

УДК 618.177-056.7-08

Л.І. Сегедій

УСПІШНЕ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ ПРИ СИНДРОМІ СВАЄРА У ДВОХ СЕСТЕР

Медичний центр «Інтерсоно», м. Львів
Львівський обласний клінічний перинатальний центр

Резюме. Описано випадок успішного лікування безпліддя при синдромі Сваєра у двох сестер. За фенотипом обидві пацієнтки – жінки з каріотипом 46, XY. Анамнестично – в обох пацієнток первинна аменорея та безпліддя, при УЗД – зменшення розмірів матки та яєчників, лабораторно – значне підвищення вмісту гонадотропінів у сироватці крові. Проведено лапароскопічну гонадектомію. Призначено замісну гормонотерапію, на тлі якої в обох пацієнток встановився регуляр-

ний менструальний цикл. Лікування безпліддя здійснено методом запліднення *in vitro* з використанням донорських яйцеклітин. Настанням одно- та двоплідної вагітності, що завершилися відповідно народженням одної доношеної та двох недоношених дітей, підтверджено ефективність застосованого методу лікування.

Ключові слова: синдром Сваєра, безпліддя, лікування, донація яйцеклітин.

Кардинальним здобутком щодо можливості подолання безпліддя є розроблення та втілення в практику допоміжних репродуктивних технологій, насамперед методу запліднення *in vitro* та переносу ембріонів у порожнину матки (IVF & ET). Віддзеркаленням вагомості розроблення цього методу лікування безпліддя є присудження у 2010 році Нобелівської премії в галузі медицини його розробникам – ембріологу Robert Edwards та гінекологу Patrick Steptoe. Впровадження методу IVF & ET у практику суттєво розширило можливості допомоги пацієнтам, які ще 36 років тому не могли відчувати радості батьківства. З огляду на мультифакторну детермінованість причин безпліддя, у процесі впровадження методу IVF & ET у практику дедалі чіткіше визначалася потреба його удосконалення, розроблення різних модифікацій. У цьому плані на увагу заслуговує донація ооцитів (ДО). Сьогодні ДО широко використовується для лікування пацієнток із різними причинами безпліддя, включаючи чисту дисгенезію гонад [9].

У 1955 році Swyer G.I. вперше описав двох жінок із каріотипом 46, XY, у яких спостерігалася первинна аменорея. Пацієнтки були високого росту, з нормально розвинутими жіночими зовнішніми статевими органами, піхвою та шийкою матки [11]. На сьогодні чиста дисгенезія гонад відома під назвою синдрому Сваєра.

У наступні роки при описанні чистої дисгенезії гонад, тобто синдрому Сваєра, акцентовано увагу на наступному. Особи із синдромом Сваєра фенотипово жінки з каріотипом 46, XY. У них виявляють нормально розвинуті зовнішні жіночі статеві органи. Матка зменшених розмірів, статеві залози представлені фіброзною тканиною, що нагадує струму яєчників без фолікулів. У сироватці крові виявляють істотно збільшення вмісту фолікулостимулювального гормону (ФСГ) та помірне підвищення вмісту лютеїнізуючого гормону (ЛГ), низькі рівні естрогенів та нормальний для жінок вміст андрогенів [3].

З огляду на рідкісність синдрому Сваєра – 1:100000 новонароджених [2], наводимо опис

успішного лікування безпліддя у двох рідних сестер із каріотипом 46, XY.

Пацієнтка Л., віком 25 років, звернулася зі скаргами на первинне безпліддя протягом трьох років, первинну аменорею. Перша менструація у віці 20 років – після приймання комбінованих оральних контрацептивів. Дані гінекологічного обстеження: зовнішні статеві органи, піхва та шийка матки без видимих патологічних змін. При бімануальному обстеженні матка зменшених розмірів, яєчники чітко не визначаються. Результати УЗД: розміри матки становлять 29x19x23 мм, міометрій середньої ехогенності, гомогенний, ендометрій однорідний, товщиною 3 мм, правий яєчник – 10 x 9 x 9 мм, лівий – 10 x 11 x 8 мм. Строма обох яєчників середньої ехогенності, антральні фолікули не візуалізуються. Рівень гормонів сироватки крові: ФСГ – 111,1 МО/л, ЛГ – 17,9 МО/л, антимюллерівського гормону (АМГ) – 1,7 нг/мл. Результати каріотипування – 46, XY. Враховуючи дані гінекологічного анамнезу, клінічного обстеження та результати проведених допоміжних методів досліджень, діагностовано синдром Сваєра.

При вивченні сімейного анамнезу пацієнтки Л. з'ясовано, що її старша сестра, пацієнтка Н., віком 30 років, безрезультатно намагається завагітніти уже протягом восьми років. У зв'язку з тривалим первинним безпліддям у пацієнтки Н. проведено повний комплекс обстежень відповідної цілеспрямованості. При УЗД виявлено гіпопластичну матку, зменшений у розмірах правий яєчник без вираженого фолікулярного апарату. Зазначимо, що лівий яєчник був видалений п'ять років тому у зв'язку з цистаденомою. Рівень гонадотропінів у сироватці крові значно підвищений. Каріотип – 46, XY. На підставі даних сімейного та гінекологічного анамнезу, клінічного обстеження, УЗД, результатів лабораторних досліджень, включаючи каріотипування, у пацієнтки Н. також діагностовано синдром Сваєра.

З огляду на ризик розвитку пухлин зародкових клітин [5,6] в обох пацієнток проведено лапа-

роскопічну гонадектомію. Призначено замісну гормонотерапію (фемостон 2/10), на тлі якої в обох пацієнок встановився регулярний менструальний цикл. Через три місяці після розпочатої замісної гормонотерапії при УЗД у пацієнтки Л. виявлено істотне збільшення розмірів матки – до 38x27x36 мм. Аналогічну закономірність констатовано також стосовно пацієнтки Н. Обом пацієнткам лікування безпліддя проведено методом IVF & ET з використанням яйцеклітин донора. Зазначимо, що при обстеженні чоловіків обох пацієнок порушень каріотипу та суттєвих відхилень показників спермограм не виявлено.

Лікування безпліддя пацієнтки Л. проведено з використанням вітрифікованих донорських ооцитів. Запліднення п'яти розморожених ооцитів здійснено методом інтрацитоплазматичної ін'єкції спермія (ІЦС). На 5-й день культивування ембріонів, після відповідної підготовки пацієнтки, проведено перенос двох бластоцист доброї якості в порожнину матки. Через два тижні після переносу ембріонів отримано позитивний результат на вміст хоріонічного гонадотропіну (ХГ) у сироватці крові. На 28-й день після переносу ембріонів у порожнину матки при УЗД діагностовано маткову вагітність двома плодами. Перший та другий триместри вагітності проходили без ускладнень. У третьому триместрі вагітності спостерігалася загроза передчасних пологів. У 36 тижнів вагітності пацієнтка Л. шляхом кесаревого розтину народила двох живих недоношених дітей: хлопчика – масою 2400 г, довжиною 44 см та дівчинку – 2300 г, 44 см.

Для лікування пацієнтки Н. використано «свіжі» (не криоконсервовані) яйцеклітини. Після проведення контрольованої стимуляції донора, шляхом трансвагінальної пункції яєчників, отримано 15 яйцеклітин. Запліднення проведено методом ІЦС. Після п'яти днів культивування отримано сім бластоцист доброї якості. Проведено селективний перенос одного ембріона. Решту ембріонів криоконсервовано. На жаль, через 14 днів після переносу ембріона в порожнину матки підвищення вмісту ХГ у сироватці крові не виявлено. Для з'ясування причини негативного результату проведено гістероскопію. Діагностовано поліп ендометрія. Проведено поліпектомію. Результат гістологічного дослідження – залозисто-фіброзний поліп ендометрія.

Після відповідної підготовки пацієнтки проведено перенос двох криоконсервованих ембріонів у порожнину матки. Через два тижні отримано позитивний результат на вміст ХГ у сироватці крові. На 24-й день після переносу ембріонів при УЗД діагностовано маткову вагітність одним плодом. У першому триместрі спостерігалася загроза переривання вагітності, у зв'язку з чим для її пролонгування пацієнтка отримувала відповідний комплекс лікувальних заходів. Другий та третій триместри вагітності проходили без ускладнень. Шляхом кесаревого розтину на 37-38-му тижня вагітності пацієнтка Н. народила живу доношену дівчинку масою 2950 г, довжиною 49 см.

Описаний сімейний випадок синдрому Сваєра можна вважати відзеркаленням генетичної детермінованості чистої дисгенезії гонад. Слід враховувати, що пацієнтки з дисгенезією гонад, у яких наявна Y хромосома, належать до групи підвищеного ризику щодо розвитку пухлин зародкових клітин, таких, як гонадобластома [6]. Термін гонадобластома вперше запропонований Scully R. у 1953 році [8]. Ця пухлина найчастіше діагностується в пацієнок з чистою дисгенезією гонад, ризик розвитку якої збільшується з віком [5]. Hersmus R. зі співавт. [6] повідомляють про значну імовірність злоякісного переродження гонадобластоми в дисгерміному.

При синдромі Сваєра частота злоякісних перероджень статевих залоз коливається в межах 37,5-45 % [10]. Серед злоякісних пухлин статевих залоз найчастіше діагностують дисгерміному [12]. Прикро, але здебільшого синдром Сваєра діагностують при зверненні пацієнок до акушер-гінекологів вже з наявними новоутворами яєчників [10].

Наукові дослідження з численних питань синдрому Сваєра продовжуються. Передбачувані етіологічним чинником чистої дисгенезії гонад (46, XY), тобто синдрому Сваєра, є делеція короткого плеча Y хромосоми, на якому розташований SRY-ген (від англ. Sex-determining Region Y). Ген SRY бере участь у розвитку організму за чоловічим типом [4]. Під контролем SRY у ембріонів чоловічої статі утворюється антимюллерівський гормон (АМГ). Високий рівень АМГ на 7-9-му тижнях вагітності пригнічує розвиток парамезонефральних проток (Мюллерівських проток). У разі нестачі АМГ парамезонефральні протоки трансформуються в матку, маткові труби та частину піхви. Знижений рівень тестостерону в цій ситуації призводить до атрофії мезонефральних проток (Вольфових проток). За таких передумов ще на ранніх етапах ембріогенезу розвиваються внутрішні та зовнішні жіночі статеві органи [3]. Внутрішньоутробно та при народженні діагностують жіночу стать. Поставити діагноз синдром Сваєра при народженні дитини без додаткових досліджень неможливо.

Зазвичай пацієнти зі синдромом Сваєра вперше звертаються до лікарів у зв'язку зі сповільненим статевим дозріванням та відсутністю менструацій, згодом – безпліддям. Серед причин безпліддя певне значення належить проблемам, пов'язаним із генетичною патологією, зокрема дисгенезією гонад [1]. За даними Sumita A.P. зі співавт. [7], у 31,8 % пацієнок із первинною аменореєю виявлено аномальний каріотип. Проте не всім пацієнткам із первинною аменореєю визначають каріотип, що відтерміновує постановку правильного діагнозу та проведення превентивних та корекційних заходів. Свчасна діагностика синдрому Сваєра вагомо значуща не лише з позицій практичної репродуктології, але й профілактики онкологічних захворювань.

Таким чином, у двох сестер із первинною аменореєю та безпліддям після визначення каріотипу 46,XY діагностовано синдром Сваєра. З огляду на

значну імовірність злякисного переродження гонад проведено лапароскопічну гонадектомію. Призначено замісну гормонотерапію, на тлі якої в обох пацієнток встановився регулярний менструальний цикл. Лікування безпліддя здійснено методом запліднення *in vitro* з використанням донорських яйцеклітин. Настанням одно- та двоплідної вагітності, що завершилися відповідно народженням однієї доношеної та двох недоношених дітей, підтверджено ефективність застосованого методу лікування. Описаний сімейний випадок синдрому Сваєра можна вважати відзеркаленням генетичної детермінованості чистої дисгенезії гонад.

Пацієнткам із первинною аменореєю доцільно проводити визначення каріотипу. У разі діагностування синдрому Сваєра, з огляду на високий ризик злякисного переродження гонад, необхідно провести двобічну гонадектомію. У пацієнток із синдромом Сваєра можливе народження дітей при проведенні лікування безпліддя методом IVF & ET з використанням яйцеклітин донора.

Література

1. Боярский К.Ю. Случаи генетической патологии в практике врача-репродуктолога / К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдук // Пробл. репродукции. – 2011. – № 4. – С. 50-54.
2. Манухин И.Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 280 с.
3. Dysgerminoma in a case of 46, XY pure gonadal dysgenesis (swyer syndrome): a case report / Y. Han, Y. Wang, Q. Li [et al.] // Diagnostic Pathology. – 2011. – № 6. – 84 p.
4. Fechner P.Y. The role of SRY in mammalian sex determination / P.Y. Fechner // Acta Paediatr Jpn. – 1996. – № 38 (4). – P. 380-389.
5. Gonadoblastoma-associated mixed germ cell tumour in 46,XY complete gonadal dysgenesis (Swyer syndrome): analysis of Y chromosomal genotype and OCT3/4 and TSPY expression profile / S.B. Ng, M.H. Yong, L.A. Knight [et al.] // Histopathology. – 2008. – Vol. 52 (5). – P. 644-646.
6. New insights into type II germ cell tumor pathogenesis based on studies of patients with various forms of disorders of sex development (DSD) / R. Hersmus, B.H. de Leeuw, K.P. Wolffebuttel [et al.] // Mol Cell Endocrinol. – 2008. – № 291. – P. 1-10.
7. Retrospective analysis of chromosomal abnormalities in patients with infertility and primary amenorrhea at human genome centre / P.A. Husm, I. Sumita, S. Mariam [et al.] // Malaysian Journal of Medical Sciences. – 2006. – № 13. – P. 90.
8. Scully R. E. Gonadoblastoma, a gonadal tumor related to the dysgerminoma (seminoma) and capable of sex-hormone production / R.E. Scully Cancer. – 1953. – Vol. 6. – P. 455-463.
9. Selvaraj K. Successful pregnancy in a patient with a 46, XY karyotype / K. Selvaraj, V. Ganesh, P. Selvaraj // Fertil Steril. – 2002. – № 78. – P. 419-420.
10. State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management / B. McCann-Crosby [et al.] // J Pediatr Endocrinol. – 2014. – Vol. 1. – № 4. – P. 21-26.
11. Swyer G.I. Male pseudohermaphroditism: a hitherto undescribed form / G.I. Swyer // Br. Med. J. – 1955. – № 2. – P. 709-712.
12. Wunsch L. Patients with disorders of sex development (DSD) at risk of gonadal tumour development: management based on laparoscopic biopsy and molecular diagnosis / L. Wunsch, P.M. Holterhus, L. Wessel // BJU international. – 2012. – № 28. – P. 958-965.

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ ПРИ СИНДРОМЕ СВАЙЕРА У ДВУХ СЕСТЕР

Л.И. Сегедий

Резюме. Описан случай успешного лечения бесплодия при синдроме Свайера у двух сестер. По фенотипу обе пациентки – *женщины с каріотипом 46, XY. Анамнестически – у обеих пациенток первичная аменорея и бесплодие, при УЗ-исследовании – уменьшение размеров матки и яичников, лабораторно – значительное повышение содержания гонадотропинов в сыворотке крови. Лапароскопически проведено гонадэктомию. Назначено заместительную гормонотерапию, на фоне которой у обеих пациенток установился регулярный менструальный цикл. Лечение бесплодия осуществлено методом оплодотворения *in vitro* с использованием донорских яйцеклеток. Наступлением одно- и двухплодной беременности, завершившейся соответственно рождением одной доношенной и двух недоношенных детей, подтверждена эффективность примененного метода лечения.

Ключевые слова: синдром Свайера, бесплодие, лечение, донация яйцеклеток.

A CASE OF SUCCESSFUL SWYER SYNDROME TREATMENT IN TWO SISTERS

L.I. Sehediy

Abstract. A case of successful Swyer syndrome treatment in two sisters has been described. Phenotypically both patients were women with 46, XY karyotype. Anamnesis: primary amenorrhea and infertility in both cases, an USG scan revealed decrease in size of the uterus and ovaries, laboratory findings: essentially elevated concentration of gonatropins in the blood serum. Laparoscopic gonadectomy has been performed. Hormone replacement therapy has been administered, regular period has developed in both patients under the received hormone replacement therapy. Infertility treatment was provided by an egg donor IVF cycle. The fact of a singleton and twin pregnancies occurrence which resulted respectively in one mature and two premature children confirms effectiveness of the applied treatment method.

Key words: Swyer syndrome, infertility, treatment, egg donation.

Medical centre «INTERSONO» (Lviv)
The Lviv regional clinical perinatal centre

Рецензент – проф. О.М. Юзько

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 250-252

Надійшла до редакції 26.08.2014 року