

**А.О. ПОЗДНЯК**

Казанская государственная медицинская академия

618.1-007: 612.616.31-055.15

Клинические варианты врожденного первичного гипогонадизма у мальчиков

Поздняк Александр Олеговичдоктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии
420012, г. Казань, ул. Муштары, д. 11, тел.: 8-917-274-92-06

В работе представлены варианты врожденного первичного гипогонадизма у мальчиков, показаны основные виды генетических нарушений полового развития, отмечены основные критерии дифференциальной диагностики различных вариантов врожденного первичного гипогонадизма, основанные на данных кариотипа, гормональных показателей, фенотипических особенностей при наиболее часто встречающихся нозологических формах данной патологии.

Ключевые слова: мальчики, гипогонадизм, причины, диагностика.

A.O. POZDNYAK

Kazan State Medical Academy

Clinical variants of congenital primary hypogonadism at boys

The paper presents variants of congenital primary hypogonadism at boys, shows the main types of genetic disorders of sexual development, marked the basic criteria of differential diagnosis of different variants of congenital primary hypogonadism based on data the karyotype, hormonal parameters, phenotypic characteristics with the most frequent nosological forms of this disease.

Keywords: boys, hypogonadism, causes, diagnostics.

К гипогонадизму относят комплекс симптомов, отражающих недостаточность стероидогенной функции половых желез. Различают первичный (гипергонадотропный) и вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм. Первичные нарушения протекают с компенсаторной гиперсекрецией гонадотропных гормонов, вторичные — в условиях дефицита гонадотропной стимуляции. Такое разделение, основанное на содержании тестостерона и гонадотропных гормонов в крови, весьма условно, ибо в обоих случаях клинические проявления гипогонадизма не различаются. Вместе с тем картина гормональной недостаточности яичек, вплоть до формирования женского фенотипа у мужчины, может быть при нормальном биосинтезе андрогенов, если их рецепция нарушена. Дефицит гонадотропных гормонов может быть не только при заболеваниях гипофизарного уровня, но быть следствием избыточной продукции половых стероидов вне гонад либо экзогенного происхождения. В то же время разделение на первичный и вторичный гипогонадизм удобно в плане топической диагностики патологии.

Данные о распространенности синдрома гипогонадизма

основаны на частоте выявления основных причин его развития. Так, анорхию наблюдают у 3-5% мальчиков с отсутствием яичек в мошонке. Синдром Клайнфельтера диагностируют у 1 из 500 мальчиков, а синдром Каллмана — у 1 из 5000. Гипогонадизм, связанный с другими причинами, встречается гораздо реже.

Классификация

В зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарной системы, различают следующие формы заболевания:

- гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм;
- гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм;
- нормогонадотропный гипогонадизм;
- гипогонадизм, обусловленный резистентностью органов-мишеней.

В зависимости от времени возникновения:

- препубертатный гипогонадизм;
- постпубертатный гипогонадизм.

**В зависимости от этиологии:**

- врожденный гипогонадизм;
- приобретенный гипогонадизм;
- идиопатический гипогонадизм.

- Первичный врожденный гипогонадизм
- Нарушение развития гонад

Дисгенез семенных канальцев — синдром Клайнфельтера и его варианты

Синдром Клайнфельтера — распространенная патология (частота в мужской популяции 1 на 660 новорожденных мальчиков), является частой причиной гипогонадизма и бесплодия. Заболевание обусловлено наличием дополнительной X-хромосомы в кариотипе. В 90% случаев в кариотипе пациентов с синдромом Клайнфельтера выявляется одна дополнительная X-хромосома — 47, XXY. В остальных 10% имеются мозаицизм 46,XY/47,XXY, более выраженные X-хромосомные анеуплоидии (48,XXX; 49,XXXXY, 47,XXY/48,XXX) или структурно аномальные X-хромосомы.

Ключевым звеном в патогенезе синдрома Клайнфельтера является недостаточная продукция тестостерона клетками Лейдига (первичный или гипергонадотропный гипогонадизм). Основные клинические проявления данной патологии (и соответственно основные жалобы пациентов) — бесплодие, эректильная дисфункция, гинекомастия и избыточная масса тела. Фенотип таких пациентов разнообразный, как правило, они высокого роста, с евнухоидными пропорциями тела, маленькими плотными яичками. Отмечают также нарушения речи и снижение интеллекта.

Несмотря на высокую распространенность, эта патология более чем у половины больных на протяжении всей жизни остается нераспознанной. Более того, лишь у 10% пациентов диагноз устанавливают до периода полового созревания. Причины столь поздней диагностики могут быть обусловлены вариабельностью фенотипа, поздним клиническим проявлением симптомов заболевания, а также недостаточной осведомленностью врачей. Последствиями поздней постановки диагноза является несвоевременное назначение заместительной терапии препаратами тестостерона и как следствие того прогрессирование симптомов гипогонадизма и развитие осложнений, ассоциированных с гипогонадизмом. Наличие длительного персистирующего гипогонадизма у таких пациентов является моделью для изучения влияния дефицита андрогенов на половую функцию, предстательную железу, костную ткань, углеводный и жировой обмен, когнитивную функцию.

Аплазия герминативных клеток (синдром наличия только клеток Сертоли), или синдром Дель Кастильо

Этот синдром известен также как синдром «одних клеток Сертоли». Он обусловлен врожденным отсутствием зародышевых клеток — гонцитов, возникает в результате гибели герминативных клеток в нормально сформированной гонаде. Подобные состояния описаны в литературе при радиоактивном облучении и некоторых других заболеваниях. Основные признаки синдрома: малые размеры яичек, нормальные размеры полового члена и мошонки, достаточное развитие мужских вторичных половых признаков, нормальный физический статус, в эякуляте — азооспермия.

При гистологическом исследовании: малые размеры семенных канальцев, полное отсутствие сперматогенного эпителия при наличии sustentocитов, нормальная базальная мембрана, клетки Лейдига.

При описываемом синдроме в отличие от синдрома Клайнфельтера отсутствует гинекомастия, отмечается нормальный мужской генотип 46 XY, проба на половой хроматин отрицательная. Копулятивные функции, спонтанные и адекватные эрекции, эякуляции, оргазм, половое влечение сохранены, больные не испытывают затруднений в половой жизни, жалуются только на бесплодие. В лечении гормонами не нуждаются. Прогноз в отношении способности к оплодотворению неблагоприятный. Лечение таким больным назначают только при наличии признаков недостаточной андрогенизации.

Анорхизм (Синдром исчезающих яичек)

Этот синдром характеризуется отсутствием яичек. Мальчики рождаются с мужским фенотипом, со сформированными мужскими половыми органами, но яички в мошонке отсутствуют, что может расцениваться как крипторхизм. Кариотип 46 XY. Рост и развитие до полового созревания нормальные. В период полового созревания не развиваются вторичные половые признаки. Не происходит рост волос на лобке, в подмышечной области, на лице. Формируется евнухоидный тип телосложения. Может развиваться остеопороз, иногда очень тяжелый. Половой член маленький, мошонка не развита, яичек в мошонке нет. При оперативном вмешательстве по поводу крипторхизма яичек не находят.

Полагают, что причиной исчезновения яичек является мутация гена тестис-стимулирующего фактора в коротком плече Y-хромосомы. Прекращение выработки этого фактора ведет к регрессии и исчезновению яичек. Предполагается, что регрессия и исчезновение яичек происходит после того, как у плода сформируется мужской фенотип, то есть спустя 70 и более дней после зачатия.

Крипторхизм

Крипторхизм означает отсутствие двух или одного яичка в мошонке. Он встречается у 5% мальчиков при рождении. У большинства из них яички опускаются в мошонку в течение первого года жизни. У 1% мальчиков крипторхизм сохраняется и в дальнейшем. В норме яички опускаются в мошонку 20-й неделей эмбрионального развития и родами.

Считается, что причиной крипторхизма может быть дефект в синтезе тестостерона и дегидротестостерона. Это подтверждено экспериментами, в которых было продемонстрировано, что дегидротестостерон необходим для нормального опускания яичек в мошонку. Яичко или яички могут находиться в паховом канале, и их нередко удается пальпировать. В других случаях оба или одно яичко находятся в брюшной полости.

В яичках уменьшено количество семенных канальцев и сперматогониев. Позже может развиваться склероз ткани яичка. Если яички не опустились в мошонку до 4-5 лет. Возникает риск бесплодия. В 12% случаев у лиц с крипторхизмом, если яички находятся в брюшной полости, развиваются злокачественные опухоли неопустившегося яичка, чаще всего саркомы. Считают, что этому способствует необычная для яичек среда, более высокая температура в брюшной полости, чем в мошонке, которая является фактором риска развития новообразований яичка.

Синдром Ульриха-Нунан, или синдром Тернера у мужчин

Мужской синдром Тернера не имеет в отличие от женского хромосомных нарушений. Кариотип 46 XY, фенотип мужской. Сходство с женским синдромом Тернера состоит в наличии целого ряда клинических проявлений, характерных для обоих заболеваний: маленький рост, «кубитус вальгус», складки на шее («голова сфинкса»), нередко врожденные пороки сердца, в основном правых отделов. Яички маленькие, в них уменьшено



количество семенных канальцев, иногда развивается склероз и уменьшается количество, вплоть до полного исчезновения, зародышевых клеток. Клетки Лейдига гиперплазированы. Часто встречается крипторхизм. Потенция и либидо снижены. У некоторых больных размеры яичек нормальные и может сохраниться фертильность.

Синдром рудиментарных яичек

Синдром рудиментарных яичек возникает в связи с тем, что внутренние половые органы образуются сразу из двух зачатков — мюллеровых и вольфовых протоков, причем первые образуют резко недоразвитую матку и маточные трубы, а вторые — рудиментарные яички и их придатки. Больные имеют евнухоидный вид, наружные половые органы — мужские, гипотрофированы; вторичные половые признаки недоразвиты. Рудиментарные яички нередко служат почвой для злокачественных опухолей.

Дисгенез гонад, или синдром Свайера

Дисгенезия гонад при 46XY («чистая» дисгенезия гонад, или синдром Свайера) описана G.I.M. Swyer в 1955 году как случай мужского псевдогермафродитизма. Больные характеризуются женским фенотипом, нормальным или слегка повышенным ростом, недостаточным развитием вторичных половых признаков и первичной аменореей, которая сочетается с гипергонадотропным половым инфантилизмом. При обследовании определяется кариотип 46XY, а при лапаротомии выявляются «стрекковые гонады», которые не секретируют ни тестостерон, ни антимюллеров гормон, что и создает условия для развития протоков Мюллера в период внутриутробной жизни. Молекулярно-генетические исследования показывают, что в таких случаях имеется делеция на коротком плече Y хромосомы (Yp) или имеется 46Yxr как результат транслокации фрагмента XR на нормальную Y-хромосому (Т. Ogata и соавт., 1992). Лишь у небольшого числа больных с данной патологией выявляется делеция короткого плеча Y-хромосомы, где локализуется ген SRY (ген, определяющий развитие яичек). При проведении молекулярно-генетических исследований семейных случаев частичной 46XY дисгенезии гонад Р. Fechner и соавт. (1993) пришли к заключению, что, вероятно, при этой патологии в патогенез заболевания вовлечены не гены, определяющие пол и расположенные на Y-хромосоме, а какие-то другие определяющие пол гены, но локализованные на X-хромосоме. Для заболевания характерен низкий уровень половых стероидов в сыворотке крови и повышенное содержание гонадотропинов. В пубертатный период и позже рекомендуется заместительная терапия эстрогенами. В связи с большим риском перерождения «стрекковых гонад» в гонадобластому, дисгерминому или семиному рекомендуется их хирургическое удаление.

Аплазия клеток Лейдига

Причины аплазии клеток Лейдига не установлены. При этом дефекте яички сохранены, но в них отсутствуют клетки Лейдига, в которых синтезируется тестостерон. В отсутствии тестостерона не происходит должного развития семенных канальцев, и клетки Сертоли недостаточно синтезируют мюллеров — канал ингибирующий фактор. В связи с этим нарушается мужская дифференцировка и мальчик рождается с женским фенотипом — мужской псевдогермафродитизм. При рождении мальчика принимают за девочку. Однако кариотип мужской 46 XY.

Если гибель клеток Лейдига произошла после 10-12 недель эмбрионального развития, когда мужские органы уже сформировались, ребенок рождается с мужским фенотипом. В этих случаях заболевание диагностируется только в период полового созревания, когда не происходит развития вторичных

половых признаков — отсутствует рост волос на лобке, в аксиллярных областях, на лице. Яички и половой член маленькие, мошонка не развита. Отсутствуют либидо и потенция. У лиц с мужским псевдогермафродитизмом, принятых за девочку, в период полового созревания имеет место первичная аменорея, не развиваются молочные железы, не происходит феминизация фигуры. При обследовании обнаруживается отсутствие матки и яичников. В паховом канале или в брюшной полости обнаруживают неразвитые яички. Кариотип XY.

Синдром 46XX у мужчин, или синдром де ля Шапеля

XX — нарушение или синдром половой реверсии — вариант синдрома Клайнфельтера. Клинические симптомы похожи, кроме более низкого роста и гипоспадии; случаи умственной неполноценности встречаются реже. Пациенты имеют кариотип 46XX. Такой парадокс объясняется экспрессией на клетках H-Y антигена и предположительно наличием в составе генома структур Y-хромосомы.

Синдром XYY

Фенотипические проявления XYY синдрома сходны с синдромом Клайнфельтера, но более вариабельны. Показатели спермы у этих мужчин варьируют от нормальных до азооспермии. Больные с наличием XYY-синдрома отличаются высоким ростом, нередко мышечной силой, наличием угревой сыпи, а также снижением умственного развития и склонностью к совершению криминальных действий. Симптомы гипогонадизма выражены умеренно (гипоплазированные тестикулы при нормальном половом члене). Оволосение на лице скудное. В спермограмме — олигозооспермия или у незначительной части больных — нормальный сперматогенез. У многих больных отмечается гипотония и замедленная речь. Содержание гонадотропинов умеренно повышено, а тестостерона в плазме — снижено. Метода лечения бесплодия не существует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. Под общ. ред. Нишлага Э., Бере Г.М. М.: 2005. 554 с.
2. Благосклонная Я.В. Эндокринология. ООО «Издательство СпецЛит», 2004. с. 223-226.
3. Вакс В.В. Гипогонадотропный гипогонадизм у мужчин: Материалы конференции «Актуальные проблемы нейроэндокринологии». 13-14 дек. 2001. С. 73-84.
4. Васильченко Г.С. Общая сексопатология. М.: Медицина, 2005. с. 512.
5. Гусакова Д.А., Калинин С.Ю., Курило Л.Ф. Первичный гипогонадизм как причина метаболического синдрома (на примере синдрома Клайнфельтера). Журнал «Проблемы Репродукции» 2008; 3.
6. Дедов И.И. и др. Половое развитие детей: норма и патология. М., 2002. 232 с.
7. Лавин Л. Эндокринология. Медицинский справочник. Москва, 1999. Глава 15. Врожденная гиперплазия коры надпочечников. с. 222-242.
8. Никулин Б.А. Мужское бесплодие. Оценка, диагностика, лечение. 14 с.
9. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Москва, 2006. Глава 47. с. 716-747.
10. Устинова Т.И. Эндокринология мужской половой системы. С.-Петербург, 2007. с. 113-128.
11. Morales A., Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Aging Male. 2002; 5: 74-86.