

Развивающая и поддерживающая гормональная терапия у пациенток с ХУ-дисгенезией гонад

К. м. н. И.А. КИСЕЛЕВА

В статье приводятся результаты комплексного ведения пациенток с дисгенезией гонад и кариотипом 46,ХУ с оценкой динамики антропометрических и клинических (в том числе гормональных и метаболических) показателей на всех этапах лечения. Обоснованы сроки и объем оперативного лечения. Даны рекомендации по выбору оптимальной развивающей и поддерживающей гормональной терапии в сочетании с препаратами, способствующими репарации костной ткани.

Нарушение дифференцировки половых желез, исходом которой является дисгенезия гонад, относится к группе заболеваний, сопровождающихся гипоэстрогенией. Гипоэстрогенное состояние характеризуется отсутствием полового развития, менструаций и феминизации фигуры; гиперлипидемией; снижением минеральной плотности костной ткани и др. В отсутствие своевременной коррекции гормональные и метаболические нарушения могут привести к развитию раннего атеросклероза, нарушению деятельности сердечно-сосудистой системы, снижению когнитивных функций, значительному увеличению риска переломов костей.

Дисгенезия гонад с наличием в кариотипе больной Y-хромосомы (ХУ-ДГ) связана с мутациями генов, отвечающих за половую диф-

ференцировку по мужскому типу, и наследуется по мужской линии. Она характеризуется наличием двусторонних дисгенетичных тестикулов, персистенцией мюллеровых протоков и крипторхизмом у индивидуумов с кариотипом 46,ХУ (или с мозаичным присутствием Y-хромосомы) и возможным неопределенным строением наружных половых органов. Данная форма ХУ-реверсии пола заслуживает особого внимания в связи с высоким риском малигнизации неполноценных половых желез, находящихся в брюшной полости. Риск неопластической трансформации увеличивается с возрастом – от 2% в 10-летнем возрасте до 27% в 30-летнем [1, 8, 6]. Более того, в литературе имеются данные об обнаружении опухолевых процессов в гонадах при ХУ-ДГ у детей в возрасте до 1 года жизни [5, 6, 10]. В свя-

зи с высокой частотой малигнизации гонад лечение данного контингента больных состоит из двух этапов – хирургического (двустороннего удаления половых желез) и последующей заместительной гормональной терапии (ЗГТ), направленной на возмещение дефицита эстрогенов. В последние годы рядом исследователей показана большая эффективность ЗГТ препаратами, имеющими в своем составе натуральные эстрогены [3, 4].

Принимая во внимание длительность (с пубертатного периода до возраста физиологической менопаузы) заместительной гормональной терапии, актуален вопрос ее корректного подбора. Целью нашего исследования явился поиск препаратов для ЗГТ, имеющих наименьшее число побочных реакций, но обеспечивающих достаточный эстрогенный фон.

Пациенты и методы исследования

Нами было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 40 пациенток (согласно паспортному полу), у которых был выявлен мужской кариотип 46,ХУ. Пациентки характеризовались задержкой полового созревания при нормально выраженном оволосении по женскому типу и наличии матки и влагалища.



Таблица 1. Возрастное распределение содержания половых и гонадотропных гормонов у больных с ХУ-ДГ

| Возраст больных (n = 38) | ФСГ, МЕ/л | ЛГ, МЕ/л | Эстрадиол, пмоль/л | Тестостерон, нмоль/л |
|--------------------------|-------------------|----------------|--------------------|----------------------|
| до 14 лет | 89,0 (61,5–127,4) | 27,2 (14–52) | 33,3 (13–69) | 0,6 (0,1–1,5) |
| 15–18 лет | 104,5 (37,5–163) | 46,3 (14–37) | 50,4 (19–150) | 1,5 (0,2–6,5) |
| 19 лет | 66,4 (26,7–123) | 35,1 (10–95,5) | 65,2 (49–103) | 1,6 (1,2–2,9) |

Поводом для обращения в преобладающем большинстве случаев были проблемы, связанные с отсутствием самостоятельных менструаций. В единичных случаях больные обратились в ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» в связи с выявленным аномальным строением наружных половых органов или после удаления объемных образований органов малого таза.

Исходно, до обращения в Центр, заболевание было правильно диагностировано лишь у 12,5% пациенток с ХУ-ДГ, что привело к назначению неверного лечения. Впоследствии у 2 больных с ХУ-ДГ, получавших ЗГТ, были обнаружены опухолевые процессы в гонадах, что свидетельствует об опасности назначения пациенткам с задержкой полового созревания гормональной терапии без предварительного генетического исследования. Такое лечение может спровоцировать развитие неопластического процесса в дисгенетичных гонадах, что коррелирует с данными литературы [2, 7].

Всем больным было произведено удаление половых желез с последующим морфологическим исследованием и назначением заместительной гормональной терапии, направленной на возмещение дефицита эстрогенов. В ходе обследования проводился динамический контроль содержания гонадотропных и половых стероидных гормонов крови, состояния липидного спектра крови, эхографическое исследование органов малого таза и молочных желез, денситометрия.

Результаты исследования

У всех пациенток биологический возраст отставал от календарного на 2–5 лет и соответствовал в среднем $12,1 \pm 1,3$ годам. При этом разница календарного и биологического возрастов составила $4,9 \pm 1,27$ лет. Антропометрическое обследование выявило задержку формирования костного таза и интерсексуальный тип телосложения. Индекс таза к 18–19 годам жизни у них оказался меньше нормативных значений для женщин этого возраста, а тазово-плечевой коэффициент имел промежуточное – между мужскими и женскими нормативами – значение.

Развитие и строение молочных желез, по данным эхографического исследования, у пациенток с ХУ-ДГ, не получавших ЗГТ, в основном соответствовало периоду детства. Исключение составили больные с неопластическим процессом в дисгенетичных гонадах, у которых молочные железы достигли 2–3 степени развития по Таннеру (72,2% при опухолях). Зрелость молочных желез у этих пациенток подтверждалась большей толщиной опорной стромы по данным эхомаммографии ($0,49 \pm 0,2$ см), чем у пациенток без опухолевого процесса ($0,3 \pm 0,07$ см; $p < 0,05$). Ни у одной больной с ХУ-ДГ не было обнаружено сетчатого строения молочных желез.

Исследование гормонального профиля крови выявило выраженную гипоэстрогению при высоких показателях содержания гонадотропных гормонов с периода полового созревания (табл. 1).

Значения уровня холестерина, его липопротеидных фракций и триглицеридов, а также коэффициента атерогенности до начала терапии в основном не выходили за рамки нормы.

Исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) до удаления гонад и назначения ЗГТ выявило у всех обследованных больных с ХУ-ДГ снижение плотности костной массы, в том числе у 63,6% – до степени остеопороза ($Z = -4,3 \pm 0,6$) и у 36,4% – до степени остеопении ($Z = -1,6 \pm 0,3$). Показатели Z-критерия области второго – четвертого поясничных позвонков (L_2-L_4) у пациенток с ХУ-ДГ составили в среднем $3,3 \pm 1,4$ (от 1,3 до 5,2) стандартных единиц.

Первый этап лечения больных с ХУ-реверсией пола заключался в двустороннем удалении половых желез, преимущественно эндоскопическим доступом. Частота неопластической трансформации дисгенетичных гонад при ХУ-кариотипе, по данным нашего исследования, составила 47,5%. Максимальная частота выявления опухолевого процесса (53%) приходилась на календарный возраст 15–18 лет, но в двух случаях опухоли гонад (дисгерминомы) были обнаружены в детском периоде жизни. Морфологически опухоли дисгенетичных гонад были представлены гонадобластомами в 52,6%, дисгерминомами – в 10,5% и комбинарованными опухолями (дисгерминома с гонадобластомой) – в 36,9% случаев. У 29,4% больных были обнаружены патологические изменения маточных труб и мезосальпинксов.

гинекология

Таблица 2. Сравнительная оценка гормональных параметров больных с ХУ-ДГ в зависимости от вида применяемой гормональной терапии

| Показатели | ФСГ, МЕ/л | ЛГ, МЕ/л | Эстрадиол, пмоль/л | Тестостерон, нмоль/л | Пролактин, МЕ/л | Кортизол, МЕ/л |
|--|----------------------|-----------------------|--------------------|----------------------|-------------------|---------------------|
| Норма | 2–10 | 2,3–15 | 150–940 | 1–2,5 | 120–500 | 200–550 |
| Лечение этинилэстрадиолом в составе КОК (n = 10) | 13,2** (0,1–99,2) | 9,5** (0,1–60) | 95,3* (24–305) | 0,7 (0,25–1,8) | 256 (130–714) | 528,4* (315–851) |
| Лечение эстрадиолом в составе РПГТ (n = 30) | 57,6** (10,7–139) | 37,4** (6,2–112,8) | 154,9* (22–920) | 0,8 (0,3–3,3) | 206,5 (83–653) | 266,4* (120–888) |

* p < 0,05, ** p < 0,005

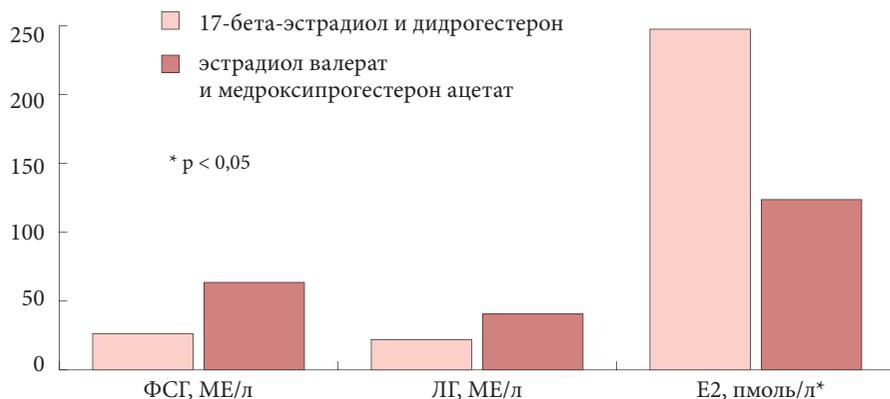


Рис. 1. Сравнительная оценка результатов применения эстрадиола с дидрогестероном (n = 10) и медроксипрогестерона ацетатом (n = 21) (секвенциальная ЗГТ) больными с ХУ-ДГ

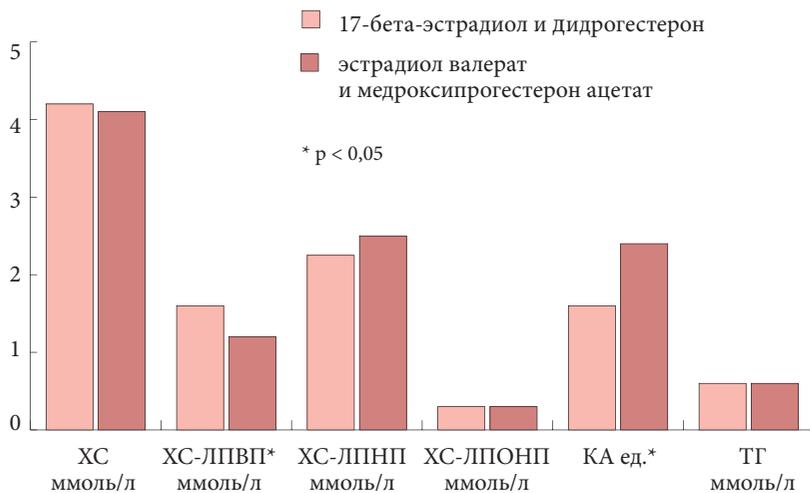


Рис. 2. Сравнительная оценка результатов применения больными с ХУ-ДГ эстрадиола с дидрогестероном (n = 10) и медроксипрогестерона ацетатом (n = 21) (секвенциальная ЗГТ)

Вторым этапом лечения явилось назначение развивающей и поддерживающей гормональной терапии (РПГТ). При выборе препаратов для РПГТ было учтено, что сочетанное влияние эстрогенов и прогестерона позволит обеспечить более физиологичное развитие молочных желез; прогестерон сенситизирует рецепторный аппарат головного мозга к влиянию эстрогенов, способствуя тем самым формированию адекватного полу воспитанного полового поведения с пубертатного периода. При этом часть пациенток вначале получали эстрогены (этинилэстрадиол) в составе комбинированных оральных контрацептивов, но в последующем были переведены на заместительную гормональную терапию препаратами, содержащими натуральные эстрогены в сочетании с прогестагенами.

Наиболее существенные изменения в содержании гормонов наблюдались к концу первого полугодия от начала терапии. Показатели липидного обмена на фоне ЗГТ у пациенток обеих групп колебались в пределах нормативных возрастных значений.

Сравнительный анализ уровня содержания гормонов в крови больных с ХУ-ДГ на фоне применения различных препаратов, содержащих комбинацию эстрогенов и прогестагенов, показал, что комбинированные оральные контрацептивы обладали боль-



шей антигонадотропной активностью, но меньшим эффектом эстрогенизации, чем препараты, содержащие натуральные эстрогены (табл. 2).

Сопоставление результатов применения РПГТ у больных с ХУ-ДГ выявило, что 17-бета-эстрадиол в комбинации с дидрогестероном (Фемостон® 2/10) обеспечивал более высокую эстрогенную насыщенность, чем эстрадиол валерат в комбинации с медроксипрогестерона ацетатом (рис. 1).

При этом Фемостон® 2/10, содержащий аналог натурального прогестерона – дидрогестерон, не имел андрогенного эффекта и обладал большей метаболической нейтральностью, что особенно важно в условиях длительной (с пубертатного периода до возраста физиологического климактерия) РПГТ (рис. 2). Дидрогестерон является уникальным аналогом (пространственным изомером) натурального прогестерона. Обладая высоким сродством к прогестероновым рецепторам, дидрогестерон оказывает все необходимые прогестагенные эффекты при приеме в небольшой дозировке. Благодаря высокой селективности дидрогестерона к рецепторам прогестерона препарат не влияет на углеводный, водно-солевой обмен, а обеспечивает благоприятное действие эстрогенов на липидный обмен и костную ткань.

Постоянное применение эстрадиола и дидрогестерона в последовательном режиме оказывало более благоприятное влияние на состояние молочных желез, не вызывая развитие аденоза и выраженной гиперплазии железистой ткани, которое было выявлено у больных с ХУ-ДГ, применявших эстрадиол в сочетании с медроксипрогестерона ацетатом.

Увеличение размеров матки у больных с ХУ-ДГ, особенно ширины и передне-заднего размера, было наиболее выражено в первые 6 мес. от начала РПГТ с последующим замедлением скорости роста (рис. 3).

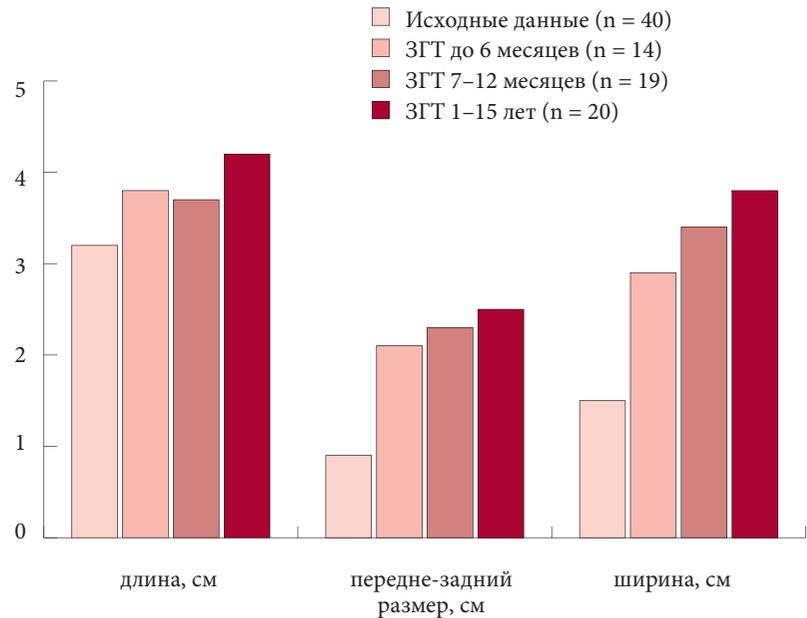


Рис. 3. Динамика размеров тела матки на фоне ЗГТ в зависимости от длительности терапии у пациенток с ХУ-ДГ

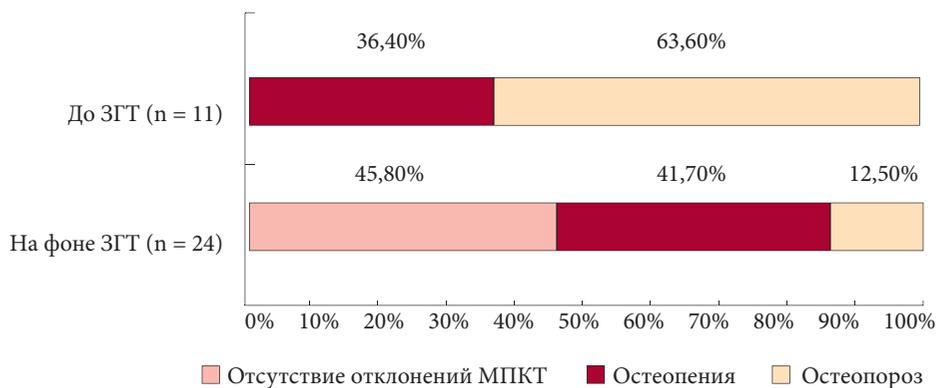


Рис. 4. Динамика состояния МПКТ у пациенток с ХУ-ДГ на фоне лечения

Молочные железы пациенток за первые 2–3 года лечения увеличились с 1 до 4–5 степени по Таннеру. Тем не менее у 74,1% больных с ХУ-ДГ даже на фоне длительной (10 и более лет) РПГТ молочные железы не достигли завершающей стадии структурного развития, характеризующейся появлением сетчатого типа строения.

У больных с ХУ-ДГ РПГТ способствовала значительному восстановлению МПКТ (рис. 4).

Однако наиболее оптимальные результаты возрастания МПКТ отмечены при использовании ЗГТ в комбинации с препаратами, способствующими регенерации костной ткани. Больные, имевшие снижение МПКТ до степени выраженного остеопороза, получали оссеин-гидроксиапатитное соединение (остеогенон) в суточной дозе 2490 мг (в три приема) в первые 6 мес. терапии, остальным проводилась терапия препаратом, содержащим 600 мг

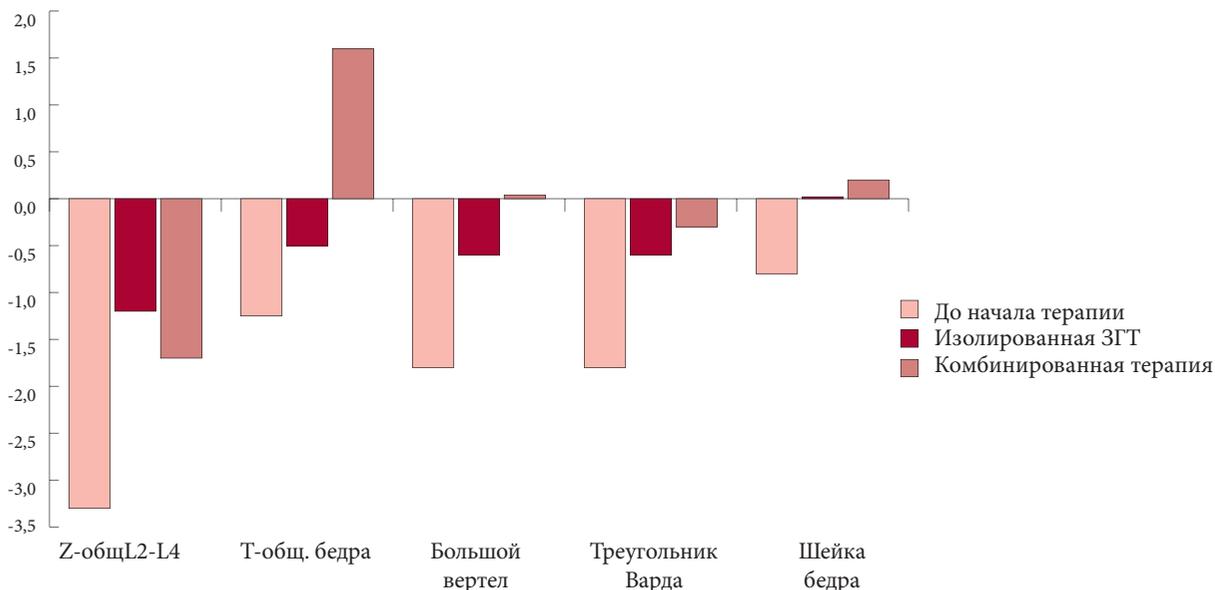


Рис. 5. Состояние МПКТ у пациенток с ХУ-ДГ исходно, на фоне изолированной ЗГТ и ЗГТ, комбинированной с препаратом кальция

элементарного кальция и витамин D_3 в дозе 400 МЕ (Натекаль D_3). Наилучший эффект наблюдался в первые 2 года лечения от начала РПГТ (рис. 5).

Натекаль D_3 назначался в суточной дозе 1200 мг кальция и 800 МЕ витамина D_3 в два приема (день и вечер) курсами по 6 мес. с полугодовым перерывом.

Как показали наши исследования, своевременная коррекция состояния минеральной плотности костной ткани приводила к уменьшению риска возникновения переломов и болей в позвоночнике в будущем.

На фоне терапии значительно улучшилось и психологическое состояние девочек. Феминизация фигуры, увеличение молочных желез и размеров матки до степени, позволяющей выносить беременность, появление менструально-подобных реакций способствовало окончательной половой самоидентификации пациенток. Они становились более уверенными, возрастала их социальная активность, что подтверждалось результатами проведенного психологического тестирования.

В результате разработанной в отделении гинекологии детского и юношеского возраста комплексной РПГТ девушки, достиг-

шие половой зрелости, смогли создать семью и с помощью вспомогательных репродуктивных технологий стать матерями. К сегодняшнему дню все пациентки с ХУ-ДГ, обратившиеся по поводу экстракорпорального оплодотворения донорской яйцеклетки, имеют детей, которые растут и развиваются нормально.

Заключение

Проведенное нами исследование показало, что врожденное эстрогендефицитное состояние у больных с ХУ-ДГ приводит к гормональным и метаболическим нарушениям; отсутствию полового развития, менструаций и феминизации фигуры; к задержке формирования костного скелета, маскулинному типу телосложения и выраженному снижению МПКТ; развитию раннего атеросклероза; к снижению когнитивных функций. Высокий процент выявленной неопластической трансформации гонад у пациенток различных возрастных групп требует проведения билатеральной гонадэктомии в момент диагностирования патологии, независимо от возраста пациентки. На втором, консервативном, этапе лечения необходимо учитывать длительность предполагаемой РПГТ (на про-

тяжении 30 лет), отдавая предпочтение препаратам, содержащим «натуральные» эстрогены и метаболически нейтральные гестагены. Результаты проведенного нами исследования показали, что Фемостон® 2/10, содержащий 17-бета-эстрадиол с дидрогестероном, обеспечивает достаточную эстрогенизацию и обладает максимальной метаболической нейтральностью. С целью восстановления МПКТ в комплексе терапии необходимо включать препараты, способствующие репарации костной ткани – элементарный кальций и витамин D_3 – Натекаль D_3 курсами по 6 мес. с полугодовым перерывом, а при выраженном остеопорозе – в первые полгода от начала ЗГТ – с предшествующей терапией оссеин-гидроксипатитным соединением (остеогеноном).

Таким образом, гипоестрогения, даже абсолютная, как у больных с ХУ-ДГ, – это не приговор, а состояние, подлежащее и поддающееся коррекции с помощью правильно подобранной терапии. В данной связи подчеркнем важность своевременной диагностики заболевания, хирургического лечения, а также раннего, с пубертатного периода, назначения заместительной гормональной терапии. 



Литература

И.А. КИСЕЛЕВА

Развивающая и поддерживающая гормональная терапия у пациенток с XY-дисгенезией гонад

1. Богданова Е.А., Дзенис И.Г., Розовский И.С. О тактике ведения больных со смешанной формой дисгенезии гонад // Акуш. и гинекол. 1977. № 7. С. 20–23.
2. Пищулин А.А., Яровая И.С., Тюльпаков А.Н., Манченко О.В. К вопросу о хирургической тактике при синдроме тестикулярной феминизации // Пробл. репродукции. 1999. Т. 5. № 5. С. 43–46.
3. Уварова Е.В., Мартыш Н.С., Сперанская Н.В., Шаваева В.А., Руднева Т.В., Карелов А.К. Состояние репродуктивной системы на фоне приема «натуральных» и «синтетических» эстрогенов в составе гормональной терапии у больных с дисгенезией гонад // Гинекология. 2000. № 1. С. 7–10.
4. Уварова Е.В., Богданова Е.А., Мартыш Н.С., Шаваева В.А., Руднева Т.В. Сравнительная оценка результатов применения «натуральных» и «синтетических» эстрогенов при дисгенезии гонад // Журнал акушерства и женских болезней. 1999. Т. XLVIII. № 2. С. 50–53.
5. Alikasifoglu A., Kandemir N., Çağlar M., Kotiloğlu E., Yordam N. Prepubertal gonadoblastoma in a 46,XY female patient with features of Turner syndrome // Eur. J. Pediatr. Vol. 155. 1996. № 8. P. 653–655.
6. Gibbons B., Tan S.Y., Yu C.C.-W., Cheah E., Tan H.L. Risk of gonadoblastoma in female patients with Y chromosome abnormalities and dysgenetic gonads // J. Paediatr. Child Health. 1999. Vol. 35. № 2. P. 210–213.
7. Hanley N.A., Hagan D.M., Clement-Jones M. et al. SRY, SOX9, and DAX1 expression patterns during human sex determination and gonadal development // Mech. Dev. Vol. 91. 2000. № 1–2. P. 403–407.
8. Lau Y.-F.C., Chou P.M., Iezzoni J.C., Alonzo J.A., Kömüves L.G. Expression of a candidate gene for the gonadoblastoma locus in gonadoblastoma and testicular seminoma // Cytogenet. Cell Genet. Vol. 91. 2000. № 1–4. P. 160–164.
9. Saenger P., Albertsson Wikland K., Conway G.S. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. Vol. 86. 2001. № 7. P. 3061–3069.
10. Tanaka Y., Sasaki Y., Tachibana K. et al. Testicular juvenile Granulosa cell tumor in an infant with X/XY mosaicism clinically diagnosed as true hermaphroditism // Am. J. Surg. Pathol. Vol. 18. 1994. № 3. P. 316–322.

И.С. СИДОРОВА, А.Л. УНАНЯН, В.И. КИСЕЛЕВ, Д.В. ЗАЛЕТАЕВ, И.П. ЕВТИНА

Прогнозирование и профилактика онкотрансформации шейки матки с учетом метилирования генов-супрессоров опухолевого роста

1. Аполихина И.А., Денисова Е.Д., Ворожцов Г.Н., Кузьмин С.Г. Лечебные и профилактические аспекты папилломавирусной инфекции гениталий // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2009. № 1. С. 26–30.
2. Залетав Д.В., Немцова М.В., Стрельников В.В. и др. Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста как потенциальный маркер предраковых состояний шейки матки // Клин. лаб. диагност. 2004. № 3. С. 46–49.
3. Землякова В.В., Жевлова А.И., Стрельников В.В. и др. Диагностика эпигенетической патологии при наследственных и онкологических заболеваниях // Молекул. биол. 2004. Т. 38. № 2. С. 213–223.
4. Кекева Т.В., Жевлова А.И., Подистов Ю.И., Соловьева Ю.В., Залетаев Д.В., Немцова М.В. Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста как потенциальный маркер предраковых состояний шейки матки // Клин. лаб. диагност. 2006. № 3. С. 46–49.
5. Киселев В.И., Аирафян Л.А., Бударина С.О., Киселев О.И., Пальцев М.А., Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии профилактики // Гинекология. 2004. Т. 6. № 4. С. 174–180.
6. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врачей. М.: Триада-Х, 2003. 440 с.
7. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция. Клиника, диагностика, лечение: Пособие для врачей. М.: МОНИКИ, 2004. С. 5–9.
8. Манухин И.Б., Минкина Г.Н. Проблемы и перспективы цервикального скрининга // Акуш. и гинек. 2006 (приложение). С. 51–56.
9. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М.: Аэрограф-Медиа, 2001. 112 с.
10. Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.И., Брюзгин В.В. Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение): Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 136 с.
11. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Межевитинова Е.А. Кольпоскопия. Атлас. М.: МИА, 2006. 104 с.
12. Шипицына Е.В., Бабкина К.А., Оржесковская Е.А. и др. Определение вирусной нагрузки и статуса ДНК вируса папилломы человека 16 типа методом ПЦР в реальном времени // Журнал акушерства и женских болезней. 2004. Т. LIII. № 4. С. 26–32.
13. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide // IARC Cancer Base. 2004. № 5. Version 1.0. Lyon: IARC Press. (www-dep.iarc.fr).
14. House M.G., Guo M., Iacobuzio-Donahue C., Herman J.G. Molecular progression of promoter methylation in intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) of the pancreas // Carcinogenesis. Vol. 24. 2003. № 2. P. 193–198.
15. Massad L.S., Collins Y.C., Meyer P.M. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system // Gynecol. Oncol. Vol. 82. 2001. № 2. P. 516–522.
16. Duffy M.J., Napieralski R., Martens J.W.M., Span P.N., Spyrtos F., Sweep F.C.G.J., Brunner N., Foekens J.A., Schmitt M. Methylated genes as new cancer biomarkers // Eur. J. Cancer. Vol. 45. 2009. № 3. P. 335–346.
17. Molijn A., Kleter B., Quint W., van Doorn L.J. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections // J. Clin. Virol. 2005. Vol. 32. Suppl. 1. P. S.43–S.51.
18. Emerging issues on HPV infections: From science to practice / Ed. by J. Monsonego. Basel: Karger, 2006. 276 p. // www.content.karger.com.
19. Ressler S., Scheiden R., Dreier K. et al. High-risk human papillomavirus E7 oncoprotein detection in cervical squamous cell carcinoma // Clin. Cancer Res. Vol. 13. 2007. № 23. P. 7067–7072.
20. Ronco G., Cuzick J., Pierotti P. et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomized controlled trial // BMJ. 2007. Vol. 335. № 7609. P. 28–38.
21. Sankaranarayanan R., Gaffikin L., Jacob M., Sellors J., Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia // Int.