

*А.В. Солнцева, А.В. Сукало*

## **Полная форма синдрома нечувствительности к андрогенам – причина первичной аменореи у девочек**

*Белорусский государственный медицинский университет*

Полная форма синдрома нечувствительности к андрогенам является третьей по встречаемости причиной первичной аменореи у девочек. Представлено описание случая тестикулярной феминизации у 15 летней пациентки с 46 ХУ кариотипом.

Ключевые слова: синдром нечувствительности к андрогенам, рецептор андрогена, женский фенотип, вторичные половые признаки, первичная аменорея.

Синдром нечувствительности к андрогенам (СНА) (синонимы: синдром тестикулярной феминизации, синдром резистентности к андрогенам) относится к ложному мужскому гермафродитизму и представляет гетерогенное по клиническим проявлениям заболевание (от формирования нормального женского фенотипа до нарушения маскулинизации в пубертате и/или изолированной азооспермии) [6]. СНА имеет X-сцепленный характер наследования [1].

В основе синдрома лежат наследственные нарушения, связанные с дефектами рецепторов андрогенов. Спектр таких дефектов установлен J.E. Griffin и J.D. Wilson (1989) при изучении связывания лиганда с фибробластами кожи половых органов в 122 семьях больных с различными формами СНА (табл.1) [3]. При количественном и качественном исследовании связывающей рецепторной способности не выявлено четкой взаимосвязи между фенотипами пациентов с классическими проявлениями СНА и характером аномалий рецептора. Так, одинаковое качественное нарушение связывания лиганда с рецептором андрогенов в одних семьях приводит к полной форме СНА, в других – только к частичному снижению мужской половой функции [2].

Таблица 1

Нарушения рецепторного связывания, выявленные в культуре фибробластов больных с СНА (по J.E. Griffin и J.D. Wilson (1989))

	Полная форма СНА	Неполная форма СНА	Синдром Рейфенштейна	Бесплодные мужчины	Мужчины с недостаточной маскулинизацией, способные к деторождению
Отсутствие связывания	22	5	3	0	0
Качественное нарушение связывания	2	4	7	5	0
Сниженное связывание	14	7	21	8	3
Нормальное связывание	1	6	12	2	0

Установление мутаций в молекуле рецептора андрогенов у больных СНА и определение количества и функции рецептора открыли новые возможности для исследования заболевания. У многих больных фенотип определяется, по-видимому, как уровнем экспрессии рецептора андрогена, так и степенью нарушения его функции [2].

В предложенной С. Quigley (1995) классификации рассматривается весь спектр фенотипических нарушений у пациентов с СНА (табл. 2) [5].

Таблица 2

Классификация СНА по фенотипу больного (по С. Quigley (1995))

Степень	Клинические проявления
1	Нормальная маскулинизация в сочетании с постнатальной андрогенной резистентностью разной степени выраженности
2	Невызывающий сомнения мужской фенотип с умеренным нарушением маскулинизации, например, изолированная гипоспадия
3	Мужской фенотип с явными нарушениями маскулинизации, такими как микропенис, перинеальная гипоспадия, крипторхизм
4	Неопределенный фенотип, ограниченная степень маскулинизации, наружные половые органы в промежуточном состоянии между клитором и пенисом, губо-мошоночные складки могут быть в разной степени сращения
5	Женский фенотип, включающий изолированные входы в вагину и уретру, но с повышенным андрогенным влиянием, выражающимся в гипертрофии клитора /или частичном сращении половых губ
6	Частичная форма СНА: фенотип полностью женский, выраженное в той или иной степени оволосение в лобковой и/или подмышечной области
7	Полная форма СНА: фенотип полностью женский, полное отсутствие оволосения в лобковой и подмышечной области в постпубертатный период

В практике детского эндокринолога выделяют три основных клинических формы СНА: полную, при которой наружные половые органы имеют нормальное строение по женскому типу; неполную, при которой строение наружных гениталий отражает различную степень нарушения маскулинизации; и легкую, проявляющуюся недостаточным развитием полового оволосения и гинекомастией в периоде пубертата, азооспермией [4].

Полная резистентность к андрогенам является третьей по частоте причиной первичной аменореи после синдрома Шерешевского – Тернера и врожденного отсутствия влагалища [6] и наблюдается у одного из 20 000-64 000 новорожденных мальчиков [1, 6]. Частота встречаемости частичных форм нечувствительности к андрогенам несомненно выше, но точных результатов эпидемиологических исследований нет.

В основе патогенеза СНА лежит отсутствие активации гена рецептора андрогена и нарушение связывания с ним тестостерона и его активного метаболита-дегидротестостерона. Ген рецептора андрогена локализован на коротком плече X хромосомы (g11-g12). Активация рецептора специфична и зависит от функциональной активности связывающегося с ним андрогена [1, 6]. Описаны многочисленные генные дефекты у больных с полной формой резистентности к андрогенам, начиная от делеции до точечных мутаций гена рецептора андрогена. Дефект андрогенсвязывающего домена приводит к невозможности андрогенов проникать в клеточное ядро, дефект ДНК-связывающего домена вызывает нарушение синтеза мРНК [1].

Нарушение рецепторного связывания с тестостероном и его активной формой-дегидротестостероном приводит к отсутствию адекватного ответа на андрогенный сигнал, что проявляется формированием наружных гениталий большого по женскому типу. Нормальная продукция антимюллерового фактора яичками приводит к регрессии у пациентов производных мюллеровых структур (матки, фаллопиевых труб, верхней части влагалища), нижняя часть влагалища укорочена и слепо заканчивается, большие половые губы гипоплазированы [1, 4].

Наблюдаются рудименты или полное отсутствие производных вольфовых протоков. Тестикулы расположены в брюшной полости или паховых каналах, реже – в больших половых губах. Яички нормально развиваются в допубертатном возрасте, однако при гистологическом исследовании отмечается гиперплазия клеток Лейдига. В пубертате отмечается диффузное или узловое перерождение гиперплазированных клеток Сертоли с развитием тубулярных аденом. Процесс сперматогенеза заканчивается на ранней фазе, до созревания сперматозоидов [1, 6].

При полной форме СНА больные с рождения воспитываются в женском паспортном поле. Психосексуальное поведение ребенка соответствует женскому типу. В пубертатном возрасте формируется нормальный женский фенотип. У больных хорошо развиты молочные железы с дифференцированной железистой тканью, оволосение в лобковой и подмышечной области выражено слабо или отсутствует. Отмечается превышение окончательного роста пациентов с СНА относительно их фенотипически-генетических показателей, что вероятно обусловлено влиянием генов, экспрессирующихся на У хромосоме.

При лабораторном обследовании базальные и стимулированные гонадолиберинном уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ) повышены, фолликулостимулирующего (ФСГ) – нормальные или незначительно увеличены. Высокие концентрации гонадотропных гормонов больных с полной формой СНА отражают отсутствие влияния андрогенов на гонадотропную функцию гипофиза.

Конверсия тестостерона в дегидротестостерон снижена. Сывороточные концентрации эстрадиола (Э2) превышают верхние значения характерные для нормальных мужчин, но значительно ниже нормативов для женщин в фолликулярную фазу цикла. Повышенные показатели Э2 являются следствием периферической ароматизации большого количества тестостерона и достаточны для реализации феминизации пациентов [6].

Диагноз СНА может устанавливаться в раннем возрасте после выявления у девочек паховых грыж, содержащих мужские гонады. В период пубертата больные обращаются по поводу первичной аменореи [4].

Ввиду недостаточной нацеленности педиатров и редкой диагностики данного заболевания в педиатрической практике приводим наше наблюдение.

Больная Н., 15 лет 9 месяцев, обратилась к эндокринологу городского детского эндокринологического Центра г. Минска с жалобами на отсутствие менструаций.

Ребенок от 2-й нормально протекавшей доношенной беременности, 2-х срочных родов. Масса тела при рождении 3300 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Родители здоровы. Брак не родственник. Эндокринологический анамнез отягощен – по отцовской линии у бабушки сахарный диабет 2 типа. Случаев бесплодия среди родственников 1-2 степени родства не выявлено. У матери и старшей сестры возраст начала менархе 14 лет. В возрасте 6 и 8 лет девочка прооперирована по поводу двусторонних паховых грыж, результаты биопсии в амбулаторной карте больной отсутствуют.

При осмотре ребенка кожные покровы обычной окраски. Подкожно-жировая клетчатка распределена равномерно по женскому типу. Физическое развитие высокое, гармоничное. Индекс массы тела 23,8 кг/м<sup>2</sup>. Рост пациентки составлял 176 см и превышал генетический на 2 сигмальных отклонения. Щитовидная железа 0 степени, клинический эутиреоз. Половое развитие соответствовало 4 стадии по Таннеру (половая формула: Pх1 Ах1 Ма4 менструации отсутствовали). Со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта патологии не выявлено. Физиологические отправления в норме.

Гинекологический статус: половые губы гипоплазированы. Клитор не увеличен. Влагалище длиной 1,5 см, заканчивается слепо. Половое оволосение отсутствует. Менструаций нет.

Лабораторные показатели общих анализов крови и мочи, биохимического анализа крови без патологии.

При исследовании гормонального статуса у больной неоднократно определялись высокие уровни общего тестостерона: 17,5 нмоль/л; 21,0 нмоль/л; 24,4 нмоль/л, превышающие как нормативные показатели для девочек (менее 5,0 нмоль/л), так и возрастные значения для мальчиков (8,0 – 11,0 нмоль/л). Базальная концентрация ЛГ 55,5 мМЕ/л была выше пределов колебаний, характерных для 4-й стадии пубертата по Таннеру (у девочек до 9,8 мМЕ/л, у мальчиков до 7,0 мМЕ/л). Базальный уровень ФСГ (10,2 мМЕ/л) не выходил за нормальные значения (девочки 6,0-11,7 мМЕ/л, мальчики 2,0-11,0 мМЕ/л). Показатель Э2 (0,11 нмоль/л) соответствовал нижней границе нормы для девочек (0-0,5 нмоль/л).

Уровни прогестерона 1,4 нмоль/л (0,2-1,5), кортизола 449,6 нмоль/л (180,0 – 650,0), тиреотропного гормона 3,55 мкМЕ/мл (0,27-4,2), Т4 свободного 14,3 пмоль/л (12,0-22,0), 17-гидроксипрогестерона 2,04 нмоль/л (девочки 0,5-6,9 нмоль/л, мальчики 0,8-5,4 нмоль/л), пролактин 214,9 нмоль/л (106-610 нмоль/л) соответствовали нормальным возрастным значениям.

УЗИ органов малого таза. В проекции малого таза матка и яичники не визуализируются. Перистальтика кишечника повышена.

МРТ малого таза: возможно, предположить наличие яичника справа, яичка слева; дифференцировать овотестис представляется невозможным; влагалищная трубка до 15 мм, в проекции места нахождения шейки матки изоинтенсивный тяж.

По результатам проведенной вагиноскопии: слизистая влагалища чистая, складчатость слабо выражена, влагалище емкое, шейка матки не визуализируется, свод влагалища гладкий.

Результат цитогенетического обследования: кариотип 46 XY (мужской).

С целью дифференциальной диагностики между синдромом тестикулярной феминизации и истинным гермафродитизмом была выполнена предварительная диагностическая лапароскопия брюшной полости с последующим гистологическим исследованием гонад. По результатам проведенного обследования у пациентки матка не обнаружена, с обеих сторон определяются гонады. При биопсии гонад выявлены фрагменты недифференцированных первичных гонад с примитивными канальцами, напоминающие яички.

В Республиканском детском урологическом центре была проведена повторная лапароскопия брюшной полости с удалением гонад с обеих сторон. По результатам гистологического исследования гонад: правое образование (3,5 x 2,5 см) представляет ткань диспластичного яичка, элементы семенного канатика, серозную кисту, выполненную трубно-клеточным эпителием, левое (2,5 x 2,0 см) содержит фрагменты диспластичного яичка и семенного канатика.

Окончательный клинический диагноз: синдром нечувствительности к андрогенам, полная форма.

В качестве одного из основных методов терапии при полной форме СНА используется хирургическое постпубертатное удаление яичек, когда феминизация больного практически завершена. Повышенные уровни эстрогенов, необходимые для формирования нормального женского фенотипа, являются следствием периферической ароматизации большого количества тестикулярного тестостерона и достаточны для реализации феминизации пациентов. Основанием для гонадэктомии служит высокая вероятность малигнизации тестикул. Допубертатная гонадэктомия применяется только в случаях физического и эстетического дискомфорта, наличии паховой грыжи. Учитывая гипоплазию влагалища у нашей больной, следующим этапом оперативного лечения будет являться его пластика. Для профилактики остеопороза назначается терапия эстрогенами.

Таким образом, представленное нами клиническое наблюдение указывает на необходимость обязательного исключения нарушений генитальной дифференцировки, в том числе синдрома нечувствительности к андрогенам, в качестве возможной причины первичной аменореи у девочек пубертатного возраста.

Литература

1. Дедов, И.И., Семичева, Т.В., Петеркова, В.А. Половое развитие детей: норма и патология. – М., 2002. – 230 с.
2. Молекулярная эндокринология./Под ред. Б.Д. Вайнтрауба. – М. Медицина, 2003. – с. 399 – 409.
3. Griffin, J.E., Wilson, J.D. The metabolic basis of inherited disease. – New York: McGraw-Hill, 1989. – P. 1919-1944.

4. Migeon, C. J., Wisniewski, A. B., Brown, T. R., et al. // *Pediatrics*. – 2002. – Vol. 110. – P. 1-32.
5. Quigley, C.A., De Bellis, A., Marschke, K.B. et al. // *Endocrinol. Rev.* – 1995. – V.16. – P.271 – 316.
6. Sperling, M.A. *Pediatric Endocrinology*.-New York: Alan R.Liss, 2002. – P. 588-590.