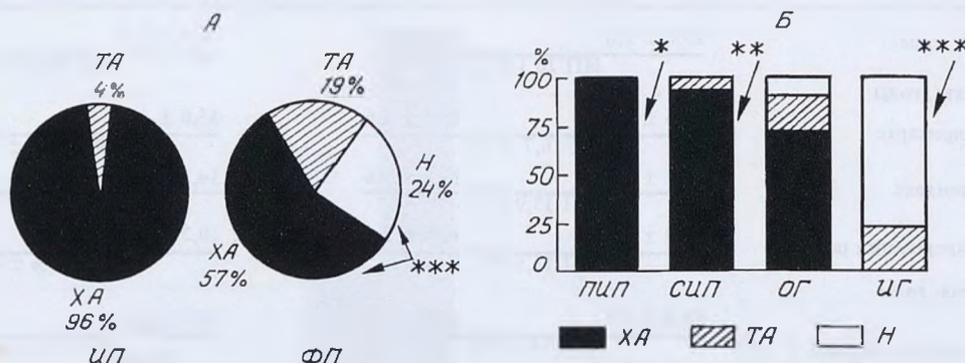


Рис. 3. Частота и характер менструальной дисфункции в зависимости от течения пубертата (А) и его вариантов (Б).

Н — нормальная менструальная функция. ТА — транзиторная ановуляция. ХА — хроническая ановуляция. Достоверность различий указана по отношению к ИП (А) и ОГ (Б): значения звездочек см. подпись к рис. 1.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) между наличием в анамнезе ИП и рядом клинико-анамнестических характеристик обследованных пациенток с СГА ($n = 65$)

Признак	ρ	p
Начало пубертата		
Возраст пубархе	-0,285	0,023
Возраст телархе	+0,314	0,012
Возраст достижения ФР	-0,376	0,008
Темпы соматополового созревания		
Возраст телархе (-) возраст пубархе	+0,911	0,001
Возраст менархе (-) возраст пубархе	+0,458	0,001
Возраст менархе (-) возраст телархе	-0,310	0,014
Возраст достижения ФР (-) возраст менархе	-0,413	0,004
Условные темпы роста	+0,372	0,009
Темпы формирования и тяжесть основных симптомов		
Возраст дебюта гирсутизма (-) возраст пубархе	+0,267	0,033
Тяжесть менструальной дисфункции	+0,440	0,001

Примечание. Здесь и в табл. 6: жирным шрифтом выделены показатели с сильной связью, обычным — средней силы, курсивом — со слабой связью.

рассчитанных показателей в группах ни по одному из них биоморфотип пациенток с СГА достоверно не различался. Это не опровергает традиционных представлений клиницистов об определенном стереотипе "фигуры" больных с СГА (в сравнении с фемининными пропорциями), но, с другой стороны, андройдное телосложение не имеет особого значения в раннем распознавании "образа" конкретного заболевания.

Больные, имеющие в анамнезе ИП, не отличались от пациенток с ФП по основному признаку СГА — гирсутизму. Сроки его появления, характеристика дебюта, темпы прогрессирования и интенсивность были аналогичными (табл. 4), несмотря на очевидные различия характера пубертата.

Однако анализ другого ведущего симптома заболевания — МДФ — отчетливо доказывает целый комплекс иных проблем и принципиальных отличий в функционировании гонадостата. Оказалось, что при ИП в сравнении с обычным течением полового созревания нарушения менструальной функции формируются значительно чаще (почти всегда, рис. 3), возникают достоверно раньше (через более короткий промежуток времени после менархе, см. табл. 4, рис. 4 и 5) и протекают существенно тяжелее (см. табл. 4, рис. 3 и 4), что, как правило, приводит к бесплодию. Эти факты свидетельствуют о более "грубой" репродуктивной патологии при ИП.

Корреляционный анализ убедительно подтверждает все названные закономерности соматополового созревания и клинического статуса больных в зависимости от характера течения пубертата (табл. 5), а также их взаимосвязь с длительностью пременоархеальной андрогенизации (табл. 6). Вызывает особый интерес, что последняя прямо коррелирует с возрастом матери и отца пациенток на момент их зачатия (чем старше

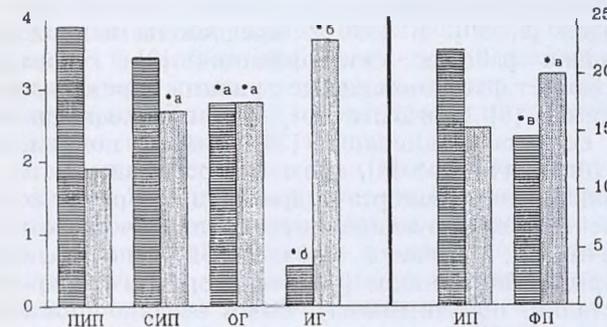


Рис. 4. Тяжесть (светлые столбики) и возраст дебюта МДФ (заштрихованные столбики) в зависимости от течения пубертата.

По вертикали слева — тяжесть МДФ (в баллах), справа — возраст ее дебюта (в годах); по горизонтали — подгруппы и группы. Достоверность (p) указана по отношению к ПИП (а), ПИП, СИП, ОГ (б), ИП (в). В подгруппе ИП — сведения только об имевших МДФ.

1,5 года позже, чем при ИП. Несмотря на это, величина финального роста в группах находится на среднепопуляционном для женщин уровне ($162,4 \pm 0,6$ см; $n = 144$ |1|) и между подгруппами не различается, составляя $163,4 \pm 1,1$ см при нарушенном и $164,9 \pm 1,0$ см при обычном течении пубертата ($p > 0,3$). Складывается впечатление, что на фоне пролонгированной андрогенизации до менархе (ИП) физическое созревание сравнительно ускорено. В этой связи безусловный интерес представляли бы сведения о поодовой динамике роста пациенток в ту пору жизни. Но в их отсутствие (по понятным причинам) мы сочли уместным привлечь расчетные данные об относительных темпах роста (частное от деления роста на его продолжительность). Эта условная величина оказалась при ИП достоверно большей (см. табл. 3). Показатель, естественно, весьма приближителен и не отражает всего многообразия сроков и колебаний ростового скачка (spurt), но он подтверждает гипотезу об опережении физического развития на определенном этапе ИП. Эти факты могут оказаться диагностически значимыми уже в детстве.

Что касается антропометрических характеристик, то при тщательном анализе абсолютных и

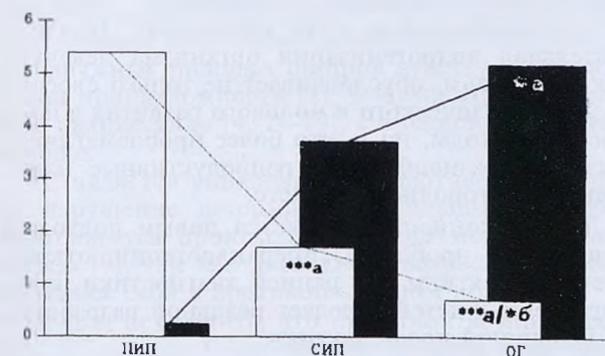


Рис. 5. Скорость формирования МДФ (МДФ-М; темные столбики) в зависимости от длительности пременоархеальной андрогенизации (М-П; светлые столбики).

М — менархе, П — пубархе.

По вертикали — длительность соответствующего периода (в годах); по горизонтали — подгруппы. Достоверность указана по отношению к ПИП (а), СИП (б); значения звездочек см. подписи к рис. 1

Таблица 6

Коэффициент корреляции (r) между длительностью пременоархеальной андрогенизации (продолжительность фазы менархе пубархе и менархе) и клинико-анамнестическими показателями обследованных пациенток с СГА ($n = 65$)

Признак	r	p
Возраст родителей (к моменту зачатия пробанда)		
Возраст матери	+0,310	0,019
Возраст отца	+0,293	0,032
Средний возраст родителей	+0,315	0,021
Начало пубертата		
Возраст пубархе	-0,803	0,001
Темпы соматополового созревания		
Возраст телархе (-) возраст пубархе	+0,802	0,001
Возраст менархе (-) возраст телархе	+0,457	0,001
Возраст достижения ФР (-) возраст пубархе	+0,427	0,002
Темпы формирования и тяжесть основных симптомов		
Возраст дебюта гирсутизма	-0,311	0,013
Возраст дебюта гирсутизма (-) возраст менархе	-0,370	0,004
Возраст дебюта МДФ (-) возраст менархе	-0,290	0,032
Тяжесть МДФ	+0,367	0,003
Характер отложения жира и мышечная сила		
Окружность талии/окружность бедер (андроидное перераспределение)	-0,251	0,050
Становая сила	+0,406	0,004
Суммарная динамометрия (стан и кисти)	+0,362	0,012
Становая сила/средняя сила кистей рук	+0,352	0,014

родители, тем продолжительнее срок от пубархе до первой менструации), а также определяет у них своеобразие распределения подкожного жира и силу мышц.

Сравнительный анализ ПИЛ и СИП по всему массиву данных продемонстрировал отсутствие значимых различий между больными за исключением разумеющейся разницы возраста дебюта пубархе, которая и легла в основу выделения подгрупп согласно принятым в педиатрической эндокринологии правилам. В связи с этим становится очевидной однотипность этих состояний не только по клиническим проявлениям, но и по негативному прогнозу на репродуктивное здоровье. Изолированное пубархе в обеих подгруппах является, по-видимому, псевдопубертатным признаком и служит своеобразной "клинической маской" истинного полового созревания, которое наступает значительно позднее, протекает по особому и завершается формированием типичного СГА. Поэтому дальнейшая расшифровка причин и механизмов изолированного пубархе представляется логичной при рассмотрении данного феномена в рамках единого патологического симптомокомплекса.

В последние годы ПИП интенсивно изучается детскими эндокринологами за рубежом. Выделены две клинические формы: типичная (ПИП, преждевременное аксиллярное оволосение, acne vulgaris, специфический запах тела и др.) и атипичная (те же признаки в сочетании с вирилизацией клитора). Установлено, что этот синдром представлен группой гетерогенных сос-

тояний с различной этиопатогенетической природой [6, 10]. В 1990 г. предложена наиболее полная рабочая классификация [9], которая включает функциональные причины (преждевременное [6] и избыточное/усиленное адренархе — exaggerated adrenarache [7], синдром поликистозных яичников [5], аномалии рецепции, метаболизма и транспорта андрогенов) и органические (вирилизующие опухоли надпочечников/яичников, варианты врожденной гиперплазии коры надпочечников [4], гиперкортицизм, акромегалия, пролактинома). Нами недавно описан случай ПИП у девочки с соматотропин-пролактинсекретирующей опухолью гипофиза [3]. Считают, что своевременное гонадархе отличает функциональные формы ПИП от опухолевых [10]. Но в пока единственном и непродолжительном проспективном исследовании [5] у половины девочек с функциональным ПИП к 15 годам установлено появление СГА и МДФ. Сообщений, посвященных изучению более длительного катамнеза с оценкой детородного прогноза, мы не нашли. Отсутствуют также сведения о лицах с изолированным пубархе после 8 лет. Вместе с тем в нашем ретроспективном исследовании СГА—МДФ встречаемость СИП вдвое больше, чем ПИП, а их суммарная частота составила 41%, что в 10 раз превышает распространенность в популяции девочек допубертатного возраста (собственные данные). Многократная концентрация ИП в структуре гиперандрогении у взрослых, вероятно, неслучайна и носит закономерный характер.

Все это позволяет впервые сформулировать концепцию о патологическом характере ИП независимо от сроков его начала и признать изолированное пубархе предвестником, первым и самым ранним симптомом (еще в детстве) манифестации более тяжелых нозологических вариантов СГА, когда преждевременная и избыточная андрогенизация осложняется впоследствии ановуляторной дисфункцией яичников и infertility. Одним из возможных факторов, определяющих чаще и скорее возникающее, а также тяжелее протекающее повреждение гонадотата при ИП, служит длительность патологического воздействия мужских половых гормонов на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему на доменархеальном этапе созревания. Продолжительная андрогенизация организма девочки, таким образом, обуславливает не только своеобразие ее физического и полового развития в подростковые годы, но и, что более проблематично, вызывает разнообразные репродуктивные нарушения в детородном возрасте.

Данная концепция является новым подходом в изучении проблемы гиперандрогении, открывает перспективы для ранней диагностики патологии еще у детей и делает реальной разработку ее первичной профилактики.

Выводы

1. У 41% женщин с гиперандрогенией, осложненной репродуктивными нарушениями, в анамнезе установлено патологическое течение полового созревания в виде изолированного пубархе.

2. При ИП в связи с пролонгированной андрогенизацией до менархе повышен риск более раннего формирования хронической ановуляции, в связи с чем детородный прогноз неблагоприятный. Клиника гиперандрогении от типа полового созревания не зависит.

3. Хронологические сроки манифестации пубархе при ИП не имеют принципиального диагностического значения. Девочки с изолированным половым оволосением независимо от возраста подлежат обследованию у эндокринолога для установления причины гиперандрогении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические указания по нормативам физического развития детей г. Москвы от рождения до 17 лет. — М., 1972. — С. 16.
2. Шилин Д. Е. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 6. — С. 39—45.
3. Шилин Д. Е., Сичинава И. Г. // Там же. — 1995. — № 3. — С. 28—29.
4. Del Balzo P., Borrelli P., Cambiasso P. et al. // Horm. Res. — 1992. — Vol. 37, N 4—5. — P. 180—184.
5. Ibanez L., Potau N., Virdis R. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76, N 6. — P. 1599—1603.
6. Kulin H. E. // Endocrinology. 2-nd Ed. — Philadelphia, 1989. — Vol. 3. — P. 1873—1899.
7. Lucky A. W., Rosenfield R. L., McGuire J. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 62, N 5. — P. 840—848.
8. Odell W. D. // Endocrinology. 2-nd Ed. — Philadelphia, 1989. — Vol. 3. — P. 1860—1872.
9. Rosenfield R. L. // Pediatr. Clin. N. Amer. — 1990. — Vol. 37, N 6. — P. 1333—1358.

10. Siegel S. F., Finegold D. N., Urban M. D. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 74, N 2. — P. 239—247.

Получила 29.03.95

D. Ye. Shilin - RETROSPECTIVE ASSESSMENT OF THE COURSE OF PUBERTAL PERIOD IN ANDROGYNIA

Summary. The course of sexual maturation and specific features of the clinical status were retrospectively studied in 65 women aged 17 to 39 with functional variants of androgyny in order to detect the earliest symptoms of nontumorous androgyny which debuts, as a rule, during the pubertal period. The androgenous syndrome was combined with menstrual dysfunction in 56 patients and coursed as idiopathic hirsutism (with regular biphasic cycle) in 9. Twenty-three (41%) patients of those with menstrual dysfunction, but none of those with the normal cycle, had a history of inverted puberty which started by isolated pubarche. In contrast to patients with normal puberty, inverted puberty was associated with earlier pubarche, late thelarche, and similar terms of menarche, the duration of the premenarche androgenization being prolonged almost five-fold (2.8 ± 0.6 years in patients with inverted puberty vs. 0.6 ± 0.1 years in the rest, $p < 0.001$). Despite an earlier cessation of growth in inverted puberty, the final height was the same, no matter what the type of puberty. The characteristics of hirsutism were likewise the same, but menstrual dysfunction in patients with inverted puberty was reliably more incident, started earlier, and ran a more grave course (almost always with chronic anovulation). Pubarche was preterm (before the age of 8 years) in 7 patients with inverted puberty and delayed in 16, no differences of any kind being detected between the two groups. A concept on the pathologic type of inverted puberty has been formulated for the first time. Despite the period of its onset, isolated pubarche leads to prolonged androgenization of gonadostat to menarche, this involving a high risk of formation of still more grave nosologic variants of the androgenous syndrome complicated by fertility disorders.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.885-055.3-076.5-078.33

Г. И. Козлов, С. Ю. Калинченко, Б. Ю. Слонимский, Л. Ф. Курило, Н. С. Абакумова, Е. В. Мхитарова, Л. В. Шилейко

КЛИНИКО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ ТРАНССЕСУАЛИЗМОМ¹

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Медико-генетический научный центр (дир. — член-корр. РАМН В. И. Иванов) РАМН, Москва

Достижения медицинской науки (эндокринологии, генетики, сексопатологии и др.) последних десятилетий позволили расширить возможности изучения патогенеза многих заболеваний. Вместе с тем работ, касающихся механизмов развития транссексуализма (ТС) — заболевания, при котором происходит несоответствие характера наружных половых органов чувству своей половой принадлежности [1], в зарубежной литературе крайне мало [4, 7—10], а в нашей стране нет вообще.

ТС является уникальной патологией, поскольку нарушение детерминации половых центров гипоталамуса происходит, по-видимому, пренатально [9], так как дети уже в возрасте 2—3 лет ощущают себя в противоположном поле.

Нельзя исключить, что причиной возникновения ТС может быть генная мутация, что подтверждается возникновением ТС у монозиготных близнецов, которым было проведено HLA-типирование [11]. В ЭНЦ РАМН также наблюдаются две сестры (монозиготные близнецы), желающие сменить пол.

Некоторые исследователи [5] считают, что в основе возникновения ТС лежат ферментные дефекты надпочечников у матери, приводящие в сочетании со стрессовой ситуацией во время беременности к повышению уровня андрогенов, под действием которых происходит детерминация половых центров гипоталамуса по мужскому типу у плода женского генетического и гонадного пола [5]. Однако если придерживаться этой точки зрения, то нет объяснения возникновению мужского ТС.

Таким образом, вопрос об этиологии и патогенезе ТС до сих пор остается нерешенным, что и послужило поводом для настоящего исследования.

Материалы и методы

Обследованы 12 больных женским ТС (по типу женщины—мужчина) в возрасте от 21 года до 43 лет и 3 больных мужским ТС (по типу мужчины—женщина) в возрасте 24, 26 лет и 31 года. У всех пациентов диагноз ТС подтвержден в отделении НИИ психиатрии Минздравмедпрома РФ после

¹ Данная работа выполнена при частичной поддержке ГНТП РФ "Приоритетные направления генетики", проект 6.15.