

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ “НАТУРАЛЬНЫХ” И “СИНТЕТИЧЕСКИХ” ЭСТРОГЕНОВ ПРИ ДИСГЕНЕЗИИ ГОНАД

**Результаты проведенного исследования являются убедительным доказательством приемлемости и целесообразности назначения больным с дисгенезией гонад заместительной гормональной терапии препаратами, содержащими эстрадиола валерат в комбинации с медроксипрогестероном вне зависимости от формы заболевания.**

Дисгенезия гонад относится к генетически обусловленным формам задержки полового развития (ЗПР) человека. Несмотря на редкую встречаемость в популяции (1:2500), проблеме дисгенезии гонад придается большое значение во всем мире [1,2,3]. Это обусловлено тем, что изначально исключение функции яичников и, соответственно, крайне низкое содержание половых стероидов не дает возможности правильного формирования органов-мишеней, физиологического течения обменных процессов и адекватного функционирования различных органов и систем. Известно, что половые гормоны оказывают влияние на различные органы и ткани, связываясь со специфическими рецепторами. Эти рецепторы, кроме матки и молочных желез, локализируются также в клетках мочевого тракта, костной ткани, мозга, сердца и других органов [4,5]. В результате первичной гормональной недостаточности у девочек с дисгенезией гонад отсутствуют вторичные половые признаки, имеется выраженное недоразвитие матки и атрофия эпителия урогенитального тракта, нарушаются процессы формирования и дальнейшего физиологического развития костной ткани, изменены многие параметры углеводного и липидного обменов [6,7].

В целях возмещения гормонального дефицита у больных с дисгенезией гонад длительное время использовались препараты, в состав которых входил этинилэстрадиол. В настоящее время широкое распространение для заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин перименопаузального периода жизни полу-

чили препараты, содержащие так называемые классические или натуральные эстрогены, наиболее идентичные эстрадиолу женского организма. Высокий лечебный эффект этих препаратов при климактерических симптомах, позволил предположить подобное действие и у пациентов с дисгенезией гонад.

В соответствии с этим представляло интерес сопоставление результатов секвенциального (последовательно повторяющегося) применения с заместительной целью при дисгенезии гонад этинилэстрадиола (ЕЕ) в виде препарата “Микрофоллин-форте” (0,05 мг ЕЕ в 1 таблетке), или в составе комбинированного орального контрацептива (0,05 мг ЕЕ + прогестаген 2-3 поколения в 1 таблетке), а также эстрадиола валерата (Ез) в составе препаратов “Дивина” или “Дивитрен” (фирма «Орион», Финляндия). Суточная доза Ез в обоих препаратах соответствует 2 мг, но в препарате “Дивина” содержится 11 таблеток с эстрадиола валератом и 10 таблеток с комбинацией Ез и 10 мг медроксипрогестерона ацетата. В упаковке “Дивитрена” 91 таблеток, из которых 70 таблеток содержат только эстрадиола валерат, 14 таблеток - комбинацию Ез и 20 мг медроксипрогестерона ацетата, а 7 таблеток - минеральные добавки железа и магния.

Нами было обследовано 68 пациенток с дисгенезией гонад до и в процессе заместительной гормональной терапии. Из их числа у 33 больных выявлена типичная форма дисгенезии гонад (синдром Шерешевского-Тернера), у 16 - “чистая” форма и у 19 человек - “смешанная” форма. Средний воз-

раст пациенток в момент начала приема гормональных препаратов оказался равным  $16,9 \pm 2,4$  года. Основную часть составили 57 девушек 15-17 лет (40) и 18 - 20 лет (17 человек). 6 больных начали лечение в возрасте 12-14 лет, но у 5 женщин дисгенезия гонад впервые была обнаружена в 21 год и старше.

Назначение заместительной гормональной терапии проводилось с момента постановки диагноза. При наличии У-хромосомы в кариотипе терапия назначалась после оперативного удаления гонад.

Ретроспектива лечения была изучена нами с учетом основных направлений гормонального воздействия. В соответствии с существовавшими ранее традициями наибольшую группу (45 человек) составили больные, длительное время (от 1 до 6 лет) получавшие комбинированные оральные контрацептивы (КОК). После проведенного нами контрольного обследования из их числа был назначен препарат "Дивитрен", что было обусловлено их заинтересованностью ускоренной подготовки к донации яйцеклетки. 18 пациенток после постановки диагноза принимали микрофоллин и прогестагены (туринал или норколут) в секвенциальном режиме. В последующем они были переведены на лечение препаратом "Дивина". 5 из 68 пациенткам заместительная гормональная терапия дивитреном начата с момента выявления дисгенезии гонад, что позволило нам обозначить этих пациенток как "стартовых".

Объективизация результатов лечебного воздействия производилась с учетом выраженности вторичных половых признаков по формуле полового развития, где Ма - степень развития молочных желез. Ах - выраженность подмышечного и Р - лобкового оволосения, оцениваемых от 0 до 4 баллов, а также эхографических параметров матки и молочных желез.

При ультразвуковом исследовании матки обращали внимание на изменение суммарной величины длины тела и шейки матки, соотношения угла между ними, а также передне-заднего размера и ширины матки. При возможности определяли форму и толщину отражения эхосигнала от эндометрия.

По данным эхомаммографии оценивали динамику толщины и соотношения структурных компонентов молочных желез.

В целях определения адекватности воздействия того или иного препарата на гормональный гомеостаз проводилось радиоиммунологическое определение содержания гонадотропных и стероидных гормонов в плазме периферической крови при исходном обследовании и в дни условной второй фазы цикла приема препаратов.

Согласно полученным результатам, половое развитие пациенток резко отставало или полностью отсутствовало к моменту первичного обследования по сравнению со сверстницами. Полное отсутствие молочных желез (Ма0) выявлено у 53 (77,4%), Ма1 - у 11 (16,7%). В то же время, 4 (5,9%) пациентки с "чистой" формой дисгенезии гонад до начала лечения имели молочные железы, достигшие Ма3 зрелости. Аналогичные закономерности выявлены и при анализе степени подмышечного и лобкового оволосения обследованных больных.

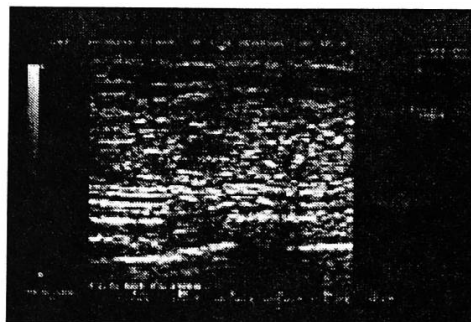
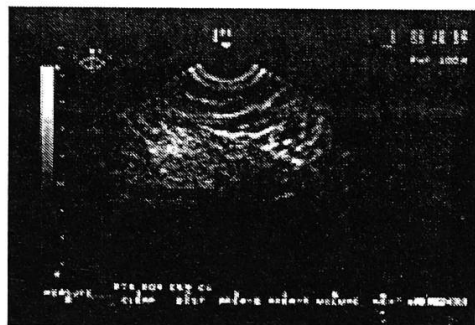
Данные эхографии органов малого таза у всех больных оказались примерно одинаковыми вне зависимости от формы дисгенезии гонад и возраста первого обращения. Шейка матки отдельно не дифференцировалась. Тело матки определялось на одной оси вместе с шейкой и имело следующие размеры: суммарную длину вместе с шейкой, равную  $3,52 \pm 0,87$  см; передне-задний размер -  $0,86 \pm 0,3$  см и ширину -  $1,4 \pm 0,95$  см. Отражение от эндометрия четко не визуализировалось ни в одном случае. Гонады определялись высоко у

стенок малого таза. В среднем объем правой гонады составил  $1,79 \pm 0,25$  куб. см; объем левой гонады -  $1,86 \pm 0,27$  куб. см. По данным Н. С. Мартыш [8], эти размеры внутренних гениталий соответствуют таковым у девочек моложе 8 лет.

Концентрация гонадотропных гормонов в исходном цикле обследования превысила предовуляторный пик, наблюдаемый при нормальном менструальном цикле. Индивидуальные значения содержания ФСГ колебались от 26 до 155 МЕ/л, в среднем составив  $75,6 \pm 35,6$  МЕ/л, и ЛГ - от 12,2 до 97 МЕ/л со средним уровнем, равным  $43,8 \pm 25,3$  МЕ/л. Концентрация эстрадиола в плазме крови пациенток оказалась равной в среднем  $61,87 \pm 43,2$  пмоль/л с колебаниями значений от 22 до 144 пмоль/л. Подобный уровень может быть приравнен к таковому у здоровых 6-8-летних девочек [9].

Сопоставление результатов применения этинилэстрадиола (микрофоллин) и эстрадиола валерата (дивитрен) у стартовых пациенток позволило выявить, что уровень эстрадиола в плазме крови через 6 месяцев приема микрофоллина с прогестагенами увеличился до 66 - 114 пмоль/л, при том, что секреция ФСГ осталась высокой ( $41,4-104$  МЕ/л). В результате приема дивитрена уровень эстрадиола в плазме крови возрос с 23-36 до 308-929 пмоль/л, достигнув значений, характерных для фазы 2 менструального цикла женщин репродуктивного возраста. Концентрация ФСГ уменьшилась с 83-141 до  $24,5-36,2$  МЕ/л.

Через 3 месяца приема микрофоллина средние эхографические значения длины матки вместе с шейкой увеличились с  $3,0 \pm 0,83$  до  $4,25 \pm 0,91$  см, ширины - с  $1,27 \pm 0,89$  до  $2,63 \pm 1,40$  см, передне-заднего размера - с  $0,85 \pm 0,45$  до  $1,65 \pm 0,62$  см. После 6 месяцев подобного лечения размеры матки достигли  $5,2 \pm 1,6$ ,  $1,88 \pm 0,57$  и  $2,9 \pm 0,87$  см соответствен-



а)

б)

Рис 1. Эхограмма молочных желез больной З., 17 лет, до (а) и через 3 месяца (б) после приема дивитрена.

но. Отражение от эндометрия в фазу приема прогестагенов (фазу 2 искусственного менструального цикла) характеризовалось как линейный сигнал, толщиной не более 0,6 см. У больных, принимавших дивитрен, отмечено достоверно большее увеличение размеров матки. К 6 месяцам лечебного воздействия средние значения длины матки вместе с шейкой составили  $6,68 \pm 0,33$ , ширины -  $3,88 \pm 0,55$  см и передне-заднего размера -  $2,7 \pm 0,34$  см. Эндометрий в фазу приема эстрадиола с медрокси-прогестероном (74-76 таблеток дивитрена) визуализировался как сигнал толщиной от 0,6 до 1,6 см.

Сравнение с нормативными данными показало, что после 6 месяцев приема дивитрена размеры матки достигают возрастных параметров, а после лечения микрофоллином с прогестагенами не превышают таковых у девушек 13 лет. Нормативных параметров на фоне приема микрофоллина с прогестагенами удалось достичь лишь через 2 - 6 лет.

Анализ результатов воздействия "синтетических" и "натуральных" эстрогенов на степень развития молочных желез у стартовых пациенток с дисгенезией

гонад выявило, что через 6 месяцев последовательного приема микрофоллина с прогестагенами в 58% случаев молочные железы достигли Ма2-3, в 33% случаев - Ма1.2 и у 9% больных остались в рамках Ма0. На эхомаммограмме структура желез была почти поровну представлена жировой тканью и базальным слоем, являющимся предшественником железистой ткани. Толщина последнего колебалась от 8 до 11 мм. После приема дивитрена степень развития молочных желез у 65% достигла Ма2-3 и у 35% больных соответствовала Ма1.2. Толщина базального слоя на эхомаммограмме преобладала над толщиной жировой ткани, достигнув 10-17 мм (рис.1).

Изменение тактики ведения с назначением больным "натуральных" эстрогенов после длительного приема микрофоллина и прогестагенов или КОК способствовало ускорению снижения концентрации гонадотропинов и возрастанию уровня эстрадиола в плазме периферической крови. При этом, назначение препарата "Дивитрен" обусловило более значимую положительную динамику гормонального профиля больных, чем прием препарата "Ди-

вина" за аналогичный временной промежуток (рис.2).

Последовательное назначение микрофоллина с прогестагенами и КОК на протяжении 2-6 лет сопровождалось постепенным увеличением размеров матки, которое, однако, и через 6 лет лечения лишь у ряда больных достигло нижней границы соответствующих возрастных нормативов. Последующее назначение препарата "Дивины" вызвало некоторое увеличение размеров матки. Средние значения длины матки вместе с шейкой через 6-12 месяцев приема дивины увеличились до  $6,3 \pm 0,34$  см, при том, что отражение от эндометрия осталось прежним (0,5 до 0,7 см), т.е. недостаточным для осуществления программы вспомогательной репродукции и донации яйцеклетки.

Степень развития молочных желез при переходе на прием дивины, так же как и их эхоструктура, в среднем существенно не изменились. Однако, у 2 пациенток после длительного приема микрофоллина на эхомаммограмме имелись признаки диффузной железистой гиперплазии, подтвержденные рентгенографией молочных желез. Последующее назначение дивины позволило существенно уменьшить выраженность железистой гиперплазии обеих желез.

Наиболее выраженные позитивные изменения органов-мишеней наблюдались после замены КОК препаратом "Дивитрен". Размеры матки через 3 - 6 месяцев сравнивались со средними нормативными значениями для женщин репродуктивного возраста, а толщина отражения от эндометрия колебалась от 0,8 до 1,4 см (рис.3). Ни в одном случае на фоне приема дивины и дивитрена не замечено гиперпластических процессов в молочной железе или эндометрии, не зарегистрировано ни кровотечений, ни каких-либо побочных проявлений подобного лечебного воздействия.

Обращает на себя внимание, что прием КОК оказывал специ-

Рис. 2. Динамика изменений гормонального статуса на фоне приема ЗГТ у больных с дисгенезией гонад.

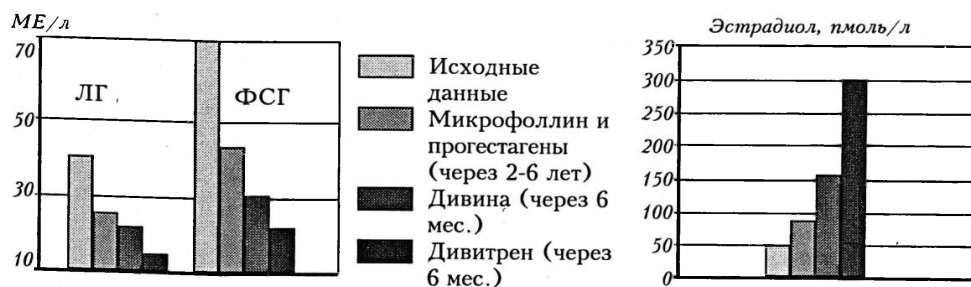
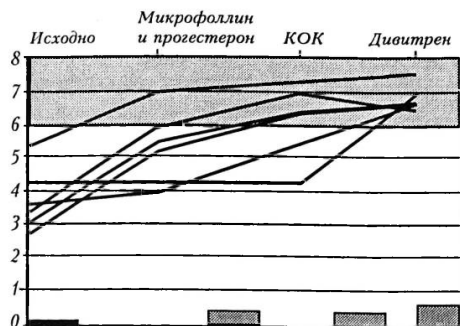


Рис. 3. Динамика длины матки и толщины эндометрия (см) в результате изменений ЗГТ у больных с дисгенезией гонад.



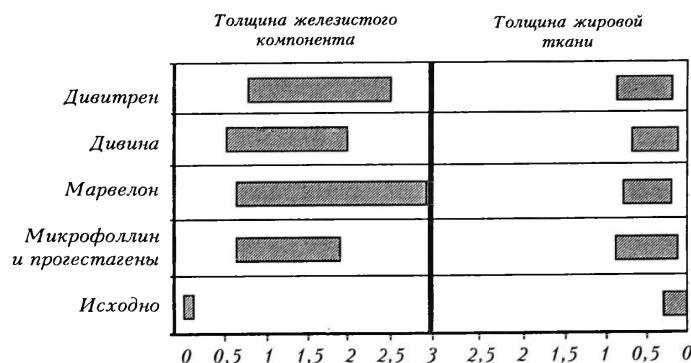
фическое влияние на структуру молочных желез в соответствии с прогестагенным его компонентом. После приема марвелона, содержащего прогестаген третьего поколения — дезогестрел, в структуре желез преобладал базальный слой (6-22 мм). Несмотря на длительное применение КОК с прогестагенами второго поколения в структуре молочных желез преобладал жировой компонент, толщина базального слоя колебалась от 4 до 11 мм.

Последующее назначение дивитрена подобным больным сопровождалось структурными изменениями в сторону увеличения толщины базального слоя до 8-17 мм (рис. 4).

Результаты проведенных исследований являются убедительным доказательством приемлемости и целесообразности назначения больным с дисгенезией гонад заместительной гормональной терапии препаратами, содержащими эстрадиол валерат в комбинации с медроксипрогестероном вне зависимости от формы заболевания. Препарат "Дивина", согласно полученным данным, оказывает более щадящее влияние на органы-мишени, не отличаясь по эффективности от микрофоллина и прогестагенов, назначаемых в последовательном циклическом режиме, что позволяет рекомендовать его для длительной заместительной терапии больным с дисгенезией гонад.

Препарат "Дивитрен" можно охарактеризовать как препарат первого выбора у стартовых

Рис. 4. Изменение экоструктуры молочных желез на фоне ЗГТ у больных с дисгенезией гонад.



пациенток, особенно при позднем выявлении дисгенезии гонад. В соответствии с тем, что этот препарат вызывает наиболее выраженное увеличение уровня плазменного эстрадиола при ускоренном падении секреции гонадотропных гормонов, адекватное репродуктивному возрасту увеличение размеров матки и толщины эндометрия, он может быть рекомендован пациенткам в целях подготовки к донации яйцеклетки. Следует, однако, отметить, что увеличение длительности приема этинилэстрадиола, особенно в составе КОК, перед назначением дивины или дивитрена ведет к замедлению процесса достижения желаемых результатов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Creatsas G. K. et al. Adolescent and Pediatric Gynecology, 1995.
2. Йена С.С.К., Джаффе Р.Б. Репродуктивная эндокринология, М., 1998. - С.377-416.
3. Богданова Е.А. Клиника, диагностика и лечение первичной аменореи у девушек. // Акушерство и гинекология. - 1984, № 8. - С.61-65.
4. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии, М., 1997. - С.259-274.
5. Сметник В.П. Обоснование и принципы заместительной гормональной терапии в климактерии. // Проблемы репродукции. - 1996, № 3. - С.32-37.
6. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков, СПб, 1998. - С.133-151.
7. Кузнецова М.Н. Принципы

организации лечебно - профилактической помощи при гинекологических заболеваниях у подростков и детей. // Акушерство и гинекология. - 1983, № 7. - С.7-9.

8. Мартыш Н.С. Клинико-эхографические аспекты нарушений полового развития и аномалий развития матки и влагалища у девочек // Дисс. ...д-ра. мед. наук, 1996. - 216 с.

9. Методы оценки эндокринной функции репродуктивной системы (под ред. Фанченко Н.Д.). М., 1986. - С.109-125.