

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 ТРАНССЕКСУАЛИЗМОМ¹

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.

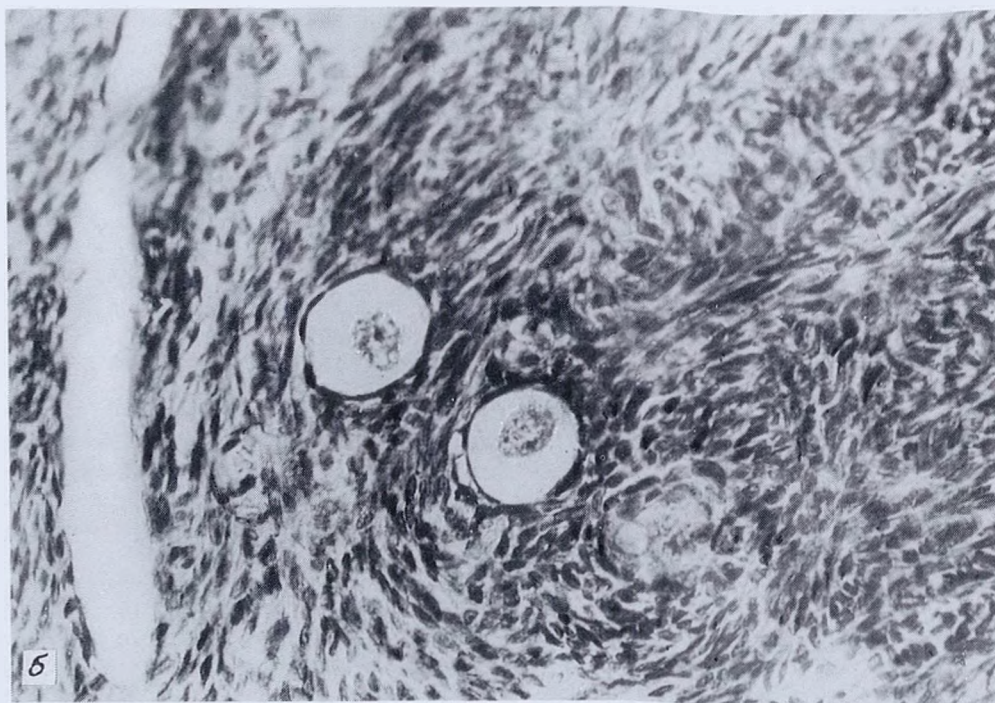
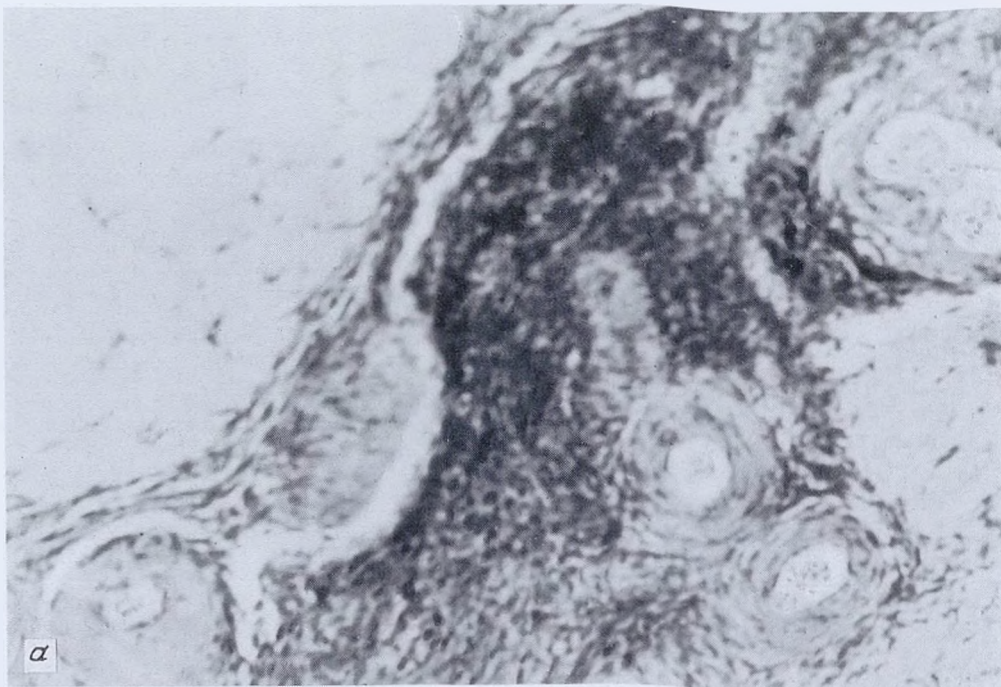
Некоторые исследователи [5] считают, что в основе возникновения ТС лежат ферментные дефекты надпочечников у матери, приводящие в сочетании со стрессовой ситуацией во время беременности к повышению уровня андрогенов, под действием которых происходит детерминация половых центров гипоталамуса по мужскому 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.



Гистологическая картина овариальной ткани через 1 год от начала андрогенотерапии у больной Ч.

a -- в корковом слое яичника имеются 2 примордиальных фолликула с признаками дегенерации; *б* -- имеются 2 кистозно-перерождающихся полостных фолликула; обильное кровенаполнение кровеносных сосудов всех компонентов яичника.

прохождения стационарного обследования и психиатрической экспертизы.

Цитогенетическое и, при возможности, гаметологическое исследования были проведены в лаборатории генетики нарушений репродукции (руководитель — проф. Л. Ф. Курило) НИИ клинической генетики Медико-генетического научного центра РАМН.

Уровень гормонов в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа стандартными антисыворотками в гормональной лаборатории (руководитель — проф. Н. П. Гончаров) ЭНЦ РАМН.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза осуществлялось в отделении функциональной диагностики (руководитель — доктор мед. наук В. Я. Игнатков) ЭНЦ РАМН.

Результаты и их обсуждение

Из 12 больных женским ТС оказалось возможным провести цитогенетическое обследование только у 6 больных. У всех обследованных больных выявлен нормальный кариотип — 46 XX (соответствующий женскому гонадному полу), без нарушения числа и структуры хромосом.

Фенотип у всех пациентов до начала андрогенотерапии: женское телосложение — узкий плечевой пояс, широкий таз, умеренно развитая мускулатура, оволосение лобка и подмышечных впадин — по женскому типу, умеренный гипер-

трихоз на ногах и руках, размеры матки и яичников у 6 (50%) больных соответствовали возрастной норме, у 6 (50%) больных отмечался половой инфантилизм (размеры матки и яичников при осмотре гинекологом и при УЗИ органов малого таза уменьшены).

При исследовании уровня гормонов в плазме крови — ЛГ, ФСГ, пролактин (ПРЛ), эстрадиола (E_2), тестостерона (Т), кортизола (К), 17-оксипрогестеронкапроната (17-ОПК) — выявлено, что за исключением уровня Т все гормональные показатели находились в пределах возрастной нормы (до начала гормонального лечения). Уровень Т в плазме крови у больных женским ТС до начала андрогенотерапии при статистической обработке полученных данных ($M \pm m$) достоверно, в 1,3 раза, отличался от среднего значения, определяемого у здоровых женщин, и составлял 1,05—3,51 нмоль/л (при норме для женщин 0,8—2,7 нмоль/л).

При УЗИ органов малого таза у 3 (25%) из 12 больных женским ТС до начала андрогенотерапии были обнаружены мелкокистозные изменения овариальной ткани. Через 1 год и более от начала андрогенотерапии при повторном УЗИ органов малого таза уже у всех 12 больных были обнаружены мелкокистозные изменения овариальной ткани (уровень андрогенов в плазме крови у всех больных с женским ТС через год после начала андрогенотерапии соответствовал показателям, характерным для здоровых мужчин, и составил 13—33 нмоль/л). В этот же период на фоне андрогенотерапии было проведено гистологическое исследование яичников (см. рисунок) у 3 больных.

В корковом слое резецированных яичников выявлены единичные примордиальные фолликулы с признаками дегенерации (у 1 больной женским ТС) или отсутствие примордиальных фолликулов (у 2 больных с женским ТС). У всех больных были выявлены кистозно-перерожденные полостные фолликулы диаметром до 5,5 мм.

По-видимому, одной из причин угнетения фолликулогенеза у больных женским ТС с исходно нормальной ультразвуковой картиной овариальной ткани (в нашем наблюдении 9 из 12 больных) можно считать длительное воздействие андрогенов, поскольку все пациентки на протяжении от 1 года до 3 лет получали сустанон-250, андрогенный препарат пролонгированного действия (250 мг внутримышечно 1—2 раза в месяц).

Для выяснения причин исходной, до начала андрогенотерапии, мелкокистозной дегенерации овариальной ткани, которая, согласно ультразвуковой картине, была обнаружена у 3 больных женским ТС, необходимо дальнейшее изучение и накопление фактов. Учитывая повышенный уровень Т в плазме крови у больных женским ТС до начала андрогенотерапии, у данных 3 больных нельзя исключить наличие синдрома склерокистозных яичников (СКЯ). Причина "исходного" развития СКЯ при женском ТС, по нашему мнению, аналогична механизму возникновения олиго- или азооспермии у больных с мужским ТС [2] и заключается в том, что больные ТС с детства находятся в состоянии хронического стресса. Наши данные о высокой ассоциированности женского ТС и СКЯ соответствуют данным других

авторов [6], согласно которым СКЯ встречается у больных женским ТС в 30% случаев, тогда как распространенность СКЯ среди женщин детородного возраста составляет лишь 5%.

Данные цитогенетического исследования у 3 больных мужским ТС: кариотип 46 XY, соответствующий мужскому гонадному полу, число и структура хромосом не изменены.

Фенотип (до начала эстрогенотерапии): мужское телосложение, широкий плечевой пояс, узкий таз, хорошо развитая мускулатура; оволосенные по мужскому типу, на лице оволосение скудное; величина яичек и полового члена в пределах возрастной нормы.

При исследовании уровня гормонов — ЛГ, ФСГ, ПРЛ, Т, E_2 , К, 17-ОПК — в плазме крови (до начала эстрогенотерапии) изменений не обнаружено.

У 2 больных мужским ТС (до начала эстрогенотерапии) был проведен анализ спермограммы и была обнаружена олигоастенотератозооспермия, что соответствует ранее полученным нами данным о характере нарушения сперматогенеза у больных мужским ТС [2].

Применение разработанного нами ранее [3] количественного кариологического анализа состава незрелых половых клеток из эякулята свидетельствует об угнетении сперматогенеза, его частичной блокаде на стадиях профазы I митоза до пахитены и интенсивной дегенерации незрелых половых клеток у больных мужским ТС.

Вопрос об "исходной" (до начала эстрогенотерапии) олигоастенотератозооспермии преждевременен и требует дальнейшего накопления фактов и их изучения.

Выводы

1. Проведенное клинико-цитогенетическое обследование группы больных мужским и женским ТС показало наличие нормального кариотипа, без нарушения числа и структуры хромосом.

2. Анализ гонад и гамет позволил установить нарушение сперматогенеза до начала гормонального лечения у 100% больных мужским ТС и угнетение фолликулогенеза у 25% больных женским ТС до начала гормонального лечения.

3. Проведение андрогенотерапии у больных с женским ТС приводит к подавлению фолликулогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильченко Г. С. Сексопатология: Справочник. — М., 1990. — С. 229—233.
2. Козлов Г. И., Калинин С. Ю., Слонимский Б. Ю. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 3. — С. 28—29.
3. Курило Л. Ф., Любашевская И. А., Дубинская В. Г., Гаева Т. Н. // Урол. и нефрол. — 1993. — № 2. — С. 45—47.
4. Bardin C. W., Catterall J. F. // Science. — 1981. — Vol. 211. — P. 1285—1294.
5. Dorner G. // J. endocr. Invest. — 1990. — Vol. 13, N 2. — P. 13.
6. Futterweit W. // Arch. Sex. Behav. — 1986. — Vol. 15, N 1. — P. 69—78.
7. Gooren L. J. C. // Psychoneuroendocrinology. — 1990. — Vol. 15, N 1. — P. 3—14.
8. Heiko F. L. // Clin. Endocr. — 1982. — Vol. 11, N 3. — P. 670—681.
9. MacLusky M. J., Naftolin F. Science. — 1981. — Vol. 211. — P. 1294—1303.
10. Toran-Allerand C. D. // Brain Res. — 1980. — Vol. 189. — P. 413—427.

G.I. Kozlov, S.Yu. Kalinchenko, B.Yu. Slonimsky, L.F. Kurilo, N.S. Abakumova, Ye.V. Mkhitarova, L.V. Shileiko - CLINICAL AND CYTOGENETIC EXAMINATIONS OF PATIENTS WITH TRANSSEXUALISM

Summary. Patients with male and female transsexualism were examined using clinical, cytogenetic, gametological and

morphological methods. All patients were shown to possess normal karyotype without disorders in chromosome number or structure. Signs of sclerocystic ovaries were detected in 25% of patients with female transsexualism before treatment; after androgen therapy of 1 to 3 years signs of sclerocystic ovaries and folliculogenesis suppression were observed in 100% cases. All the patients with male transsexualism presented with spermatogenesis in the form of oligoasthenoteratozoospermia and degeneration of immature sex cells before therapy.

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© З. И. ЛЕВИТСКАЯ. 1996

УДК 616-008.923.2-02:616.61-007.61-055.78

З. И. Левитская

СИНДРОМ БАРТЕРА У ГОМОЗИГОТНЫХ БЛИЗНЕЦОВ

ММА им. И. М. Сеченова

Синдром Бартера характеризуется гипернатриемией на фоне гиперплазии юкстагломерулярных клеток, гиперальдостеронурией, дефицитом калия, метаболическим алкалозом, резистентностью сосудов к ангиотензину.

Впервые это заболевание было описано J. Bartter и соавт. в 1952 г. [4].

Изучение патогенетических аспектов этого заболевания позволило ряду авторов [4, 6] высказать мнение, что данный синдром связан с аутосомно-рецессивным наследованием, при котором может отсутствовать чувствительность сосудов к прессорному эффекту ангиотензина II, нарушаться почечная реабсорбция натрия и хлора, увеличиваться почечная продукция простагландина Е. Не исключен первичный почечный дефект, вызывающий потерю калия почками, ибо двусторонняя адреналэктомия полностью не уменьшает гипонатриемии [1]. Однако установить первичный генетический дефект не всегда возможно.

Клинические симптомы данного заболевания характеризуются адинамией, полнургией, полидипсией, головной болью, иногда рвотой. Артериальное давление при этом нормальное или даже пониженное. У детей отмечается отставание умственного и физического развития [6].

Патофизиология клинических симптомов обусловлена либо наследственным нарушением канальцевой реабсорбции калия и вторично — натрия вследствие ферментативного дефекта стенки канальцев, либо резистентностью клеток-мишеней к действию ренина, ангиотензина и альдостерона, продукция которых нарастает вследствие нарушенного механизма обратной связи [6].

В зарубежной литературе описание данного синдрома встречается довольно редко, в отечественной литературе подобного сообщения мы не нашли. Этот факт явился основанием для опубликования подобного клинического синдрома у гомозиготных близнецов — братьев А. и Д. 1967 года рождения, которые находились под наблюдением в течение 3 лет.

Из анамнеза известно, что дети родились в асфиксии от 2-й беременности (1-я закончилась выкидышем), протекавшей с токсемикозом и угрозой выкидыша во второй половине. Масса тела у А. была 2400 г, длина 44 см, у Д. — соответственно 2500 г и 50 см. С первых месяцев жизни наблюдалось отставание психомоторного развития, имелись диспепсические явления, стоматит. В 1,5 года у братьев отмечены фебрильные судороги, далее возникновение припадков не связывалось с гипертермией. С 4 лет замечены нарушения походки и гиперкинезы рук. Стал скудеть речевой запас и к 7 годам мальчики стали немыми. Был поставлен диагноз: детский церебральный паралич. В 9-летнем возрасте диагноз был изменен на лизинемию. К 15 годам братья были обездвижены из-за высочайшего тонуса мышц. Число малых и больших припадков в день насчитывалось десятками, степень психического отставания — идиотия. Отмечался прогрессирующий атрофический стоматит и язвенный колит. Применяемая с 1,5 лет жизни всевозможная противоэпилептическая терапия была не только неэффективной, но резко ухудшала состояние больных. Снижение числа пароксизмов отмечалось у Д., когда в 9-летнем возрасте по поводу абсцедирующей

пневмонии ему производилось внутривенное капельное введение физиологического раствора.

Мать больных отмечала полнургию, но диурез не измерялся, корреляции между количеством выпитой и выделенной жидкости не проводилось. Жажда у больных отсутствовала.

Ранее в Институте медицинской генетики АМН СССР и НИИ неврологии АМН СССР у больных были исключены наследственные аминокислотопатии, липидозы, лейкоэнцефалопатии, иммунодефицитные состояния, хромосомная патология, болезнь Коновалова—Вильсона.

В 18 лет в НИИ неврологии был поставлен следующий диагноз: резидуальные явления раннего органического поражения головного мозга, олигофрения (степень идиотии), микроцефалия, полиморфный эпилептический синдром. Экстрапирамидный синдром.

В начале наблюдения наших пациентов была следующая клиническая картина: кожные покровы серо-землисто-го цвета с выраженной сухостью и снижением тургора, стрици на ягодицах и бедрах.

Афты на деснах, языке, слизистой щек и губ, выраженное слонотечение, у обоих умеренная микроцефалия, глубоко посаженные глаза, крупный нос, прогнатия, "готическое" небо, удлиненная грудная клетка с острым эпигастральным углом, широко расставленные соски, резко выражена экскавация стоп.

Неврологический статус практически одинаков у обоих братьев: оба обездвижены из-за высокого тонуса мышц. А. пребывал в лежачем положении, в "эмбриональной" позе. Д. был способен передвигаться с посторонней помощью. Речь отсутствовала. Обращенную речь не понимали, инструкции не выполняли. За молоточком глазами следили. Значительно повышен тонус по экстрапирамидному типу в мышцах рук и ног (больше в сгибателях). Полностью разогнуть руки и ноги не удается. Сухожильные рефлексы равные с обеих сторон, средней живости. Патологических рефлексов нет.

У обоих гиперкинезы, чередующиеся с мелкоамплитудным дрожанием рук. За сутки число пароксизмов (абсансов) доходит до нескольких десятков с полиморфной картиной припадков.

Соматически без выявляемой патологии, кроме упорных запоров, АД в пределах нормы.

Рентенограмма черепа: плоский фронтальный гиперостоз. Гиперпневматизация пазух основания. Турецкое седло малых размеров, инфантильного типа.

Из полученных результатов обследования в ИЭМ АМН СССР (С.-Петербург) мы обратили внимание на повышенный уровень гематокритного числа (А. 68%, Д. 63%) и высокие количество в крови эритроцитов и содержание гемоглобина, что свидетельствовало о повышенной вязкости крови.

Были отменены противоэпилептические препараты (дилантин, фенобарбитал), диакарб и назначено внутривенное капельное вливание физиологического раствора с 50 до 400 мл в сутки. После 6 вливаний у больных отмечены снижение числа пароксизмов до 1—2 в день (абсансы), нормализация состояния слизистой и регулярности стула, наметилась тенденция к снижению тонуса мышц и расширению двига-