

13. Lowell B. B., Wade G. N. et al. // *Physiol. Behav.* — 1980. — Vol. 25. — P. 113—116.
14. Lyen K. R., Grant D. B. // *Arch. Dis. Childh.* — 1982. — Vol. 57. — P. 837—841.
15. Merimee T. J., Rabinowitz D., Rimoin D. L., McKusick V. A. // *Metabolism.* — 1968. — Vol. 17. — P. 1005—1011.
16. Morell B., Froesch E. R. // *Europ. J. clin. Invest.* — 1973. — Vol. 3. — P. 119—123.
17. Opsahl C. A., Powley T. L. // *Amer. J. Physiol.* — 1974. — Vol. 236. — P. 34.
18. Sorva R. // *Acta paediat. scand.* — 1988. — Vol. 77. — P. 587.
19. Stalinke N., Grubel G., Lagenstein I., Willig R. P. // *Europ. J. Pediat.* — 1984. — Vol. 142. — P. 179—185.
20. Van Wyk J. S., Svoboda M. E., Underwood L. E. // *J. clin. Endocr.* — 1980. — Vol. 50. — P. 206—209.

Поступила 10.02.95

N.A. Mazerkina, A.N. Tyulpakov, S.K. Gorelyshev, V.A. Peterkova, A.A. Bulatov, G.P. Yelizarova, N.P. Goncharov, G.S. Kolesnikova, S.S. Pankova - CRANIOPHARYNGIOMA IN CHILDREN: ACCELERATED GROWTH PHENOMENON AFTER SURGERY FOR SOMATOTROPIC HORMONE INSUFFICIENCY

Summary. Thirty-two children with craniopharyngiomas aged 3.6 to 18.9 were examined. The patients were divided into 2

groups. Group 1 consisted of 16 children treated conservatively and group 2 of 16 children subjected to radical surgery. No release of growth hormone in response to clonidine stimulation (no more than 4.5 ng/ml) was observed in both groups; growth hormone release in response to administration of growth hormone releasing factor was reliably ($p=0.003$) higher in group 1 than in group 2 (7.5 ± 3.9 and 2.5 ± 5.1 ng/ml, respectively). At the same time, growth SDS was closer to the norm in group 2 than in group 1 (-1.27 ± 1.3 and -2.04 ± 1.4 , respectively), and growth rate in 8 out of 12 children in group 2, despite growth hormone insufficiency, was 6–12 cm/year. Comparison of the levels of serum prolactin in both groups showed no reliable differences, and the standard glucose tolerance test showed a high basal and stimulated level of insulin secretion in 8 children in group 2 and in 1 girl in group 1. The total area under the curve representing insulin secretion (ACins) was 3016.0 ± 4288.8 IU/l·min in group 1 and 5378.8 ± 4511.2 IU/l·min in group 2, the correlation between ACins and growth SDS being 0.58 and between ACins and body weight index 0.61. Normal or high growth rate was observed in all the children with hyperinsulinism (ACins over 6000 IU/l·min) and in 2 with normal insulin release after surgery, this permitting a conclusion on the principal role of insulin in growth stimulation in the presence of growth hormone insufficiency in these children.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616-007.21-02:616.433-053.2]-085.357-036.8

И. И. Дедов, А. Н. Тюльпак, В. А. Петеркова, Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ГОРМОНА РОСТА НОРДИТРОПИНА ПРИ СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Несмотря на то что еще в начале текущего столетия было известно о существовании гипофизарного гормона, регулирующего рост [2], эффективное лечение соматотропной недостаточности стало реальностью лишь в последние годы. Человеческий гормон роста (ЧГР), полученный путем экстракции из трупных гипофизов, был впервые использован в клинической практике в 1958 г. [10]. Хотя некоторые зарубежные аналоги отечественного соматотропина давали достаточно выраженный ростстимулирующий эффект [7, 9], нативные ЧГР в связи с ограниченными возможностями их изготовления были доступны лишь небольшой части больных гипофизарным нанизмом. Кроме того, применение препаратов, экстрагированных из гипофизарной ткани, было сопряжено с риском инфицирования возбудителем болезни Крейтцфельда—Якоба, неизлечимого нейродегенеративного заболевания [8]. Синтез ЧГР методом генной инженерии [3] открыл новую эру в лечении низкорослости. Эффективность, безопасность и неограниченная доступность рекомбинантных аналогов ЧГР позволяют не только с успехом проводить непрерывную заместительную терапию при соматотропной недостаточности [1, 5], но и добиваться улучшения ростового прогноза при некоторых других формах низкорослости [6, 12].

В настоящем исследовании были оценены эффективность и безопасность рекомбинантного ЧГР нордитропина, использованного нами при лечении детей с соматотропной недостаточностью.

Материалы и методы

В исследование было включено 23 ребенка (8 девочек, 15 мальчиков) в возрасте 6,3—17,5 года (среднее $\pm SD$ — $12,3 \pm 2,96$ года). Для включения в исследование использовали следующие критерии:

- возраст старше 3 лет;
- наличие документированных данных о скорости роста за последние 6 мес или более;
- скорость роста ниже 25-й перцентили для возраста;
- костный возраст менее 12 лет для девочек и 13 лет для мальчиков;
- уровень гормона роста (ГР) в крови на стимуляционных пробах ниже 7 нг/мл;
- согласие ребенка (родителей).

Противопоказаниями к исследованию являлись следующие состояния:

- наличие хронического заболевания, которое может повлиять на рост (заболевания почек, печени, синдром нарушенного всасывания, врожденный порок сердца, хондродисплазия и т. д.);
- признаки активного опухолевого процесса;
- хромосомные нарушения;
- сахарный диабет;
- сопутствующая лекарственная терапия, которая влияет на лечение ГР, например анаболические стероиды;
- наступление полового созревания;
- лечение ГР в течение последних 6 мес.

У 19 больных недостаточность ГР была идиопатической, у 3 причиной заболевания была краниофарингиома. У одного из этих детей в январе 1989 г. произведено хирургическое лечение, и в дальнейшем признаков рецидива заболевания не выявлено. У 2 других детей по данным динамического наблюдения признаков роста опухоли не отмечено и лечение не проводилось (табл. 1).

У 6 из 23 детей недостаточность ГР носила изолированный характер, у 17 больных она сочеталась с вторичным гипотиреозом. У 2 детей имела место также недостаточность нейрогипофиза (несахарный диабет). Во всех случаях проводилась адекватная заместительная гормональная терапия соответственно L-тироксином (50—100 мкг/сут) и адиуретином (1—2 капли в сутки).

Уровень ГР в сыворотке крови определяли с помощью радиоиммунологического анализа. В качестве дополнительного

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Инициалы	Пол	Хронологический возраст, годы	Рост, см	<i>SDS</i> роста по отношению к хронологическому возрасту	Скорость роста, см/год	Масса тела, кг	Костный возраст, годы
Д. П.	М.	9,4	104,5	-4,80	2,5	20,0	3,8
Г. А.	М.	14,8	129,9	-4,40	2,8	30,0	9,8
Р. О.	Ж.	12,9	121,8	-4,80	3,6	22,3	6,3
М. А.	М.	15,6	147,7	-3,10	1,4	38,5	7,3
Ф. А.	М.	9,7	108,8	-4,30	2,9	19,5	3,8
М. Е.	М.	9,5	115,8	-3,10	4,2	22,5	2,0
Р. В.	Ж.	16,4	138,4	-4,00	2,0	35,0	11,3
Ж. Ю.	Ж.	14,0	122,9	-5,70	3,0	23,5	8,8
П. Е.	Ж.	14,2	132,3	-4,40	2,4	30,0	11,0
К. П.	М.	7,0	104,0	-3,03	5,0	18,3	3,8
В. Д.	М.	10,9	111,5	-4,50	4,4	20,2	6,8
И. С.	М.	6,3	100,5	-3,03	4,2	15,0	1,8
Щ. А.	М.	12,7	126,2	-3,30	2,3	27,4	7,3
Л. Л.	Ж.	10,4	107,3	-4,90	2,5	17,7	2,8
С. С.	Ж.	12,6	131,2	-3,10	4,5	26,8	7,0
Л. И.	М.	11,0	115,2	-4,00	1,3	20,0	3,8
Ц. Е.	М.	15,5	127,2	-5,68	1,5	31,0	7,3
П. А.	М.	10,8	103,5	-5,68	2,0	16,5	7,0
Б. М.	М.	15,7	130,7	-5,50	2,0	28,2	7,0
Л. П.	М.	11,6	107,1	-5,40	2,0	17,0	4,8
Л. Е.	Ж.	17,5	140,2	-3,77	2,5	44,0	11,0
Щ. Е.	М.	10,0	100,4	-5,83	2,5	16,3	3,3
Щ. Т.	Ж.	13,3	109,2	-7,11	2,5	19,0	8,8

критерия для оценки функции соматотрофов определяли также уровень ГР в моче иммуноферментным методом с использованием наборов U-hGH NordiTest™ ("Ново-Нордиск"). Мочу собирали в течение 3 ночей и затем после добавления бычьего альбумина хранили не более 21 дня при 2–8°C. Уровень ГР в моче считался сниженным, если средняя (из трех) концентрация была менее 5 нг/л [4].

Рекомбинантный аутентичный ЧГР нордитропин ("Ново-Нордиск") вводили подкожно ежедневно вечером в дозе 0,07–0,1 МЕ на 1 кг массы тела в сутки (с округлением дозы до ближайшей 1/4 единицы). Лечение проводили в течение 6 мес.

Эффективность терапии нордитропином оценивали при сопоставлении следующих параметров: рост, коэффициент стандартного отклонения (*SDS*) роста по отношению к хронологическому возрасту, скорость роста, масса тела, весового индекса, толщина кожной складки в субкапсулярной области, костный возраст и *SDS* роста по отношению к костному возрасту. Изучали также влияние проводимого лечения на формулу крови (Hb, количество лейкоцитов и тромбоцитов), анализ мочи и биохимические показатели (глюкоза, калий, натрий, креатинин, АЛТ и АСТ в крови).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью парного метода Стьюдента, парного метода Вилкоксона и корреляционного анализа Пирсона.

Результаты и их обсуждение

Данные исследования ГР в ночной моче и максимальные уровни ГР на фоне провокационных проб с клофелином или инсулином представлены на рис. 1. Как видно на рис. 1, результаты измерения содержания ГР в моче были сопоставимы с данными исследования уровня ГР в сыворотке на фоне проб. Лишь в 1 из 63 случаев (3-кратные измерения у 21 ребенка) концентрация ГР в моче была выше 5 нг/л. У всех пациентов средний уровень ГР был ниже 5 нг/л (в среднем 2,0 нг/л).

Антропометрические показатели в разные периоды наблюдения представлены в табл. 2. В течение первых 3 мес лечения *SDS* роста по отношению к хронологическому возрасту увеличился с $-4,5 \pm 1,12$ до $-3,9 \pm 1,08$ ($t = 12,7$, $p < 0,0001$) (рис. 2). Скорость роста возросла с $2,8 \pm 1,05$ до

$18,1 \pm 4,73$ см/год ($t = 14,9$, $p < 0,0001$) (рис. 3). Минимальная скорость роста за данный период составила 9,7 см/год, максимальная — 28 см/год.

Абсолютная прибавка в росте составила $4,3 \pm 0,89$ см (минимум — 2,9 см, максимум — 6,5 см) (см. рис. 2).

Масса тела увеличилась с $24,3 \pm 7,69$ до $25,2 \pm 8,71$ кг ($t = 3,4$, $p = 0,003$). Между тем это изменение массы тела сопровождалось снижением весового индекса с $16,7 \pm 1,73$ до $16,2 \pm 2,26$ ($t = 2,9$, $p = 0,008$) и уменьшением толщины кожной складки с $0,93 \pm 0,51$ до $0,81 \pm 0,50$ см ($t = 2,8$, $p = 0,012$), что свидетельствует об общем уменьшении жировой массы тела.

С 4-го по 6-й месяц лечения отмечалась дальнейшая прибавка в росте, что выражалось увеличением *SDS* роста по отношению к хронологическому возрасту с $-3,9 \pm 1,08$ до $-3,3 \pm 0,93$ ($t = 7,9$, $p < 0,0001$) (см. рис. 2). Изменение *SDS* роста по отношению к хронологическому возрасту, однако было менее выраженным, чем за первые 3 мес лечения ($0,5 \pm 0,19$ против $0,35 \pm 0,19$; $t = 2,8$, $p < 0,012$). Скорость роста с 4-го по 6-й месяц исследования была также значительно выше, чем до начала лечения ($t = 10,2$, $p < 0,0001$), однако она достоверно снизилась по сравнению с таковой в первые 3 мес терапии (с $18,1 \pm 4,73$ до $14,2 \pm 4,74$ см/год; $t = 2,1$, $p = 0,049$) (см. рис. 3). Минимальная скорость роста за этот период составила 7 см/год, максимальная — 22,5 см/год. Абсолютная прибавка в росте с 4-го по 6-й месяц терапии составила $3,5 \pm 0,74$ см (минимум — 2,1 см, максимум — 4,7 см). За 6 мес лечения прибавка в росте составила $7,6 \pm 1,01$ см (минимум — 6,2 см, максимум — 9,8 см). Отмеченный нами ростовой эф-

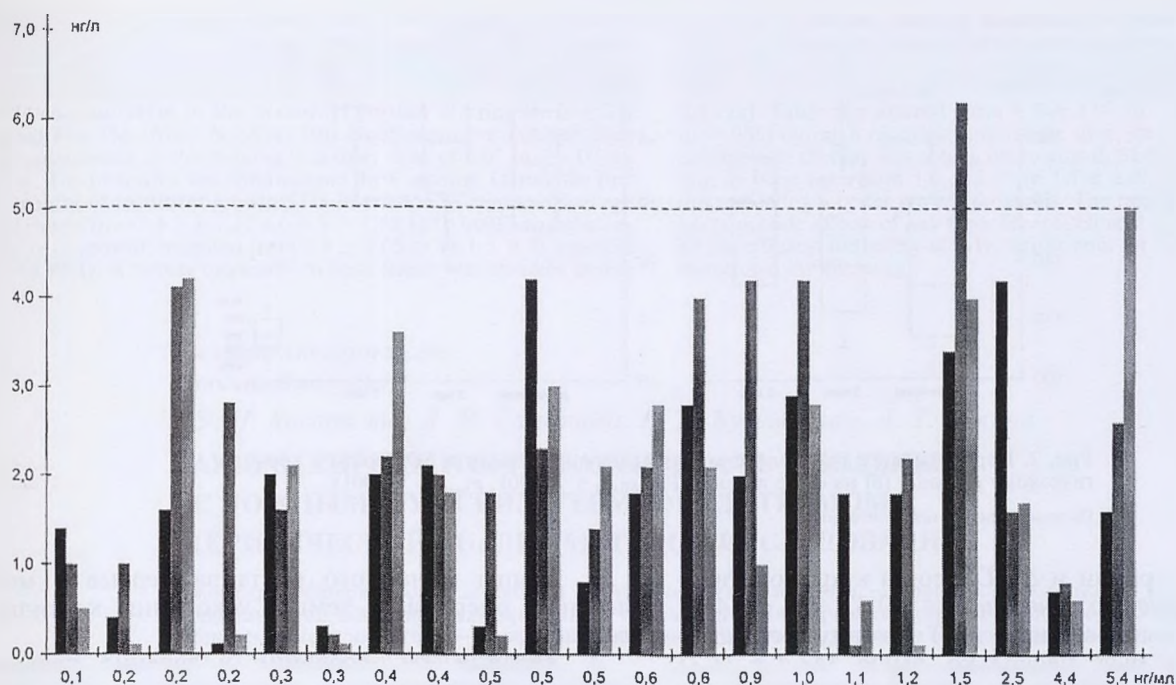


Рис. 1. Сопоставление максимального уровня ГР в сыворотке на фоне стимуляционных проб и концентрации ГР в ночной порции мочи (3 последовательных измерения).
По оси ординат — концентрация ГР в моче (в нг/л); по оси абсцисс — максимальный уровень ГР в сыворотке (в нг/мл) на фоне проб с инсулином или глюкагоном.

фект нордитропина был сопоставим с данными, полученными другими авторами [11].
За 6 мес лечения костный возраст изменился с $6,3 \pm 2,97$ до $7,3 \pm 2,65$ года ($Z = 2,8$, $p = 0,005$). Между тем, несмотря на ускорение костного возраста, была отмечена положительная динамика при сопоставлении *SDS* роста к костному возрасту до начала терапии и через 6 мес лечения ($1,1 \pm 2,87$ против $1,7 \pm 2,0$; $Z = 2,1$, $p = 0,04$), что свидетельствует об улучшении ростового прогноза.
Масса тела с 4-го по 6-й месяц терапии возросла с $25,2 \pm 8,71$ до $27,4 \pm 9,22$ кг ($t = 4,7$, $p < 0,0001$). Прибавка в массе сопровождалась лишь незначительным снижением весоростового

индекса (с $16,21 \pm 2,26$ до $16,19 \pm 2,39$; $t = 1,4$, $p = 0,18$) и толщины кожной складки ($0,81 \pm 0,50$ до $0,75 \pm 0,38$ см; $t = 1,6$, $p = 0,13$).
Для оценки факторов, влияющих на эффективность терапии ГР, был проведен корреляционный анализ между Δ *SDS* роста по отношению к хронологическому возрасту за указанные 2 периода и некоторыми исходными параметрами (возраст, *SDS* роста к хронологическому и костному возрасту, скорость роста, костный возраст, весоростовой индекс, толщина кожной складки и уровень ГР в моче). Ни с одним из указанных параметров не выявлено достоверной корреляции. Наиболее сильная связь прослеживалась между Δ *SDS* роста к хронологическому возрасту за пер-

Таблица 2
Динамика антропометрических показателей на фоне терапии нордитропином

Время наблюдения	Рост, см	<i>SDS</i> роста к хронологическому возрасту	Δ <i>SDS</i> роста к хронологическому возрасту	Скорость роста, см/год	Масса тела, кг	Весоростовой индекс кг/м ²	Кожная складка, см	Костный возраст, годы	<i>SDS</i> роста к костному возрасту
До лечения:									
минимальное значение	100,4	-7,1		1,3	15,0	14,8	0,4	1,8	-3,4
максимальное	147,7	-3,0		5,0	44,0	22,4	3,0	11,3	9,1
среднее	119,0	-4,5		2,8	24,3	16,7	0,9	6,3	1,1
<i>SD</i>	13,98	1,12		1,05	7,69	1,73	0,51	3,0	2,87
Через 3 мес лечения:									
минимальное значение	105,4	-6,2	0,2	9,7	15,0	13,5	0,4		
максимальное	151,8	-2,4	1,0	28,0	50,0	24,2	2,7		
среднее	122,7	-3,9	0,5	18,1	25,2	16,2	0,8		
<i>SD</i>	13,7	1,08	0,19	4,73	8,71	2,26	0,50		
Через 6 мес лечения:									
минимальное значение	108,2	-5,0	0,0	7,0	15,0	12,8	0,4	3,8	-1,2
максимальное	153,9	-2,0	0,6	22,5	52,3	24,2	2,0	11,3	5,3
среднее	128,2	-3,4	0,4	14,2	27,4	16,2	0,7	7,3	1,7
<i>SD</i>	13,26	0,93	0,19	4,74	9,22	2,39	0,38	2,65	2,04

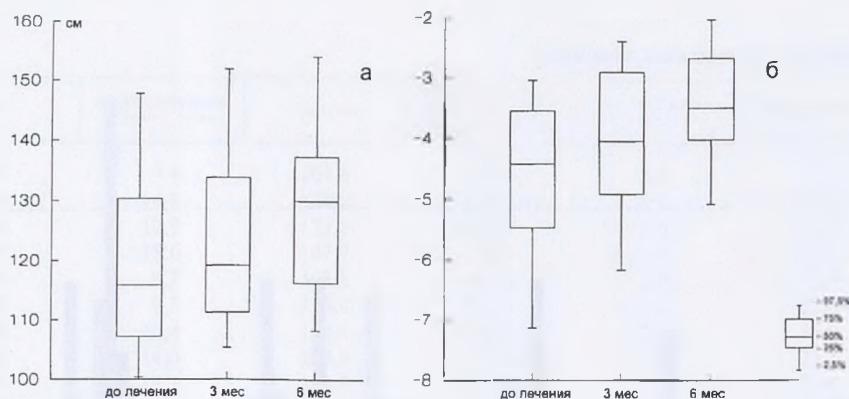


Рис. 2. Перцентильное распределение показателей роста (а) и SDS роста к хронологическому возрасту (б) на фоне лечения ГР ($p_{0-3} < 0,0001$, $p_{3-6} < 0,0001$).

По осям абсцисс — время наблюдения.

вые 3 мес терапии и Δ SDS роста к хронологическому возрасту до лечения ($r = -0,32$, $p = 0,14$).

Уровень сывороточной АСТ к концу 6-го месяца лечения был несколько выше ($43,4 \pm 23,31$ против $32,4 \pm 6,41$ МЕ/л; $Z = 2,2$, $p = 0,03$), а уровень сывороточного натрия несколько ниже ($135,3 \pm 1,97$ против $138,2 \pm 2,06$ ммоль/л; $Z = 3,7$, $p < 0,001$), чем до начала терапии. Изменений других лабораторных параметров не отмечено.

Пастозность в области глазных орбит наблюдалась со 2-й недели терапии у 8 из 22 детей. У 2 больных это явление сопровождалось легкой пастозностью голеней. Указанные явления исчезали самостоятельно и не требовали изменения или прекращения гормональной терапии.

Выводы

1. Первые 6 мес заместительной терапии рекомбинантным ГР нордитропином в дозе 0,08—0,09 МЕ/кг/сут у нелеченных прежде детей с гипофизарным нанизмом характеризуются выраженной прибавкой в росте — в среднем на 7,6 см.

2. Скорость роста в первые 3 мес лечения ГР значительно выше, чем в течение последующих 3 мес.

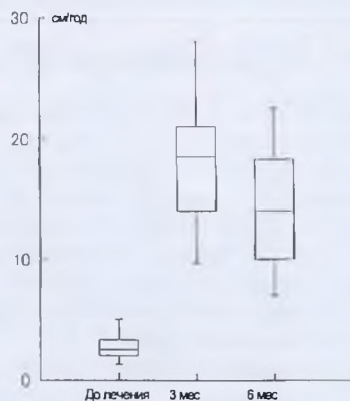


Рис. 3. Динамика скорости роста на фоне лечения нордитропином ($p_{0-3} < 0,0001$, $p_{0-6} < 0,0001$, $p_{3-6} = 0,049$).

По оси ординат — скорость роста (в см/год); по оси абсцисс — то же, что и на рис. 2.

3. Темпы линейного роста за первые 6 мес лечения опережают темпы ускорения костного возраста.

4. Терапия ГР, особенно в течение первых 3 мес, сопровождается уменьшением жировой массы.

5. На фоне лечения ГР нордитропином в течение 6 мес не отмечено серьезных побочных явлений или отрицательных сдвигов лабораторных показателей.

6. Рекомбинантный ГР нордитропин является эффективным и безопасным лекарственным средством и может быть рекомендован для лечения детей, страдающих недостаточностью ГР (гипофизарный нанизм).

7. Определение уровня ГР в моче может быть использовано как дополнительный метод оценки соматотропной функции гипофиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brook C. G. D. // Clin. Endocrinol. — 1988. — Vol. 30. — P. 197—204.
2. Cushing H. Pituitary Body and its Disorders. — Philadelphia, 1912.
3. Fryklund L. M., Bierich J. R., Ranke M. B. // Clin. Endocrinol. Metabol. — 1986. — Vol. 15, N 3. — P. 511—536.
4. Girard J., Fisher-Wasels T. // Horm. Res. — 1990. — Vol. 33, Suppl. — P. 12—18.
5. Job J. C. // Ibid. — Suppl. 4. — P. 69—76.
6. Koch T. K. et al. // J. Pediatr. — 1989. — Vol. 9. — P. 365—371.
7. Milner R. D. G., Russell-Fraser T., Brook C. G. D. et al. // Clin. Endocrinol. — 1979. — Vol. 11. — P. 15—38.
8. Powell-Jackson J., Weller R. O., Kennedy P. et al. // Lancet. — 1985. — Vol. 2. — P. 244—246.
9. Prader A., Zachman M., Poley J. R. et al. // Helv. paediatr. Acta. — 1967. — Vol. 5. — P. 423—424.
10. Raben M. S. // Science. — 1957. — Vol. 125. — P. 883.
11. Rasmussen L. H., Zachmann M., Nilsson P. // Helv. paediatr. Acta. — 1988. — Vol. 43. — P. 443—448.
12. Takano K., Shizume K., Hibi I. // Endocrinol. Jap. — 1989. — Vol. 36. — P. 569—578.

Поступила 27.11.95

I.I. Dedov, A.N. Tyulpakov, V.A. Peterkova, N.P. Goncharov, G.S. Kolesnikova - NORDITROPIN, A RECOMBINANT GROWTH HORMONE, IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH SOMATOTROPIC INSUFFICIENCY

Summary. The efficacy and safety of recombinant growth hormone (GH) Norditropin (Novo Nordisk) for children suffering from somatotrophic insufficiency have been assessed in clinical trials.

Twenty-three children (8 girls and 15 boys) aged 6.3 to 17.5 (mean $\pm$ SD: 12.3 ± 5.96 years) were followed up. The diagnosis was verified by clofelin and/or insulin stimulation tests (max. serum level of GH in the tests no more than 7 ng/ml) and by measuring GH concentration in the nocturnal portion of urine by U-hGH NordiTest TM (Novo Nordisk) kits. Norditropin was injected daily subcutaneously in the evening in a daily dose of 0.07 to 0.1 IU/kg b. w. The treatment was administered for 6 months. During the first 3 months of treatment growth SDS in relation to chronological age increased from -4.5 ± 1.12 to -3.9 ± 1.08 ($p < 0.0001$) and the velocity of growth increased from 2.8 ± 1.05 to 18.1 ± 4.73 cm/year ($p < 0.0001$). A further increment in body length was observed during

the second trimester, although the change of growth SDS in relation to chronological age was less expressed than during the first trimester (0.5 ± 0.19 vs. 0.35 ± 0.19 , $p = 0.012$). The gain in height over 6 months of treatment was 7.6 ± 1.01 cm (min. 6.2 cm, max. 9.8 cm). Bone age altered from 6.3 ± 2.97 to 7.3 ± 2.65 years ($p = 0.005$) during 6 months; at the same time, despite acceleration of bone age, therapy was conducive to growth SDS increase in relation to bone age (from 1.1 ± 2.87 to 1.7 ± 2.0 ; $Z = 2.1$, $p = 0.04$), this indicating a better growth prognosis. The treatment caused virtually no side effects of any type. Hence, clinical trials demonstrated the efficacy and safety of GH Norditropin for children with somatotrophic insufficiency.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616-007-055.9-079.4

Э. П. Касаткина, Л. Н. Самсонова, Н. Е. Кушлинский, Л. Т. Лякина

АНДРОГЕНРЕЦЕПТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ С ЛОЖНЫМ МУЖСКИМ ГЕРМАФРОДИТИЗМОМ (КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) Российской медицинской академии последипломного образования Минздравмедпрома РФ, лаборатория клинической биохимии (руководитель — проф. Н. Е. Кушлинский) Онкологического научного центра (дир. — акад. РАМН Н. Н. Трапезников) РАМН, Москва

Актуальной проблемой гермафродитизма остается реабилитация больного в обществе [2]. Ключевым вопросом реабилитации больного с гермафродитизмом является вопрос своевременного уточнения варианта патологии [2, 7]. Трудности дифференциальной диагностики гермафродитизма определяются, с одной стороны, гетерогенностью патологии, с другой — сложностью и высокой ценой методов обследования этой группы больных [2, 7].

Один из относительно частых вариантов ложного мужского гермафродитизма (ЛМГ) — синдром тестикулярной феминизации (СТФ) — характеризуется наследственно обусловленной частичной или полной нечувствительностью тканей-мишеней к андрогенам [2, 4–6]. К настоящему времени STF — хорошо изученный и достаточно подробно описанный вариант нарушения дифференцировки пола [2, 4]. Однако следует отметить, что такой важный в практическом аспекте вопрос этой проблемы, как выявление высокоинформативных и в то же время доступных практическому здравоохранению методов обследования, позволяющих в раннем постнатальном периоде оценить андрогенрецепторную активность у больных с ЛМГ, а следовательно, своевременно верифицировать STF и определить целесообразный пол воспитания больного, остается до конца не решенным [2, 6, 7].

Это определило цель настоящей работы — поиск оптимальных критериев оценки андрогенрецепторной активности у больных с ЛМГ. С этой целью у больных с подозрением на неполную форму STF изучали специфическое связывание рецепторов андрогенов в цитозольной фракции биоптатов кожи лобка и чувствительность андрогензависимых тканей к экзогенно вводимому тестостерону, которую оценивали по следующим клиническим признакам: пигментации мошонки, эрекции, размерам полового члена.

Материалы и методы

Обследовано 60 больных с ЛМГ в возрасте от 9 мес до 14 лет. Верификация диагноза проводилась согласно разработанному нами алгоритму и включала клиничко-анамнестическое и цитогенетическое обследование; визуализацию внутренних гениталий, гонад; гормональное обследование с определением базального и стимулированного хорионическим гонадотропином сывороточных уровней тестостерона; лапаротомию и биопсию гонад.

Результаты проведенного обследования позволили выделить группу больных с подозрением на наличие у них неполной формы STF (1-я группа; $n = 48$). Все больные этой группы имели смешанное строение наружных гениталий, кариотип 46, ху, гонады и внутренние гениталии мужского типа, нормальную функцию яичек, подтвержденную положительным результатом фармакодинамической пробы с хорионическим гонадотропином.

В качестве одной контрольной группы (2-я группа; $n = 5$) были взяты больные с полной нечувствительностью тканей-мишеней к андрогенам — с полной формой STF. Все больные этой группы имели женское строение наружных гениталий и обратились с жалобами на двустороннюю паховую грыжу. При грыжесечении в грыжевом мешке у них были обнаружены мужские гонады. В качестве другой контрольной группы (3-я группа; $n = 7$) были взяты больные с такими верифицированными вариантами ЛМГ, при которых нарушение дифференцировки пола не было обусловлено резистентностью тканей-мишеней к андрогенам — с синдромом Клайнфелтера с гермафродитными гениталиями ($n = 2$) и с дисгенезией яичек ($n = 5$).

Всем больным ($n = 60$) проводили исследование специфического связывания рецепторов андрогенов в цитозольной фракции биоптатов кожи лобка. Образцы кожи для исследования специфического связывания рецепторов андрогенов получали путем биопсии под местным обезболиванием, замораживали и хранили при -70°C . Связывающую способность цитоплазматических белков-рецепторов с диигротестостероном определяли методом, основанным на осаждении цитоплазматических белков — рецепторов стероидных гормонов протамином сульфатом [1]. Радиометрию проб проводили на спектрометре модели "MARK 3S" (фирма "Tracor Europa", Голландия). Уровни рецепторов андрогенов выражали в фемтомолях на миллиграмм общего белка в пробе цитозоля. Концентрацию общего белка определяли по методу Лоури.

Чувствительность андрогензависимых тканей к экзогенно вводимому тестостерону, оцениваемую по клиническим признакам (пигментация мошонки, эрекция, размеры полового члена), определяли двумя методами: 1) в ответ на парентеральное введение депо-тестостерона ($n = 55$) 75 мг на 1 м^2 поверхности тела с интервалом 3 нед в течение 3 мес; 2) в ответ на аппликацию масляного раствора тестостерона пропионата ($n = 18$) 8 мг/сут в течение 1 мес. Всем больным, получавшим парентерально депо-тестостерон, выполняли рентгенографию