

# Возможности сохранения и реализации репродуктивной функции у девочек с синдромом Тернера (аналитический обзор)

З.Х.Кумыкова<sup>✉</sup>, З.К.Батырова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

<sup>✉</sup>zai-kumyikova@yandex.ru

Синдром Тернера (СТ) является наиболее распространенной хромосомной аномалией у женщин. СТ ассоциирован с частичной или полной потерей второй X-хромосомы у фенотипических женщин и связан с увеличением заболеваемости и смертности. Существует много дискуссионных вопросов наблюдения, ведения и консультирования пациенток с СТ. Этот обзор подчеркивает необходимость мультидисциплинарного подхода к изучению данной патологии для обеспечения возможностей реализации репродуктивной функции пациенток с СТ.

**Ключевые слова:** синдром Тернера, девочки-подростки, сохранение фертильности.

**Для цитирования:** Кумыкова З.Х., Батырова З.К. Возможности сохранения и реализации репродуктивной функции у девочек с синдромом Тернера (аналитический обзор). Гинекология. 2018; 20 (5): 56–58. DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.5.56-58

## Review

## Possibilities of preservation and realization of reproductive function in girls with Turner syndrome (analytical review)

Z.Kh.Kumyikova<sup>✉</sup>, Z.K.Batyrova

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

<sup>✉</sup>zai-kumyikova@yandex.ru

### Abstract

Turner syndrome (TS) is the most common chromosomal abnormality in females. TS is associated with partial or complete loss of the second X-chromosome in phenotypic females and is associated with increased morbidity and mortality. There are many controversial issues of monitoring, management and counseling of patients with TS. This review emphasizes the need for a multidisciplinary approach to the study of this pathology to enable the realization of reproductive function in patients with TS.

**Key words:** Turner syndrome, adolescents, fertility preservation.

**For citation:** Kumyikova Z.Kh., Batyrova Z.K. Possibilities of preservation and realization of reproductive function in girls with Turner syndrome (analytical review). Gynecology. 2018; 20 (5): 56–58. DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.5.56-58

Синдром Тернера (СТ) – одна из наиболее распространенных хромосомных аномалий у женщин, средняя ежегодная частота – 1:2500 живорожденных девочек. СТ характеризуется частичной или полной утратой одной X-хромосомы, овариальным дисгенезом и различным сочетанием экстрагонадных аномалий. Среди пораженных женщин 50% имеют кариотип 45,X, 25% имеют частичную делецию одной X-хромосомы, 20% имеют различную степень мозаицизма (наиболее часто кариотип 45,X/46,XX), 10% являются носителем XY-клеточных линий.

Заслуживают интереса особенности внутриутробного развития яичников при СТ. В течение I триместра беременности развитие яичников у плодов с СТ не нарушено. Вскоре после этого потеря ооцитов нарастает у большинства девочек с СТ с истощением яичников ко времени завершения внутриутробного развития или в течение первых нескольких месяцев после рождения. В отличие от здоровых плодов, когда оогонии определяются уже с 18-й недели гестации, с 20-й недели – примордиальные фолликулы, а с 26-й недели – преантральные и антральные фолликулы, при 45,X-кариотипе лишь в некоторых яичниках есть оогонии, однако фолликулы в них не визуализируются (K.Reynaud и соавт., 2004). Имеются доказательства присутствия ооцитов и функциональных фолликулов у девочек с СТ (у 8 из 9 образцов ткани яичников девочек с мозаичным вариантом СТ); S.Castronovo и соавт., 2014.

СТ ассоциируется с гипергонадотропным гипогонадизмом и, как следствие, с преждевременной недостаточностью яичников. Тяжесть фенотипических проявлений СТ варьирует в зависимости от протяженности потери хромосомного материала. Среди девочек с СТ и мозаичным кариотипом 40% имеют спонтанный пубертат (при нали-

чи более 10% эуплоидных клеточных линий), 9% – с моносомией X, 4% достигают менархе, 1% фертильны (Lucasconi и соавт., 2014). Среди пациенток с СТ 90% требуют гормонозамещающей терапии для инициации и/или для достижения прогресса в половом развитии (поддержания развития вторичных половых признаков и содействия накоплению костной массы).

Повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) отмечено с первых недель жизни у девочек с СТ и сохраняется в течение 1,5–2 лет. С 2 до 5–6 лет отмечается снижение уровня гонадотропинов, что связано с активацией центрального механизма подавления импульсной секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) рилизинг-гормона. С 5–6 лет ЛГ и ФСГ вновь повышаются и возрастают в 10 раз в пубертатный период. После 11 лет у девочек с СТ уровень ФСГ быстро возрастает до значений, существенно превышающих обычные при нормальном пубертате. Оценка овариальной функции у детей в препубертатном периоде с использованием гонадотропинов может быть малоинформативной в связи с относительным покоем гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси в этом возрастном периоде. Уровень ФСГ < 10 мМЕ/мл прогностичен для начала спонтанной менструации и регулярного менструального цикла (K.Aso и соавт., 2010). Уровень антимюллерова гормона (АМГ), продуцируемого гранулезными клетками, остается стабильным с периода среднего детства до ранней зрелости и может быть использован для оценки овариальной функции в любом возрастном диапазоне, что позволит выявлять девочек, имеющих спонтанный пубертат и нормальное половое созревание (J.Visser и соавт., 2013).

Клиническая манифестация СТ может быть категоризирована в зависимости от аномалий, затрагивающих скелет-

Риски осложнений беременности у пациенток с СТ	
Риски для плода	Материнские риски
Самопроизвольный выкидыш (29%) Перинатальная смертность (2%) Малая масса к сроку гестации (18–28%) Преждевременные роды (12%) Генетические риски у пациенток с аутологичными ооцитами (аномалии X-хромосомы, синдром Дауна) Аномалии развития (7,4%): церебральный паралич, коарктация аорты, расщелина губы и неба, врожденные опухоли	Дисфункция щитовидной железы (22%) Гестационный диабет (4–9%) Гестационная артериальная гипертензия (15–17%) Преэклампсия (21%) Кесарево сечение (82%) Осложнения врожденных заболеваний сердца (1%) Сердечная недостаточность (1%) Расслоение аорты (1–2%) Материнская смертность (2%), в большинстве случаев обусловленная расслоением или разрывом аорты; риск возрастает при наличии бicuspidального аортального клапана, коарктации аорты, расширения корня аорты, гипертензии, ожирения и многоплодной беременности

ную, сердечно-сосудистую, лимфатическую, эндокринную, желудочно-кишечную, мочевыделительную и центральную нервную систему.

Запоздавшая диагностика СТ у подростков по-прежнему достигает 20%. Экспертный совет рекомендует проведение кариотипирования у девочек с низкорослостью, задержкой психического развития, крыловидной шейей, лимфостазом, патологией внутреннего уха и коарктацией аорты (С. Bondy, 2007).

Смертность среди пациенток с СТ в 3 раза выше, чем в общей популяции (С. Gravholt, 2005). Отмечена более высокая частота дилатации и расслоения аорты (32 и 1–2% соответственно) у пациенток с СТ. В доступной литературе имеются данные 2 масштабных многоцентровых исследований относительно рисков развития злокачественных заболеваний у пациенток с СТ, включающих большое количество наблюдений (M. Schoemaker, 2008; Hasle, 1996). Общий риск развития рака сопоставим с таковым в популяции, однако риск опухолей центральной нервной системы (особенно менингиомы) у женщин с 45,X-кариотипом в 8,2 раза и рака кишечника в 7 раз выше, чем в популяции. Риск развития менингиомы ниже у женщин с мозаичными формами СТ по сравнению с пациентками с моносомией 45,X (M. Schoemaker и соавт., 2008), что связывают с половинной недостаточностью генного материала. Дисгерминома и гонадобластома у пациенток с Y-хромосомой в кариотипе – до 30% случаев (Ю.Н. Курьянова и соавт., 2013; R. Oliveira и соавт., 2009); 35,7% случаев неопластического поражения возникают у женщин до 18 лет. В настоящий момент не существует законченных исследований, доказывающих повышение риска неоплазий на фоне терапии гормоном роста или половыми стероидными гормонами.

Оптимальный режим замещения половыми стероидными гормонами для индукции пубертата у пациенток с СТ: время начала терапии эстрогенами, тип эстрогена, доза и путь введения – остается дискуссионным. К настоящему времени опубликованы два крупных обзора по гормонотерапии у пациенток с СТ (M. Davenport и соавт., 2008; C. Trolle и соавт., 2012). Основная цель терапии половыми стероидными гормонами – максимально полная имитация нормального полового развития: обеспечение достаточного развития молочной железы, пубертатного скачка роста, адекватного развития матки и поддержания костной массы. В большинстве случаев начало применения эстрогенов приходится на возраст 12–13 лет при отсутствии признаков развития молочных желез и других признаков полового развития и начинается с малых доз (1/8–1/10 взрослой дозы). Комбинированное применение рекомбинантного гормона роста с малыми дозами эстрогенов положительно влияет на скорость роста (низкие дозы эстрогенов увеличивают уровень инсулиноподобного фактора роста-1). Дозу эстрогенов постепенно повышают в течение 2–3 лет применения для имитации физиологического повышения уровня гормонов с целью обеспечения адекватного развития молочной железы и пубертатного скачка роста. Спустя 2 года от начала монотерапии эстрогенами или с появлением менструальноподобной реакции к терапии добавляют прогестин. Показано, что у здоровых препубертатных девочек секретруется небольшое, но измеримое количество эстрадиола (F. Courant и соавт., 2010). Существует мнение, что начало

гормонотерапии в возрасте старше 12 лет может приводить к неблагоприятным клиническим исходам в связи с многочисленными эффектами эстрогенов на органы-мишени. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования применения ультранизких доз орального этинилэстрадиола у девочек с СТ старше 5 лет показали более физиологичное начало полового развития, более благоприятный прогноз роста и улучшение когнитивных функций (J. Ross и соавт., 2011; C. Quigly и соавт., 2014).

Гормонотерапия должна быть начата в раннем возрасте для компенсации гипогонадизма, индукции пубертата, обеспечения развития вторичных половых признаков, профилактики деминерализации костной ткани и последующего остеопороза, оптимального роста и развития матки (миометрия, эндометрия, маточных артерий), подготовки к проведению вспомогательных репродуктивных технологий.

Возможности сохранения фертильности у девочек ограничены в связи с их сексуальной и психосоциальной незрелостью. Традиционно методом выбора сохранения фертильности у пре- и постпубертатных девочек является криоконсервация ткани яичника (получение фрагмента коркового вещества яичника с последующей его отсроченной трансплантацией) в связи с отсутствием необходимости проведения их стимуляции. Хотя большая популяция примордиальных фолликулов может быть сохранена при криоконсервации ткани яичника, значительная потеря фолликулов может происходить в последующем из-за ишемии, связанной с овариальной трансплантацией. Витрификация ооцитов, не требующая лапароскопической ассистенции, является менее инвазивной и может быть предпочтительным методом у постпубертатных девочек. Овариальная стимуляция у девочек с СТ проводится с использованием рекомбинантного или высокоочищенного ФСГ, человеческого менопаузального гонадотропина или рекомбинантного ЛГ, в течение фолликулярной фазы применяются антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона для профилактики пика ЛГ; в исследовании получены в среднем 13,6±5,8 (7–21) ооцитов, из которых 51,2% были зрелыми; 17,5% незрелых ооцитов (7/40) дозрели в течение 24 ч.

В связи с разной скоростью истощения яичников у девочек с СТ после рождения настоятельно рекомендуется направлять таких пациенток для витрификации ооцитов и/или криоконсервации ткани яичника сразу после начала полового развития (в возрасте 13–15 лет). Наиболее перспективными для криоконсервации ооцитов являются девочки с СТ с мозаичным кариотипом, низким уровнем ФСГ, высоким уровнем АМГ, спонтанным пубертатом и спонтанным менархе (K. Oktay и соавт., 2016). Обязательной для пациенток с СТ при проведении программы экстракорпорального оплодотворения с аутологичными ооцитами является предимплантационная генетическая диагностика в связи с повышенным риском хромосомных аномалий у плода.

В прошлом всем пациенткам с СТ рекомендовалось избегать беременности в связи с высоким риском осложнений (см. таблицу). С 1950 по 2016 г. проведены лишь два крупных многоцентровых исследования осложнений беременности у женщин с СТ после донации ооцитов – Французское (93 наблюдения, 2011 г.) и Нордическое (106 наблюде-

ний, 2013 г.) исследования (N.Chevalier и соавт., 2011; A.Hagman и соавт., 2013).

Рекомендации Американского общества репродуктивной медицины 2012 г.: СТ – относительное противопоказание к беременности; следует рекомендовать женщинам с СТ выбирать альтернативные варианты – суррогатное материнство или усыновление.

Недавние исследования показали, что в выборочных случаях пациентки с СТ способны иметь беременность и родить здорового новорожденного. В связи со сравнительно малыми размерами матки у пациенток с СТ рекомендуется исключительно перенос одного эмбриона для предупреждения осложнений. Пациентки с СТ, имеющие функционирующие яичники, могут использовать собственные ооциты в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Предикторами благополучных аутологичных ВРТ-программ у пациенток с СТ являются мозаичный кариотип, нормальный уровень сывороточного ФСГ и АМГ и спонтанные беременности в анамнезе. Негативными предикторами исходов применения аутологичных ооцитов являются моносомия или структурные аномалии X-хромосомы (особенно транслокации), повышение уровня ФСГ, снижение АМГ и отсутствие спонтанных беременностей (I.Bryman и соавт., 2011; O.Novatta и соавт., 2012).

Частота спонтанных беременностей среди пациенток с СТ составляет 2–8%, в подавляющем большинстве случаев (87–92%) среди женщин с мозаичным вариантом кариотипа, у которых имели место спонтанный пубертат и регулярный менструальный цикл. Описаны случаи спонтанной беременности и рождения здорового ребенка с 45,X-моносомией. Среди пациенток с СТ 47% становятся беременными с собственными ооцитами, 53% становятся беременными в результате донации ооцитов. Вероятность наступления беременности при использовании донорских ооцитов в программах ВРТ на 30% выше по сравнению с таковой в спонтанных или достигнутых в результате ВРТ беременностях с аутологичными яйцеклетками (I.Bryman и соавт., 2011; T.Hadnott и соавт., 2011; V.Bernard и соавт., 2016).

Мультидисциплинарный подход с раннего детства является основополагающим для оптимального наблюдения пациентки с СТ, включая генетические, эндокринные, кардиоваскулярные, психологические и репродуктивные аспекты.

#### Литература/References

1. Reynaud K, Cortvirindt R, Verlinde F et al. Number of ovarian follicles in human fetuses with the 45,X karyotype. *Fertility Steril* 2004; 81 (4): 1112–9.
2. Castronovo C, Rossetti R, Rusconi D et al. Gene dosage as a relevant mechanism contributing to the determination of ovarian function in Turner syndrome. *Human Reprod* 2014; 29 (2): 368–79.
3. Aso K, Koto S, Higuchi A et al. Serum FSH level below 10 mIU/mL at twelve years old is an index of spontaneous and cyclical menstruation in Turner syndrome. *Endocrine J* 2010; 57 (10): 909–13.
4. Visser JA, Hokken-Koelega AC, Zandwijken GR et al. Anti-Mullerian hormone levels in girls and adolescents with Turner syndrome are related to karyotype, pubertal development and growth hormone treatment. *Human Reprod* 2013; 28: 1899–907.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кумыкова Заира Хасановна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: zai-kumyukova@yandex.ru

**Батырова Залина Кимовна** – канд. мед. наук, науч. сотр. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: linadoctor@mail.ru

5. Bondy CA. Care of girls and women with turner syndrome: a guideline of the turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 9: 10–25.
6. Grabholt CH. Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1 (1): 41–52.
7. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD et al. United Kingdom Clinical Cytogenetics G. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (12): 4735–42.
8. Oliveira RM, Verreschi IT, Lipay MV et al. Y chromosome in Turner syndrome: review of the literature. *Sao Paulo Med J* 2009; 127 (6): 373–8.
9. Курьянова Ю.Н., Уварова Е.В. Молекулярно-генетические основы синдрома Тернера. Клиническое значение тканевого мозаицизма в выборе тактики обследования и лечения больных. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013; 1: 67–84. / Kur'yanova Ju.N., Uvarova E.V. Molekuliarno-geneticheskie osnovy sindroma Ternera. Klinicheskoe znachenie tkanevogo mozaisizma v vybere takiki obsledovaniia i lecheniia bol'nykh. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov*. 2013; 1: 67–84. [in Russian]
10. Trolle C, Hjerrild B, Cleemann L et al. Sex hormone replacement in Turner syndrome. *Endocrine* 2012; 41: 200–19.
11. Davenport ML. Moving toward an understanding of hormone replacement therapy in adolescent girls: looking through the lens of Turner syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1135: 126–37.
12. Courant F, Aksglaede L, Antignac JP et al. Assessment of circulation sex steroid levels in prepubertal and pubertal boys and girls by a novel ultrasensitive gas chromatography-tandem mass spectrometry method. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 82–92.
13. Oktay K, Bedoschi G, Berkowitz K et al. Fertility preservation in women with turner syndrome: a comprehensive review and practical guidelines. *J Ped Adolescent Gynecol* 2016; 29: 409–16.
14. Quigley CA, Wan X, Garg S et al. Effects of low-dose estrogen replacement during childhood on pubertal development and gonadotropin concentration in patients with Turner Syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1754–64.
15. Ross JL, Quigley CA, Cao D et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Eng J Med* 2011; 354: 1230–42.
16. Chevalier N, Letur H, Lelannou D et al. French Study Group for Oocyte Donation. Materno-fetal cardiovascular complications in Turner syndrome after oocyte donation: insufficient prepregnancy screening and pregnancy follow-up are associated with poor outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (2): E260–7.
17. Hagman A, Loft A, Wennerholm UB et al. Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. *Hum Reprod* 2013; 28: 1598–609.
18. Bryman I, Lisskulla S, Kerstin B et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2011; 95 (8): 2507–10.
19. Novatta O. Ovarian function and in vitro fertilization (IVF) in Turner syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 9 (2): 713–7.
20. Hadnott TN, Gould HN, Gharib AM, Bondy CA. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience. *Fertil Steril* 2011; 95 (7): 2251–6.
21. Bernard V, Donadille B, Zenaty D et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod* 2016; 31: 782–8.