

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 Клайн-Фелтера 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

Таблица 1

Показатели специфического связывания рецепторов андрогенов в цитозольной фракции биоптатов кожи лобка у больных с ЛМГ ($M \pm m$)

Группа больных	Частота выявляемости, %	Уровень связывающей способности рецепторов, фмоль на 1 мг белка
1-я ($n = 48$)	$62,5 \pm 7,0$	$43,83 \pm 12,8$
2-я ($n = 5$)	$40 \pm 24,5$	$29,2 \pm 14,6$
3-я ($n = 7$)	$42,86 \pm 20,2$	$23,4 \pm 6,04$

кистей рук с лучезапястными суставами до и после инъекций. Статистическую оценку результатов исследования проводили с помощью вариационной статистики с оценкой достоверности различий средних величин по критерию t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В 1988 г. А. М. Тебуев [3] сообщил о высокой диагностической ценности исследования специфического связывания рецепторов андрогенов в цитозоле биоптатов кожи лобка в диагностике СТФ. Поэтому, планируя исследование специфического связывания рецепторов андрогенов в цитозольной фракции биоптатов кожи лобка у больных контрольных групп, мы предполагали получить достоверные различия либо в частоте обнаружения связывающей способности рецепторов андрогенов, либо в ее среднем уровне. Однако в результате проведенного исследования статистически значимой разницы этих показателей не обнаружено.

Так, в контрольной группе больных с полной нечувствительностью тканей-мишеней к андрогенам (2-я группа) связывающая способность рецепторов андрогенов выявлялась у 40% больных и средний ее уровень составил $29,2 \pm 14,6$ фмоль на 1 мг белка. Полученные результаты не противоречат клиническому диагнозу полной формы СТФ и согласуются с данными литературы, свидетельствующими о том, что частичная и даже полная нечувствительность тканей-мишеней к андрогенам не всегда ассоциируется с отсутствием рецепторов (так называемый рецепторнегативный вариант), а может быть обусловлена качественными аномалиями рецепторов андрогенов или пострецепторным дефектом (так называемый рецепторпозитивный вариант) [4–9].

В другой контрольной группе больных с нормальной чувствительностью тканей-мишеней к андрогенам (3-я группа) связывающая способность рецепторов андрогенов выявлена у 43% больных и средний ее уровень составил $23,4 \pm 6,04$ фмоль на 1 мг белка. Это, вероятно, может быть связано с насыщением "свободных" мест специфического связывания андрогенов с белками-рецепторами в цитозольной фракции. Возможность подобного явления подтверждается данными других исследователей [3].

При сопоставлении результатов исследования специфического связывания рецепторов андрогенов в цитозольной фракции биоптатов кожи лобка у больных 1-й группы с результатами исследования больных контрольных групп достоверных различий в частоте обнаружения связывающей способности рецепторов к андрогенам

и в их средних уровнях не получено (табл. 1). Результаты проведенного исследования ставят под сомнение возможность использования с диагностической целью бесспорно сложного, трудоемкого, требующего больших материальных затрат метода в оценке андрогенрецепторной активности у больных с ЛМГ и стимулируют поиск новых клинических тестов.

В качестве одного из таких тестов исследовалась чувствительность андрогензависимых тканей к экзогенно вводимому тестостерону, оцениваемая по таким клиническим признакам, как пигментация мошонки, эрекция, размеры полового члена.

Исследование чувствительности андрогензависимых тканей к парентерально вводимому депотестостерону в 3-й группе выявило у всех больных положительный ответ на парентерально вводимый андроген в виде выраженной пигментации мошонки, появления эрекций, достоверного различия в средних размерах полового члена до ($3,07 \pm 0,23$ см) и после ($4,57 \pm 0,38$ см; $p < 0,05$) введения депотестостерона (табл. 2). Таким образом, результаты проведенного исследования подтвердили чувствительность тканей-мишеней к парентерально вводимому андрогену у больных этой группы. Это позволило в зависимости от результата данного клинического теста разделить больных с подозрением на неполную форму СТФ (1-я группа) на 2 подгруппы: больные, имевшие клинические признаки, указывающие на чувствительность андрогензависимых тканей к депотестостерону (группа 1а; $n = 46$), и больные, не имевшие данных клинических признаков (группа 1б; $n = 2$). При сопоставлении результатов исследования чувствительности андрогензависимых тканей к парентерально вводимому депотестостерону у больных групп 1а и 1б с результатами исследования больных 3-й группы выявлено достоверное различие в средних размерах полового члена до и после введения депотестостерона у больных групп 1б и 3-й; 1а и 1б. У больных групп 1а и 3-й статистически значимой разницы в данных показателях не выявлено (см. табл. 2). Среди больных, получавших парентерально депотестостерон, ускорение костного возраста наблюда-

Таблица 2

Размеры полового члена до и после парентерального введения депотестостерона у больных с ЛМГ ($M \pm m$)

Группа больных	Размеры полового члена, см	
	до введения депотестостерона	после введения депотестостерона
1а ($n = 46$)	$3,72 \pm 0,15$	$5,23 \pm 0,13^*$
1б ($n = 2$)	$2,05 \pm 0,09$	$2,25 \pm 0,44$
3-я ($n = 7$)	$3,07 \pm 0,23$	$4,57 \pm 0,38^*$
$p_{1а-1б}$	$< 0,01$	$< 0,01$
$p_{1б-3}$	$< 0,01$	$< 0,01$
$p_{1а-3}$	$> 0,05$	$> 0,05$

Примечание. Звездочки — достоверность различий размеров полового члена до и после введения депотестостерона: одна — $p < 0,001$, две — $p < 0,05$.

лось у 4 (7%), при этом у 1 больного на 4 года, у остальных — на 1 год.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что данный клинический тест обладает диагностической ценностью при определении андрогенрецепторной активности у больных с ЛМГ. Отрицательный результат данного теста у больных группы 1б позволяет нам оценивать этих больных как пациентов с неполной формой СТФ. В то же время положительный результат теста у больных группы 1а свидетельствует лишь о достаточной чувствительности тканей-мишеней к андрогенам и однозначно не исключает неполную форму СТФ в этой группе больных. Однако подобный характер ответа позволяет нам уже в раннем постнатальном периоде определить целесообразный пол воспитания больного и прогнозировать высокую эффективность препаратов тестостерона при проведении заместительной гормональной терапии у этих больных. Считаем целесообразным рекомендовать данный клинический тест в качестве скринирующего метода в оценке андрогенрецепторной активности у больных ЛМГ.

Исследование чувствительности андрогензависимых тканей к аппликациям масляного раствора тестостерона пропионата, проведенное у 18 больных 1-й группы, выявило у 15 больных положительный ответ на аппликации тестостерона в виде выраженной пигментации мошонки, появления эрекции, достоверного различия в средних размерах полового члена до ($3,17 \pm 0,19$ см) и после ($4,0 \pm 0,25$ см; $p < 0,05$) аппликаций. При ретроспективном сопоставлении результатов исследования чувствительности андрогензависимых тканей к аппликациям масляного раствора тестостерона пропионата с парентерально вводимым депо-тестостероном чувствительность первого метода составила 94%. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что диагностическая ценность данного метода удовлетворительна, однако в настоящее время вследствие трудностей стандартизации дозы препарата, негативной психологической реакции на проводимую манипуляцию от проведения этого клинического теста практически отказались [7].

Выводы

1. Исследование специфического связывания рецепторов андрогенов в цитозольной фракции

биоптатов кожи лобка у больных ЛМГ в диагностике СТФ неинформативно.

2. Исследование чувствительности андрогензависимых тканей к экзогенно вводимому тестостерону, оцениваемой по клиническим признакам (пигментация мошонки, эрекции, размеры полового члена), при определении андрогенрецепторной активности у больных ЛМГ обладает диагностической ценностью.

3. Способ введения экзогенного тестостерона не влияет на диагностическую ценность метода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дегтярь В. Г., Милосердов Ю. В., Кушлинский Н. Е. // *Вопр. мед. химии.* — 1984. — № 1. — С. 122—126.
2. Касаткина Э. П. Дифференциальная диагностика и лечение гермафродитизма. — М., 1992.
3. Тебеев А. М. Синдром тестикулярной феминизации у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1988.
4. Batch J. A., Williams D. M., Davies H. R. et al. // *Horm. Res.* — 1992. — Vol. 38. — P. 226—229.
5. Brown T. R., Scherer P. A., Chang Y. et al. // *Eur. J. Pediatr.* — 1993. — Vol. 152. — P. 62—69.
6. Ciaccio M., Rivarola M., Belgorosky A. // *Acta endocrinol.* — 1989. — Vol. 120. — P. 540—544.
7. Forest M. G. // *Indian J. Radiat.* — 1992. — Vol. 59. — P. 475—485.
8. Sakamoto W., Kishimoto T., Nakatani T. et al. // *Hinyokika-Kiyo.* — 1992. — Vol. 38. — P. 233—236.
9. Schweikert H. // *Eur. J. Pediatr.* — 1993. — Vol. 152. — P. 50—57.

Поступила 08.09.95

E.P. Kasatkina, L.N. Samsonova, N.Ye. Kushlinsky, L.T. Lyakina - ANDROGEN-RECEPTOR ACTIVITY IN PATIENTS WITH FALSE MALE HERMAPHRODITISM: A CRITICAL REVIEW OF METHODS OF INVESTIGATION

Summary. The paper is devoted to search for informative methods of examining patients with false male hermaphroditism which would permit assessment of androgen receptor activity in the early postnatal period and, hence, timely verify the testicular feminization syndrome and determine the desirable sex for upbringing the patient. With this aim in view specific binding of androgen receptors in the cytosol fraction of pubic skin biopsy specimens and sensitivity of androgen-dependent tissues to exogenously injected testosterone were studied in 60 patients aged 9 months to 14 years. The latter parameter was assessed by two methods: in response to parenteral depot-testosterone and to application of oily solution of testosterone propionate. Study of specific binding of androgen receptors in the cytosol fraction of pubic skin biopsy specimens was not informative for the diagnosis of the testicular feminization syndrome. The diagnostic value of investigating the sensitivity of androgen-dependent tissues to exogenous testosterone assessed by clinical signs (pigmentation of the scrotum, erection, and size of the penis) together with assessment of androgen receptor activity is satisfactory and does not depend on the mode of drug administration.