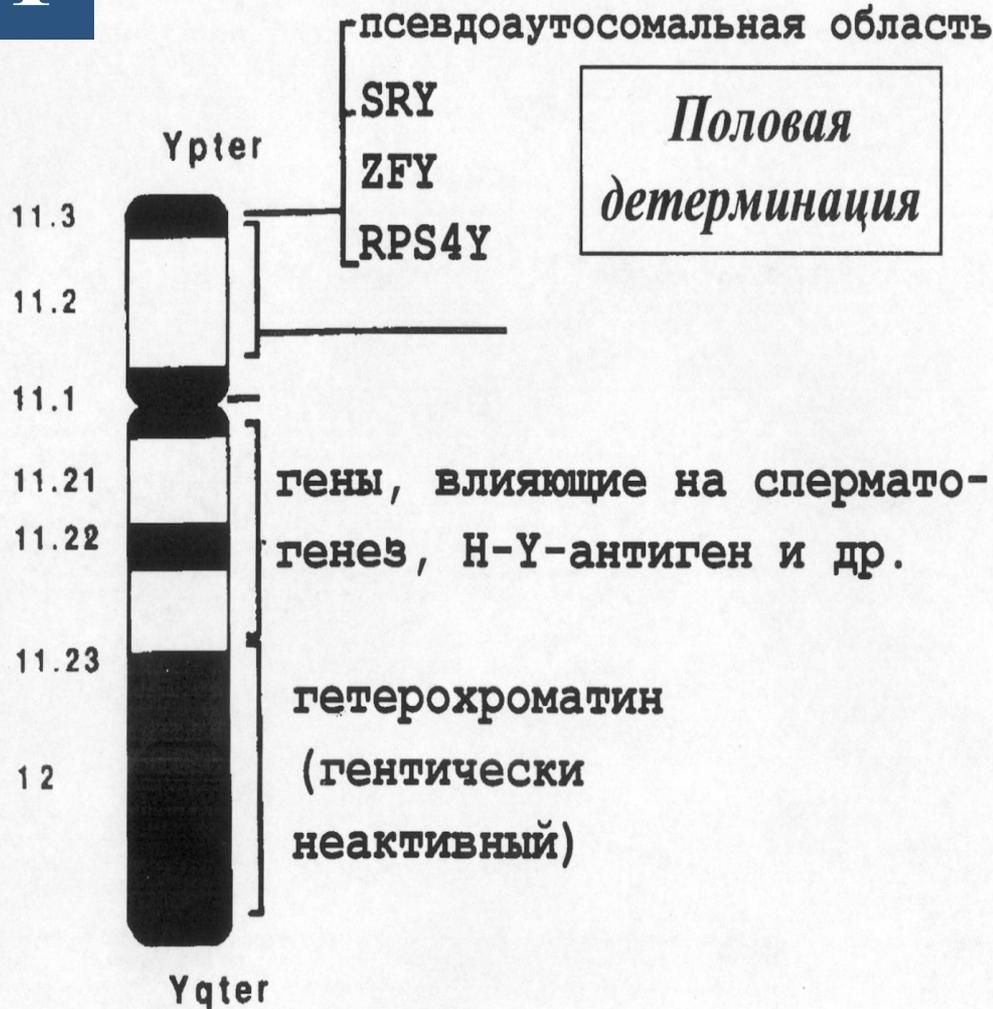


**Гонадные формы  
задержки полового развития  
(гипергонадотропный гипогонадизм)**

**профессор Е.В. Уварова**

# Локализация генов, кодирующих половую детерминацию и функцию гонад на Y и X хромосомах

## Y



## X

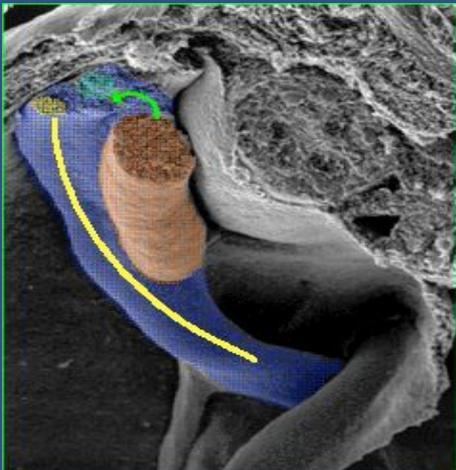


# Схема гонадной и генитальной дифференцировки у плода девочки

Отсутствие сигнала с Y-хромосомы,  
отсутствие гена  $SRY$ ,  
отсутствие  $SOX_9$ ,  
Персистенция  $Wnt_{4'}$ ,  
удвоение гена  $DAX_1$



формирование яичника



ХГ плаценты ЛГ плода



Отсутствие рецепторов:  
секреция эстрогенов минимальна



Отсутствие тестостерона

Регресс  
вольфовых  
протоков

Развитие мюллеровых  
протоков  
(трубы, матка, вагина)

Наружные гениталии по  
женскому типу  
(нейтральные)

4

8

10

12

16

40

Недели эмбрионального развития

# Основные причины первичного гипергонадотропного гипогонадизма

- **Врожденные аномалии развития яичников:**
  - дисгенезия и агенезия гонад
  - генетические дефекты ферментов яичникового стероидогенеза
- **Приобретенная яичниковая недостаточность:**
  - синдром резистентных яичников (СРЯ)
  - синдром истощенных яичников (СИЯ)

# Основные причины вторичного гипергонадотропного гипогонадизма

- **аутоимунный и инфекционный оофорит**
- **двухстороннее удаление гонад**  
(яичников или тестикулов)
- **нелеченный перекрут яичников**
- **лучевое воздействие**
- **химиотерапевтическое воздействие**
- **необоснованное длительное применение заместительной гормональной терапии**

*«Дисгенезия гонад – ранняя остановка гонадогенеза, произошедшая до дифференцировки первичных половых клеток в ооциты или сперматогонии»*

*(M. Grumbach, 1955)*

# Основные причины гонадных дисгенезий

- **Хромосомные аномалии** (отсутствие, избыток или морфологические дефекты хромосом)
- **Семейные или спорадические аутосомные aberrации, сопровождающиеся или выключением гена дифференцировки гонад, или преждевременным созреванием и ускоренной атрезией фолликулов** (нередко сочетание дисгенезии с сенсорной глухотой, миотонической мышечной дистрофией)
- **Метаболические расстройства** (дефицит 20,22 или 17,20-десмолаз, 17 $\alpha$ -гидроксилазы, галактоземия, недостаточность рецепторного аппарата гонад, аутоиммунные процессы)
- **Экологические катастрофы или вредности**
- **Инфекционные и паразитарные болезни**
- **Ятрогенные факторы**

# Клинические формы дисгенезии гонад

- Типичная ( Синдром Тернера)
  - следствие потери, мозаицизма или структурных аномалий одной из X-хромосом
- «Чистая»
  - следствие генных нарушений или внутриутробного повреждения гонад
- «Асимметричная (Смешанная)»
  - следствие мозаицизма и структурных аномалий Y-хромосомы

# Цитогенетические варианты дисгенезии гонад

- При типичной форме:

ХО, ХО/ХХ, ХО/ХХХ, ХО/ХХ/ХХХ, ХО/ХХ и наличие делеции короткого (р<sub>1</sub>,р-), длинного (q<sub>1</sub>,q-) или обоих плеч Х-хромосомы; ХО/ХУ, ХО/ХУУ, ХО/ХУУУ, ХО/ХУ и потеря короткого плеча У-хромосомы (р-)

- При «чистой» форме:

ХХ;

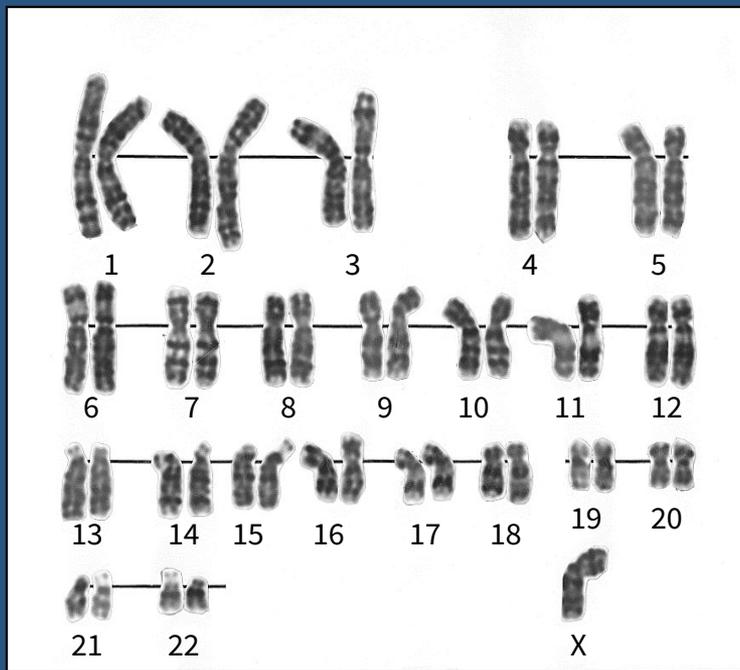
ХУ (Синдром Свайера)

- При «смешанной» форме:

ХУ;

ХО/ХУ (вариант синдрома Тернера?)

# Частота хромосомных аномалий при синдроме Шерешевского-Тернера



Полная моносомия 45XO

60,2%

Мозаицизм

31,4%

Частичные поражения

X-хромосомы

(изохромосома по длинному плечу,

делеция короткого плеча  
и кольцевая X- хромосома)

8,4%

*Расчеты показывают, что 99% беременностей плодом, имеющим 45,ХО-кариотип, заканчиваются абортom (пик в 14 недель) и только 1% - родами с развитием у ребенка синдрома Тернера. Выживание плода больше, чем в половине случаев, связано с мозаицизмом.*

Kurt Benirschke, 1998

# Патогенез дисгенезии гонад при синдроме Тернера

Недостаток генов DSS и Xp21

Делеция локусов Xp11.1, Xq12-21

я  
д  
е  
г  
р  
а  
д  
а  
ц

Иногда к моменту рождения сохраняются ооциты, что оказывается достаточным для появления менструаций и даже беременности



**Девочка 15 лет.  
Синдром Тернера.  
Спонтанный  
пубертат.**

# Соматические варианты дисгенезии гонад

**И** (инфантилизм) - **К** (карликовость) - **А** (аномалии)

**I вариант** - И + К + А (выраженный синдром Тернера)

**II вариант** - К + А (карликовый рост и мышечно-костные, кожные, сердечные, почечные, глазные и прочие аномалии)

**III вариант** - И + К (инфантилизм и малый рост)

**IV вариант** - А (различные аномалии у особей с нормальным ростом и отсутствием инфантилизма)

**V вариант** - И (отсутствие полового созревания у особей нормального роста без врожденных аномалий)

# Возможные соматические аномалии при типичной дисгенезии гонад

- **Синдром Бонневи-Ульриха**  
(лимфатический отек конечностей и свободные складки кожи на шее новорожденных)
- **Карликовость** (малый рост и вес при рождении, замедленный рост, отсутствие пубертатного его ускорения)
- **Характерные черты лица**  
(рыбий рот, готическое небо и деформация зубов, микрогнатия или ретрогнатия, косоглазие, эпикантус, птоз, деформация ушных раковин)
- **Щитообразная грудная клетка с расставленными сосками неразвитых молочных желез**
- **Короткая шея** (с крыловидными складками и низкой границей роста волос на затылке)
- **Переразгибание в локтевых и коленных суставах, аплазия фаланг, множественные родимые пятна или витилиго, гипоплазия IV и V фаланг и ногтей**



# Патогенез низкорослости у больных с синдромом Шерешевского-Тернера

Делеция Хр22.3  
Ген SHOX

```
graph TD; A[Делеция Хр22.3  
Ген SHOX] --> C[Отсутствие  
потенции роста]; B[Дефицит  
эстрогенов] --> D[Снижение  
секреции  
ГР и ИПФР1];
```

Дефицит  
эстрогенов

Отсутствие  
потенции роста

Снижение  
секреции  
ГР и ИПФР1

# Возрастные закономерности роста больных с синдромом Шерешевского - Тернера

Внутриутробный рост

Отставание роста и веса отмечается уже при рождении

SDS роста:  $-1,0 (-2,8 \div 0,6)$

SDS веса:  $-1,1 (-2,7 \div 0,4)$

Рост в первые 3 года жизни

Темпы роста в этот период относительно стабильны, от нормы отличаются относительно незначительно

Период, соответствующий КВ 2-11 лет

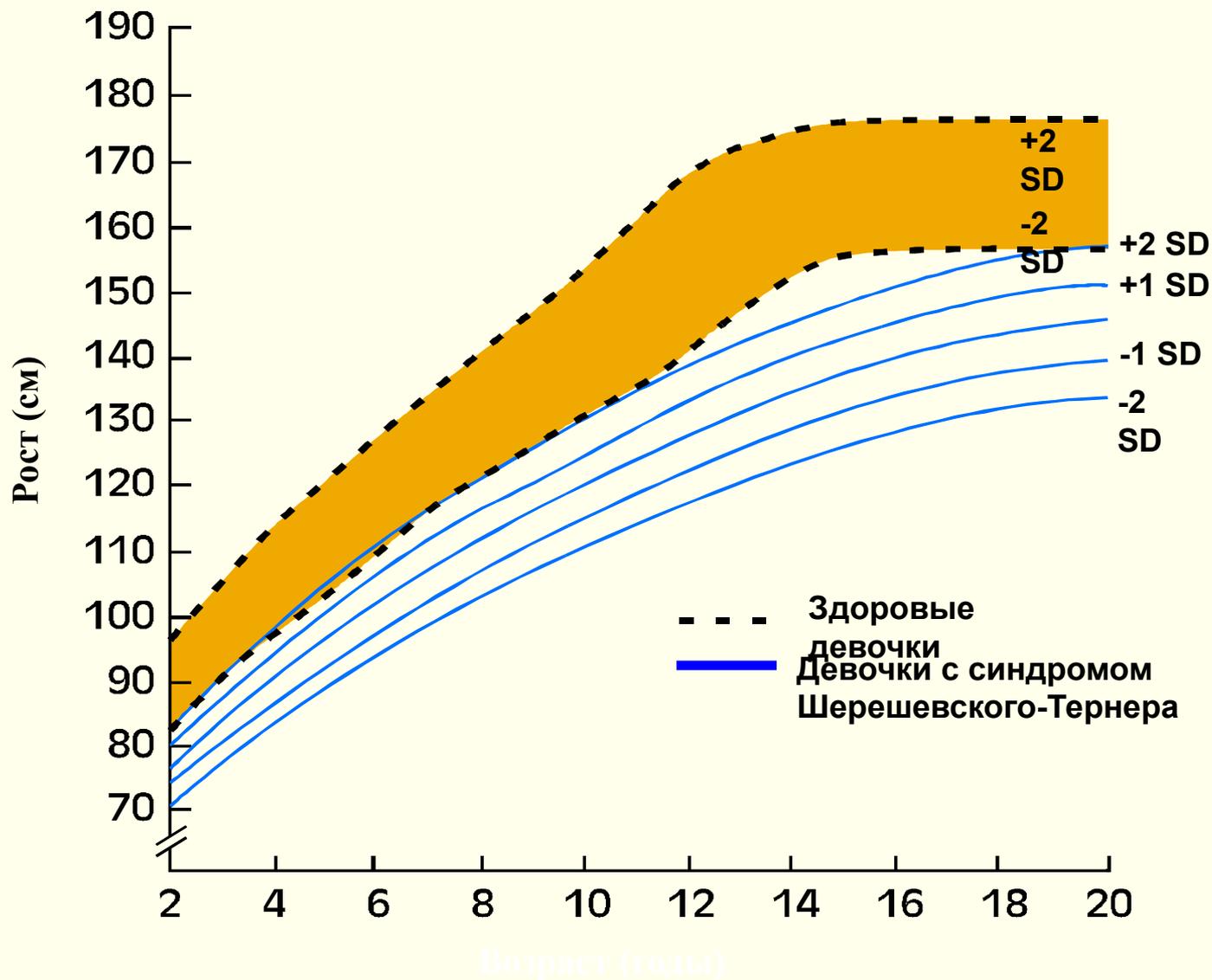
Прогрессивное и постепенное снижение темпов роста

в 10,5 лет SDS роста:  $-2,7 (-4,1 \div -1,7)$

Рост в период пубертата

Отсутствие пубертатного скачка роста. Средний конечный рост на 20 см меньше, чем у здоровых женщин аналогичной популяции

# Сравнение кривых роста здоровых девочек и девочек с синдромом Шерешевского-Тернера



# Соматические аномалии (продолжение ) и особенности полового развития при типичной дисгенезии гонад

- **Нарушение строения почек** (подковообразная почка, ретрокавальное расположение мочеточников, их удвоение, односторонняя аплазия почки)
- **Патология левых отделов сердца** (коарктация, стеноз устья, порок клапана аорты)
- **Рецидивирующие отиты, дальтонизм**
- **Эндокринопатии** (гипотиреоз, сахарный диабет)
- **Наружные гениталии** (строение женское с резким недоразвитием больших и малых половых губ, скудное оволосение лобка и подмышечных впадин, иногда с гипертрофией клитора и ростом волос по мужскому типу)
- **Внутренние гениталии** (влагалище, рудиментарные матка и трубы, редко - рудиментарные тяжи, гонадные тяжи вместо яичников)
- **Первичная гипергонадотропная аменорея, редко олигоменорея и ювенильные маточные кровотечения**

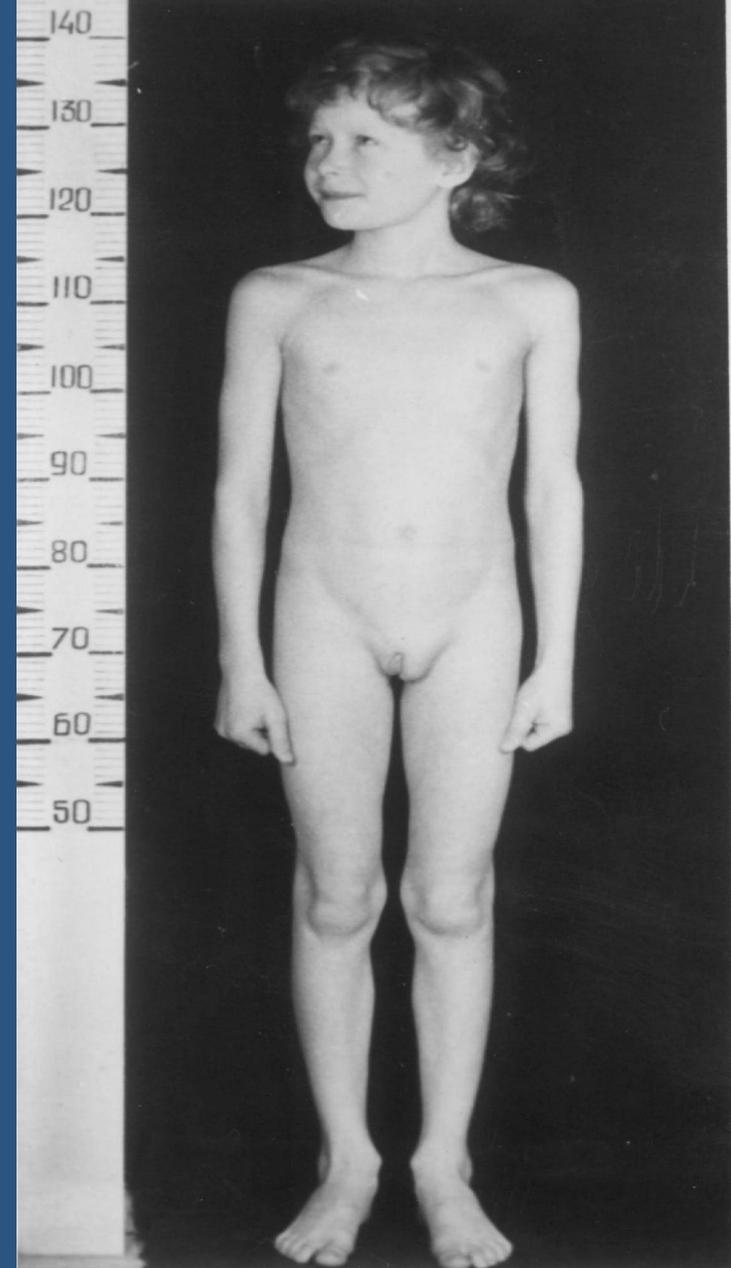
# Особенности физического и полового развития при «чистой и смешанной» формах дисгенезии гонад

- **Соматические аномалии отсутствуют**
- **Интерсексуальное или евнухоидное телосложение** (при нормальном или высоком росте)
- **Отсутствие или слабое развитие молочных желез**
- **Наружные гениталии** (строение женское с резким недоразвитием больших и малых половых губ, скудное оволосение лобка и подмышечных впадин, иногда с гипертрофией клитора и ростом волос по мужскому типу)
- **Внутренние гениталии** (влагалище, рудиментарные матка и трубы, гонадные тяжи вместо яичников при «чистой» и дисгенетичное яичко с одной и тяж с другой стороны при «смешанной» форме )
- **Первичная гипергонадотропная аменорея**

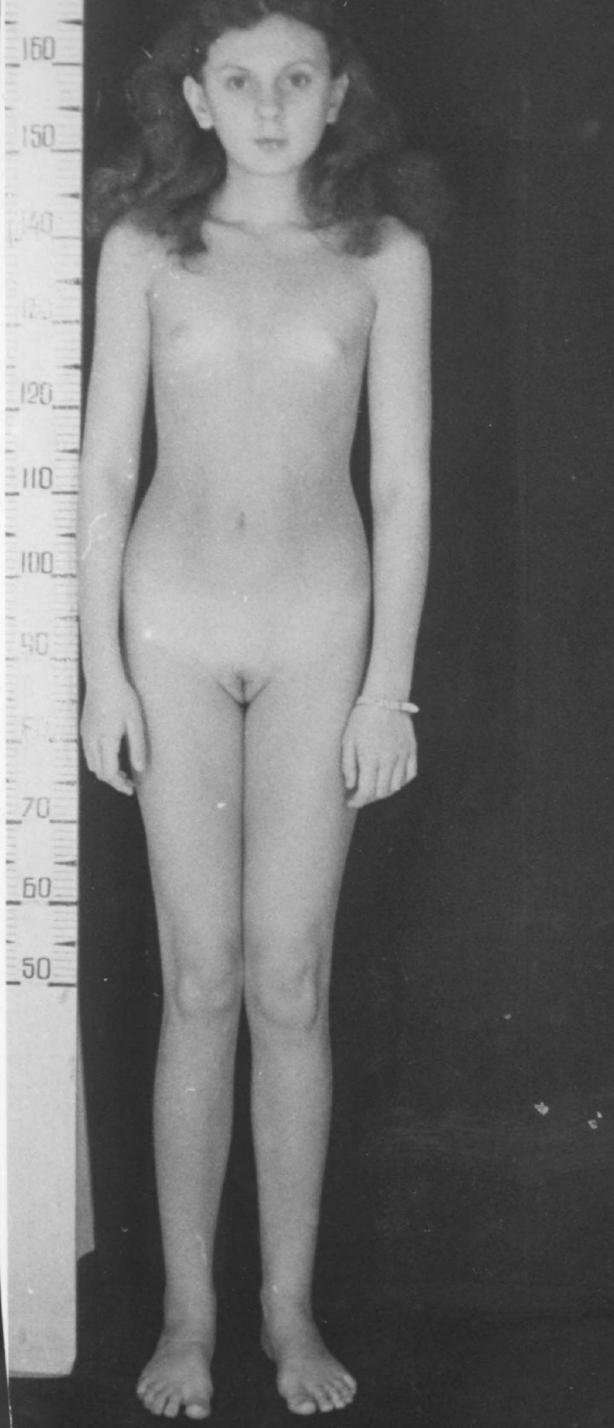
**Пациентка 10 лет.  
Кариотип 46ХУ.  
«Смешанная» форма  
дисгенезии гонад**



**строение наружных половых органов**



**общий вид**



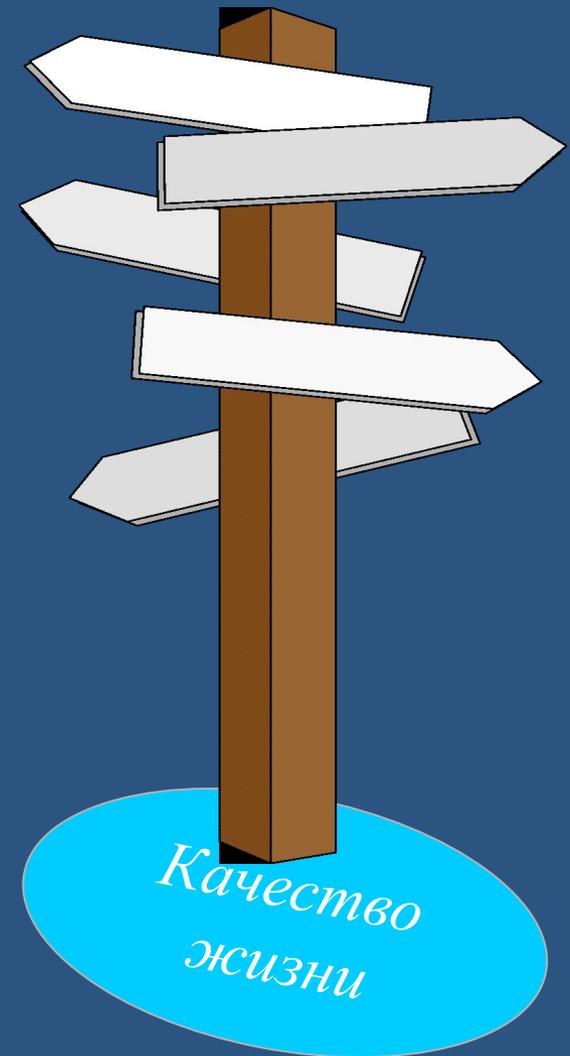
**Пациентка 16 лет.  
Кариотип 46,XY  
Дисгенезия тестикул**

# Алгоритм обследования больных с гонадными формами аменореи

- **Анализ анамнестических данных** (кровное родство, случаи аменореи, низкорослости, пороков развития в семье, экологические и профессиональные вредности, прием эмбриотоксических препаратов и веществ, инфекционные и паразитарные болезни у матери, особенности периода новорожденности и детства)
- **Оценка динамики физического и полового развития, особенностей соматического статуса**
- **Эхография гениталий, щитовидной и молочных желез**
- **Определение костного возраста**
- **Подсчет полового хроматина и кариотипирование**
- **Определение плазменного уровня ФСГ, эстрадиола у больных до 5 лет и старше 9 лет** (по показаниям - СТГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ, тироксина, тестостерона, кортизола, 17-ОП, ДЭА, глюкозы)
- **Кольпоскопия**

# Врачебная тактика при ЗПР яичникового генеза

- Уточнение половой принадлежности после рождения
- Определение необходимости и сроков удаления гонад
- Коррекция роста
  - при карликовости
  - при высокорослости
- Моделирование молочных желез
- Коррекция сопутствующих эндокринопатий и психического статуса
- Коррекция состояния матки и влагалища
- Подготовка к донации яйцеклетки



# Определение показаний к удалению гонад

- **Обнаружение Y-хромосомы** или ее фрагмента в кариотипе,
- **Подозрение на развитие опухоли** в гонадах при **XX** или **XO** кариотипе

Выявление указанных признаков является бесспорным показанием к удалению гонад вне зависимости от возраста пациента!

# Обоснование необходимости адекватного лекарственного обеспечения девочек с ЗПР гонадного генеза

- Ликвидация отставания параметров физического и полового развития от возрастных нормативов;
- Профилактика и нивелирование нарушений, обусловленных дефицитом стероидных гормонов;
- Улучшение качества жизни:
  - психологического комфорта
  - социальной адаптации
- Подготовка к решению проблемы сексуальных отношений и воспроизводства

# Стратегия лекарственной терапии девочек с врожденными аномалиями репродуктивной системы

**Короткая  
программа**

```
graph LR; A[Короткая программа] --> B[Долгосрочная программа]; B --> C[ ];
```

The diagram consists of two blue rectangular boxes with white outlines. The first box on the left contains the text 'Короткая программа'. A large blue arrow points from this box to the second box on the right, which contains the text 'Долгосрочная программа'. From the bottom of the second box, a large blue arrow points downwards.

**Долгосрочная  
программа**

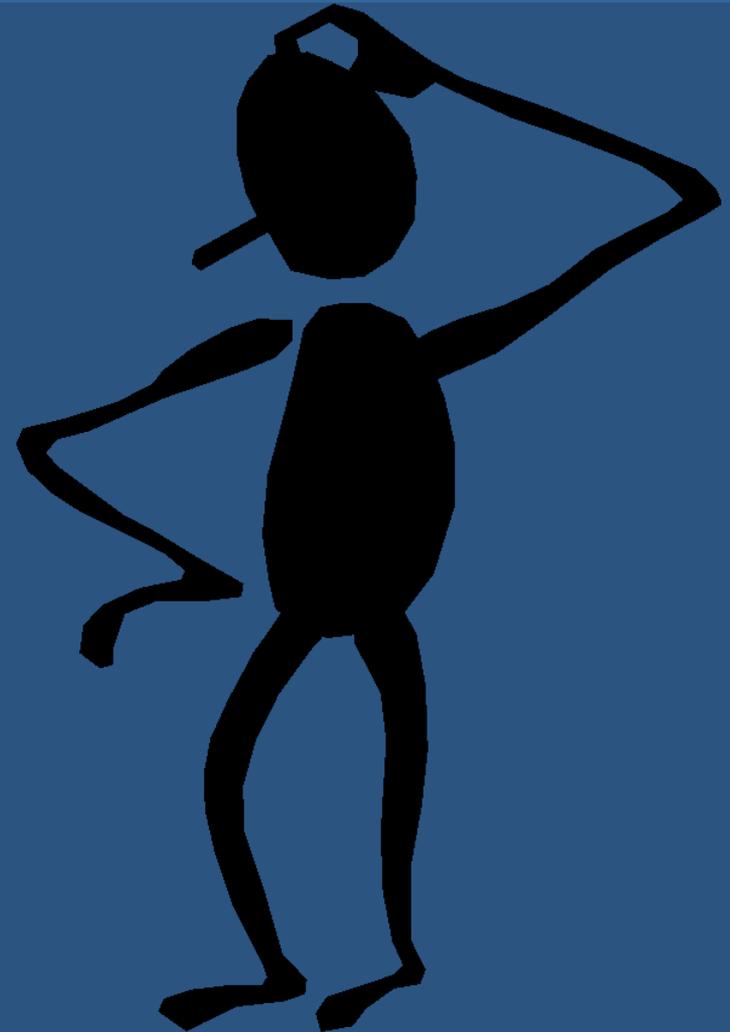
# Принципы краткосрочной программы заместительной лекарственной терапии девочек с ЗПР

- Увеличение длины тела у низкорослых девочек, но ускорение закрытия зон роста у высокорослых девочек;
- Инициация пубертата, в том числе:
  - формирование молочных желез и оволосения по женскому типу;
  - обеспечение регулярных менструаций;
- Ликвидация атрофических и воспалительных изменений влагалища и шейки матки

В течение 6 – 24  
месяцев

# Коррекция роста

- ◆ Исходный возраст
- ◆ Исходный рост
- ◆ Соотношение календарного и костного возраста
- ◆ Функциональное состояние щитовидной железы
- ◆ Уровень эстрогенов и тестостерона в плазме крови



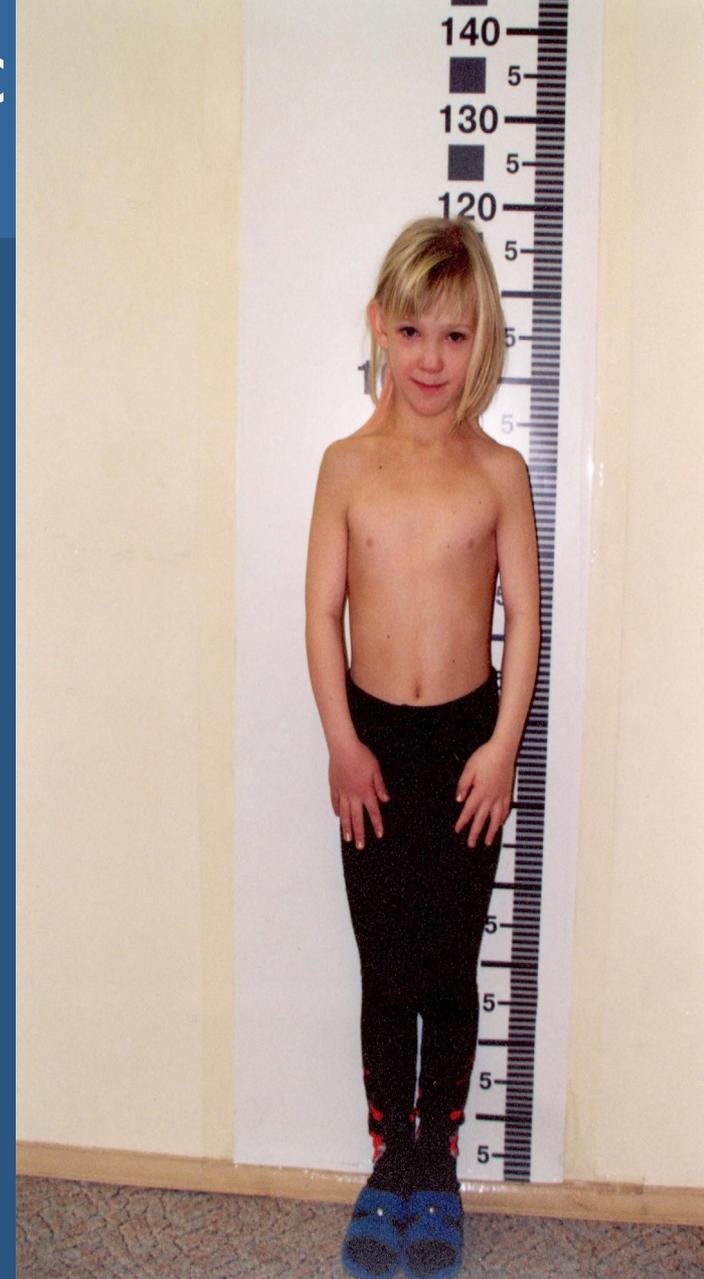
# Коррекция роста у девочек с ЗПР и низкорослостью

## ■ До 10-11 лет\*

- неспецифические стимуляторы
- анаболические стероиды (оксандролон)
- ГР (0,05 мг или 0,1 МЕ на 1 кг массы тела ежедневно, либо 3 раза в неделю подкожно на ночь)
- малые дозы L-тироксина

## ■ Старше 11 лет

- неспецифические стимуляторы
- малые дозы L-тироксина
- препараты, содержащие «натуральные» или «конъюгированные» эстрогены до появления МПР, затем последовательное добавление гестагенов в фиксированном режиме



\* - учитывается костный возраст больной

# Факторы, влияющие на эффективность лечения ГР

- | Рост родителей:  
чем выше родители, тем лучше результаты
- | SDS роста на момент начала лечения ГР:  
чем выше рост (SDS) на момент начала лечения, тем лучше
- | Хронологический возраст на конец лечения:  
чем больше возраст, тем лучше
- | Лечение с/без оксандролона:  
результаты лучше при комбинированном лечении
- | Общая продолжительность терапии ГР:  
чем она больше, тем эффект лучше
- | Общая средняя доза ГР (Ед/кг/нед.):  
при большей дозе эффект лучше
- | Общая средняя частота инъекций ГР(число/нед.):  
чем больше инъекций, тем лучше

# Коррекция роста

- Формула окончательного роста (ОР) у девочек среднего роста (Toublanc, 1996) :

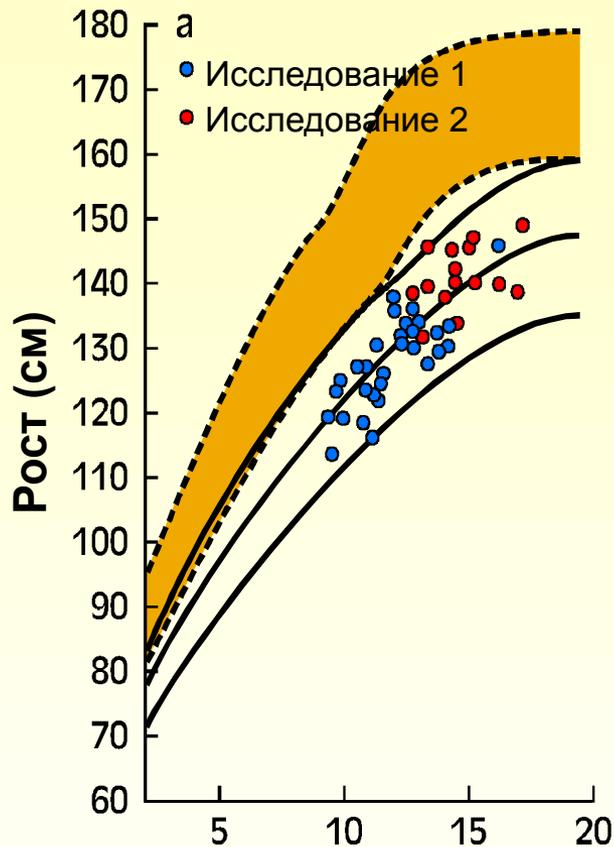
$$ОР = P_{\text{начала полового созревания}} + 20 \text{ см}$$

(у высокорослых ОР превышает, а у низкорослых - не достигает 20 см)

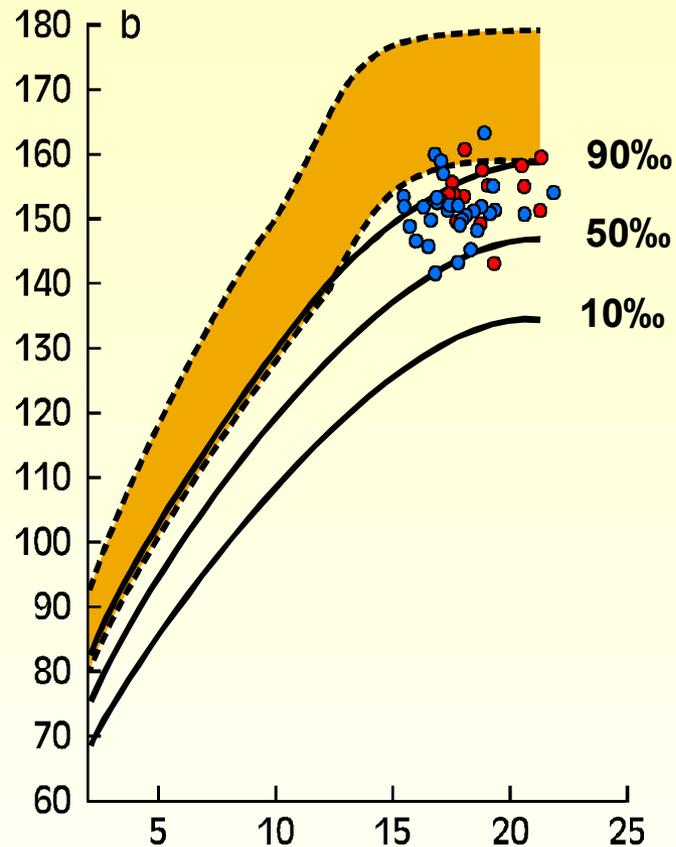
- Формула окончательного роста у девочек (Таннер, 1978):

$$(Рост отца + Рост матери - 12,5):2$$

# Номограммы роста у больных с синдромом Шерешевского-Тернера на фоне лечения ГР

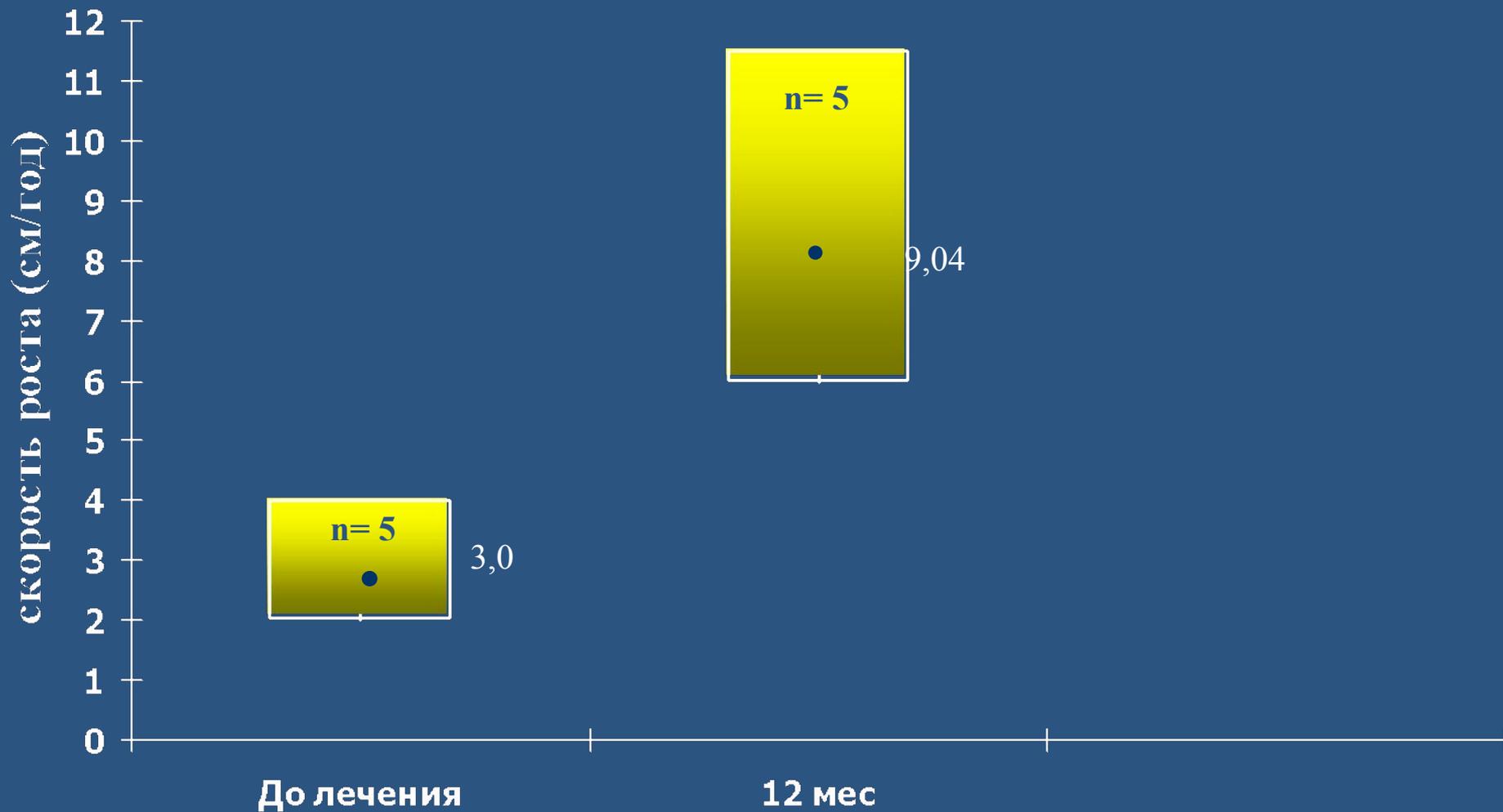


Хронологический возраст на момент начала терапии ГР (годы)

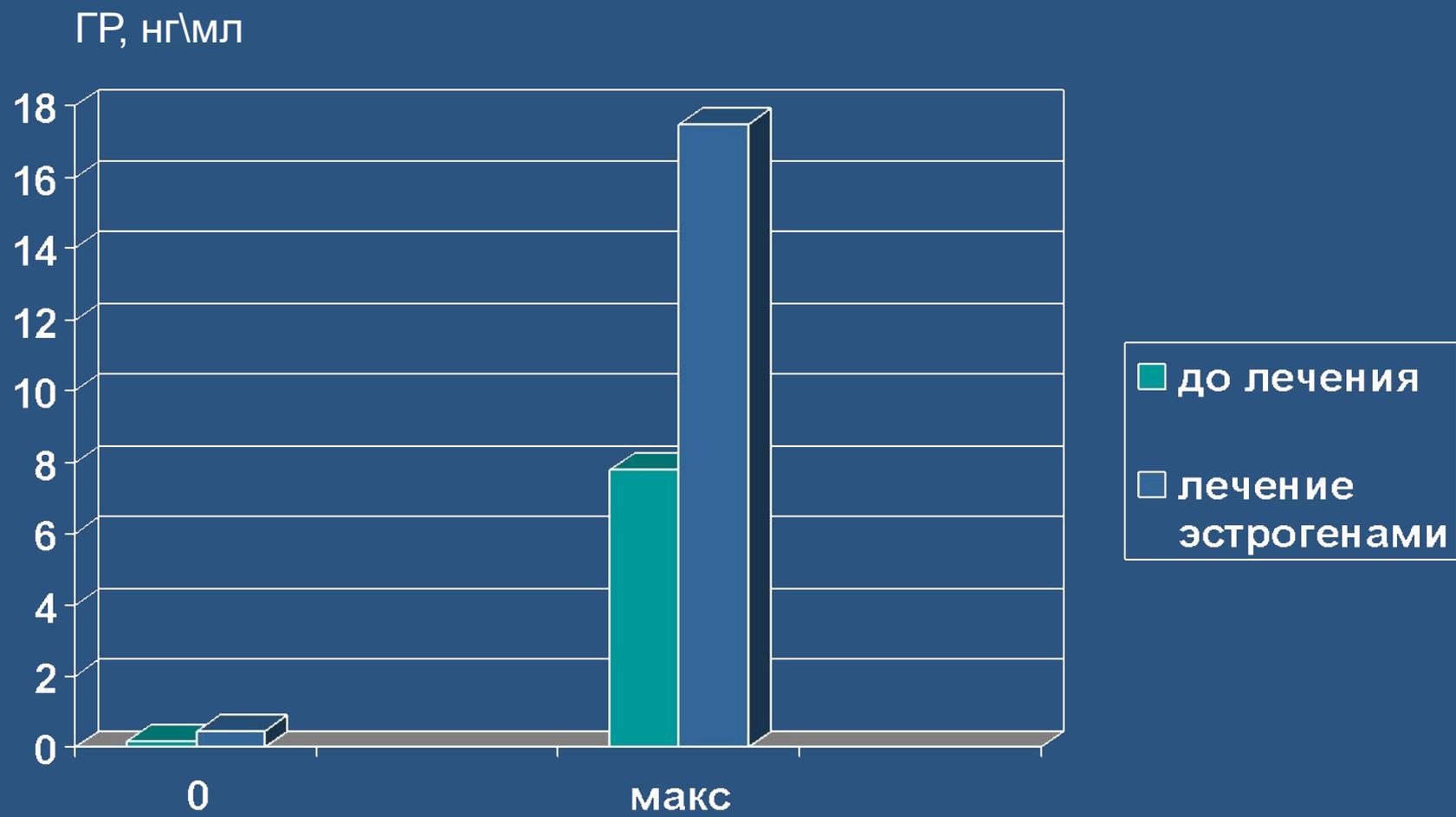


Хронологический возраст на момент окончания терапии ГР (годы)

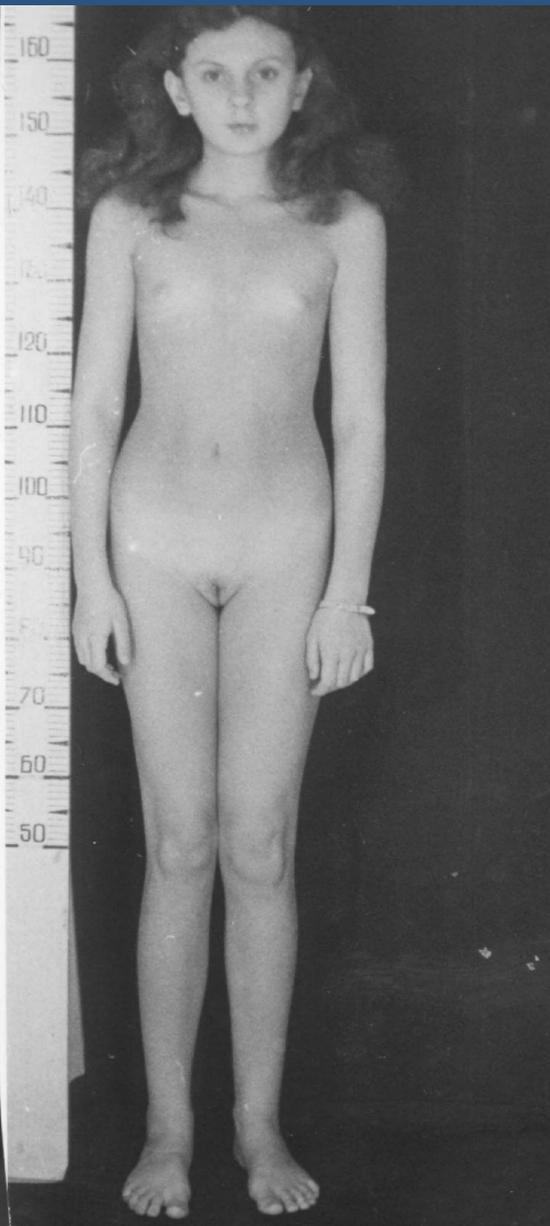
# Сравнительная оценка скорости роста девочек с синдромом Шерешевского-Тернера до и на фоне лечения гормоном роста



# Влияние приема эстрогенов на прирост содержания ГР на фоне клофелиновой пробы у девочек с синдромом Шерешевского-Тернера



# Коррекция роста у девочек с ЗПР и высокорослостью



- **с 9 -11 лет (костный возраст):**
  - препараты, содержащие «натуральные» или «конъюгированные» эстрогены до появления МПР, затем последовательное добавление прогестагенов в фиксированном режиме
  - остеогенон, альфадол Са (3 табл. в день ежедневно под контролем уровня ионизированного Са в крови)

# Инициация пубертата у девочек с ЗПР гонадного генеза

## Препараты эстрогенов

- ❖ **Микрофоллин форте (этинилэстрадиол), Gedeon Richter**  
50мкг, таблетки  
Доза: 0,1-0,3мкг\кг веса в сутки 6-18 месяцев
- ❖ **Премарин Wyth-Lederle, США**  
1,25мг, смесь конъюгированных эстрогенов  
Доза: 625мкг-1,25мг в сутки 6-18 месяцев
- ❖ **Эстрофем Novo Nordisk, Дания**  
2мг 17βэстрадиола  
Доза: 1-2мг в сутки 6-18 месяцев
- ❖ **Дивигель, Orion Pharma, Финляндия**  
500мкг, 1мг  
Доза: 500мкг-1мг в с утки 6-18 месяцев

# Постоянная поддерживающая заместительная лекарственная терапия девочек с ЗПР

- Лечение и профилактика остеопороза
- Ликвидация нарушений углеводного, липидного и минерального обмена
- Улучшение визуальных параметров молочных желез
- Профилактика патологии влагалища и шейки матки
- Подготовка к донации яйцеклетки

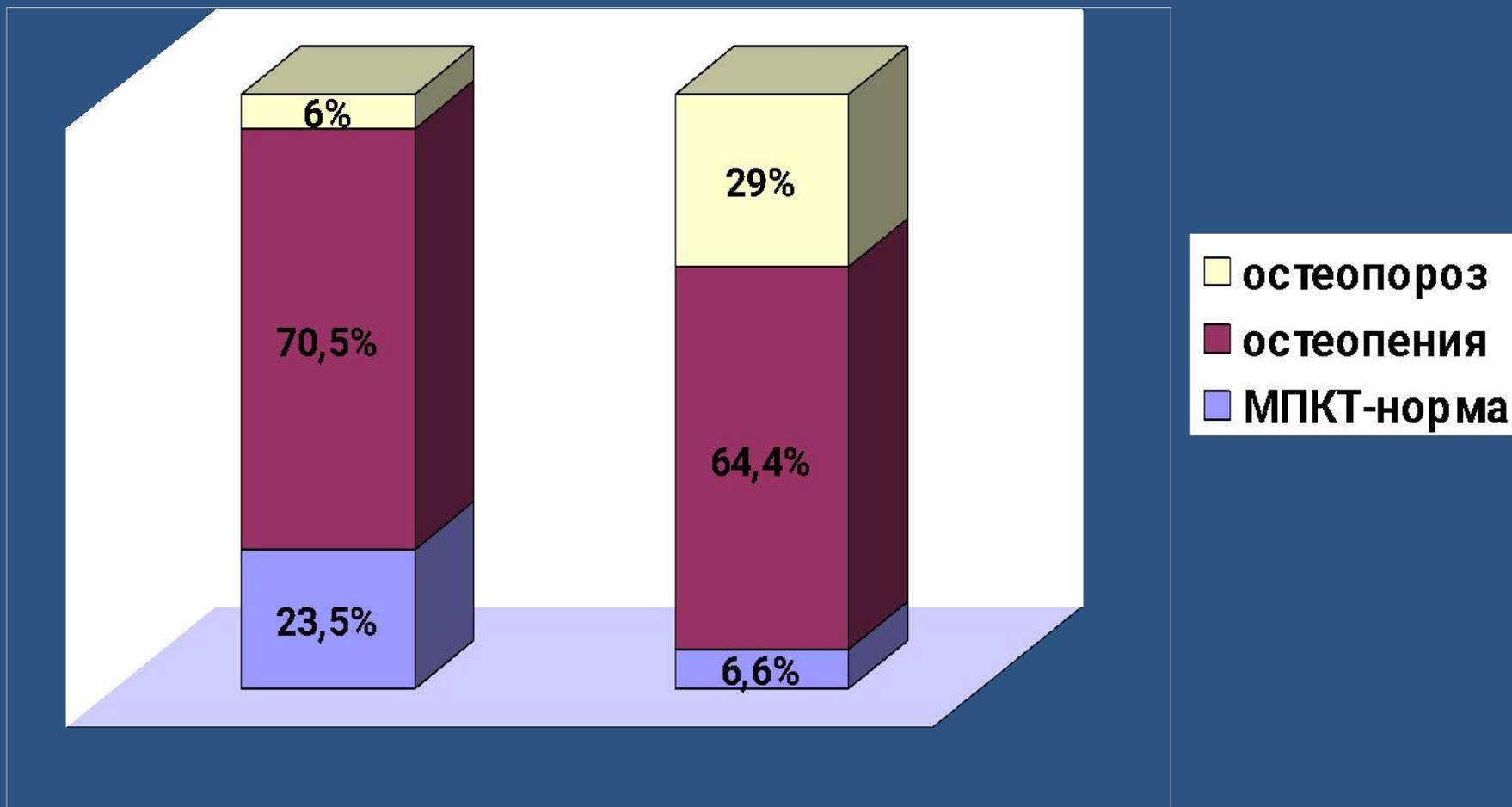
Весь репродуктивный период жизни,  
желательно до 50-51 года  
(возраста естественной менопаузы)

# Поддерживающая терапия у девочек с ЗПР гонадного генеза

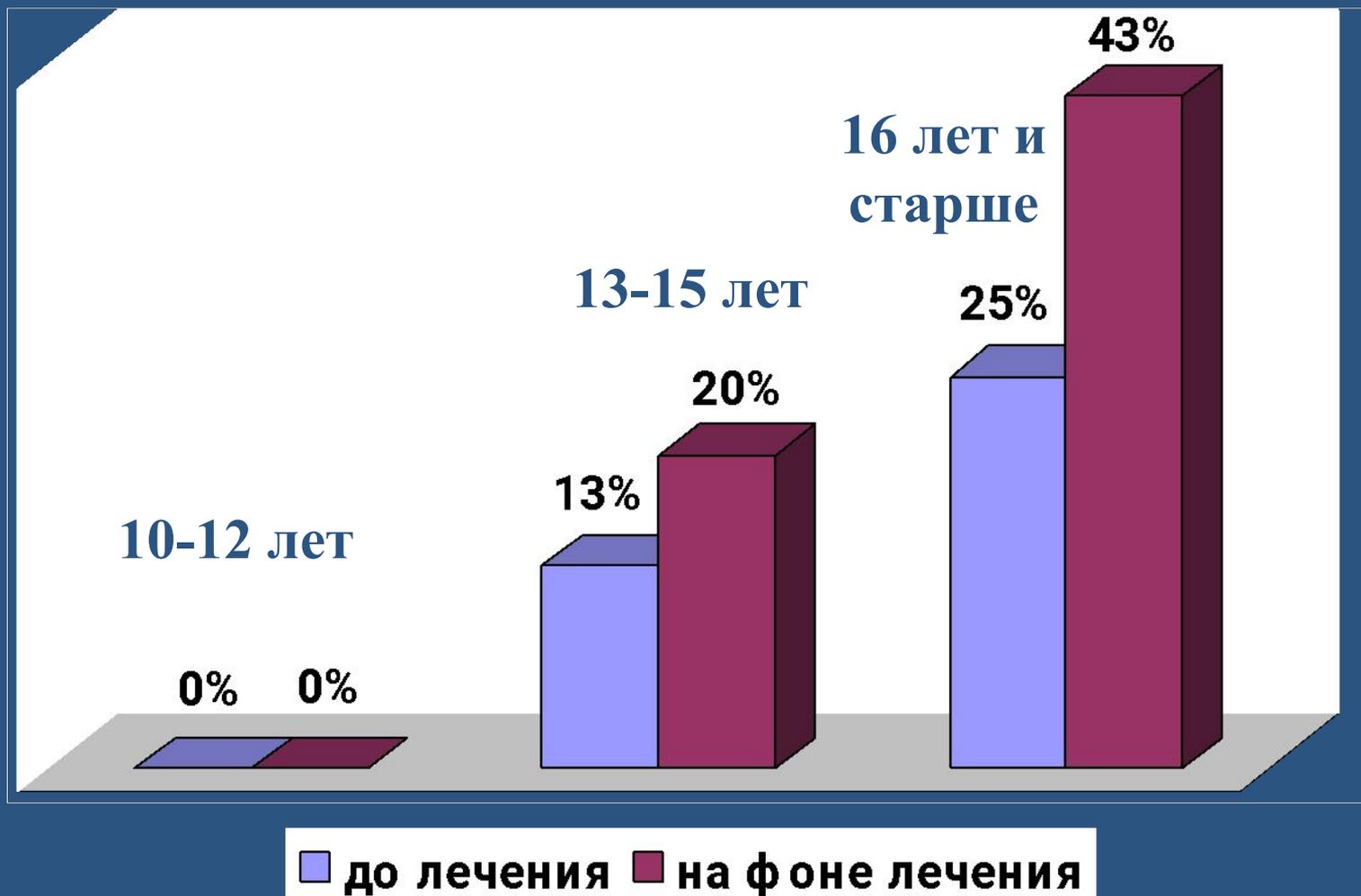
Постоянная последовательная (секвенциальная) заместительная гормональная терапия:

- ❖ **Дивина, Дивитрен, Дивисек, Orion Pharma, Финляндия**  
2 (2-1) мг эстрадиола валериата, 10 мг медроксипрогестерона ацетата  
1 таблетка в сутки
- ❖ **Климонорм (цикло-прогинова), Scherring, Германия**  
2 мг эстрадиола валериата, 150 мкг левоноргестрела  
1 таблетка в сутки
- ❖ **Фемостон, Solvay Pharma, Германия**  
2 мг эстрадиола, 10мг дидрогестрона  
1 таблетка в сутки

# Характеристика минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у больных с врожденным гипогонадизмом до 18 лет и старше 18 лет



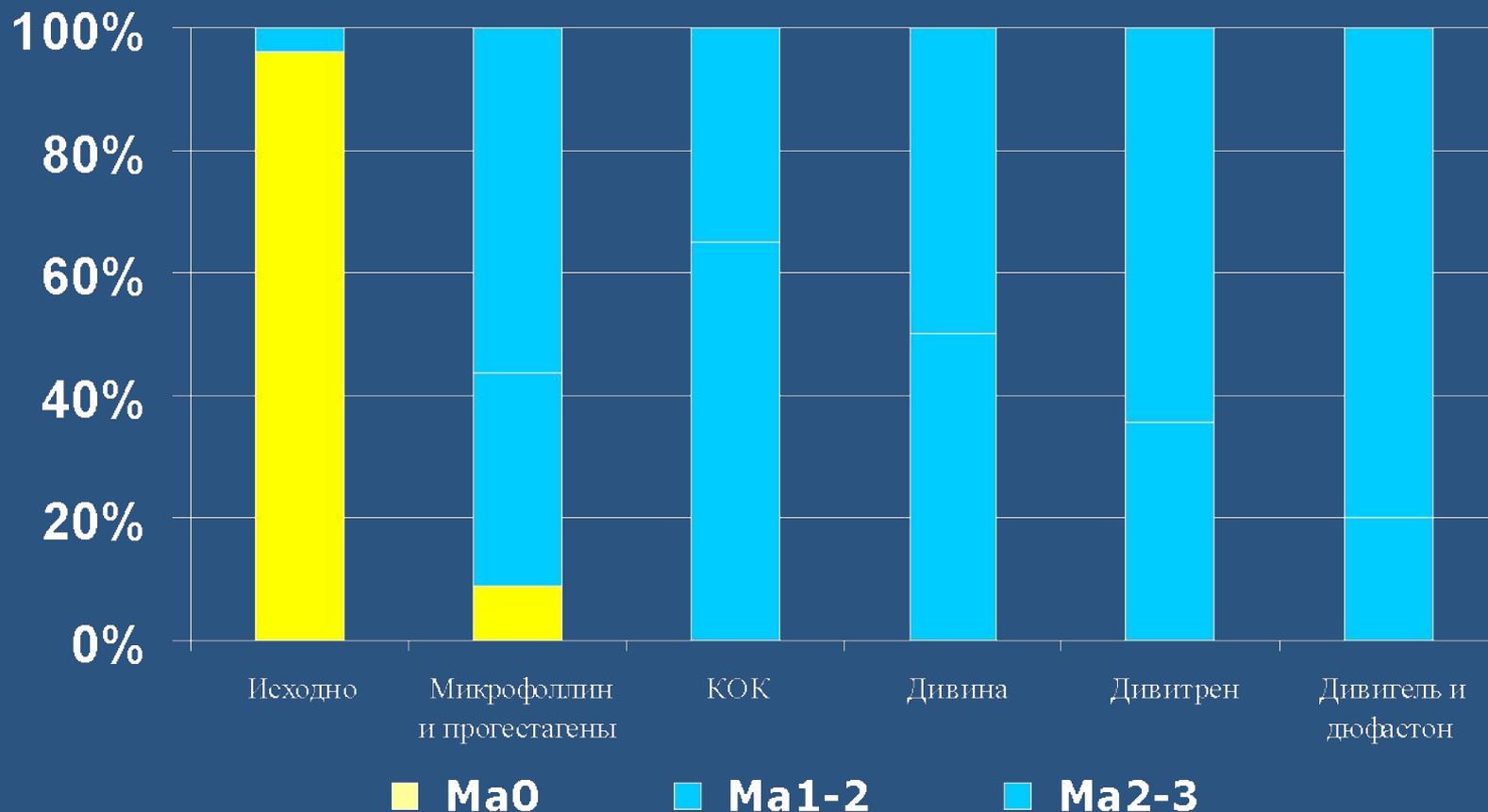
# Частота соответствия костного и биологического возраста у больных с синдромом Тернера до и на фоне ЗГТ



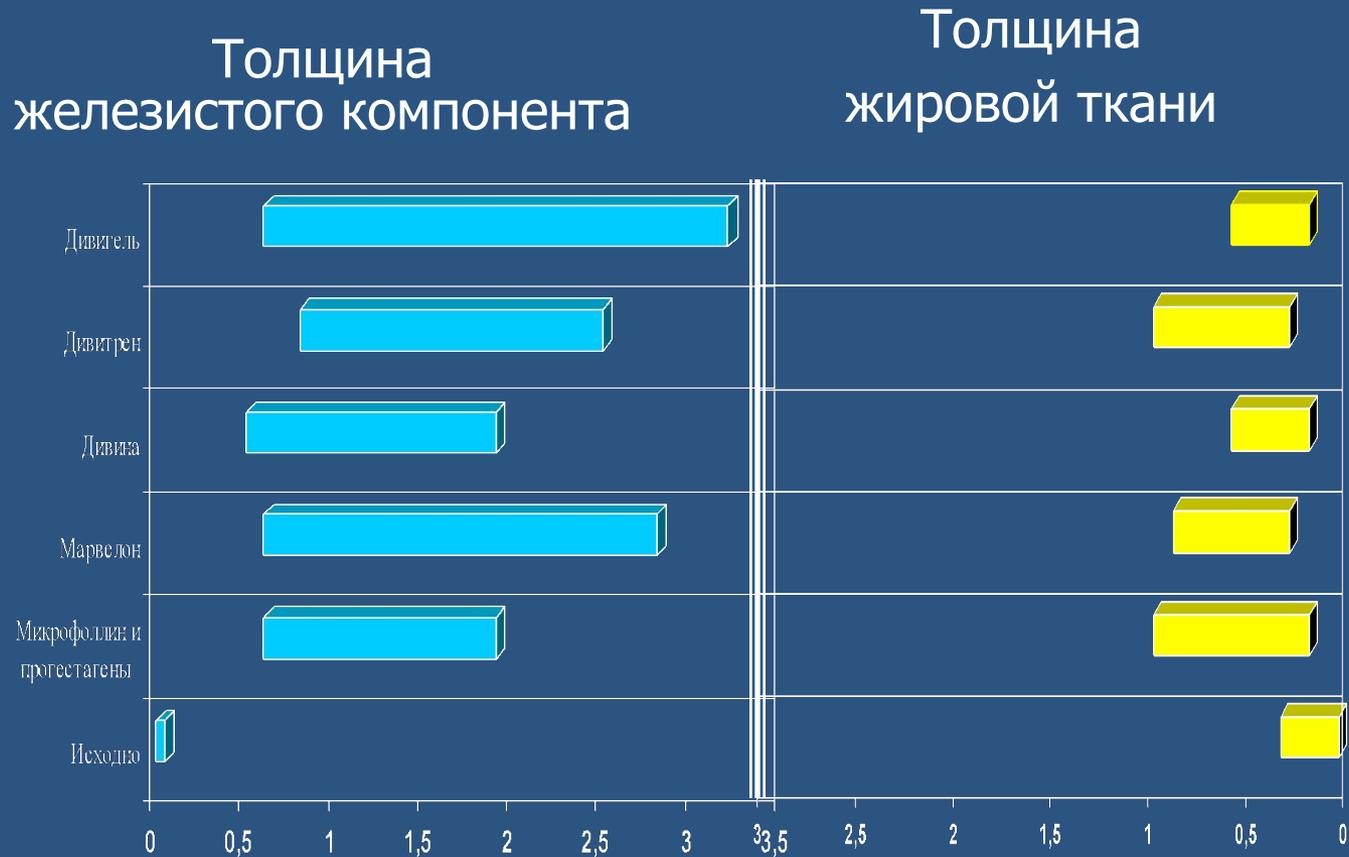
# Коррекция молочных желез при ЗПР на фоне первичного дефицита эстрогенов

- Наиболее быстрое увеличение размеров и улучшение структуры молочных желез наблюдалось после подготовки натуральными эстрогенами в течении 6 месяцев с последующим назначением КОК, содержащий 30 мкг ЕЕ и гестаген 3-го поколения, в течение 6-12 месяцев и возвращением к ЗГТ в секвенциальном режиме.
- При назначении ЗГТ в секвенциальном режиме с гестагенами у больных с костным возрастом старше 12 лет для достижения значимого эффекта требуется длительный, более чем 2-х летний прием препаратов.
- Длительная монотерапия синтетическими эстрогенами способствует развитию аденоза молочных желез
- Перерыв эстрогенного воздействия более чем на 3 цикла приводит к регрессу размеров молочных желез и замены железисто-стромального компонента жировой тканью

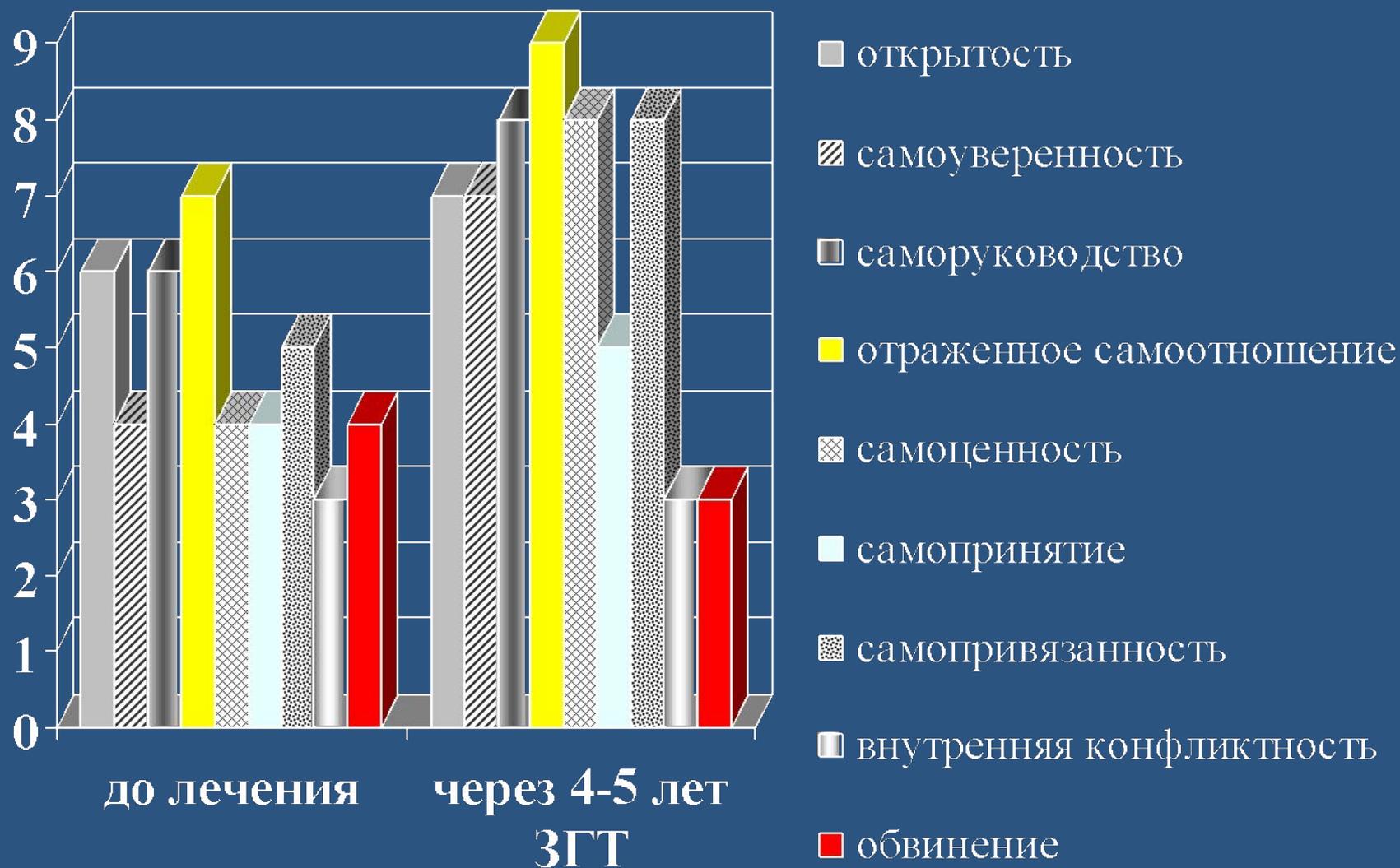
# Динамика развития молочных желез (Ма) на фоне приема ЗГТ у больных с дисгенезией гонад



# Изменение эхоструктуры молочных желез на фоне ЗГТ у больных с дисгенезией гонад



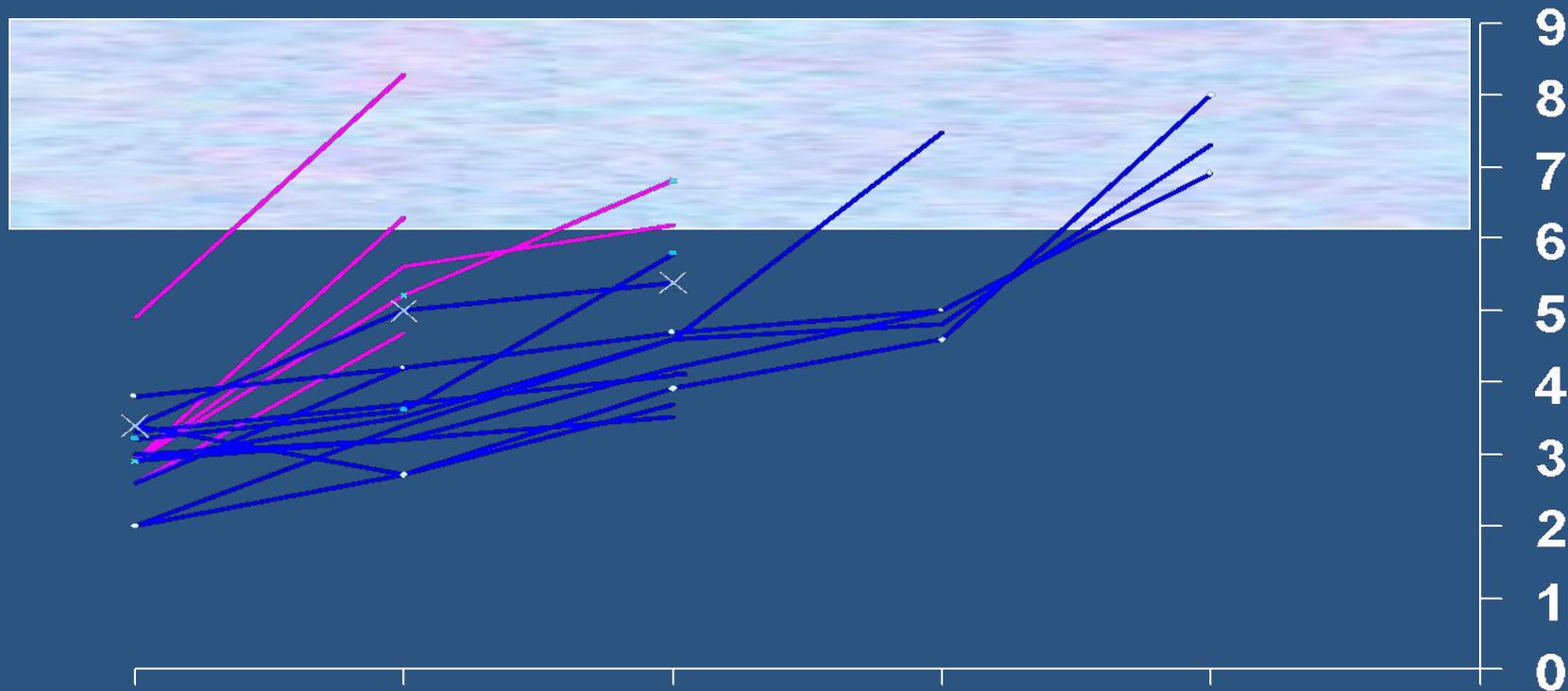
# Изменение самооценки личности при врожденном гипогонадизме до и на фоне ЗГТ



# Коррекция состояния матки при дисгенезии гонад

- **Терапевтические уровни эстрадиола, необходимые для поддержания обменных процессов основных органов и систем находятся в пределах 60-180 пг/мл**
- **Независимо от вида принимаемых гормональных препаратов МПР наступает, в среднем, на отмену 3-го цикла лечения. С момента 1-ой МПР уровень эстрадиола не должен быть ниже 60 пмоль/л**
- **Длительная монотерапия эстрогенами повышает риск развития гиперплазии эндометрия и эндометриоза гениталий**
- **Значимый эффект секвенциального приема «натуральных» и «конъюгированных» эстрогенов с прогестагенами проявляется на 2 году приема препаратов**
- **Перерыв эстрогенного воздействия более чем на 3 цикла приводит к регрессу размеров матки**

# Динамика длины матки (см) на фоне приема ЗГТ сартующими больными с дисгенезией гонад



Исходно

3 мес

6 мес

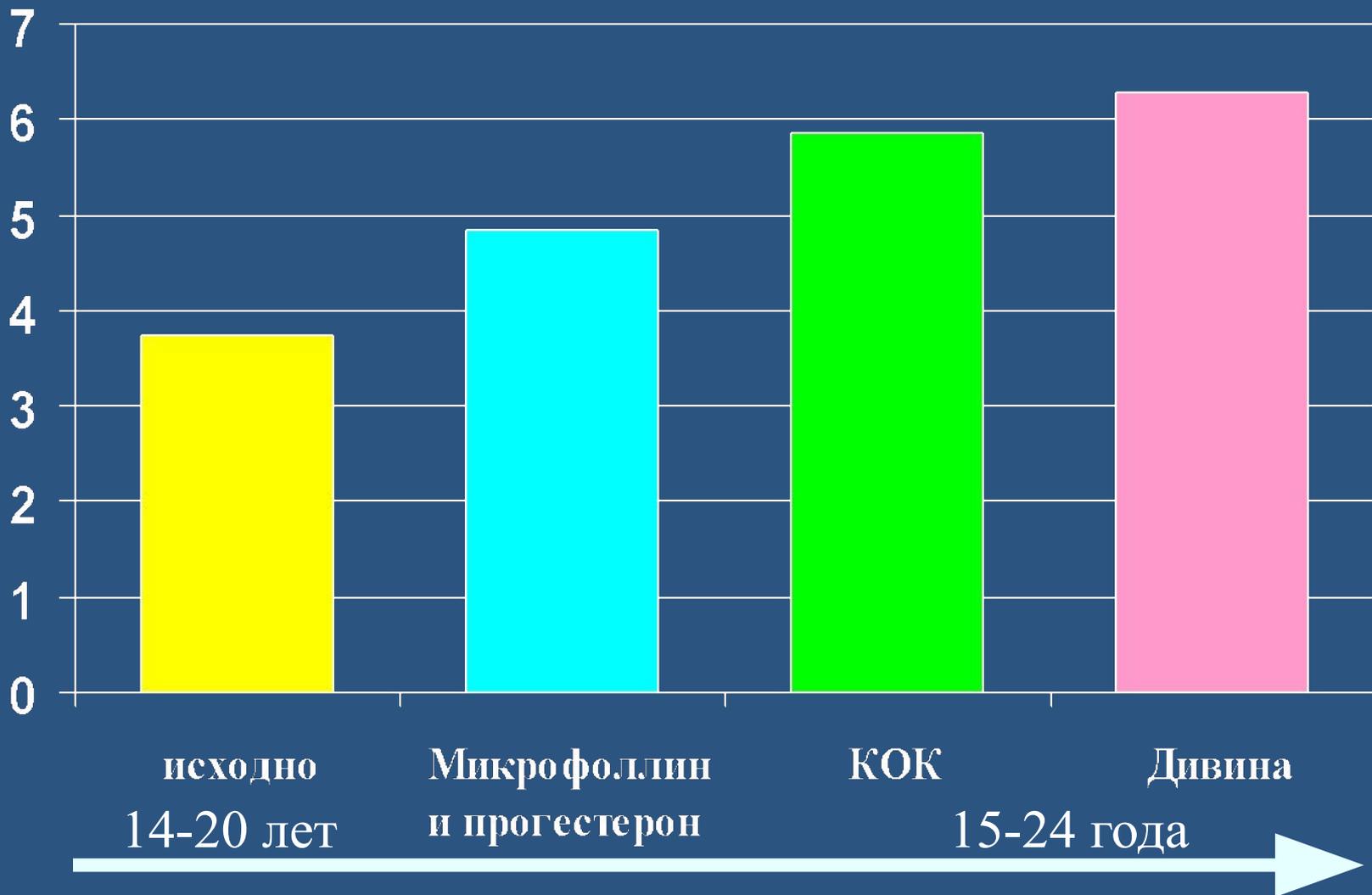
1 год

2 и более  
года

— на фоне приема дивитрена

— на фоне приема микрофоллина и прогестагена

# Динамика длины матки (см) в процессе ЗГТ у больных с первичным дефицитом эстрогенов



# Коррекция состояния влагалища у больных с ЗГТ гонадного генеза

- У больных с дисгенезией гонад, никогда не получавших ЗГТ, атрофия слизистой влагалища и шейки матки нередко сопровождается развитием «сухого» кольпита
- В 98% случаев у больных с дисгенезией гонад определяются множественные папилломы вульвы, влагалища и шейки матки
- Перерыв в приеме ЗГТ обуславливает возникновение выраженных воспалительно-дистрофические изменений и дисбиоза влагалища с яркими клиническими проявлениями «влажного» кольпита
- Характерные изменения влагалища и вульвы устраняются последовательным применением вагинальных таблеток «Тержинан» и свечей или крема «Овестин». Овестин целесообразно назначать первые 3 месяца ежедневно однократно, а затем, при нормализации состояния влагалища в поддерживающем режиме ( 2 или 1 раз в неделю)

# Подготовка к фертилизации при дисгенезии гонад

*ЗГТ препаратами, содержащими эстрадиол в таблетированной или трансдермальной форме (дивитрен, прогинова, эстрафем, дивигель, климара, эстрадерм) до достижения толщины эндометрия, не менее 8 мм*

*Витаминно-минеральные и витаминно-растительные комплексы*

*Донация яйцеклетки*

*Комплекс средств и методов вспомогательной репродукции*

