

Беременность и роды при синдроме Шерешевского–Тернера, установленном в 12 лет

Е.С. Михайлин^{1,2,3}, Л.А. Иванова^{1,2}, М.М. Шило², И.В. Берлев²

¹СПб ГБУЗ «Родильный дом №10» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

✉ mihailin@mail.ru

Аннотация

В статье представлено собственное наблюдение за течением беременности и родов у пациентки с типичной формой дисгенезии гонад (синдром Шерешевского–Тернера, кариотип 45,X0/46,XY в соотношении клонов 1:1). Диагноз установлен в 12 лет при обследовании по поводу задержки роста и отсутствия признаков полового созревания. Учитывая наличие в кариотипе клона 46,XY, высокий риск малигнизации дисгенетических гонад, в 12 лет пациентке проведена лапароскопия, гонадэктомия. Беременность наступила после подготовки эндометрия эстрогенами и гестагенами в результате первой попытки экстракорпорального оплодотворения + инъекции сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (с донорской яйцеклеткой и спермой мужа). Беременность протекала на фоне гормональной поддержки с угрозой прерывания беременности и гиперкоагуляцией. В 34 нед произошла преждевременная отслойка низко расположенной плаценты, в связи с чем пациентка родоразрешена путем кесарева сечения.

Ключевые слова: первичная аменорея, несовершеннолетние, дисгенезия гонад, синдром Шерешевского–Тернера, экстракорпоральное оплодотворение, донорство ооцитов, бесплодие, клинический случай.

Для цитирования: Михайлин Е.С., Иванова Л.А., Шило М.М., Берлев И.В. Беременность и роды при синдроме Шерешевского–Тернера, установленном в 12 лет. Гинекология. 2020; 22 (6): 90–92. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200407

Clinical Case

Pregnancy and childbirth with Shereshevsky–Turner syndrome, established at 12 years of age

Evgeny S. Mikhaylin^{1,2,3}, Lada A. Ivanova^{1,2}, Mariya M. Shilo², Igor V. Berlev²

¹Maternity Hospital №10; Saint Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

✉ mihailin@mail.ru

Abstract

The article presents a personal observation of the course of pregnancy and childbirth in a patient with a typical form of gonadal dysgenesis (Shereshevsky–Turner syndrome, karyotype 45,X0/46,XY in the ratio of clones 1:1). The diagnosis was established at 12 years of age during an examination for growth retardation and lack of signs of puberty. Given the presence of a 46,XY clone in the karyotype, a high risk of malignization of dysgenetic gonads, laparoscopy and gonadectomy were performed at 12 years of age. Pregnancy occurred after preparation of the endometrium with estrogens and progestogens, as a result of the first in vitro fertilization attempt with a donor egg and her husband's sperm, occurred against the background of hormonal support with the threat of termination of pregnancy and hypercoagulation. At 34 weeks, there was a premature detachment of placenta, in connection with which she was delivered by cesarean section.

Key words: primary amenorrhea, minors, gonadal dysgenesis, Shereshevsky–Turner syndrome, in vitro fertilization, oocyte donation, clinical case, infertility.

For citation: Mikhaylin E.S., Ivanova L.A., Shilo M.M., Berlev I.V. Pregnancy and childbirth with Shereshevsky–Turner syndrome, established at 12 years of age. Gynecology. 2020; 22 (6): 90–92. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200407

Введение

Половые хромосомы являются главными носителями генов, контролирующих детерминацию и дифференцировку пола: их численные и структурные перестройки приводят к нарушениям в половом развитии [1]. До 95% случаев подобных аномалий приводит к антенатальным потерям [2].

Клиническое значение имеют хромосомные аномалии, связанные с X-хромосомой, среди которых значительное место занимает синдром Шерешевского–Тернера (СШТ), или типичная форма дисгенезии гонад [3]. Впервые симптомокомплекс данного заболевания описан Н.А. Шерешевским (1925 г.), а Г. Тернер (1938 г.) сформулировал триаду характерных симптомов: инфантилизм, короткая шея, вальгусные локтевые суставы. В 1959 г. опубликованы данные о наличии кариотипа 45,X0 у больных с СШТ [4]. Разнообразие клинической картины определяется кариотипом. Моносомия – кариотип 45,X0 – встречается у 40–60% женщин; остальные имеют мозаичные варианты: 45,X0/46,XX; 45,X0/46,XX/47,XXX; 45,X0/47,XXX [5]. Крайне редко встречается кариотип 45,X0/46,XY, фенотип которого чрезвычайно разнообразен и варьирует от нормального мужского (чаще в пренатальный период) до женского с признаками СШТ (в

постнатальном периоде). При диагностировании кариотипа с наличием Y-хромосомы рекомендуется провести гонадэктомию для профилактики развития новообразований гонад [5].

Характерная клиническая картина: половой инфантилизм, рост не выше 147 см, неразвитые молочные железы, редкое оволосение на лобке и в подмышечных впадинах. У 99% пациенток отмечается наличие патологических стигм: низкая линия роста волос на лбу, складки кожи во внутренних углах глаз, крыловидные складки на шее, бочкообразная грудная клетка с широко расположенными сосками, укорочение IV пястной кости, снижение слуха, низко расположенные уши с дефектом хряща ушной раковины [6]. У девушек с СШТ достоверно чаще встречается поперечно-суженный таз [3]. Большинство пациенток испытывают трудности с социальной адаптацией, памятью, вниманием и некоторыми другими функциями высшей нервной деятельности [7]. Выявляются патологии сердечно-сосудистой системы: стеноз аорты, дефект межжелудочковой перегородки, различные врожденные пороки сердца и сосудов. Нередко диагностируются пороки развития мочевыводящей системы: подковообразная почка, раздвоение мочеточника, а также множественные невусы и те-

леангиоэктазии, гипоплазия костей, косоглазие [8]. С самого рождения пациентки нуждаются в междисциплинарной помощи для выявления и коррекции проявлений СШТ [9].

Учитывая редкость данного заболевания, плохое знакомство практикующих акушеров-гинекологов с особенностями зачатия и возможными осложнениями беременности при СШТ, а также редкий вариант кариотипа пациентки, данное наблюдение представляет определенный интерес.

Описание клинического случая

Под нашим наблюдением находилась пациентка А.Е.Р. СШТ установлен в 12 лет при обследовании по поводу задержки роста и отсутствия признаков полового созревания на основании клинических признаков и результатов кариотипирования. Кариотип 45,X0/46,XY в соотношении клонов 1:1.

В 12 лет пациентке произведена лапароскопическая гонадэктомия, учитывая наличие в кариотипе клона 46,XY, женский фенотип и высокий риск малигнизации дисгенетических гонад.

Согласно данным гистологического исследования, удаленные гонады представляли собой комплекс, состоящий из маточной трубы размерами 2×0,2 см, желтого образования диаметром 0,8 см и белого образования диаметром 1,0 см. Желтое образование было представлено эмбриональным яйцеводом со скоплением клеток Лейдига в прилегающей клетчатке, единичным образованием, напоминающим семенной канатик, и остатками Вольфовых тел вокруг яйцевода. Белое образование было представлено стерильной корковой зоной, напоминающей яичник, с кальцификатами и остатками первичной почки. После оперативного лечения начата заместительная гормональная терапия (ЗГТ) этинилэстрадиолом, начиная с 1/8 таблетки (12,5 мкг). С 13 лет пациентка находилась на циклической терапии этинилэстрадиолом 25 мкг и норэтистероном 5 мг. Сама пациентка является ребенком от четвертой беременности, протекавшей с явлениями преэклампсии и угрозой прерывания беременности. Масса тела при рождении составила 3100 г, рост – 51 см. Наблюдались у невролога с диагнозом энцефалопатии, гипертензионно-гидроцефального синдрома, часто страдала простудными заболеваниями. В анамнезе у пациентки отмечались острые респираторные вирусные инфекции, ветряная оспа, краснуха (в детстве). В 11 лет диагностированы хронический гастрит с повышенной кислотностью, дискинезия желчевыводящих путей (имеется перестройка внутри желчного пузыря), а также пролапс митрального клапана 1-й степени, гемодинамически незначимый. Половую жизнь ведет с 18 лет.

Пациентка получала ЗГТ до 36 лет, уровень антимюллерова гормона составлял 0 нг/мл, уровень фолликулостимулирующего гормона был повышен в 3–5 раз.

В 2019 г. (37 лет) наступила беременность в результате первой попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с инъекцией сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки с ооцитами донора (подготовка эндометрия: эстрадиол валерат 2 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки, дидрогестерон по 10 мг 2 раза в сутки, микронизированный прогестерон по 200 мг трижды в день вагинально).

На учете в женской консультации с 10 нед. Общая прибавка массы тела – 5 кг (с 55 до 60 кг).

Рост – 155 см, исходная масса тела – 55 кг. Телосложение: широкие плечи, широкая грудная клетка, узкий таз. Артериальное давление – 110/70–120/80 мм рт. ст.

С 12-й недели беременности был отменен эстрадиол валерат, с 20-й недели – дидрогестерон.

Беременность протекала на фоне железодефицитной анемии (уровень гемоглобина – 97 г/л, эритроцитов – $3,1 \times 10^{12}$ г/л, ферритина – 10 мкг/л). Пациентка консультирована гематологом, получала пероральные препараты железа (железа сульфат 320 мг + аскорбиновая кислота 60 мг по 1 таблетке 2 раза в день), а также гиперкоагуляции (фибриноген – 6,7 г/л, D-димер – 3000 нг/мл), получала эноксапарин натрия 0,4 мл подкожно 1 раз в сутки, длительно, до родов.

По данным ультразвукового исследования, со срока 25 нед отмечался синдром задержки роста плода (отстава-

ние на 2 нед), степень зрелости плаценты по Grannum опережала срок гестации, околоплодных вод нормальное количество. Гемодинамические нарушения в системе «мать–плацента–плод» не выявлялись. Длина цервикального канала составляла 25–27 мм, плацента доходила до области внутреннего зева, не перекрывая его.

В 26 нед пациентка отмечала тянущие боли внизу живота, нерегулярные маточные напряжения. По данным ультразвуковой цервикометрии отмечено укорочение цервикального канала до 27 мм. Госпитализирована, получала сохраняющую терапию – препараты прогестерона, токолитики.

При сроке беременности 34 нед и 1 день возникла преждевременная отслойка плаценты, что привело к появлению кровотечения из половых путей в объеме 350 мл. Пациентка в экстренном порядке родоразрешена путем кесарева сечения.

Родилась живая девочка массой 1670 г, ростом 42 см, окружность головы 30 см, окружность груди 26 см, с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. Общая кровопотеря составила 850 мл. Матка имела гладкую поверхность, придатки с обеих сторон отсутствовали. Плацента располагалась по передней стенке, доходя до внутреннего зева, не перекрывая его. По данным гистологического исследования последа отмечались острая плацентарная недостаточность и продуктивный плацентит.

Послеродовый период протекал без осложнений, выписана на 7-е сутки (задерживалась в стационаре из-за недоношенности у ребенка), ребенок переведен в детскую больницу на второй этап выхаживания.

Обсуждение

Причиной первого обращения пациенток с СШТ к акушеру-гинекологу является первичная или вторичная аменорея, у взрослых женщин – необъяснимое бесплодие [10].

Прогрессирующая атрезия фолликулов у больных с СШТ приводит к первичному бесплодию в 92–95% случаев [11]. Возможность наступления спонтанной беременности за счет остаточного числа фолликулов в яичниках имеется у 5–8% пациенток, среди которых 90% имеют мозаичный кариотип [12].

При ранней диагностике СШТ для полной имитации нормального полового развития, а именно пубертатного скачка роста, обеспечения достаточного развития молочных желез и достаточной эстрогенной насыщенности в подростковом и условном репродуктивном возрасте, адекватного развития матки и поддержания костной массы необходим прием половых стероидных гормонов [13]. В связи с сексуальной и психосоциальной незрелостью девочек с СШТ возможности сохранения их фертильности ограничены. При проведении успешной гормонотерапии возможно сохранение фертильности методом криоконсервации ткани яичника и/или витрификации ооцитов [14].

В настоящее время женщинам с СШТ реализовать репродуктивную функцию помогают достижения в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Пациентки, имеющие функционирующие яичники, нормальный уровень фолликулостимулирующего и антимюллерова гормонов и мозаичный кариотип, могут использовать собственные ооциты в программах ВРТ. Также возможна успешная реализация программ ВРТ с использованием донорских яйцеклеток [15].

СШТ признан относительным противопоказанием к беременности в связи с высокой частотой дилатации и расщепления аорты у данной категории больных [13]. Множество аномалий развития органов и систем диктует необходимость комплексного обследования данных пациенток на этапе планирования беременности.

Во время подготовки к переносу эмбрионов в полость матки пациентки должны получать ЗГТ: высокие дозы эстрогенов (6–8 мг/сут) на фоне вагинального введения микронизированного прогестерона (600 мг) [9]. Такая схема лечения обеспечивает адекватную реакцию со стороны эндометрия, выражающуюся в его утолщении. Данные ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что именно толщина эндометрия (8 мм), а также качество переносимых эмбрионов являются ведущими факторами благоприятного исхода программ ВРТ. Перенос эм-

брионов в полость матки у данной категории больных рекомендуется осуществлять на стадии бластоцисты [16].

Наиболее часто встречающееся осложнение беременности – повышение артериального давления, успешно корректируемое правильно подобранной гипотензивной терапией. Повышен риск аномалий расположения и прикрепления плаценты ввиду нарушений развития полового аппарата [7].

Родоразрешение пациенток с СШТ целесообразно проводить путем операции кесарева сечения, срок реализации которого, как и метод обезболивания, определяется индивидуально [17].

Заключение

Для своевременного диагностирования описанной хромосомной аномалии и успешной коррекции проявлений СШТ необходим мультидисциплинарный подход с раннего детства. На каждом жизненном этапе необходимы адекватное лечение, тщательная подготовка к процедуре ЭКО, наблюдение у специалистов, знакомых с данной патологией, что в итоге способствует положительному результату лечения бесплодия у данной сложной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Гинекология».

Литература/References

1. Вяткина С.В., Кузнецова Т.В. Современные представления о синдроме Шерешевского–Тернера. Журн. акушерства и женских болезней. Клинические лекции. 2007; 56 (1): 56–63. [Viatkina S.V., Kuznetsova T.V. Sovremennye predstavleniia o sindrome Shereshevskogo–Ternera. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei. Klinicheskie lektsii. 2007; 56 (1): 56–63 (in Russian).]
2. Пешиков О.В., Шлепотина Н.М. Хромосомные аномалии и развитие репродуктивных нарушений у женщин. Вестн. совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2017; 2 (17): 34–6. [Peshikov O.V., Shlepotina N.M. Khromosomnye anomalii i razvitie reproductivnykh narushenii u zhenshchin. Vestn. sovetov molodykh uchennykh i spetsialistov Cheliabinskoi oblasti. 2017; 2 (17): 34–6 (in Russian).]
3. Фефелова Ю.А., Соколова Т.А., Гребеникова В.В. и др. Гормональный дисбаланс у девушек, обусловленный аномалией половых хромосом, и антропометрические параметры. Сиб. мед. журн. 2004; 46 (5): 27–30. [Fefelova Yu.A., Sokolova T.A., Grebennikova V.V. et al. Gormonal'nyi disbalans u devushek, обусловленный аномалией половых хромосом, и антропометрические параметры. Сиб. мед. журн. 2004; 46 (5): 27–30 (in Russian).]
4. Воробьева Т.В., Торганова И.Г. Беременность и роды при синдроме Шерешевского–Тернера. Проблемы эндокринологии. 2007; 53 (3): 41–2.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Михайлин Евгений Сергеевич – канд. мед. наук, зам. глав. врача СПб ГБУЗ РД №10, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», докторант каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: mihailin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5965-3020; eLibrary SPIN: 8510-7710

Иванова Лада Анатольевна – канд. мед. наук, глав. врач СПб ГБУЗ РД №10, доц. каф. общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: roddom10@zdrav.spb.ru; ORCID: 0000-0002-3391-6694

Шило Мария Михайловна – клин. ординатор ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: roddom10@zdrav.spb.ru; ORCID: 0000-0002-7558-8342; eLibrary SPIN: 8358-5911

Берлев Игорь Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: roddom10@zdrav.spb.ru

[Vorob'eva T.V., Torganova I.G. Beremennost' i rody pri sindrome Shereshevskogo–Ternera. Problemy endokrinologii. 2007; 53 (3): 41–2 (in Russian).]

5. Алимбаева Г.Н. Синдром Тернера: первичная овариальная недостаточность. Эффективная фармакотерапия. 2015; 5: 34–40. [Alimbaeva G.N. Sindrom Ternera: pervichnaia ovarial'naia nedostatochnost'. Effektivnaia farmakoterapiia. 2015; 5: 34–40 (in Russian).]
6. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95 (4): 1487–95.
7. McCauley E, Feuille P, Kushner H, Ross JL. Psychosocial development in adolescents with Turner syndrome. J Dev Behav Pediatr 2001; 22 (6): 360–5.
8. Birkebaek NH, Cruger D, Hansen J. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. Clin Genet 2002; 61: 35–9.
9. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. Lancet 2001; 28: 309–14.
10. Христова Д., Сираков М. Алгоритм диагностики и лечения первичной аменореи. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2020; 16 (1): 35–47. [Khristova D., Sirakov M. Algoritm diagnostiki i lecheniia pervichnoi amenorei. Reproductivnoe zdorov'e detei i podrostkov. 2020; 16 (1): 35–47 (in Russian).]
11. Белокоп И.П., Уварова Е.В., Киселева И.А. и др. Реализация репродуктивной функции у женщин с первичным дефицитом эстрогенов гонадного генеза. Акушерство и гинекология. 2012; 4 (2): 109–15. [Belokon' I.P., Uvarova E.V., Kiseleva I.A. et al. Realizatsiia reproductivnoi funktsii u zhenshchin s pervichnym defitsitom estrogenov gonadnogo geneza. Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 4 (2): 109–15 (in Russian).]
12. Абдулганиева Д.И., Одинцова А.Х., Мухаметова Д.Д. и др. Беременность на фоне мозаичного синдрома Шерешевского–Тернера и цирроза печени в исходе аутоиммунного гепатита А. Экспер. и клин. гастроэнтерология. 2017; 5 (141): 70–3. [Abdulganieva D.I., Odintsova A.Kh., Mukhametova D.D. et al. Beremennost' na fone mozaichnogo sindroma Shereshevskogo–Ternera i tsirroza pečeni v iskhode autoimmunnogo gepatita A. Eksper. i klin. gastroenterologiya. 2017; 5 (141): 70–3 (in Russian).]
13. Кумыкова З.Х., Батырова З.К. Возможности сохранения и реализации репродуктивной функции у девочек с синдромом Тернера (аналитический обзор). Гинекология. 2018; 20 (5): 56–8. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.56-58 [Kumykova Z.Kh., Batyrova Z.K. Possibilities of preserving and realizing reproductive function in girls with Turner syndrome (analytical review). Gynecology. 2018; 20 (5): 56–8. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.56-58 (in Russian).]
14. Singh GH, Hara S, Foster HW, Grimes EM. Reproductive performance in women with sex chromosome mosaicism. Obstet and Gynecol 1980; 55: 608–11.
15. Ross JL, Quigley CA, Cao D. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. N Engl J Med 2011; 364 (13): 1230–42.
16. Noyes N, Hampton BS, Berkeley A. Factors useful in predicting the success of oocyte donation: a 3-year retrospective analysis. Fertil Steril 2001; 6 (1): 92–7.
17. Баженова Л.Г., Гусятин Г.Н., Маркдорф А.Г. Анализ течения беременности и родов у женщин с типичной формой дисгенезии гонад. Мать и дитя в Кузбассе. 2012; 1: 19–22. [Bazhenova L.G., Gusiatina G.N., Markdorf A.G. Analiz techeniia beremennosti i rodov u zhenshchiny s tipichnoi formoi disgenезii gonad. Mat' i ditiia v Kuzbasse. 2012; 1: 19–22 (in Russian).]

Evgeny S. Mikhaylin – Cand. Sci. (Med.), Maternity Hospital №10, Mechnikov North-Western State Medical University, People's Friendship University of Russia. E-mail: mihailin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5965-3020; eLibrary SPIN: 8510-7710

Lada A. Ivanova – Cand. Sci. (Med.), Maternity Hospital №10, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: roddom10@zdrav.spb.ru; ORCID: 0000-0002-3391-6694

Mariya M. Shilo – Clin. Resident, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: roddom10@zdrav.spb.ru; ORCID: 0000-0002-7558-8342; eLibrary SPIN: 8358-5911

Igor V. Berlev – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: roddom10@zdrav.spb.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020