

## НОРМОСМИЧЕСКАЯ ГИПОГОНАДОТРОПНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

© К.Ю. Боярский, В.А. Резник

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

**Резюме.** В настоящее время в литературе были описаны мутации в ряде генов, кодирующие белки, которые контролируют выброс ЛГ-РГ гипоталамусом. К таким белкам относится сам ЛГ-РГ (ген *GNRH1*), его рецептор (*GNRH1-R*), регулятор выделения гипоталамусом ЛГ-РГ белок кисспептин (*KISS1*), рецептор кисспептина (*KISS1-R*), еще один регулятор выброса ЛГ-РГ нейрокинин В (ген *TAC3*) и рецептор нейрокинина В (*TAC3-R*). В клинику лечения бесплодия обратились две пациентки с изолированной формой гипогонадотропного гипогонадизма. У обеих пациенток в течение жизни наблюдались низкие уровни ФСГ и ЛГ и первичная аменорея. В то же самое время показатели овариального резерва, измеренные по уровню АМГ оказались достаточными для проведения овариальной стимуляции. Пациентки находятся на пожизненной гормонзаместительной терапии. С целью индукции роста фолликулов пациенткам были назначены препараты содержащие экзогенные ФСГ и ЛГ. Учитывая наличие мужского фактора бесплодия, у обеих пациенток в качестве методики оплодотворения яйцеклеток была использована интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ). У пациенток было получено 5 и 8 яйцеклеток и 4 и 6 эмбрионов, соответственно. Каждой пациентке было перенесено по два эмбриона. У обеих пациенток наступила клиническая беременность. У первой пациентки беременность перестала развиваться по неизвестной причине на 8 неделе, другая пациентка родила живую доношенную девочку. При генетическом анализе выяснилось, что первая пациентка является носительницей мутации по гену рецептора ЛГ-РГ(*GNRH1-R*) в обеих аллелях, тогда как вторая пациентка является гетерозиготой по данному варианту гена.

**Ключевые слова:** нормосмическая гипогонадотропная недостаточность; лечение бесплодия; ген к рецептору ЛГ-РГ.

## NORMOSMIC HYPOGONADOTROPIC FAILURE

© K.Yu. Boyarskiy, V.A. Reznik

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

**Abstract.** Currently, mutations have been described in a number of genes encoding proteins that control the release of LH-RH by hypothalamus. One such protein is itself LH-RH (gene *GNRH1*), its receptor (*GNRH1-R*), the controller allocation hypothalamus LH-RH protein Kisspeptin (*KISS1*), receptor Kisspeptin (*KISS1-R*), another regulator of release of LH-RH neurokinin B gene (*TAC3*) and its receptor neurokinin B (*TAC3-R*). In infertility clinic were admitted two patients with isolated hypogonadotropic hypogonadism form. Both patients were observed during the lifetime of low-levels of FSH and LH and primary amenorrhea. At the same time indicators of ovarian reserve, as measured by the AMH were sufficient for ovarian stimulation Patients are at lifelong hormone replacement therapy. In order to induce the growth of follicles patients received preparations containing exogenous FSH and LH. Given the presence of male factor infertility, in both patients was used intracytoplasmic sperm injection (ICSI) as a method of fertilization. In both patients were received 5 and 8 eggs, and 4 and 6 embryos, respectively. In each patient were transferred two embryos. In both patients were achieved clinical pregnancies. In the first patient pregnancy stopped at 8th week for an unknown reason, the other patient delivered a full-term baby girl alive. These data demonstrate the high efficiency of the treatment of infertility in women with normosmic hypogonadotropic failure. In genetic analysis revealed that the first patient is a carrier of a mutation in the gene receptor LH-RH (*GNRH1-R*) in both alleles, whereas the second patient is a heterozygous for this gene variant.

**Key words:** normosmic hypogonadotropic failure; infertility treatment; gene of LH-RH receptor.

Нормосмическая изолированная гипогонадотропная недостаточность у женщин является относительно редким заболеванием и встречается с частотой порядка 1 случая на 10–40 000 рожденных девочек [1].

Данное состояние характеризуется первичной аменореей, низкими уровнями гипофизарных гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) и нормальным восприя-

тием запахов (нормосмия). Другие гипофизарные гормоны находятся в пределах нормальных значений. Рост и физическое развитие у таких пациенток не отличается от сверстниц. Пубархе по своим характеристикам также находится в пределах нормы.

Диагноз обычно устанавливается до 18 лет и после определения кариотипа и дополнительного обследования, такие пациентки получают пожизнен-

ную гормон-заместительную терапию на основе комбинации эстрагенов и гестагенов.

Яичники у этих пациенток не повреждены и об их функции можно судить по уровню антимюллера гормона (АМГ), который находится пределах нормы или несколько ее ниже.

Основным механизмом патогенеза при таком состоянии является резкое снижение секреции ФСГ и ЛГ гипофизом, что связано с нарушением путей регуляции ЛГ-РГ релизинг фактора (ЛГ-РГ или люлиберина) на уровне гипоталамуса и в более высоких структурах.

Для достижения овуляции и беременности у таких пациенток обычно используют прибор для постоянного введения препарата люлиберина или назначают ежедневные инъекции препаратов ФСГ и ЛГ.

В настоящее время в литературе были описаны мутации в ряде генов, кодирующие белки, которые контролируют выброс ЛГ-РГ гипоталамусом (1). К таким белкам относится сам ЛГ-РГ (ген *GNRH1*), его рецептор (*GNRH1-R*), регулятор выделения гипоталамусом ЛГ-РГ белок кисспептин (*KISS1*), рецептор кисспептина (*KISS1-R*), еще один регулятор выброса ЛГ-РГ нейрокинин В (ген *TAC3*) и рецептор нейрокинина В (*TAC3-R*).

В клинику лечения бесплодия обратились две пациентки с изолированной формой гипогонадотропного гипогонадизма.

*Пациентка Е.*, 32 лет, жительница г. Пскова, с первичной аменореей, рост 158 см, вес 58 кг, ИМТ — 23. Уровень ФСГ — 0,75 мЕд/Л, ЛГ — 0,26 мЕд/Л, АМГ — 1,98 нг/мл. Находится с 18 лет на гормон заместительной терапии. Вторичные половые признаки выражены, половая формула Р2, А3, Ма3, Ме (+). При УЗИ органов малого таза матка меньше нормы 23 на 18 на 32 мм, эндометрий 4 мм, правый яичник 16 на 10 мм фолликулы не определяются, левый яичник 16 на 9 мм фолликулы не определяются.

При анализе спермограммы супруга Е., 32 лет, были обнаружены следующие показатели: объем эукулята 5 мл, концентрация сперматозоидов 31 млн/мл, процент сперматозоидов активно-подвижных — 0%, процент малоподвижных сперматозоидов — 60%, неподвижных — 40%, процент сперматозоидов с нормальной морфологией по Крюгеру — 1%.

Учитывая наличие у супруга сниженных показателей спермограммы, было решено провести процедуру ИКСИ с овариальной стимуляцией. В качестве стартовой ежедневной дозы применялись препараты человеческого менопаузального гонадотропина (ЧМГ) (отношение содержания ФСГ: ЛГ, 75 мЕд:

75 мЕд) в ежедневной дозе 225 мЕд ФСГ. Продолжительность стимуляции составила 13 дней. После назначения овуляторной дозы ХГЧ — 10 000 мЕд было получено 5 зрелых яйцеклеток. После оплодотворения методом ИКСИ, нормальное оплодотворение наблюдалось в 4 яйцеклетках. Два эмбриона хорошего качества были перенесены в полость матки пациентки и два подвергнуты криоконсервации. Была получена одноплодная беременность, которая замерла на 8/9 недели развития. Цитогенетический анализ хориона этой беременности выявил нормальный кардиотип.

*Пациентка А.*, 28 лет, жительница Санкт-Петербурга, страдает первичной аменореей. С 20 лет получает гормон-заместительную терапию, рост — 170 см, вес — 54 кг, ИМТ — 19. Уровень ФСГ — 0,1 мЕд/Л, ЛГ — 0,1 мЕд/Л, АМГ — 0,1 нг/мл. Вторичные половые признаки выражены в пределах нормы. При УЗИ малого таза Матка размером 30 на 26 на 30 мм, эндометрий 4 мм, правый яичник 16 на 13 мм, фолликулов не определяется, левый яичник 17 на 16 мм, фолликулов не определяется.

При анализе спермограммы супруга А, 27 лет, были обнаружены следующие показатели: объем эукулята 2 мл, концентрация сперматозоидов 39 млн/мл, процент сперматозоидов активно-подвижных — 3%, процент малоподвижных сперматозоидов — 75%, неподвижных — 22%, процент сперматозоидов с нормальной морфологией по Крюгеру — 2%.

Учитывая наличие у супруга пациентки сниженных показателей спермограммы, было решено провести процедуру ИКСИ с овариальной стимуляцией. В качестве стартовой дозы стимуляции была выбрана 300 мЕд ЧМГ. Продолжительность овариальной стимуляции составила 12 дней. После назначения овуляторной дозы ХГЧ 10 000 мЕд было получено 8 яйцеклеток. После оплодотворения получено 6 эмбрионов. На третий сутки развития в полость матки было перенесено два эмбриона хорошего качества и четыре заморожены. Была получена одноплодная беременность, которая развивалась без особенностей и завершилась родами в срок. Родилась доношенная здоровая девочка, весом 3600 грамм, 53 см, оценка по Апгар 8/9 баллов.

Для уточнения диагноза была проведена генетическая диагностика причины нормосмической гипогонадотропной недостаточности у пациенток. Были исследованы 27 мутаций в шести вышеупомянутых генах.

Оказалось, что пациентка Е. является носительницей мутации по гену рецептора ЛГ-РГ (*GNRH1-R*) в обеих аллелях, которая находится в экзонах 1,2 этого гена. Наблюдаемая мутация Arg139His находится

в участке гена, который кодирует последовательность третьей петли трансмембранный части и вторую внутриклеточную петлю рецептора. Данная мутация приводит к полной утрате функции рецептора ЛГ-РГ. Пациентка А. является гетерозиготой по данной мутации. Вариант последовательности гена Arg139His был впервые описан у пациентов из Бразилии в 2001 [2].

Также у пациенток были найдены варианты изученных генов с неизвестным клиническим значением. Так у пациентки Е. в первом экзоне гена ЛГ-РГ (GNRH1) была найдена вставка кодона G в положении 6891. У пациентки А. в данном гене была обнаружена замена кодона G на кодон С в положении 6757.

У пациентки А. в экзоне 3 гена рецептора ЛГ-РГ (GNRH1-R) была найдена замена кодона С на кодон Т в положении 20426.

В гене нейрокинина В (TAC3) в первом экзоне у пациентки Е. наблюдались вставки кодона А в положении 5779 и в положении 5851. У пациентки А. также наблюдалась вставка кодона А в положении 5851.

Таким образом, у наших пациенток была обнаружена мутация, приводящая к выключению функции гена рецептора ЛГ-РГ. Это находка важна с клинической точки зрения, так как эти пациентки имеют высокую вероятность рождения ребенка с помощью современных методик лечения бесплодия, и данная мутация может передаваться следующим поколениям.

Требуются дальнейшие генетические исследования, которые должны выяснить распространенность данной мутации и выяснить значение полиморфизма генов, участвующих в регуляции гипоталамических и гипофизарных факторов, отвечающих за репродукцию человека.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bry-Gauillard H., Trabado S., Bouligand J. et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism in females: clinical spectrum, evaluation and genetics. *Annales d'Endocrinologie*, 2010; 71: 158–62.
2. Costa T., Bedecarrats G., Mendonca B. et al. "Two novel mutations in the GnRH receptor gene in Brazilian patients with hypogonadotropic hypogonadism and normal olfaction". *JCEM*. 2001; 86: 2680–6.

#### ◆ Информация об авторах

**Боярский Константин Юрьевич** – канд. мед. наук, доцент, кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: boyarsky@pochta.ru.

**Резник Виталий Анатольевич** – доцент, кафедра акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Vitaly-reznik@mail.ru.

*Boyarskiy Konstantin Yur'yevich* – MD, PhD, Associate Professor. Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: boyarsky@pochta.ru.

*Reznik Vitaliy Anatol'yevich* – Associate Professor. Department of Obstetrics and Gynecology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Vitaly-reznik@mail.ru.