

**Эндокринная орфанетика:
достижения и перспективы**

Ковалева Ю.В.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург**ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТКИ
С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА И ТРОМБОЗОМ В АНАМНЕЗЕ**

ВВЕДЕНИЕ. Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ) является наиболее частой причиной нарушений формирования пола. СШТ ассоциирован с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ), и 90% пациенток нуждаются в заместительной гормональной терапии (ЗГТ) для инициации и/или для достижения прогресса в половом развитии и профилактики поздних осложнений дефицита эстрогенов. ЗГТ имеет первостепенное значение для здоровья и качества жизни женщин с ПНЯ, ее следует продолжать до момента естественной менопаузы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Приводим клиническое наблюдение пациентки с СШТ, у которой в связи с тромбозом в анамнезе возникли сложности с назначением ЗГТ.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ. Пациентка О., 19 лет. Основной диагноз: синдром Шерешевского-Тернера. Обратилась с родителями на консультацию для подбора ЗГТ. Из анамнеза: родилась от первой беременности. Родители соматически здоровы; не состоят в родстве. В возрасте 11 лет рост составлял 122 см, что послужило поводом для обращения к детскому эндокринологу. После исследования кариотипа диагноз СШТ подтвержден – кариотип 45X/46X+der(X). Начата терапия препаратом рекомбинантного гормона роста, в результате которой удалось добиться роста 155 см. Менструации до 16 лет отсутствовали. Поскольку при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов малого таза матка и яичники были обнаружены, назначен дидрогестерон в дозе 20 мг/сут в течение 14 дней, на отмену препарата наступила менструально-подобная реакция. В дальнейшем дидрогестерон назначен в режиме с 14-го по 25-й день цикла. На фоне его приема отмечала обильные менструации, в связи с чем от продолжения приема препарата было решено отказаться, и назначен комбинированный препарат 20 мкг этинилэстрадиола с дезогестрелом, который принимала в течение 1,5 лет. После поездки в жаркую страну появились жалобы на нехватку воздуха, кашель. Была госпитализирована в стационар, где по данным рентгенографии грудной клетки констатирована тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. КОК немедленно отменен. Данные физикального обследования. Рост 155 см, вес 55 кг, индекс массы тела (ИМТ)=19,28 кг/м². Кожные покровы обычной окраски и влажности, на коже груди, живота и спины имеются пигментные невусы. Молочные железы развиты. Стигмы дисэмбриогенеза, типичные для СШТ, не определяются. Наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу. При исследовании гормональных показателей в плазме крови уровни ФСГ 98,04 мМЕ/мл, ЛГ 76,16 мМЕ/мл, АМГ 0,03 нг/мл, эстрадиола 49 пг/мл, ТТГ 1,19 мкМЕ/мл, пролактин 284,53 мМЕ/л. По данным УЗИ органов малого таза размеры матки 40,5×29,3×45,4 мм; эндометрий толщиной 3,2 мм, повышенной эхогенности, линейный; правый яичник объемом 1,2 см³, содержит 2 фолликула диаметром до 3 мм; левый яичник объемом 1,29 м³, содержит 3 фолликула диаметром 3–3,5 мм. По результатам остеоденситометрии выявлено значимое снижение МПКТ: Z-критерий в поясничном отделе позвоночника на уровне L1-L4 –1,9 SD, на уровне шейки бедра –2,5SD. В соответствии с международными и отечественными клиническими рекомендациями пациенткам с ПНЯ показано назначение ЗГТ с целью снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний, предотвращения остеопороза и риска переломов, уменьшения когнитивных нарушений. Однако ЗГТ противопоказана женщинам с отягощенным личным тромботическим анамнезом или тромбофилией высокого риска. С целью оценки риска развития тромботических осложнений до начала приема ЗГТ проведено дополнительное лабораторное обследование. По общепринятым показателям системы гемостаза (фибриноген, АЧТВ, ПТВ, D-димер) патологическая гиперкоагуляция не зафиксирована. Не получено данных в пользу антифосфолипидного синдрома. По результатам молекулярно-генетического исследования у пациентки выявлены протромботические полиморфизмы – гетерозигота в гене фибриногена, гетерозигота в гене PAI 1, гомозигота в гене тромбоцитарного рецептора к коллагену (ITGA2), что указывает на умеренный риск тромбофилии, ослабление фибринолиза. Пациентке был назначен 0,06% гель эстрадиола в дозе 0,75 мг/сут в сочетании с дидрогестероном 20 мг/сут в циклическом режиме. Через 4 нед от начала приема ЗГТ по данным гемостазиограммы выявлена гиперкоагуляция – повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) до 9 мг% (норма до 4 мг%), по показателям тромбодинамики – нормокоагуляция. Пациентка консультирована гематологом. Назначен сулодексид 250 ЛЕ дважды в день под контролем показателей тромбодинамики и D-димера. Однако через 2 недели отмечено нарастание гиперкоагуляции, в связи с чем назначен пероральный антикоагулянт дабигатрана этексилат в дозе 110 мг/сут. На фоне приема антикоагулянта показатели гемостаза (фибриноген, D-димер, РФМК, XIIa-зависимого фибринолиза) и тромбодинамики отражали тенденцию к гиперкоагуляции, однако оставались в пределах референсных значений. На фоне проводимой ЗГТ у пациентки возобновились менструально-подобные реакции, отмечено улучшение эмоционально-психического состояния. Через год от начала ЗГТ показатели МПКТ по данным остеоденситометрии несколько улучшились: Z-критерий на уровне L1-L4 –1,5 SD, на уровне шейки бедра –2,1SD. Под контролем гемостазологических показателей пациентка продолжает получать сочетанную терапию эстроген-гестагенными препаратами (трансдермальный эстрадиол и дидрогестерон) и пероральным антикоагулянтом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В ситуации имеющегося в анамнезе эстроген-ассоциированного тромбоза, а также выявленных полиморфизмов генов системы гемостаза принять решение о назначении ЗГТ крайне сложно и рискованно. При этом в нашем наблюдении пациентка нуждалась в ЗГТ не только для улучшения качества жизни, но и в связи со значимым снижением показателей МПКТ. В таком исключительном случае может быть рассмотрено сочетанное назначение ЗГТ с использованием низких доз парентеральных эстрогенов в сочетании с метаболически нейтральными гестагенами и индивидуально подобранной дозой перорального антикоагулянта.

КОНТАКТЫ.Ковалева
Юлия Викторовна
Yuliya.Kovaleva@szgmu.ru