

Клинические наблюдения

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

**Тимохина Е.В.^{1,2}, Афанасьева Н.В.², Самойлова Ю.А.², Силаева Т.М.¹,
Белоусова В.С.¹, Ломовцева М.М.¹, Сейфуллаева Л.И.¹**

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ УСПЕШНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ «ЧИСТОЙ» ФОРМЕ ДИСГЕНЕЗИИ ГОНАД — СИНДРОМЕ СВАЙЕРА

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский университет) Минздрава РФ, 119991, г. Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения Москвы»,
115446, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Тимохина Елена Владимировна, д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский уни-
верситет), 119435, г. Москва; врач акушер-гинеколог ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина ДЗМ», 115446, г. Москва,
Россия; e-mail: elena.timokhina@mail.ru

Синдром Свайера (полная дисгенезия гонад 46,XY) — редкая хромосомная патология. Встречается данная патология с частотой 1 на 80 000. При генетическом анализе чаще всего мутации обнаруживаются в следующих генах: ген SRY, ген NR5A1, ген SOX9, ген MAP3K1. Пациентки с данным заболеванием фенотипически развиваются как женщины, но ввиду отсутствия гонад и яйцеклеток самостоятельное наступление беременности невозможно. В данной статье описывается клинический пример успешного наступления и течения беременности, а также родоразрешения у женщины с синдромом Свайера, произошедших благодаря методам вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: беременность; вспомогательные репродуктивные технологии; дисгенезия гонад; мутации; синдром Свайера.

Для цитирования: Тимохина Е.В., Афанасьева Н.В., Самойлова Ю.А., Силаева Т.М., Белоусова В.С., Ломовцева М.М., Сейфуллаева Л.И. Клиническое наблюдение успешной беременности при «чистой» форме дисгенезии гонад — синдроме Свайера. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2019; 6(4): 225-228.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-4-225-228>

**Timokhina E.V.^{1,2}, Afanas'yeva N.V.², Samoylova Yu.A.², Silayeva T.M.¹, Belousova V.S.¹,
Lomovtseva M.M.¹, Seyfullayeva L.I.¹**

CLINICAL CASE OF A SUCCESSFUL PREGNANCY WITH THE COMPLETE FORM OF GONADAL DYSGENESIS — SWYER SYNDROME

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov university), 119991, Moscow, Russian Federation;

²S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Department of Health, 115446, Moscow, Russian Federation

Swyer syndrome (46,XY complete gonadal dysgenesis) is a rare chromosomal pathology. This pathology occurs with a frequency of 1 in 80,000. In genetic analysis, mutations are most often found in the following genes: the SRY gene, the NR5A1 gene, the SOX9 gene, the MAP3K1 gene. Patients with this disease develop phenotypically as women, but due to the absence of gonads and eggs, independent pregnancy is impossible. This article describes a clinical case of a successful onset, course of pregnancy and delivery in a woman with Swyer syndrome using assisted reproductive technology.

Key words: pregnancy; assisted reproductive technologies; gonadal dysgenesis; mutations; Swyer syndrome.

For citation: Timokhina E.V., Afanas'yeva N.V., Samoylova Yu.A., Silayeva T.M., Belousova V.S., Lomovtseva M.M., Seyfullayeva L.I. Clinical case of a successful pregnancy with the complete form of gonadal dysgenesis — Swyer syndrome. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2019; 6 (4): 225-228. (in Russ.)
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-4-225-228>

For correspondence: Elena V. Timokhina, MD, PhD, DSc, Professor of the department of Obstetrics, Gynecology and perinatology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119435, Moscow, obstetrics and gynecology doctor of S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation, e-mail: elena.timokhina@mail.ru

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 30.06.2019

Accepted 27.08.2019

Дисгенезия гонад — это генетическая аномалия, обусловленная неправильным набором половых хромосом, при котором не происходит правильного развития ткани яичника. Хромосомные дефекты при дисгенезии гонад могут носить как качественный, так и количе-

ственный характер, при этом возможно как изменение количества половых хромосом во всех клетках (45X0, 47XXX, 47XXY), так и мозаичное изменение количества хромосом, когда разные клетки несут разный набор полового хроматина (45X0/46XX/47XXX и т. д.).

В клинической практике чаще всего встречаются 4 основные формы дисгенезии гонад.

1. Типичная форма дисгенезии гонад (синдром Шерешевского–Тёрнера) характеризуется кариотипом 45X0. У девочек отсутствуют признаки полового созревания и появляется характерный фенотип: рост до 150 см, короткая шея, кожные складки на шее, готическое нёбо, низко расположенные уши, многочисленные пигментные пятна на коже, косоглазие, неправильный прикус, возможно наличие аномалий развития почек и сердечно-сосудистой системы. Наружные и внутренние половые органы гипопластичны, выражен половой инфантилизм (рис. 1).

По данным УЗИ, гонады представлены тяжистыми образованиями. При гистологическом исследовании тяжёлой обнаруживаются клетки стромы, фолликулярный аппарат отсутствует. В буккальных мазках половой хроматин отсутствует. В периферической крови резко увеличен уровень ФСГ и ЛГ, концентрация эстрадиола снижена.

2. Стёртая форма дисгенезии гонад характеризуется наличием мозаичного набора хромосом, наиболее часто из которого встречается 45X0/46XX. Тяжесть состояния зависит от соотношения нормального и аберрантного количества клонов. Чем выше процент аберрантных клонов 45X0, тем больше фенотип пациентки соответствует синдрому Шерешевского–Тёрнера.

У больных реже наблюдается низкий рост, возможно спонтанное, но недостаточное развитие вторичных половых признаков, при отсутствии менструаций (у 20% больных возможно наступление менархе, однако менструации в течение 10 лет становятся скудными и наступает вторичная аменорея). Наружные и внутренние половые органы у этих пациенток гипопластичны.

3. «Чистая» форма дисгенезии гонад характеризуется кариотипом 46XX или 46XY (синдром Свайера). Это заболевание связано с нарушением полового развития, при котором половые признаки не соответствуют индивидуальному хромосомному набору. При нормальном развитии экспрессия гена, отвечающего за половое

развитие на Y-хромосоме (ген *SRY*), запускает генетический каскад, который приводит к развитию яичка из недифференцированной (индифферентной) гонады. В развивающихся яичках секретируется антимюллеров гормон из клеток Сертоли, в результате чего происходит регрессия мюллеровых протоков. Тестостерон, секретируемый клетками Лейдига, запускает дифференцировку вольфовых протоков в семенные пузырьки, семявыносящие протоки и придаток яичка. В случае отсутствия Y-хромосомы яички не развиваются, а мюллеровы протоки развиваются в фаллопиевы трубы, матку и верхнюю треть влагалища. Если функция гена, отвечающего за половое развитие, теряется или нарушается, то гонада развивается по ошибочному пути, что приводит к нарушению полового развития. Люди с синдромом Свайера имеют кариотип 46XY, типичный для мужского организма, однако развитие происходит по женскому типу с формированием женской репродуктивной системы [1].

Впервые данный синдром описан Джеральдом Свайером в 1955 г. у двух женщин с первичной аменореей, нормальным развитием наружных половых органов и влагалища, с гипоплазией матки и отсутствием яичников. При этом генотип эти женщины имели 46XY. Встречается данная патология с частотой 1 на 80 000 [1, 2]. В настоящее время выделено несколько генов, мутации которых являются причиной дисгенезии гонад 46XY. К этим генам относятся: *ARX*, *ATR*, *CBX2*, *DHH*, *DMRT1*, *GATA4*, *MAMLD1*, *MAP3K1*, *NR0B1*, *NR5A1*, *SOX9*, *SRY*, *WNT4*, *WT1* и *WFO*. В данной статье мы рассмотрим самые распространённые из этих генетических мутаций.

В 1990 г. у пациентки с генотипом 46XY выявлена мутация на участке гена, отвечающего за половое развитие, на Y-хромосоме (ген *SRY*). Последующий анализ показал, что только 10–20% пациенток с синдромом Свайера имеют мутацию в области этого гена. В остальных случаях ген *SRY* не изменён, а в нарушении формирования пола замешаны другие гены.

Стероидогенный фактор 1 (SF-1), кодируемый геном *NR5A1* 9-й хромосомы, регулирует транскрипцию многих генов, участвующих в стероидогенезе, репродукции и формировании мужского пола, то есть мутации этого гена также могут приводить к нарушению формирования пола.

Ген *SOX9* на 17-й хромосоме известен как ключевой ген, определяющий половое развитие у всех позвоночных. У людей мутация *SOX9* является причиной дисгенезии гонад и кампомелической дисплазии, которая характеризуется скелетной мальформацией. Регуляция экспрессии *SOX9* в гонаде находится под жёстким контролем, и самый первый шаг в развитии половой детерминации — это активация *SOX9* и транскрипция *SRY*-гена.

Мутации в пути передачи гена *MAP3K1* 5-й хромосомы смещают баланс от мужского

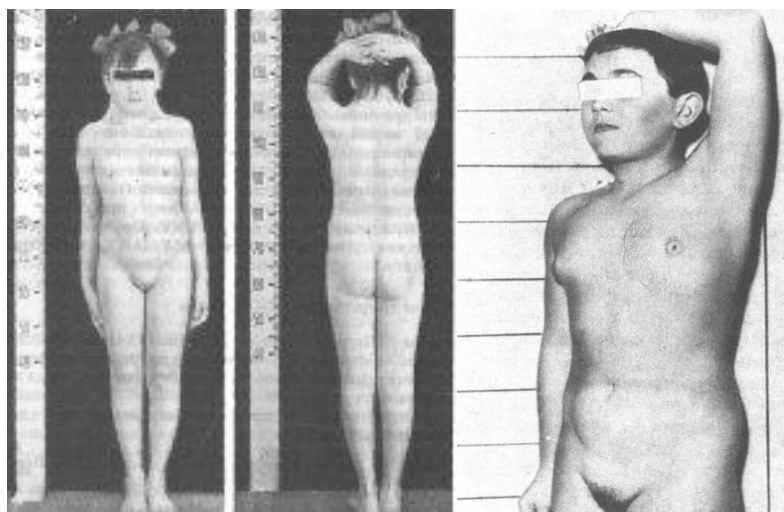


Рис. 1. Фенотип пациентки при дисгенезии гонад — синдроме Свайера.

к женскому пути полового развития. Данные мутации встречаются в 13–18% случаев 46ХУ-дисгенезии гонад.

Мутации всех вышеперечисленных генов чаще всего спорадические, и поэтому синдром Свайера в большинстве случаев не наследуется [1].

Отличительная особенность пациенток с синдромом Свайера — это более высокий рост, чем средний рост у женщин в популяции. Люди с данной хромосомной патологией растут как типичные девочки и имеют женскую половую идентификацию. В период полового созревания в связи с первичной аменореей девочек начинают обследовать и выявляют синдром Свайера. Фенотипически такие пациентки имеют обычные женские наружные половые органы. Матка и маточные трубы сформированы, но гонады (яичники и яички) не развиваются. На месте яичников имеются тяжи, которые называются стрекковыми гонадами. Ввиду отсутствия яичников и синтеза половых гормонов с момента выявления синдрома Свайера необходимо принимать заместительную гормональную терапию, чтобы индуцировать менструальноподобные кровотечения, развитие вторичных половых признаков (рост молочных желёз) и рост матки [1–3]. Также заместительная гормональная терапия снижает риск возникновения остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний [2, 4, 5]. Из-за неразвития гонад синдром Свайера также называется «46,ХУ полная гонадная дисгенезия». В настоящее время при выявлении синдрома Свайера показана двухсторонняя гонадэктомия, так как риск гонадобластомы и дисгерминомы у женщин с данной патологией достаточно высок и находится в пределах 15–35% [1, 2].

Ввиду отсутствия развитых гонад и яйцеклеток репродуктивная функция у таких пациенток раньше была неосуществима, однако в эру развития вспомогательных репродуктивных технологий беременность у женщин с данной хромосомной патологией стала возможной.

Впервые в литературе беременность у женщины с гонадной дисгенезией 46,ХУ (синдром Свайера) описана в 1989 г. Эта многоплодная беременность двойней проходила с гормональной поддержкой в первые 100 дней и завершилась экстренной операцией кесарева сечения на сроке 35 недель в связи с развитием тяжёлой преэклампсии у матери [6].

Несмотря на редкость данной хромосомной патологии, в нашей практике отмечен случай успешного наступления, течения беременности и родоразрешения у пациентки с синдромом Свайера.

Пациентка К., 33 лет, русская, с высшим образованием, проживает в Москве, состоит в зарегистрированном браке. Поступила в родильный дом ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина по направлению врача женской консультации для подготовки к родоразрешению с диагнозом: «Беременность 39–40 недель; головное предлежание; хроническая артериальная гипертензия; отягощённый акушерско-гинекологический анамнез; синдром Свайера; экстракорпоральное оплодотворение; крупный плод». При поступлении пациентка не предъявляла жа-

лоб и была госпитализирована в отделение патологии беременности для подготовки к плановому оперативному родоразрешению.

Данные анамнеза: в возрасте 17 лет в связи с аменореей обследована, выявлен кариотип 46ХУ и установлен диагноз — синдром Свайера.

В 18 лет в связи с высоким риском развития злокачественных опухолей из гонадных тяжей произведена лапароскопия с их двухсторонним удалением. Далее постоянно проводилась заместительная гормональная терапия, на фоне которой отмечалась регулярная менструальноподобная реакция.

В 31 год пациентка начала подготовку к беременности. Единственным методом наступления беременности у данной категории больных является экстракорпоральное оплодотворение с донорской яйцеклеткой.

На прегравидарном этапе с целью подготовки эндометрия с 3-го дня последней менструальноподобной реакции проводилась терапия эстрадиола валератом (Прогинова, «Дельфарм Лилль С.А.С.», Франция) в дозе 2 мг 3 раза в день и ацетилсалициловой кислотой, 75 мг 1 раз в день перорально. Для поддержки лютеиновой фазы использовали дидрогестерон (Дюфастон, «Солвей Фармасьютикалз Б.В.», Нидерланды) 10 мг 2 раза в день и прогестерон (Утрожестан) 400 мг 2 раза в день.

Данная беременность наступила с первой попытки и протекала без осложнений в I и II триместрах.

Терапия прогестинами (400 мг 2 раза в день) была пролонгирована до 37 недель беременности.

С 32 недель беременности отмечено периодическое повышение артериального давления до 140/90 мм рт. ст., в связи с чем проводилась антигипертензивная терапия препаратом метилдопа (Допегит, «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) с положительным эффектом.

При осмотре состояние удовлетворительное. Рост 183 см, вес 100 кг, ИМТ до беременности 29,9 кг/м². Отклонений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем не выявлено. Показатели гемодинамики варьировали в пределах нормативных значений. Акушерской патологии по данным осмотра не обнаружено.

При ультразвуковом исследовании определялось головное предлежание плода с предполагаемой массой 4000 г. Отклонений в объёме околоплодных вод, строении плаценты, а также показателей кровотока в системе мать–плод не обнаружено. При кардиотокографическом мониторинге функциональное состояние плода расценено как удовлетворительное.

В отделении патологии беременности проведён консультативный осмотр, и учитывая отсутствие эндогенного синтеза половых гормонов и экстракорпоральное оплодотворение с помощью донорской яйцеклетки, выработан оперативный план родоразрешения.

Родоразрешение пациентки выполнено путём операции кесарева сечения на 40-й неделе беременности.



Рис. 2. Интраоперационное фото — отсутствие маточных труб и яичников. Форма матки не изменена.

Родилась живая доношенная девочка без видимых травм и пороков развития с массой тела 4000 г, ростом 56 см, с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте 8 баллов (2-2-1-1-2), на 5-й минуте — 8 баллов (2-2-1-1-2).

Интраоперационно при осмотре органов малого таза отмечено отсутствие маточных труб и яичников. Форма матки не изменена (рис. 2).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана на 4-е сутки в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача женской консультации по месту жительства вместе с новорожденным.

Наше клиническое наблюдение — это иллюстрация уникальной возможности наступления беременности и успешного её завершения рождением доношенного ребёнка у пациентки с полной дисгенезией гонад 46,XY — синдромом Свайера при современном уровне вспомогательных репродуктивных технологий.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. King T.F., Conway G.S. Swyer syndrome. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2014; 21(6): 504-10.
2. Michala L., Goswami D., Creighton S.M., Conway G.S. Swyer syndrome: presentation and outcomes. *BJOG.* 2008;115(6): 737-41.
3. U.S. National Library of Medicine; Swyer syndrome. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/swyer-syndrome>
4. Clarkson T.B. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause.* 2007; 14: 373-84.
5. Krum S.A., Miranda-Carboni G.A., Hauschka P.V., Carroll J.S., Lane T.F., Freedman L.P. et al. Estrogen protects bone by inducing Fas ligand in osteoblasts to regulate osteoclast survival. *EMBO J.* 2008; 27: 535-45.
6. 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; 161 (2): 380-1.

Поступила 30.06.2019

Принята к печати 27.08.2019