

Э.В. Исакова, О.Н. Аржанова,  
Т.Н. Шляхтенко, В.С. Корсак

Институт акушерства и гинекологии им. Д.О.  
Отта РАМН, Международный центр  
репродуктивной медицины,  
Санкт-Петербург

## БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ ПРИ ДИСГЕНЕЗИИ ГОНАД (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Пациентке К. в возрасте 20 лет в связи с дисгенезией гонад (46XY) было произведено чревосечение и удаление рудиментарных гонад и маточных труб. При гистологическом исследовании были обнаружены клетки типа Лейдига, выявление которых подтверждает наличие Y-хромосомы в кариотипе пациентки. В результате проведенного лечения у реципиентки наступила беременность тройней.

Родились мальчик весом 2750 г. и длиной 49 см и девочка весом 2850 г. и длиной 49 см.

Таким образом, абсолютное бесплодие при дисгенезии гонад может быть успешно преодолено с помощью донорских ооцитов в рамках программы экстракорпорального оплодотворения.

Рождение первого ребенка "из пробирки" - Луизы Браун - более 20 лет тому назад открыло новую эру в репродуктивной медицине. Достижения в экстракорпоральном оплодотворении позволили с помощью донорских программ бороться с абсолютным бесплодием, обусловленным отсутствием или функциональной непригодностью гамет.

Особый научный и практический интерес представляет группа больных с дисгенезией гонад, для которых обязательными признаками являются резкое анатомическое и функциональное недоразвитие гонад, женский тип дифференцировки половых протоков и наружных половых органов. Существует представление [3], что причина дисгенезии гонад заключается в том, что до места закладки гонады эмбриона из желточного мешка не доходят первичные зародышевые клетки - гоноциты, поэтому последняя не дифференцируется. Гонады при этой форме заболевания чаще всего представлены биологически инертными соединительнотканными рудиментами. Наличие морфологически инертных рудиментов гонад, независимо от генотипа эмбриона, обуславливает дифференциацию половых протоков по женскому (основному) типу [4].

Попытки генотипической классификации этого синдрома успехом не увенчались, ибо при разных кариотипах наблюдается совершенно аналогичная клиническая картина а при одном и том же кариотипе клиническая картина может быть различной [2]. Все же для удобства практического пользования принято

подразделять дисгенезию гонад на две клинические формы: типичную и "чистую", которые характеризуются следующими общими признаками: первичная аменорея, отсутствие женских вторичных половых признаков, бесплодие. Однако типичная форма дисгенезии гонад отличается наличием еще и соматических аномалий (рост ниже 145 см, избыток отложения жира на передней брюшной стенке, короткая шея с крыловидными складками, аномалии скелета - вдавление грудины, сужение таза, синдактилия и др., пороки развития внутренних органов - сужение перешейка аорты, незаращение межжелудочковой перегородки, боталлова протока и др.).

Четких абсолютных корреляций между гистологическим типом рудимента гонады, клинической картиной и кариотипом не выявлено. Тем не менее выявляются определенные тенденции [2]. При типичной форме дисгенезии гонад и кариотипе XO чаще обнаруживаются рудименты, состоящие из одной фибробластоподобной стромы. При дисгенезии гонад с наличием Y-хромосомы в кариотипе чаще встречаются элементы тестикулярной ткани. При преобладании в кариотипе клонa XX рудимент гонады напоминает гипопластичный яичник, лишенный фолликулярного аппарата. Характерно частое выявление различных гистотипов опухолей, развивающихся в рудиментах гонад. Интересно отметить, что в некоторых случаях опухоли гонад обладали гормональной активностью и вели к спонтанному изменению феноти-



на. В связи с тем, что опухоли из остатков тестикулярной ткани при наличии Y-хромосомы развиваются чаще, оперативное удаление рудиментов гонад является обязательным мероприятием в этих случаях. С целью фенотипо-корректирующего эффекта у больных с дисгенезией гонад используется длительная гормональная заместительная терапия. Однако до появления экстракорпорального оплодотворения эти больные были обречены на бездетность.

Впервые сообщение о наступлении беременности двойней у больной с XY-дисгенезией гонад в результате донорства эмбрионов и успешном ее родоразрешении появилось в 1989 году [5]. Первый опыт осуществления программы "донорства ооцитов" в России был получен в московском центре по лечению бесплодия "ЭКО" [1]. Однако в этой программе использовались так называемые "лишние" ооциты, полученные в программе ЭКО при лечении бесплодия у других женщин или яйцеклетки родственницы больной.

Уникальность лечения бесплодия методом ЭКО с применением донорских ооцитов в нашем центре обусловлена созданием первого в СНГ "Банка доноров яйцеклеток", в который вошли 45 специально отобранных женщин в возрасте от 20 до 33 лет.

Пациентка К. обратилась в центр «ЭКО» в марте 1998 года в возрасте 36 лет. Впервые диагноз дисгенезии гонад (46XY) был поставлен в 20 лет (1982 год), по поводу которой в отделении оперативной гинекологии ИАГ им. Д.О. Отта РАМН (руководитель – проф. Г.А. Савицкий) было произведено чревосечение и удаление рудиментарных гонад и маточных труб. В результате гистологического исследования были обнаружены эмбриональные яйцеводы, каналцы вольфова тела и клетки типа Лейдига, выявление которых подтверждает

наличие Y-хромосомы в кариотипе пациентки. Следует отметить, что рост больной был 173 см, соматические аномалии, обычно встречающиеся при типичной форме дисгенезии гонад, отсутствовали. Нерегулярную гормональную заместительную терапию больная получала с 1982 по 1997 год (микрофоллин по 50 мкг в течение 21 дня с прогестероном в дозе 10 мг в день внутримышечно в течение последних 10 дней). Развитие вторичных половых признаков по женскому типу стало формироваться только на фоне гормональной заместительной терапии. Начало половой жизни с 22 лет.

На момент обращения рост больной был 183 см, вес – 73 кг. Уровень гонадотропинов составил (год без гормональной терапии): ФСГ-79,3 МЕ/л и ЛГ-21,3 МЕ/л, а эстрадиола – 16,1 пмоль/л. Других гормональных нарушений, включая гиперандрогенемию выявлено не было. Вторичные половые признаки были развиты достаточно, однако отмечалась гипоплазия матки (размеры ее оказались 36-31-33 мм). Женщина состояла во втором гражданском браке. В течение года больной была назначена гормональная заместительная терапия по описанной выше схеме, которая в течение последних 2 циклов использовалась для синхронизации с менструальным циклом донора яйцеклеток. Кроме этого, в качестве подготовки к переносу генетически чужеродных эмбрионов с целью повышения частоты имплантации в иммунологической лаборатории ИАГ им. Д.О. Отта за 5 дней до пункции яичников и забора яйцеклеток у донора реципиентке была проведена иммуноцитотерапия (подсадка аллогенных лейкоцитов).

В марте 1999 года у реципиентки была осуществлена первая попытка ЭКО с использованием донорских ооцитов. Донором ооцитов была здоровая женщина 29 лет, входившая в "Банк доно-

ров яйцеклеток". Индукция суперовуляции проводилась у нее по "длинному протоколу". Десенсибилизация гипофиза проводилась с 21-го дня менструального цикла с помощью декапептила в суточной дозе 0,05мг, подкожно. Гонадотропная стимуляция продолжалась 10 дней и курсовая доза хумегона составила 47 ампул (7050 ЕД). В результате пункции яичников, проведенной на 15-й день индуцируемого цикла, было получено 19 яйцеклеток. Получено 11 эмбрионов, семь из которых были заморожены.

Размеры матки у реципиентки перед проведением ЭКО составили 47-35-43 мм. На 18-й день заместительной гормональной терапии (прогинова в возрастающей дозе от 2 до 6 мг в день в зависимости от толщины эндометрия) через 72 часа после оплодотворения был осуществлен перенос в полость матки реципиентке 4 эмбрионов. Толщина эндометрия в день переноса составила 11 мм (на 3 таблетках прогинова – 6 мг). Заместительная терапия была дополнена 100 мг прогестерона в сутки за 2 дня до эмбриопереноса и тремя инъекциями ХГ (прегнил) по 500 ЕД со дня переноса эмбрионов с интервалом в два дня.

В результате проведенного лечения у реципиентки наступила беременность тройней. Редукция одного плода успешно была проведена при сроке 10 недель. Беременность протекала с явлениями угрозы прерывания, по поводу которой она была трижды госпитализирована в отделение патологии беременности ИАГ им. Д.О.Отта при сроке 7, 31 и 35 недель беременности. Гормональная заместительная терапия проводилась в течение почти всей беременности:

– до 16 недель - прогинова (максимальная суточная доза 8 мг), прогестерон (100 мг, внутримышечно, ежедневно) и ХГ (прегнил - 1500 ЕД два раза в неделю) с постепенным снижением доз;

— с 16 до 32/33 недель получила 17 ОПК по 125 мг, внутримышечно один-два раза в неделю.

С целью профилактики и лечения угрозы невынашивания беременности дважды (при сроке 5 и 14 недель) проводились повторные курсы иммуноцитотерапии. На фоне вегетососудистой дистонии по гипертоническому типу, мочекаменной болезни и хронического пиелонефрита с 31-й недели появились отеки беременных, а с 35-й недели развилась нефропатия I степени, лечение проводилось в условиях стационара.

В плановом порядке по сочетанию относительных показаний: дисгенезия гонад (удаление рудиментарных гонад в 1982 году), беременность, наступившая после ЭКО с использованием донорских ооцитов, двойня, первородящая, 37 лет, беременная 37/38 недель, родоразрешена операцией кесарева сечения. Родились мальчик весом 2750 г. и длиной 49 см и девочка весом 2850 г. и длиной 49 см с оценкой по Апгар 8 (0+0) баллов. Лактация у реципиентки в послеродовом периоде была достаточной. Швы с передней брюшной стенки были сняты на 8-е сутки и в удовлетворительном состоянии мать вместе с детьми были выписаны домой на 12-е сутки.

Таким образом, абсолютное бесплодие при дисгенезии гонад может быть успешно преодолено с помощью донорских ооцитов в рамках программы экстракорпорального оплодотворения. Отсутствие или анатомическое и функциональное недоразвитие гонад обуславливает высокий риск невынашивания беременности и, соответственно, необходимость проведения длительной гормональной терапии во время беременности у этой группы больных. Применение иммунокорректирующей терапии, вероятно, является целесообразным в связи с полной генетической чужеродностью переносимых в полость матки эмбрионов как на этапе под-

готовки к ЭКО, так и во время беременности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Здановский В. М., Заева В. В., Аншина М. Б. Беременности и роды у женщин без яичников и с нефункционирующими яичниками (первый опыт применения программы ovum donation в России)// Пробл. репродукции, 1995, 1, с. 83-86.
2. Г. А. Савицкий Хирургическое лечение врожденных аномалий полового развития в гинекологической практике. М., Медицина, 1975, с. 56-66.
3. Hauser G.A. Gonadendysgenesis.// In: Die Intersexualitat. Stuttgart, 1961, P. 304-344.
4. Jost A. Recherches sur le controle de l'ogganogenese sexuelle du lapin et remarques sur. Certaines malformations de l'appareil genital humain.//Gynec. Obstet., 1950, 49, P. 44-60.
5. Sauer M.V., Lobo R.A., Paulson R.J. Successful twin pregnancy after embryo donation to a patient with XY gonadal dysgenesis.//Am. J. Obstet. Gynecol., 1989, N2, P. 380-381.