

14 января 2005 года трагически оборвалась жизнь нашего учителя, светлого человека, необыкновенного оптимиста и просто интеллигентного человека — профессора Геннадия Ильича Козлова. Геннадия Ильича сбила машина прямо напротив Эндокринологического научного центра, родного дома, где он прошел путь от ординатора до профессора. В кабинете, где он работал последние годы, сохранилась необыкновенная атмосфера, все проникнуто его духом, сюда хочется приходить без печали. У Геннадия Ильича тоже были хорошие учителя, люди, научившие его с любовью и пониманием относиться к любому пациенту. Ирина Вячеславовна Голубева познакомила Геннадия Ильича со сложной проблемой, за которую до сих пор берутся не многие, — проблемой транссексуализма. Для того чтобы заниматься данным вопросом, недостаточно быть просто эндокринологом — необходимо быть психологом, сексопатологом и просто терпеливым человеком. Пациент с транссексуализмом, единожды появившись в кабинете эндокринолога, больше не покидает его никогда не только потому, что он нуждается в пожизненной заместительной терапии половыми гормонами, но и потому, что не так много людей, с которыми он может поделиться своими проблемами, которые знают его прошлое и настоящее.

Геннадий Ильич не только бережно сохранил начатое Ириной Вячеславовной, но и значительно приумножил знания о транссексуализме и подходах к его лечению. К моменту нашего знакомства с Геннадием Ильичом у него наблюдалось более 500 пациентов с этим достаточно редким заболеванием. И этими знаниями он поделился с нами, благодаря чему были подготовлены и защищены наши кандидатские диссертации по лечению транссексуализма.

Память о Геннадии Ильиче живет не только в сердцах его близких, коллег, учеников, но и многочисленной армии пациентов, которым он помог и которые не перестают рыдать, набирая его рабочий номер и узнавая что его больше нет...

С. Калинченко, январь 2006

УДК 616.43:616.89-008.442:615.357
ББК 54.15:57.05 K17

Калинченко С. Ю.

K17 Транссексуализм. Возможности гормональной терапии— М.: Практическая медицина, 2006. — 192 с: ил.

18ВК 5-988И-029-0

В книге подробно освещены проблемы, связанные с этиологией, патогенезом и гормональным лечением транссексуализма. На основании анализа результатов обследования более чем 600 пациентов, данных клинических, эндокринологических, медико-генетических и морфологических исследований, проведенных в Эндокринологическом Научном Центре РАМН в сотрудничестве с рядом научных учреждений, изложено состояние проблемы транссексуализма в целом, подробно отражены эндокринологические аспекты транссексуализма (в частности, состояние нейроэндокринной системы у больных с транссексуализмом, состояние репродуктивной системы у данной категории пациентов), приведены схемы гормональной терапии данного заболевания.

Для эндокринологов, сексопатологов, психиатров, хирургов, проводящих реконструктивные операции у пациентов с транссексуализмом.

С. Ю. Калинченко, 2006

5-988 И-029-0

«Практическая медицина», 2006

Содержание

Список сокращений.....	3
Введение.....	3
Глава 1. Транссексуализм: прошлое и настоящее.....	4
1.1. Исторические аспекты.....	4
1.2. Определение.....	5
1.3. Диагностика.....	5

1.4. Распространенность.....	7
1.5. Этиология и патогенез.....	7
1.6. Дифференциальная диагностика.....	9
Глава 2. Эндокринологические аспекты транссексуализма.....	9
2.1. Гормональный статус у пациентов с транссексуализмом до лечения.....	10
2.2. Состояние репродуктивной системы у больных транссексуализмом.....	11
2.2.1. Изменения в яичниках у больных женским транссексуализмом.....	11
2.2.2. Изменения сперматогенеза у больных мужским транссексуализмом.....	11
Глава 3. Гормональная терапия транссексуализма.....	13
Основные принципы гормональной терапии.....	13
3.2. Современные подходы к эстрогенотерапии.....	14
3.2.1. Эстрогенотерапия при М/Ж-транссексуализме.....	25
3.2.1.1. Препараты, используемые в лечении пациентов с М/Ж-транссексуализмом.....	26
3.2.1.2. Режимы гормональной терапии при М/Ж-транссексуализме.....	30
3.2.1.3. Эффекты гормональной терапии у пациентов с М/Ж-транссексуализмом.....	34
3.2.1.4 Мониторинг пациентов с М/Ж-транссексуализмом.....	38
3.3. Современные подходы к андрогенотерапии.....	39
3.3.1. Андрогенотерапия при Ж/М-транссексуализме.....	43
3.3.1.1. Эффекты андрогенотерапии при Ж/М-транссексуализме.....	46
3.3.2. Влияние андрогенотерапии на эритропоэз.....	47
3.3.3 Андрогенотерапия и инсулинорезистентность.....	48
3.4. Влияние половых стероидов на состояние костной системы.....	50
Глава 4. Юридические аспекты транссексуализма.....	52
Полезная информация.....	55
Список литературы.....	56

Список сокращений

17-ОНР	— 17-гидроксипрогестерон
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг гормон
ЗГТ	— заместительная гормональная терапия
ИР	— инсулинорезистентность
ИРИ	— иммунореактивный инсулин
КТ	— компьютерная томография
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
СПКЯ	— синдром поликистозных яичников
СССГ	— секс-стероидсвязывающий глобулин
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ЭПО	— эритропоэтин
ЭПО-Р	— рецепторы эритропоэтина

Введение

Первые описания патологического стремления изменить свой пол на противоположный относятся к середине XIX в. [Ellis H., Symonds J.A., 1886]. Ellis H в 1915 г. обозначил эту патологию как превратное ощущение своего пола — «сексуально-эстетическая инверсия».

Термин «транссексуализм» предложил Н. Benjamin, который в 1953 г. впервые описал это состояние с научной точки зрения и определил его как «...патологическое состояние личности, заключающееся в полярном расхождении биологического и гражданского (паспортного) пола, с одной стороны, с полом психическим, с другой стороны». Т. е. транссексуализм представляет собой стойкое осознание своей принадлежности к противоположному полу, несмотря на правильное, соответствующее генетическому полу, формирование гонад, уrogenитального тракта и вторичных половых признаков [Бухановский А. О., Андреев А. С., 1985].

Транссексуализм официально включен в «Международную классификацию болезней, травм и причин смерти». Несмотря на это, в нашей стране данное заболевание практически не изучается и в специальной литературе представлено крайне мало данных, хотя в последние 5 лет появилось около 10 диссертационных работ, посвященных транссексуализму. В Эндокринологическом научном центре, благодаря инициативе и усилиям И. В. Голубевой и Г. И. Козлова, наблюдение и лечение пациентов с транссексуализмом ведется с 1968 г.

Попытки толкования патогенеза транссексуализма с позиций чисто психиатрических в настоящее время окончательно оставлены. В поисках биологического субстрата, создающего эндогенно-конституциональное предрасположение к транссексуализму, был выявлен реальный факт существования половой дифференциации мозга [Бухановский А. О., Андреев А. С., 1985]. Также стало известно, что к искажению аутоидентификации (полового самосознания) и ощущению принадлежности к другому полу приводят грубые нарушения дифференцировки структур мозга, ответственных за половое поведение, и в первую очередь гипоталамуса, преоптической области и миндалевидного тела [Бухановский А. О., 1986; Money J., 1978; Heiho F.L./, 1982; Gooren L.J. С, 1990], происходящие внутриутробно, т. е. транссексуализм является врожденным заболеванием.

Выраженность нарушения половой дифференцировки может варьировать в широких пределах, что объясняет многообразие клинических вариантов транссексуализма — от ярких «ядерных» до стертых «краевых» форм.

Распространенность транссексуализма в мире, по данным разных авторов, колеблется от 1:40 000 до 1:100 000 населения [Pauli I.B., 1968, Ross M.W., Walinder J., Lundstrom B., Thuwel I., 1981, O'Gorman E.G., 1982, Ekland P.L.E., Gooren L.J.C., Beremer P.D. 1988, Tsoi N.F., 1988].

Транссексуализм встречается практически во всех этнических группах, несмотря на значительные культурные различия, что может служить косвенным доказательством наличия биологической основы этой патологии. Данных о распространенности транссексуализма в России нет.

В связи с высокой опасностью возникновения суицида единственной возможностью разрешения конфликта, связанного с несоответствием биологического и гражданского пола психическому полу у транссексуалов, является гормональное и хирургическое лечение, направленное на смену пола. Поэтому данной патологией занимаются психиатры, которые, собственно, и устанавливают диагноз, эндокринологи (гормональная смена пола) и хирурги, осуществляющие хирургическую коррекцию наружных половых органов.

Глава 1. Транссексуализм: прошлое и настоящее

1.1. Исторические аспекты

Первые упоминания о транссексуалах уходят корнями в далекое прошлое, косвенное упоминание о транссексуалах можно найти у Геродота, который, описывая поход скифов в Азию и Египет, упоминает про «женскую болезнь» — проклятье, ниспосланное богиней Афродитой женщинам.

В римской мифологии также описаны случаи половой трансформации. Так, по рассказам Ovida, знаменитый Seheris из Theben достоверно знал, какой из двух полов заключает в себе большее сексуальное желание, т. к. прожив 7 лет в образе женщины, понимал обе стороны любви (цит. по книге W.Eicer «Transsexualismus»).

Феномен того, что мужчины в течение жизни живут в роли женщин, известен и индейцам. Самое раннее описание данного факта можно найти у Maximilian Prinz в его рассказах о путешествии в глубь Северной Америки. Эти и более поздние этнологические исследования показывают, что упоминание данного феномена существовало во все времена и во всех культурно-этнологических группах и не является новым.

В 1910 г. М. Хиршфельд ввел понятие транссексуализм и опубликовал под этим названием монографию с казуистическим и историческим материалом. Однако различную типизацию он заимствовал у R. Krafft-Ebing (1877), который, описывая метаморфозы сексуальной паранойи, различал два варианта патологии:

1) вариант, когда это сексуальное состояние врожденное и одновременно единственно возможное для половой функции; 2) вариант, когда это состояние не является врожденным и проявляет себя как временная аномалия при нормальной половой ориентации индивидуума в дальнейшем.

Здесь впервые звучит различие между продолжительной тотальной транспозицией половой идентичности (transsexualismus) и преходящей частичной половой идентичности (transvestismus), причем R.Krafft-Ebing (1877) приписывает заслугу этих определений Westphal.

В 1928 г. Н. Ellis написал работу «Исследования психологии сексуальности», где он тоже выделил две группы: к первой группе он отнес людей, одевающихся как противоположный пол; во вторую группу он включил людей, относящих себя к противоположному полу.

М. Hirschfeld в 1923 г. впервые использовал выражение «транссексуализм души», что не было тогда принято во внимание, и только много позже, в 1949 г., понятие «психопатия транссексуализма» использовал D.Cauldwell

В 1953 г. Н. Benjamin дал разъяснение этому понятию и впервые описал это явление с научной точки зрения, предложив дать название данной нозологии — транссексуализм и отграничить это понятие от транссвестизма. Продолжая свою научную деятельность, он в 1964 г. как невропатолог доложил о наблюдениях за 125 транссексуалами (108 мужчин и 17 женщин), а в 1966 г. выходит в свет его монография «Феномен транссексуализма». В ней Н. Benjamin описывает 152 наблюдения транссексуалов, у 51 из которых были выполнены операции по смене пола в Дании, Голландии, Швеции, Мексике, США и Марокко. Интересен тот факт, что операции, выполненные в Америке, заключались в формировании вагинального канала из кожи бедра, а во время операций в Касабланке доктор G. Вигон для пластики неовлагалища использовал кожу полового члена. В монографии описано 20 наблюдений женского транссексуализма.

В целом Н. Benjamin принадлежит огромная заслуга в том, что он не только дал объяснение и определение транссексуализму, но и привлек внимание медицинской общественности к этому заболеванию.

Стремление исправить несоответствие анатомического и душевного пола описал Hirschfeld в 1918 г. В своей работе «Сексуальная патология» он представил наблюдение 25-летней девушки, которая настояла на том, чтобы ей ампутировали молочные железы.

R. Muhsam (1921) в немецком медицинском еженедельнике привел наблюдения о двух пациентах с симптомами транссексуализма, которые настояли на проведении им кастрации. Он же в 1926 г. описал два наблюдения женского транссексуализма: одна пациентка настояла на удалении молочных желез, матки и яичников, другая — только яичников и молочных желез.

F. Abraham (1931) опубликовал два наблюдения «генитальных хирургических превращений» у пациентов с симптомами транссексуализма.

Н. Hulke (1949) описал наблюдение 35-летнего мужчины, который после кастрации и ампутации полового члена продолжал жить в роли женщины.

C. Hamburger и соавт. (1952) в своей работе «Transvestism, Hormonal, Psychiatric and Surgical Treatment» описывают известный случай с Christine Jorgenson, взбудораживший весь научный мир и общественность. Данному пациенту после предварительной гормональной кастрации эстрогенами была выполнена хирургическая кастрация с последующей ампутацией полового члена и формированием половых губ из мошонки. Полностью история Christine Jorgenson стала известна из автобиографии, опубликованной в 1967 г. После наблюдения у эндокринолога и психиатра пациент получил у датского министра юстиции разрешение на хирургическую кастрацию, которая была произведена в 1951 г. Через год хирургом Dahlliversen ему была выполнена ампутация полового члена, а хирургом Fogh-Andersen сформировано преддверие влагалища из тканей мошонки. Только лишь в 1954 г. в Нью-Джерси пациенту было сформировано неовлагалище. После последней операции пациент прожил как женщина 20 лет в Калифорнии и умер в 1989 г.

В 1967 г. J. Walinder опубликовал монографию о транссексуализме, в которой привел данные о 43 пациентах с данной нозологией (30 мужчин и 13 женщин).

В 1965 г. J. Money и J. Hopkins из Балтимора первыми проявили инициативу в создании программы по выработке критериев селекции и подготовки к лечению пациентов с нарушениями половой ориентации (gender identity programm). В созданный ими комитет (gender identity comettee) вошли психологи, психиатры, хирурги, гинекологи, эндокринологи, урологи и работники социальных государственных и общественных организаций.

Примеру J. Money и J. Hopkins последовали около 40 центров в Северной Америке, которые стали заниматься оценкой состояния и лечением данной группы пациентов.

До начала 1970-х годов подавляющее большинство транссексуалов, проживающих в Европе, проходили хирургическое лечение в Касабланке у доктора G. Вигон, который накопил наибольший хирургический опыт по смене пола.

В те же годы отмечено увеличение числа операций по смене анатомического пола в Скандинавии, Англии, Франции, Германии. Однако оно показало значительную ограниченность результатов хирургического лечения. Подобное накопление опыта и оценка результатов привели к тому, что после чрезмерного увлечения хирургической «переделкой» пола в 1960-1980-е годы [Money J., 1969; Markland C., 1975; Knorr N.J., 1968; Hoenig J. et al.,

1971; Edgerton M. T, 1974] наступил период не только сдержанности [Sorensen T., 1980; Kaczynski A. et al., 1989; Godano A. et al., 1990], но порой и отрицания необходимости оперативного вмешательства в таких случаях [Meerloo J. A. 1967; Kuiper B. et al., 1988; Ross M.W., 1989; Stein, 1990].

1.2. Определение

Транссексуализм — это стойкое осознание своей принадлежности к противоположному полу, несмотря на правильное, соответствующее генетическому полу формирование гонад, уrogenитального тракта, вторичных половых признаков; характеризуется стремлением изменить свой пол путем гормонального и хирургического лечения и легализовать в обществе желаемую половую роль [Краснов В. Н., Гуревич И. Я., 1999].

Понятие «транссексуализм» было впервые применено к пациентам, физическое и психологическое состояние которых определялось как «патологическое состояние личности, заключающееся в полярном расхождении биологического и гражданского пола, с одной стороны, с полом психическим, с другой стороны», иными словами, к лицам с нарушением половой самоидентификации, которое заключается в несоответствии чувства своей половой принадлежности наружным половым органам, т. е. стойкое осознание своей принадлежности к противоположному полу [Сочнева З. Г., 1988].

А. О. Бухановский (1994) определяет транссексуализм как состояние внутренней убежденности пациентов в принадлежности к иному полу при отсутствии психотической симптоматики, сопровождающееся неприятием собственных половых признаков, стремление ассимилироваться в обществе среди лиц противоположного пола, а также настоятельное требование трансформации телесного пола.

Бухановский выделяет такие основные симптомы транссексуализма, как:

- 1) инверсия половой идентичности;
- 2) инверсия половой социализации личности;
- 3) инверсия психосексуальной ориентации.

К производным симптомам транссексуализма он относит:

- симптом отвергания пола;
- многообразные проявления психосоциальной дезадаптации;
- аутодеструктивное поведение, включающее в себя как суицидальную, так и конкурирующую с ним транссексуальную установку на изменение пола.

Следует отметить, что транссексуальная установка на изменение пола имеет различную степень выраженности — от грезоподобных фантазий и воображения до однозначно выраженного решения о необходимости изменить пол.

Различают женский и мужской транссексуализм. При женском типе биологические женщины (генетические) ощущают себя в мужском поле; нередко при описании данной формы используют термин «Ж/М-трансформация», или «транссексуализм типа женщина-мужчина». При мужском транссексуализме биологические (генетические) мужчины ощущают себя в женском поле; при этой форме также используют термин «М/Ж-трансформация», или «транссексуализм типа мужчина-женщина». Диагноз транссексуализм ставится взрослым и подросткам, достигшим полового созревания, которые желают изменить свои половые органы и жить как представители другого пола, после исключения психических отклонений.

В отечественной литературе выделяют «ядерную» (яркую) и «краевую» (стертую) форму транссексуализма. Последняя отличается мягкостью течения и возможностью сексуальной и социальной адаптации без хирургической смены пола.

1.3. Диагностика

Диагноз транссексуализма ставит психиатр. Врач любой другой специальности может только заподозрить его существование и отправить пациента к психиатру для подтверждения или исключения транссексуализма.

Диагноз транссексуализма основывается на следующих критериях:

- стабильное и неизменное чувство принадлежности к противоположному полу, дискомфорт и ощущение несоответствия своему биологическому полу;
- постоянная озабоченность, и желание избавиться от первичных и вторичных половых признаков и приобрести противоположные, путем хирургического и гормонального лечения;
- завершение полового развития.

Дополнительными диагностическими указаниями являются развитие данных нарушений с раннего детского возраста, отсутствие симптомов другого психического заболевания и врожденных аномалий развития половых органов.

Основные симптомы: полная идентификация полового самосознания и половой роли с противоположным полом, гомосексуальная ориентация, стойкие доминирующие идеи отвержения своего биологического и социального пола с дисморфобоподобными расстройствами и перемены его на противоположный.

Сопутствующая симптоматика представлена различными формами психосоциальной дезадаптации, проявляющейся психогенными нарушениями и разными видами девиантного поведения, деструктивными тенденциями и суицидальной активностью.

Человек с транссексуализмом чувствует себя либо мужчиной, заключенным в тело женщины, либо наоборот. В гармонично организованном теле определенного пола живет «инополая» душа, и эта душа не только живет, она чувствует, мыслит, страдает, испытывает желания и влечения, которые не может реализовать, в связи с чем А. О. Бухановский (1985) и L. J. C. Gooren (1984) считают, что речь фактически идет о хроническом стрессе, что и позволяет у большинства пациентов-транссексуалов выявить суицидальное поведение.

Таким образом, завершающий этап развернутой картины транссексуализма включает в себя все вышеперечисленные основные и производные симптомы. Окончательное становление транссексуализма завершается, как правило, к 20 годам.

Одним из наиболее важных и до сих пор нерешенных аспектов в проблеме транссексуализма остается вопрос о происхождении и обоснованности требования об изменении пола. Дисгармония личности при транссексуализме закономерно порождает многочисленные специфические транссексуальные конфликты. Они всегда комплексны и проявляются своеобразным индивидуальным сочетанием внутренних и внешних конфликтов. Особенностью течения транссексуализма в нашей стране является высокая отягощенность суицидальным поведением. Различные его проявления отмечены у 86,4 % пациентов. В определенной мере, по мнению А. О. Бухановского (1994), это связано с репрессивной половой моралью и общественной агрессией в отношении лиц с сексуальными отклонениями. Автор также отмечает, что, фактически, можно говорить о социальной дискриминации лиц, страдающих транссексуализмом, т. к. встречаясь с неизвестным и непонятным феноменом, российское общество ведет себя недостаточно цивилизованно, что проявляется тем набором общественных санкций, с которыми пришлось столкнуться всем обследованным им пациентам:

- непонимание вплоть до отрицания этого феномена — 87,6 %
- осуждение вплоть до презрения — 78,1 %;
- удивление вплоть до любопытства — 75,1 %;
- директивное принуждение и пресечение вплоть до административного и физического воздействия и побоев — 27,9 %;
- табуирование вплоть до запретов и изгнания (из трудового или учебного коллектива, неформальной группы, гостиниц, самолетов и др.) — 37,2 %.

Суицидальное поведение при транссексуализме отражает неразрешимый характер возникших в связи с дисгармонией личности противоречий. Подсказываемые окружающими способы разрешения ситуации сами пациенты не приемлют, а способы, которые им известны, сведены к нулю.

В. А. Тихоненко (1978), А. Г. Амбрумова и соавт. (1980) считают, что, в связи с вышесказанной реакцией общества, суицидальное поведение становится формой разрешения конфликтов путем самоустранения и самоуничтожения, что еще раз подчеркивает экстремальный характер транссексуализма.

Единственно приемлемой для пациентов формой разрешения транссексуальных конфликтов, прекращения мучительных страданий и обретения внутренней гармонии может стать приведение биологического пола в соответствие с полом психическим. Ни объяснение врачей о калечащей сути требуемых операций, ни осознание невозможности существенного изменения биологического пола с созданием полноценного организма не меняют установки пациентов. Именно появление данного убеждения знаменует собой апогей формирования транссексуализма и максимальную степень выраженности симптома отвергания пола — «возникновение транссексуальной установки на его изменение» [Laube D.R. et al., 1974].

Пациенты изъявляют готовность на любые жертвы, операции и физические мучения лишь бы обрести искомое внутреннее единство. Их не страшит ни возможность увечья, ни даже смерть, ибо единственной конкурирующей формой разрешения этих конфликтов является именно смерть — самоуничтожение [Eicher W., 1984; Stein M. et al., 1990].

М. W. Ross и соавт. (1981), Р. L. E. Eklund и соавт. (1988), N. F. Tsoi (1988) при изучении распространенности транссексуализма в ряде стран отметили, что он встречается во многих, если не во всех, этнических группах, несмотря на значительные культурные отличия, что может служить косвенным доказательством наличия биологической основы этой патологии.

1.4. Распространенность

Средний возраст пациентов-транссексуалов, обращающихся к врачу по поводу смены пола, 20-24 года, что характерно как для женского, так и для мужского транссексуализма. На 15-19 лет приходится 12 % пациентов, на 25-29 лет — 25 %, на 30-34 года — 11 % и старше 35 лет — не более 1 %.

По данным большинства авторов [Султанов Г. А., 1972; Pau1y I. B., 1968; Ross M. W. et al., 1981; O'Carman E. C., 1982; Tsoi N. F., 1988], мужской транссексуализм (М/Ж-трансформация, транссексуализм типа мужчина-

Таблица 1.		
Распространенность транссексуализма на 100 000 населения		
	Мужчины (интервал от 1 до 35 чел.)	Женщины (интервал от 0,25 до 12 чел.)
США	1	0,25
Германия	2,2	0,97
Швеция	2,7	1

женщина) значительно преобладает над женским (Ж/М-трансформация, транссексуализм типа женщина-мужчина), составляя 3:1 (табл. 1).

Таблица 1. Распространенность транссексуализма на 100 000 населения

	Мужчины (интервал от 1 до 35 чел.)	Женщины (интервал от 0,25 до 12 чел.)
Англия	5	2
Нидерланды	8,4	3,2
Сингапур	35	12
Россия	—	—

Анализ данных табл. 1 свидетельствует, что распространенность транссексуализма характерна практически для всех стран мира, независимо от принадлежности к какой-либо этнической группе, очевидно преобладание мужского транссексуализма в соотношении 3:1. Однако данные А. О. Бухановского (1994), а также ЭНЦ РАМН [Козлов Г. И., Калинин С. Ю., 1998] существенно отличаются от показателей зарубежных стран, приведенных выше. В России женский транссексуализм значительно преобладает над мужским. По данным А. О. Бухановского (1994), соотношение лиц с транссексуализмом составляет 1:4,1, где преобладающее большинство — пациенты с женским типом. По данным Г. И. Козлова и С. Ю. Калинин, на каждые 3 случая женского транссексуализма приходится 1 случай мужского.

Приведенные данные о распространенности транссексуализма, скорее всего, занижены, поскольку далеко не все больные обращаются в медицинские учреждения. Столь высокая распространенность транссексуализма в Сингапуре, по сравнению с другими странами, объясняется достаточным распространением операций по смене пола, а также широкой осведомленностью населения о данной проблеме [Ross M. W et al., 1981].

1.5. Этиология и патогенез

Сущность транссексуализма до сих пор окончательно не ясна. Выяснение его патогенеза представляет собой не только фундаментальный, но и практический интерес, поскольку только при полном понимании этой проблемы станет возможным проведение дифференциальной диагностики с клинически сходными состояниями, а также поиск и разработка методов лечения, социальной реадaptации и реабилитации.

Одни авторы придерживаются биологической концепции (генетической и др.), другие придают решающее значение в формировании транссексуализма психосоциальным факторам (R.Stoller, O.Keruberg). Несмотря на полярность взглядов в отношении этиологии транссексуализма, попытки толкования его патогенеза с позиций чисто психиатрических в настоящее время окончательно оставлены. Лечение транссексуализма «психиатрическими методами» с использованием больших доз нейролептиков, препаратов лития, конвульсивной и инсулинокоматозной терапии, методами психотерапии оказалось неэффективным [Бухановский А. О., 1986; Money J., 1978].

Выявление истоков транссексуализма в раннем детском возрасте, особенности развития, независимость от воспитания и окружения, ригидность клинической картины, а также резистентность к терапии позволяют предположительно оценить транссексуализм как эндогенную (конституциональную) аномалию личности [Бухановский А.О., 1986].

С. W. Bardin и J.F.Cattera¹¹ (1981) в поисках биологического субстрата, создающего эндогенно-конституциональное предрасположение к транссексуализму, обратили внимание на реальный факт существования половой дифференцировки мозга.

По мнению Г. С. Васильченко (1983), становление половой идентификации происходит в первые 3 года жизни ребенка.

А. О. Бухановский и А. С. Андреев (1985), М. Glune (1978) считают, что половые различия существуют в отношении вербального и невербального интеллекта, причем у мужчин в структуре интеллекта главной является невербальная часть, а у женщин преобладающие интеллектуальные способности связаны с процессами коммуникации (вербальный интеллект).

А. О. Бухановский и А. С. Андреев (1985) методом исследования функциональной асимметрии мозга выявили при мужском транссексуализме большое сходство параметров с результатами, полученными у здоровых женщин, т. е. все пациенты с мужским транссексуализмом как по моторным, так и по сенсорным пробам являются антидекстрами. Латерализация церебральных функций при женском транссексуализме фактически не отличается от данных, полученных в группе здоровых мужчин. Это дает возможность предположить, что один из морфофункциональных компонентов транссексуализма определенным образом связан с нарушением (инверсией) полового диморфизма в латерализации мозговых функций.

В последнее время большое внимание уделяется исследованию генетических и эндокринных факторов, которые могут создать предпосылки для развития транссексуализма.

Г. С. Васильченко (1983) считает, что для полноценного процесса дифференцировки мозга у мужчин требуется соблюдение многих условий, таких как концентрация эмбрионального андрогена, период и длительность его воздействия, а также отсутствие эстрогенов. Нарушение любого из этих факторов может привести к расстройствам дифференцировки соответствующих структур мозга.

Многообещающим методом в настоящее время является изучение клеточных рецепторов половых гормонов и их функционирование. Половые гормоны играют решающую роль в дифференцировке половых органов. Большое внимание уделяется исследованию их влияния на пренатальную половую дифференцировку структур мозга.

С. D. Toran-Allerand (1980), М. J. McLusky и F. Nafleton (1981) показали, что у низших млекопитающих половое поведение регулируется центральной нервной системой, которая «созревает» пренатально или в первые дни жизни, во время гормонально-чувствительного периода. Закладка же ЦНС «по мужскому типу» происходит при наличии значительного количества андрогенов в этот период, в то время как развитие ЦНС «по женскому типу» — при недостаточном количестве андрогенов или рецепторов и ферментов, участвующих в их

превращениях. По данным исследователей, эти гормональные эффекты не зависят ни от хромосомного набора, ни от строения гонад.

Влияние андрогенов на мозг животных подтверждается структурными изменениями, которые обнаруживаются в клеточных ядрах и дендритах. Эти изменения F. L. Neihö (1982), L.J. C. Gooren (1990) выявили в гипоталамусе, преоптической области и миндалевидном теле.

J.D.Wilson и соавт. (1981) указывают, что в некоторой степени гормонально-зависимая дифференцировка мозга происходит параллельно с развитием гениталий. Как известно, зачатки мужских и женских половых желез развиваются как бипо-тенциальные гонады, а их дальнейшая дифференцировка в яички зависит от наличия в геноме пол-детерминирующих генов (ген SRY и др.) [Черных В. в., Курило Л. Ф., 2001], наличия или отсутствия андрогенов и их рецепторов и др.

C. W. Bardin и J. F. Cattera11 (1981) указывают на то, что эти параллельные процессы, происходящие под действием одних и тех же гормонов, отличаются по биохимическим механизмам. Так, дифференцировка наружных гениталий происходит под действием дигидротестостерона — метаболита тестостерона, а половая дифференцировка мозга зависит от процессов ароматизации тестостерона в эстрадиол.

По мнению этих авторов, дифференцировка наружных гениталий предшествует половой дифференцировке мозга [C. W. Bardin и J. F. Cattera11., 1981]. Эти данные дают возможность объяснить несоответствие между половой дифференцировкой мозга и гениталиями по соответствующим ферментным и гормональным нарушениям.

G. Dorner (1990) показал, что уровень половых гормонов и нейротрансмиттеров во время критических периодов развития ребенка определяет половую идентификацию и психосексуальную ориентацию. Он считает, что генетической предпосылкой для развития женского транссексуализма является недостаточность 21-гидроксилазы у матери или у плода, вызванная пренатальным стрессом, частота которого значительно выше как при женском, так и при мужском транссексуализме по сравнению с общей популяцией.

Но как в таком случае объяснить возникновение М/Ж-транссексуализма? Почему не у всех больных с вирильной формой врожденной дисфункции коры надпочечников (при кариотипе 46,XX) нарушена половая идентификация? Врожденная дисфункция коры надпочечников — генетически обусловленное заболевание, выражающееся в недостаточности ферментных систем, обеспечивающих синтез гормонов в коре надпочечников [Гинчерман Е. З. и др., 1982]. Это неоднородная по клинической картине группа заболеваний, среди которых можно выделить протекающие с вирильной картиной (дефицит 21-гидроксилазы и 11- α -гидроксилазы), обусловленной повышенной продукцией андрогенов. Надпочечники плода (при вирильных формах врожденной дисфункции коры надпочечников) сначала своего функционирования выделяют неадекватно большое количество андрогенов, что приводит у девочек к врожденной вирилизации наружных гениталий разной степени выраженности (пенисообразный клитор, урогенитальный синус, мошонкообразные большие половые губы). Нередки случаи, когда генотипическим девочкам (при кариотипе 46,XX) с врожденной дисфункцией коры надпочечников при рождении ошибочно устанавливают мужской гражданский пол, но при своевременной постановке диагноза и начале лечения заболевания в детском возрасте больные ощущают себя в своем биологическом (женском) поле. И даже если первоначально был ошибочно установлен мужской гражданский пол, смена его на женский происходит безболезненно. В дальнейшем такие пациентки создают семьи, рожают детей. Да, мы имеем случаи позднего обращения, когда больные с вирильной формой врожденной дисфункции коры надпочечников, имеющие кариотип 46,XX и живущие в мужском поле, не желают менять пол и отказываются проводить лечение, но эти случаи единичны и в основном отказ от смены пола обусловлен социальными причинами.

Г. С. Васильченко и соавт. (1990), Н. Л. Зарубина и И. В. Голубева (1991) считают, что перемена пола у большинства больных с дефектом 21-гидроксилазы, в соответствии с функциональными и физиологическими возможностями, протекает вполне благоприятно, что свидетельствует о затруднении сравнения данной патологии с транссексуализмом.

Таким образом, этиология и патогенез транссексуализма до сих пор окончательно не установлены, однако, в связи с высокой опасностью возникновения суицида единственной возможностью разрешения конфликтов, связанных с несоответствием биологического и

паспортного пола с психическим полом у транссексуалов, является гормональное и хирургическое лечение, направленное на смену анатомического и паспортного пола.

1.6. Дифференциальная диагностика

Несмотря на свою яркость и демонстративность, проявления транссексуализма достаточно трудно поддаются дифференциальной диагностике с клинически сходными с ним состояниями, такими как:

- трансвестизм — стремление к переодеванию и ношению одежды противоположного пола. При трансвестизме, в отличие от транссексуализма, нет нарушения половой аутоидентификации [Васильченко Г. С., 1983];
- гомосексуализм — половое влечение к лицам своего пола. При транссексуализме гомосексуальным считается влечение к лицам с тождественным половым самосознанием, т. е. осознающим свою принадлежность к тому же полу [Socarides C., 1981; Money J., 1988]. Известны ситуации, когда для укрепления связи с партнером гомосексуалисты хотят изменить пол. В этих случаях необходима тщательная дифференциальная диагностика, т.к. если проводится операция, в дальнейшем наступает разочарование, поскольку оперированный гомосексуалист перестает интересоваться своих половых партнеров;
- сходные состояния, связанные с эндогенным психозом [Посвянский П. Б., 1972; Vamik D., Volman M.D., 1989] или органическим повреждением мозга [Святощ А. М., 1974; Калиниченко С. И., 1979];
- сходные клинические проявления, которые могут наблюдаться при шизофрении [Султанов Г. А., 1972].

Исключить транссексуализм позволяют в первую очередь отсутствие нарушений полового самосознания, правильное формирование половой роли (предпочтение в детстве игр и сверстников своего пола, нормальные сексуальные контакты с противоположным полом).

Наиболее неблагоприятен прогноз, когда транссексуал с активным стремлением сменить пол не находит подобной возможности и дисгармония между паспортным полом и половым самосознанием не разрешается. По данным Г. С. Васильченко (1983), затяжные депрессивные состояния и суицидальные мысли в таких случаях встречаются у 60 % мужчин-транссексуалов и 23 % женщин-транссексуалов, а суицидальные попытки — в 20 и 8 % случаев соответственно.

После хирургической смены пола транссексуалы быстро адаптируются к жизни. По нашим данным и ряда авторов, многие из них вступают в брак, а пациенты с мужским транссексуализмом нередко усыновляют детей.

Дальнейшее изучение этиологии, патогенеза и проявлений транссексуализма, а также глубокое осмысление врачами, особенно эндокринологами, психиатрами и терапевтами, этого заболевания, позволит ставить диагноз в более ранние сроки, а следовательно, быстрее выводить пациентов из состояния хронического стресса и назначать гормональное лечение, побочные эффекты которого возрастают с увеличением возраста начала лечения [Asscheman H. et al., 1988].

Глава 2. Эндокринологические аспекты транссексуализма

В основе транссексуализма лежат нарушения дифференцировки структур мозга, ответственных за половое поведение, которые являются биологическим началом так называемого полового центра, ответственного за формирование чувства половой принадлежности (половой аутоидентификации).

Гормональные обследования показали, что у больных с транссексуализмом нет грубых нарушений в секреции половых гормонов.

До сих пор существует мнение о том, что транссексуализм возникает при попытках воспитывать ребенка в другом поле, однако такая точка зрения не имеет под собой никакой основы, поскольку половое поведение детерминировано половой дифференцировкой мозга, которая происходит еще в пренатальном периоде.

На первый план выступают нарушения поведения, обусловленные ощущением принадлежности к другому полу, которые можно заметить уже в возрасте 2-3 лет. Такие дети называют себя именами противоположного пола, добиваются права носить нейтральную в половом отношении одежду, но ставят целью ношение одежды противоположного пола, предпочитают игрушки противоположного пола (девочки играют в машинки, а мальчики в куклы и т. п.). Интересно, что до периода полового созревания в детских коллективах их воспринимают в соответствии с их поведением, девочка-транссексуал нередко является предводителем среди мальчиков, а мальчик-транссексуал — любимой подружкой среди девочек, которой наравне с другими доверяют все секреты.

Критический период при транссексуализме приходится на пубертатный период, когда достигает максимума развитие вторичных половых признаков, происходит формирование полового влечения, резко нарастает ощущение жизни в чужом ненавистном теле. Крайне обостренно воспринимается развитие половых органов и вторичных половых признаков, которые свидетельствуют о принадлежности «чуждому» телу, они начинают ненавидеть это тело, стесняются раздеваться в присутствии посторонних, тщательно стараются спрятать половые органы: девушки бинтуют молочные железы, юноши фиксируют половой член к промежности с помощью бинтов. Нередки случаи, когда отчаявшиеся больные М/Ж-транссексуализмом решаются на самооскопление: ампутацию полового члена или полную кастрацию.

Формирование полового влечения соответствует половому самосознанию, т. е. у женщин с мужской аутоидентификацией оно направлено к женщинам, а у мужчин с женской аутоидентификацией — к мужчинам, что воспринимается как гомосексуальное влечение, однако, по сути, таким не является, т. к. соответственно половому самосознанию направлено на противоположный пол.

При обследовании больных с транссексуализмом кариотип соответствует биологическому полу без изменения количества и структуры хромосом (у больных М/Ж-транссексуализмом — 46,XY; у больных Ж/М-транссексуализмом — 46,XX).

Обследование больных с транссексуализмом проводится по следующим направлениям:

- соматический статус;
- генетическое обследование;
- анализ сперматогенеза (у пациентов с М/Ж-трансформацией); УЗИ органов малого таза (у пациентов с Ж/М-трансформацией);
- эндокринный статус.

При соматическом обследовании обращают внимание на пропорции тела, развитие скелета, мышечной системы, жировой клетчатки. Большое внимание уделяют степени развития вторичных половых признаков, характеру оволосения лобка, подмышечных впадин, наличию волос на туловище и конечностях, частоте бритья.

При оценке соматического статуса у пациентов с М/Ж-трансформацией отмечается преобладание евнухоидного телосложения: широкий таз, относительно длинные нижние конечности. Мы определили показатель трохантерного индекса (отношение длины туловища к длине нижних конечностей) у больных М/Ж-транссексуализмом и обнаружили, что у всех больных показатель соответствует слабому типу половой конституции, что может косвенно свидетельствовать о недостаточном насыщении организма мужскими половыми гормонами в период интенсивного роста организма (позднее закрытие зон роста).

При оценке характера оволосения лобка у пациентов М/Ж-трансформацией отмечается преобладание в 70 % случаев оволосения лобка по женскому типу, что также косвенно свидетельствует о недостаточной активности андрогенов и может быть обусловлено патологией на уровне рецепторов к дигидротестостерону либо нарушением активности 5-альфа-редуктазы.

Перспективным является изучение андрогеновых рецепторов у пациентов с мужским транссексуализмом.

У пациентов с Ж/М-трансформацией отмечается преобладание астенического телосложения: узкий таз, слабое развитие молочных желез. В 65 % случаев отмечается оволосение лобка по мужскому типу, в 60 % — наличие гипертрихоза, в 35 % — гирсутизма, что свидетельствует о высокой степени андрогенной насыщенности организма.

2.1. Гормональный статус у пациентов с транссексуализмом до лечения

Под нашим наблюдением находится 600 больных транссексуализмом: 450 с Ж/М-транссексуализмом и 150 с М/Ж-транссексуализмом.

Ранее высказывались мнения, что транссексуализм — эндокринное заболевание, связанное с избыточной секрецией половых гормонов противоположного пола, в связи с чем даже предпринимались попытки лечения транссексуализма половыми гормонами, соответствующими биологическому полу: у больных Ж/М-транссексуализмом использовали эстрогены и антиандрогены, у больных М/Ж-транссексуализмом — андрогены, естественно, безрезультатно.

Поскольку транссексуализм — врожденное заболевание, при котором имеется несоответствие между дифференцировкой наружных гениталий и половой дифференцировкой мозга, нельзя исключить, что в его основе лежит ферменте- или рецепторопатия, ведущая к гормональному дисбалансу во время критических периодов развития. Возникновение подобного несоответствия возможно в связи с тем, что дифференцировка наружных гениталий предшествует половой дифференцировке мозга [C. W. Bardin и J. F. Cattera11., 1981].

Опыты на крысах показали, что неонатальное воздействие андрогенов приводит к формированию мужского типа полового поведения и мужского типа секреции гормонов [Шмидт р., Тевс Г., 1986]. У человека обнаружение подобных гормональных эффектов представляет значительные методологические трудности. Наиболее подходят для этой цели больные с врожденной дисфункцией коры надпочечников и лица, матери которых для сохранения беременности принимали прогестины. В обеих группах, по сравнению с нормальным контролем, девочки чаще проявляли черты мужского поведения. Однако перемена пола у большинства больных в соответствии с функциональными и физиологическими возможностями протекает вполне благоприятно, что свидетельствует о затруднении сравнения этой патологии с транссексуализмом.

Интересная картина наблюдается при синдроме тестикулярной феминизации. У больных никогда не возникает сомнения в их принадлежности к женскому полу. Синдром тестикулярной феминизации — заболевание, при котором нарушается взаимодействие андрогенов и их специфических рецепторов и генетические мужчины (46,XY) чувствуют и ведут себя как женщины [Зарубина И. А., Голубева И. В., 1991].

Существует две формы синдрома тестикулярной феминизации: полная и неполная тестикулярная феминизация. И если при синдроме полной тестикулярной феминизации больные имеют правильное женское телосложение, то при неполной феминизации выражена в меньшей степени, а в отдельных случаях выявляются и признаки маскулинизации: грубоватый голос, недостаточное развитие молочных желез, гипертрофированный клитор и т. д. Тем не менее даже у больных с синдромом неполной тестикулярной феминизации никогда не возникает сомнения в их принадлежности к женскому полу [Старкова н. Т., 1973]. Это позволяет предположить, что одним из механизмов возникновения транссексуализма может являться формирование первичного дефекта рецепторов половых гормонов либо их аномальная экспрессия. Подобные рецепторы должны быть расположены в структурах мозга, служащих морфофункциональной основой формирования последующего полового поведения [Андреев Л. С., 1986].

Дальнейшие перспективы в изучении транссексуализма связаны с разработкой и внедрением методов исследования рецепторов половых гормонов, которые позволят судить о функциональном состоянии рецепторов, определять их количество в клетке, аффинитет, изучать транспорт гормона в ядро.

Поскольку с рецепторами андрогенов соединяется дигидротестостерон, представляет интерес изучение фермента 5-альфа-редуктазы.

S.Le Vay (1981) обнаружил изменения интерстициальных ядер переднего гипоталамуса у 19 гомосексуальных мужчин.

Другими исследователями были установлены большие размеры супрахиазмальных ядер у двух транссексуалов по типу мужчина-женщина [Tsur A, 1991].

Эти сообщения представляют первые доказательства вероятной связи между органическими изменениями мозга и половой ориентацией, а также дают основания для вывода о наличии полового центра, что ранее отвергалось.

Мы исследовали уровни следующих гормонов до начала лечения: лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), пролактина, кортизола, 17-ОПК, тестостерона, эстрадиола. Уровень гормонов в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа стандартными антисыворотками в гормональной лаборатории (руководитель — проф. Н. П. Гончаров) ЭНЦ РАМН.

Проведенное гормональное обследование показало, что у пациентов с м/ж транссексуализмом все гормоны находились в пределах нормы, однако уровень тестостерона находился на нижней границе нормы и был достоверно ниже по сравнению с группой здорового контроля ($p < 0,005$).

Проведенное гормональное обследование также показало, что за исключением тестостерона у больных Ж/М-транссексуализмом все другие гормональные показатели (ЛГ, ФСГ, пролактин, эстрадиол, кортизол, 17-ОПК) находились в пределах возрастной нормы биологического пола. Уровень тестостерона в плазме крови у больных Ж/М-транссексуализмом до начала андрогенотерапии при статистической обработке полученных данных (М $\pm$ Т) достоверно в 1,3 раза отличался от среднего значения, определяемого у здоровых женщин, и составил 1,05-3,51 нмоль/л при норме для женщин 0,8-2,7 нмоль/л. Возможные причины повышения уровня тестостерона у больных Ж/М-транссексуализмом рассматриваются ниже.

2.2. Состояние репродуктивной системы у больных транссексуализмом

2.2.1. Изменения в яичниках у больных женским транссексуализмом

У 48 больных Ж/М-транссексуализмом было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза до начала проведения андрогенотерапии. У 16 (25 %) больных были обнаружены мелкокистозные изменения овариальной ткани. Всем больным была назначена андрогенотерапия (Sustanon-250, Omnadren-250) в

дозе 1 мл в течение 3-5 нед. (режим инъекций подбирался индивидуально, в зависимости от скорости снижения уровня тестостерона в плазме крови). Через год от начала андрогенотерапии у всех 48 больных при повторном УЗИ органов малого таза были обнаружены мелкокистозные изменения овариальной ткани (уровень андрогенов в плазме крови у всех больных через год после начала андрогенотерапии соответствовал показателям, характерным для здоровых мужчин, и составил 13-33 ммоль/л). В этот же период на фоне андрогенотерапии у 3 больных было проведено гистологическое исследование яичников, удаленных во время проведения хирургического этапа лечения. При гистологическом исследовании удаленных яичников мы обнаружили в корковом слое единичные примордиальные фолликулы с признаками дегенерации (у 1 больной) или отсутствие примордиальных фолликулов (у 2 больных). У всех больных выявлены кистозно-перерожденные полостные фолликулы диаметром до 5,5 мм.

Основной причиной угнетения фолликулогенеза у больных Ж/М-транссексуализмом с исходно нормальной ультразвуковой картиной овариальной ткани (в нашем наблюдении 32 из 48 пациентов) является длительное воздействие андрогенов, поскольку все пациенты на протяжении года получали андрогенный препарат пролонгированного действия.

Для выяснения причин исходной, до начала андрогенотерапии, мелкокистозной дегенерации овариальной ткани, которая согласно УЗ-картине была обнаружена у 16 больных Ж/М-транссексуализмом, необходимо дальнейшее изучение и накопление фактов. Учитывая также наличие повышенного уровня тестостерона в плазме крови у больных Ж/М-транссексуализмом до начала андрогенотерапии, у данных 16 больных нельзя исключить наличие СПКЯ. Наши данные о высокой ассоциированности Ж/М-транссексуализма и СПКЯ (синдром поликистозных яичников) соответствуют данным других авторов, согласно которым СПКЯ встречается у больных Ж/М-транссексуализмом в 30 % случаев, тогда как распространенность этого синдрома среди женщин детородного возраста составляет, по данным W.Futterweit (1986), лишь 5%.

2.2.2. Изменения сперматогенеза у больных мужским транссексуализмом

Интересные данные были получены нами при оценке состояния сперматогенеза. Нам удалось провести анализ спермограммы у 17 больных. Помимо этого всем больным было проведено цитогенетическое обследование, в результате которого у всех выявлен нормальный кариотип — 46,XY (соответствующий мужскому гонадному полу) без нарушения количества и структуры хромосом. Возраст обследуемых — от 19 до 40 лет. У остальных больных провести анализ спермограммы не удалось из-за крайне негативного их отношения к способу получения эякулята (эякулят получали путем мастурбации, что является наиболее физиологичным способом, ВОЗ, 1992). У 5 больных, помимо семиологического анализа, в лаборатории генетики нарушений репродукции Медико-генетического научного центра РАМН был проведен количественный кариологический анализ состава по стадиям развития незрелых половых клеток из эякулята. Во всех случаях эякулят был получен непосредственно перед проведением лабораторных исследований — в сухую пробирку с оптимальной температурой для исключения «холодового шока» спермиев, и было обнаружено разной степени снижение подвижности и уменьшение общего количества сперматозоидов (табл. 2).

Таблица 2. Показатели сперматогенеза у больных М/Ж-транссексуализмом		
Показатель	Количество пациентов	
	абс.	%
Снижение общего количества сперматозоидов	10	58,8
Преобладание неподвижных сперматозоидов	7	41,1
Отсутствие сперматозоидов	4	23,5
Преобладание патологических форм	6	35,2
Общее количество анализов	27	

Таким образом, в 100 % случаев имеет место нарушение сперматогенеза в виде олигоастенозооспермии вплоть до азооспермии (23,5 %), что, скорее всего, обусловлено состоянием хронического стресса, в котором находятся больные до полного завершения лечения, направленного на смену пола. У 5 больных был также проведен количественный кариологический анализ состава незрелых половых клеток, который свидетельствует об угнетении сперматогенеза, его частичной блокаде на стадиях профазы первого мейоза до пахитены и интенсивной дегенерации незрелых половых клеток.

Анализ эякулята был проведен также у 5 пациентов с гомосексуализмом, имитирующих транссексуализм. У этой группы никаких отклонений в показателях сперматогенеза выявлено не было. В контрольной группе изменений эякулята также не обнаружено. Важно отметить, что до проведения исследования больные не

получали гормонального лечения. Для объяснения данного феномена были предприняты попытки связать нарушения сперматогенеза с рядом возможных этиологических факторов:

- рентгеновское облучение (проживание в местности с высоким фоновым уровнем радиации, в радиоактивно зараженной местности);
- туберкулез яичек;
- воздействие токсических веществ;
- применение тепловой физиоконтрацепции;
- крипторхизм в анамнезе или в настоящее время;
- врожденная патология;
- орхит;
- эпидидимит;
- хронический простатит;
- уретрит;
- пролактиномы;
- вирусное поражение яичек.

Данные опроса, осмотра, пальпации, лабораторные методы исследования позволили отвергнуть все перечисленные выше причины.

Мы предлагаем использовать, учитывая простоту метода, анализ эякулята как дифференциально-диагностический тест у всех больных М/Ж-трансформацией.

Интересно, что впервые на нарушение сперматогенеза у больных М/Ж-транссексуализмом внимание было обращено еще в конце XIX в., когда доктор Бернарди в семени 5 больных не обнаружил сперматозоидов [Крафт-Эбинг Р., 1994]. Однако он сделал ошибочный вывод, что «... разрешение тысячелетней загадки... заключается в том, что данные больные представляют собой... уродов женского пола, не имеющих с мужчиной ничего общего, за исключением только половых органов, иногда, впрочем, недостаточно развитых...», и дальнейшие исследования в этой области были прекращены.

Применение при обследовании пациентов с транссексуализмом разработанного в лаборатории генетики нарушений репродукции МГНИЦ РАМН [Курило Л. Ф. и др., 1993; 1995; 1997] метода количественного кариологического анализа состава незрелых половых клеток из эякулята позволило установить угнетение у больных М/Ж-транссексуализмом сперматогенеза, его частичной блокаде на стадии профазы I мейоза до пахитены и интенсивной дегенерации незрелых половых клеток.

У 5 больных М/Ж-транссексуализмом проведено гистологическое исследование яичек, удаленных во время гонадэктомии. Обнаруженные нами изменения сперматогенеза по спермиологическому анализу у данных больных нашли отражение в характере изменений тестикулярной ткани: у всех пациентов наблюдался гиалиноз семенных канальцев, уменьшение количества и дегенерация клеток Лейдига. Однако для решения вопроса о взаимосвязи между изменениями тестикулярной ткани и нарушениями сперматогенеза необходимы дальнейшие исследования.

Глава 3. Гормональная терапия транссексуализма

Основные принципы гормональной терапии

Больные транссексуализмом нуждаются в адаптации организма к противоположному биологическому полу, к которому они сами себя относят. Гормональная терапия играет в этом важную роль.

Причем, если до операции еще можно обойтись без гормональной терапии (хотя лучше начинать ее как минимум за 6 мес. до проведения операции, что облегчает течение послеоперационного периода и исключает развитие тяжелого пост-кастрационного синдрома), то после операции, которая включает в себя, как правило, проведение гонадэктомии, она становится абсолютно необходимой, потому что помимо поддержания сексуального статуса (либидо, вторичные половые признаки) она выполняет еще целый ряд важных функций (табл. У).

В настоящее время существует международная организация профессиональной помощи транссексуалам — Международная ассоциация гендерных расстройств Гарри Бенджамина, которой разработаны «Стандарты оказания медицинской помощи при нарушениях половой идентичности» (The Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association Standards of care for gender identity disorder, 6th version. Available at: <http://www.hbgda.org/soc.html>. Retrieved November 17, 2002). Врачи во всем мире, занимающиеся обследованием и лечением людей с нарушениями половой идентичности, работают в соответствии с этими стандартами, основной целью которых является достижение профессионального консенсуса между психиатрами, терапевтами, эндокринологами и хирургами. В России аналогом данного документа можно считать Приказ Министерства здравоохранения РФ № 311 от 6 августа 1999 г. об утверждении клинического руководства «Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств», где также изложены сведения о распространенности данного явления, рекомендации по формулировке диагноза, основные принципы диагностики, лечения и мониторинга людей с различными типами нарушения половой аутоидентификации.

Таблица 3.
Основные цели гормональной терапии

До хирургической смены пола	После хирургической смены пола
Подавление вторичных половых признаков своего пола и развитие вторичных половых признаков противоположного пола	Профилактика развития посткастрационного синдрома Развитие и поддержание вторичных половых признаков выбранного (противоположного) пола Профилактика остеопороза Поддержание сексуальной функции Нормализация функции гипофиза

В частности, согласно разработанным стандартам, существуют определенные требования, которых должен придерживаться каждый терапевт-эндокринолог перед началом гормональной терапии у пациентов-транссексуалов: необходимо убедиться, что возраст пациента достиг 18 лет, информировать пациента о том, каких результатов можно добиться с помощью гормональной терапии, а каких — нельзя; объяснить недостатки и преимущества назначаемого лечения, объяснить, какие изменения будут происходить с пациентом на фоне лечения. При необходимости — выдать справку с указанием диагноза и разъяснением того, какие изменения и по какой причине происходят с данным пациентом. Как правило, начало гормональной терапии совпадает у таких пациентов с началом так называемого «теста реальной жизнью», в течение которого они пробуют жить и адаптироваться в новом биологическом поле, и такая справка может быть полезна для разрешения различного рода недоразумений, в т. ч. связанных с несоответствием паспортного пола до его смены и внешнего вида.

Кроме того, «Стандартами оказания медицинской помощи при нарушениях половой идентичности» рекомендуется получение письменного согласия пациента на прохождение лечения гормональными препаратами, отражающего обсуждение проблемы риска и преимуществ гормональной терапии.

3.2. Современные подходы к эстрогенотерапии

Эстрогены (женские половые гормоны) вырабатываются главным образом яичниками, а также корой надпочечников, плацентой и семенниками. По химической природе эстрогены являются производными эстранов — С-18-стероидов. Процесс превращения С-19-стероидов (андрогенов) в С-18-стероиды (эстрогены) обеспечивается ферментом ароматазой, формирующей фенольную группу в кольце А стероидной структуры. Основным биологически активным эстрогеном, секретируемым яичниками, является эстрадиол, имеющий гидроксильную группу в 17-м положении. В периферической циркуляции могут также определяться эстрогены

слабой биологической активности: эстрон, секретируемый в надпочечниках и яичниках, и эстриол — продукт периферического метаболизма эстрогенов. Наличие кето-группы в 17-м и 3-м положении приводит к последовательному снижению эстрогеновой активности.

Определяя физиологическую роль эстрогенов, следует сказать, что процессы половой дифференцировки у девочек не зависят от уровня эстрогенов, однако к пубертатному возрасту формирование вторичных половых признаков и развитие гениталий полностью опосредовано эстрогенами. Эстрогены индуцируют рост молочных желез, рост матки и влагалища, способствуют увеличению костей таза и фемининному распределению жировой ткани. Под влиянием эстрогенов повышаются пролиферативные процессы в эндометрии, увеличивается его васкуляризация. Эстрогены оказывают метаболический и холестатический эффект. Подобно всем стероидам, эстрогены способствуют задержке натрия и воды в организме. Эстрогены повышают минерализацию костной матрицы и способствуют увеличению костной массы. В пубертате эстрогенам принадлежит основная роль в процессах дифференцировки костного скелета, а также в цикличности гонадотропной регуляции овариальной функции у женщин.

Научный подход репродуктивной эндокринологии был заложен в первом десятилетии прошлого века, когда экспериментально была доказана эндокринная функция яичников. Основание современным представлениям в области овариальных стероидов было положено Alien и Doisy (1923), которые четко показали, что яичник вырабатывает два разных вещества: одно из них ответственно за рост и сохранение функций половых органов, а второе — за развитие секреторных изменений в эндометрии и сохранение беременности. Впоследствии почти одновременно, в 1929 г., в нескольких лабораториях были выявлены и идентифицированы три основных эстрогена человека: эстрон, эстриол и 17-В-эстрадиол — наиболее важный и биологически активный эстроген, который был синтезирован из мочи жеребых кобыл лишь в 1935 г. В 1934 г. Butenandt впервые выделил вещество, обладающее прогестероновой активностью, а Slotta точно расшифровал структуру прогестерона. За методику синтеза прогестерона Butenandt и его группа в 1935 г. были удостоены Нобелевской премии [Goldzieher J.W., 1993].

Дальнейшее изучение процессов синтеза половых стероидов и их метаболизма, а также экспрессии рецепторов к этим гормонам в различных органах и тканях женского организма и особенностей их взаимодействия с этими рецепторами способствовало раскрытию механизмов развития ряда дисгормональных заболеваний у женщин и созданию медикаментозных препаратов, обладающих свойствами половых стероидных гормонов, что обеспечило возможность патогенетической терапии заболеваний, сопровождающихся дефицитом эстрогенов.

У женщин дефицит эстрогенов, за исключением случаев врожденного гипогонадизма, наблюдается в климактерический период, который определяется как физиологический, генетически запрограммированный период жизни, в течение которого на фоне общих возрастных изменений преобладают инволютивные процессы в репродуктивной системе, ведущие к дефициту половых гормонов, прекращению детородной, а затем и менструальной функции.

Клинический симптомокомплекс климактерического синдрома включает в себя вазомоторные, эндокринологические, обменные и нервно-психические нарушения. Наиболее неблагоприятное последствие — это остеопороз. Дефицит эстрогенов определяет развитие симптомов, характеризующих патологическое состояние органов и тканей, имеющих специфические эстрогеновые рецепторы: повышение сосудистого тонуса, усиление вазоспастических реакций, замедление кровотока, нарушение кровообращения, снижение сердечного выброса, повышение агрегации тромбоцитов, склонность к тромбоэмболии и ишемии. Все перечисленные изменения функций сердца, сосудов, гемостаза, а также метаболизма липидов, углеводов, возникающие в климактерическом периоде, принято называть общим термином «менопаузальный метаболический синдром» [Лобова Т. А., 2005]. Выделяют две группы органов-мишеней, подверженных действию эстрогенов: репродуктивные (половые органы, молочные железы, гипоталамус, гипофиз) и нерепродуктивные (мозг, сердечно-сосудистая система, костно-мышечная система, уретра, мочевого пузырь, кожа, волосы, толстый кишечник, печень).

Эстрогеноподобный эффект в стероидзависимых органах и тканях обусловлен стимулирующим воздействием на эстрогенные рецепторы (табл. 4). В настоящее время выделено два типа эстрогенных рецепторов (α, β) [Harris H. A., 2002].

Таблица 4.
Экспрессия эстрогенных рецепторов и в различных органах и системах [Татарчук Т., 2001]

Тип эстрогеновых рецепторов	Экспрессия в органах и системах
α -рецепторы	Вентромедиальные и аркуатные ядра гипоталамуса Гипофиз Печень Почки Надпочечники Костный мозг Макрофаги CD8-T-лимфоциты B-лимфоциты
β -рецепторы	Супраоптические и паравентрикулярные ядра гипоталамуса Кора большого мозга Мозжечок Легкие Кишечник Мочевой пузырь Лимфоидная ткань Жировая ткань

Тип эстрогеновых рецепторов	Экспрессия в органах и системах
α - и β -рецепторы	Яичники Матка (больше α -) Видочковая железа (больше β -) Молочные железы (больше α -) Кости (больше β -) – в остеобластах α -, в трабекулярной кости больше β -, в кортикальном слое больше α -рецепторы

Эстрогены связываются с α - и β -эстрогенными рецепторами, но сродство к разным типам рецепторов может быть различным. Например, эстрадиол одинаково связывается с обоими типами рецепторов, эстрон имеет слабую связь с α -рецептором [Kuiper G. G., 1997], в то время как этинилэстрадиол обладает в два раза большей активностью в отношении α -рецепторов [de Gooeyer et al., 2002]. Эстрогены принято относить к так называемым чистым агонистам эстрогенных рецепторов, поскольку они оказывают прямой стимулирующий эффект на данный тип рецепторов. Однако сила вызываемого рецепторного ответа может варьировать в зависимости от типа используемого эстрогена [Сметник В. П., 2003].

Отличия в экспрессии субтипов эстрогенных рецепторов в различных органах и системах, а также способность разных видов синтетических прогестагенов оказывать стимулирующее воздействие на эти рецепторы обеспечивают возможность дифференцированного подхода к выбору гормональных препаратов.

Патогенетически обоснованным методом лечения симптомов, связанных с дефицитом эстрогенов, является назначение заместительной гормональной терапии (ЗГТ), цель которой – фармакологическая замена гормональной функции яичников.

Началом применения ЗГТ считают 40-е годы XX столетия, когда в США были созданы препараты, содержащие конъюгированные эстрогены (смесь 10 различных компонентов), выделенные из мочи жеребых кобыл. Хотя впервые ЗГТ была введена в медицинскую практику около 100 лет назад, первая публикация в медицинском журнале появилась в 1896 г. об использовании экстракта яичников коров для лечения женщин после овариоэктомии.

Лишь в 1970-х годах появилась комбинированная ЗГТ, сочетающая эстрогены и гестагены (прогестерон). К настоящему времени создано множество препаратов с различными особенностями химической структуры и биологической активности их компонентов, формами выпуска, путями введения, режимами и схемами назначения, требующие от врача специальной подготовки с возможностью оценить эффективность и переносимость ЗГТ на каждом этапе лечения. В последние годы продолжаются разработки препаратов с избирательным влиянием на гормонально-зависимые органы, обеспечивающие высокую эффективность и безопасность, так называемые тканеселективные регуляторы эстрогенной активности (STEAR).

На сегодняшний день препараты, доступные в России для лечения недостаточности эстрогенов, согласно Международной классификации лекарственных средств, принято разделять на следующие группы:

1 Традиционная заместительная гормональная терапия:

- чистые эстрогены (конъюгированные эстрогены, 17-В-эстрадиол, эстрадиола валерат);
- комбинированная эстроген-гестагенная терапия (циклический режим и непрерывный режим);
- комбинированная эстроген-андрогенная

терапия.

2 Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов — SERM:

- тамоксифен;
- ралоксифен.

3 Тканеселективные регуляторы эстрогенной активности — STEAR (тиболол).

«Натуральные» эстрогены — это препараты эстрогенов, которые по химической структуре идентичны эстрадиолу, синтезируемому в организме женщин. Благодаря современным технологиям эстрадиол создан синтетически, но по химической структуре идентичен натуральному и обладает высоким качеством. Используемые в настоящее время в клинической практике препараты эстрадиола содержат:

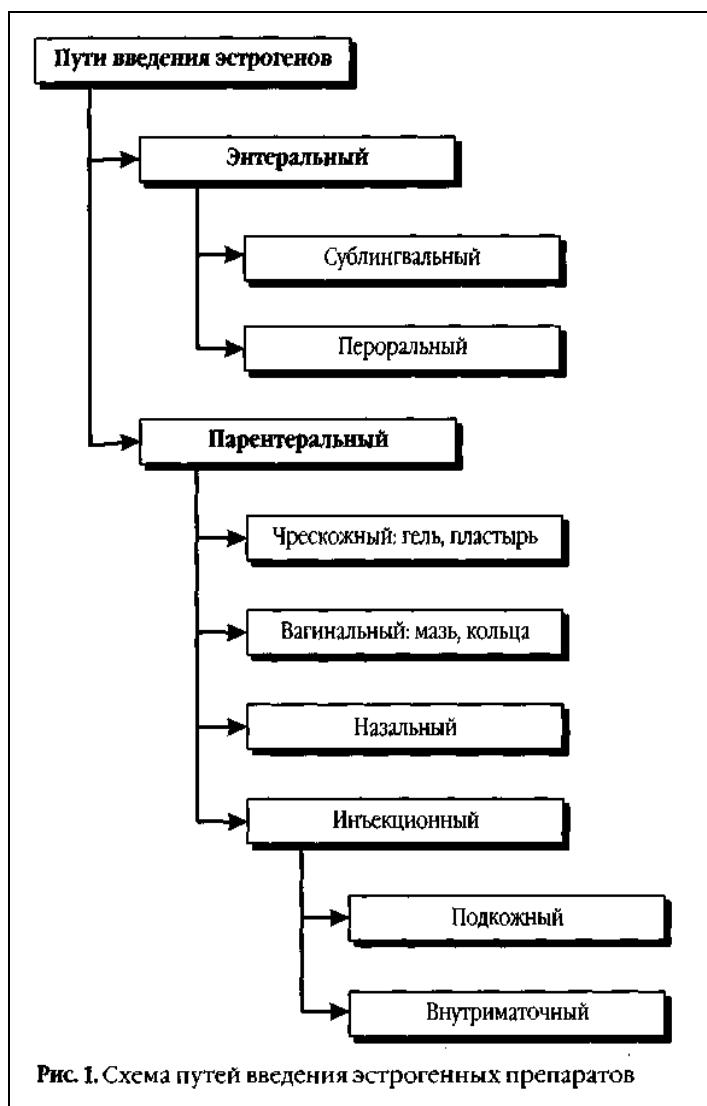
1. Синтетический «натуральный» 17-В-эстрадиол.

2 Эстрадиола валерат, который подвергается биотрансформации в печени в эстрадиол. Поэтому эстрадиола валерат рассматривается как предшественник натуральных эстрогенов, которые образуются в организме из синтетических. Он попадает в кровоток после превращения его в печени в натуральный эстроген — эстрадиол.

3. Эстрон (E1) и эстрон-сульфат (E1-S) — фолликулин.

4. Конъюгированные эстрогены. Представляют собой так называемые натуральные эстрогены. Они не содержат эстрогенов человека, их получают из мочи жеребых кобыл. Поэтому более правильно употреблять термин «конъюгированные эквин-эстрогены». Существуют также конъюгированные эстрогены (C.E.S.), получаемые из растительных стероидов.

Известны 2 основных пути введения эстрогенных препаратов — энтеральный и парентеральный (рис. 1) [Сметник В. П., 2000].



Оральные эстрогены просты и удобны в применении, они оказывают положительный клинический эффект при типичном климактерическом синдроме, урогенитальных расстройствах, успешно используются для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза, снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний и улучшения качества жизни. Пероральные препараты эстрогенов оказывают положительное влияние на некоторые показатели липидного спектра крови: снижение общего холестерина, снижение липопротеинов низкой плотности (ЛНП), повышение липопротеинов высокой плотности (ЛВП), снижение уровня окисления ЛНП. Отмечено положительное влияние на обмен в эндотелии сосудов (синтез оксида азота, простагличина и др.), что способствует снижению резистентности сосудов.

Однако при использовании пероральных препаратов эстрогенов, необходимо учитывать следующее:

- возможно неполное всасывание оральных эстрогенов в желудочно-кишечном тракте, особенно при его заболеваниях;
- требуются высокие дозы препаратов для достижения терапевтического эффекта;
- ежедневное принятие таблетки сопровождается пиками концентрации эстрадиола в крови;
- активный метаболизм при прохождении через печень;
- повышение концентрации эстрогенов в печени может стимулировать синтез различных биологически активных веществ: факторов свертывания, ангиотензина, глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), тироксинсвязывающего глобулина;
- повышение синтеза триглицеридов, особенно под влиянием конъюгированных эквин-эстрогенов, что может быть связано также с гиперинсулинемией, с увеличением концентрации факторов прокоагуляции, которые непосредственно вовлечены в процесс формирования атерогенных бляшек;
- пациентки иногда не отвечают на оральную ЗГТ, что может быть связано с измененной чувствительностью к незначительным колебаниям уровня эстрадиола или с активным связыванием его белками, или нарушением всасывания его в желудочно-кишечном тракте;
- низкий биологический эффект или неадекватное действие может быть выявлено при определении уровней эстрадиола и ФСГ в сыворотке крови через 12ч после орального приема. Если повышено связывание эстрадиола, то уровень его может быть нормальным, при отсутствии снижения ФСГ ($> 40\text{--}50$ МЕ/л), содержание которого обычно интенсивно снижается на фоне приема препаратов эстрогенов. Изложенные факторы могут влиять на фармакокинетику гормональных препаратов, вызывать колебания

их уровней в крови. При заболеваниях печени и желудочно-кишечного тракта нарушается всасывание и метаболизм гормональных препаратов.

И все же следует отметить, что таблетки являются более традиционной формой лекарств для пациентов, удобны в применении, более дешевые по сравнению с другими формами и к тому же накоплен длительный опыт их применения (табл. 5). Создаются другие формы эстрогенных препаратов для улучшения их переносимости, получения стабильного уровня их в сыворотке крови и, соответственно, для повышения эффективности.

Парентеральный путь введения преследует основную цель — как можно быстрее и без потерь доставить лекарственные вещества во внутренние среды организма или непосредственно в патологический очаг (табл. 6). Эстрогены, обладающие липофильностью, могут проникать через кожу, всасываться в кровь и оказывать системное воздействие. Разработаны специальные терапевтические системы для обеспечения чрескожного поступления лекарственных веществ в системный кровоток. Такие системы представляют собой особые лекарственные формы, которые фиксируются клейким веществом на коже и обеспечивают медленное и длительное всасывание лекарства, за счет чего пролонгируется его действие.

Таблица 5.
Препараты эстрогенов для перорального применения и оптимальные дозы для лечения климактерического синдрома

Препарат	Тип эстрогена	Доза, мг/сут
Овестин	Эстриол	1,0–2,0
Прогинова	Эстрадиола валерат	1,0–2,0
Премарин	Конъюгированные эквин-эстрогены	0,3–2,5
C.E.S.	Конъюгированные эстрогены	0,3–1,25
Эстрофем/эстримакс	17-β-эстрадиола валерат	2,0
Estrace*	Микронизированный эстрадиол	0,5–2,0

* Не зарегистрирован в России

Таблица 6.
Препараты эстрогенов для парентерального введения для лечения климактерического синдрома

Коммерческое название препарата	Тип эстрогена	Доза
Пластыри		
Климара 50 (7-дневный)	17-β-эстрадиол	0,05 мг/сут
Дерместрил (3-дневный)	17-β-эстрадиол	0,025, 0,05, 0,1 мг/сут

Коммерческое название препарата	Тип эстрогена	Доза
Эстрадерм		
Эстрадерм	17-β-эстрадиол	50, 75, 100 мкг/сут
Менорест		
Менорест	17-β-эстрадиол	50, 75, 100 мкг/сут
Vivelle*		
Vivelle*	17-β-эстрадиол	33, 75 мкг/сут
FemPatch*		
FemPatch*	17-β-эстрадиол	25 мкг/сут
Гели		
Дивигель	17-β-эстрадиол	0,5–1,0 мг/сут
Эстрогель	17-β-эстрадиол	0,75–1,5 мг/сут
Подкожные импланты		
Имплант с эстрадиолом 6-месячным	Эстриол	50 мг/6 мес.
Свечи		
Овестин	Эстриол	5 мг/сут
Назальные спреи		
Aerodiol*	17-β-эстрадиол	
Инъекции		
Эстрадурин	Полиэстрадиола фосфат	80 мг

* Не зарегистрирован в России

Показания для парентерального введения эстрогенов для ЗГТ:

- нечувствительность к оральной ЗГТ;
- заболевания печени, поджелудочной железы, желудочно-кишечная мальабсорбция;
- расстройства коагуляции, высокий риск венозного тромбоза;
- гипертриглицеридемия до и на фоне оральных и, особенно, конъюгированных эквин-эстрогенов;
- гипертензия;
- гиперинсулинемия;
- повышенный риск холелитиаза;
- курение;
- мигренозная головная боль;

Трансдермальное введение эстрогенов позволяет:

- избежать их прохождение через печень и, соответственно, избежать метаболизма в ней;
- поддерживать сравнительно стабильный уровень эстрадиола в крови без раннего пика, наблюдаемого при оральном приеме;
- поддерживать соотношение эстрадиол/эстрон > 1 .

Степень всасываемости геля зависит от места его нанесения. Установлено, что область бедер более проницаема для геля с эстрадиолом, чем другие области, например плечо.

Инъекционные препараты эстрогенов могут назначаться ежедневно или пролонгированно (1 раз) в месяц для получения эффекта, а в последующем можно переходить на оральные или трансдермальные формы.

Подкожные импланты вводятся 1 раз в 6 мес. Эстрогены из имплантов постепенно абсорбируются в кровоток, обеспечивая постоянный их уровень в крови в течение 6 мес. Они наиболее приемлемы для женщин после гистерэктомии, которые хорошо переносят эстрогены. Отрицательным является невозможность прекратить лечение быстро в случае необходимости.

Эстрогены вагинально могут применяться в виде таблеток, мазей, свечей и колец. В России имеется длительный опыт применения вагинального эстриола Овестина при урогенитальных расстройствах. Овестин обладает кольпотропным свойством. Поскольку Овестин оказывает слабое пролиферативное действие на эндометрий, не требуется дополнения прогестагенов.

Перед назначением монотерапии эстрогенами проводится общепринятое обследование.

Обследование перед назначением ЗГТ:

- изучение анамнеза (онкологические заболевания, тромбоэмболии, заболевания печени и др.); гинекологическое обследование с онкоцитологией;
- УЗИ эндометрия с оценкой толщины эндометрия (толщина 5 мм); пальпация молочных желез и маммография;
- липиды крови;
- по показаниям: исследование ТТГ, гемостазиограмма, ЭКГ, остеоденситометрия;

Первый контроль следует назначать через 3 мес., в последующем — каждые 6 мес.

Побочные эффекты эстрогенов: тошнота, пастозность, увеличение массы тела, задержка жидкости, головная боль, мигрень, обильное выделение цервикальной слизи, холестаз.

Что касается противопоказаний к ЗГТ, то в этом аспекте также отмечена определенная эволюция взглядов. Если 10 лет назад опухоли любой локализации и тромбоэмболии являлись противопоказанием для ЗГТ, то в последнее время считается, что «противопоказания сегодня могут становиться показаниями завтра» [Birkhayser M, 1998].

Противопоказания для ЗГТ у женщин на сегодняшний день:

- маточное кровотечение неясного генеза;
- острое тяжелое заболевание печени;
- острый тромбоз глубоких вен;
- острое тромбоэмболическое заболевание;
- рак молочной железы и гениталий (диагностирован, но не леченный);
- эндометриоз (противопоказана монотерапия эстрогенами);
- менингиома (противопоказаны прогестагены).

Относительные противопоказания:

- эндометриоз, миома матки;
- рак молочной железы, яичников и шейки матки в анамнезе;
- тромбоэмболия в анамнезе;
- меланома;
- желчнокаменная болезнь.

«Нейтральные» обстоятельства (не являются новыми показаниями, гормонотерапия не противопоказана, но требует внимания):

- оперативные вмешательства;
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- тетания;
- отосклероз;

- рассеянный склероз;
- системная красная волчанка.

Обстоятельства, при которых ЗГТ не противопоказана (по данным Собрания экспертов Европы в Великобритании, 1995);

- пролактинома;
- меланома;
- аденома печени;
- варикозное расширение вен;
- диабет типа 2;
- отосклероз;
- гипертиреоз;
- серповидно-клеточная анемия;
- гиперплазия эндометрия.

Профилактическое применение эстрогенной ЗГТ показано:

- при желании женщины получать терапию, для улучшения качества жизни, профилактики остеопороза, сердечнососудистых заболеваний, болезни Альцгеймера и др.;
- при отсутствии симптомов климактерического синдрома;
- при отсутствии противопоказаний.

ЗГТ, основанная только на эстрогенных препаратах без прогестагенов, повышает риск гиперплазии и рака эндометрия и применима только у женщин, перенесших гистерэктомию.

Нежелательное действие эстрогенов на слизистую оболочку матки предотвращается добавлением прогестагенного компонента.

Прогестерон — гормон второй фазы менструального цикла, само название которого объясняет его основное предназначение — pro gestatio, т. е. для беременности. Дефицит прогестерона зачастую имеет место при бесплодии и невынашивании, и поэтому именно эти патологические состояния в первую очередь являются показанием к применению прогестагенов.

Известно также, что эстрогены обеспечивают процессы пролиферации эндометрия, а прогестерон — его секрецию в ходе подготовки к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Поэтому относительный или абсолютный дефицит прогестерона обуславливает развитие гиперпролиферативных процессов в эндометрии.

Именно гиперпластические процессы в эндометрии, а также состояния с высоким риском их развития являются второй по частоте группой показаний к применению прогестагенов.

Изучение особенностей стероидогенеза в яичниках и метаболизма половых стероидов в организме, а также открытие стероидпродуцирующей функции глии и обмена нейростероидов в мозге обусловили применение прогестагенов в лечении пациентов с такими заболеваниями, как предменструальный синдром, дисменорея и др.

Таким образом, сегодня сформулированы основные показания к применению прогестагенов в гинекологической практике (табл. 7).

Таблица 7.
Основные показания к применению
прогестагенов в гинекологической практике

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Невынашивание беременности, бесплодие (особенно при недостаточности второй фазы менструального цикла) ○ Гиперпластические процессы в эндометрии ○ Эндометриоз ○ Миома матки ○ Протекторное воздействие на эндометрий при ЗГТ | <ul style="list-style-type: none"> ○ Профилактика синдрома вспышки при использовании агонистов гонадотропин-рилизинг гормона — ГнРГ (по данным литературы, этот синдром возникает в 10–15 % случаев за счет кратковременного повышения уровня эстрогенов в течение 10–12 дней после первой инъекции агониста и проявляется в виде межменструальных кровянистых выделений или некоторого уменьшения боли при эндометриозе) ○ Дисменорея ○ Предменструальный синдром |
|--|---|

В арсенале врача достаточно большое количество препаратов, обладающих прогестагенным свойством, но несколько различающихся химической структурой и, соответственно, особенностями биологических эффектов, поэтому необходим дифференцированный подход к выбору препарата при той или иной патологии с учетом индивидуальных особенностей организма женщины.

Спектр прогестагенов, применяющихся сегодня в клинической практике, включает природные и синтетические препараты (табл. 8), причем существует только один природный прогестаген, имеющий биологическое значение, — прогестерон.

Таблица 8.
Прогестагены, применяемые
в гинекологической практике

Натуральный прогестерон

- для парентерального применения (мази, гели, инъекционные растворы)
- для перорального применения (микронизированный)

Синтетические прогестагены

Структурно сходные
с прогестероном

Структурно сходные
с тестостероном

Прегнанные производные		Этинилированные производные	
Ацетилированные:		Эстроновые производные:	
медоксипрогестерона ацетат		нортиндрон	
мегестрола ацетат		нортинодрел	
ципротерона ацетат		линестренол	
хлормадинона ацетат		норэтиндрона ацетат	
медрогестон		этинодиола диацетат	
Неацетилированные:		Гонаовые производные:	
дидрогестерон (дуфастон)		левоногестрел	
		дезогестрел	
		гестоден	
		ногестимат	
Непрегнанные производные:		Неэтинилированные:	
демегестон		диеногест	
промегестон			
номегестрола ацетат			

Различный спектр гормональных эффектов прогестагенов определяет выбор специалиста при назначении ЗГТ (табл. 9).

Таблица 9.
Спектр гормональных эффектов прогестагенов {McDonnell D. P., 2000; Oettel et al., 1999; Yen S. S. C. et al., 1999}

Прогестаген	Гормональный эффект					
	Э	АЗ	А	АА	ГК	АМК
Прогестерон	—	+	—	(+)	(+)	+
Хлормадинона ацетат	—	+	—	+	+	—
Ципротерона ацетат	—	+	—	+	+	
Медоксипрогестерона ацетат	—	+	(+)	—	+	—
Дидрогестерон (дуфастон)	—	+	—	—	—	+
Диеногест	—	+	—	+	—	—
Норгестостерон	(+)	+	+	—	—	—

Прогестаген	Гормональный эффект					
	Э	АЗ	А	АА	ГК	АМК
Норгестостерона ацетат	(+)	+	+	—	—	—
Линестренол	(+)	+	+	—	—	—
Этинодиол диацетат	(+)	+	+	—	—	—
Норэтиннодрел	+	+	+	—	—	—
Левоноргестрел	—	+	+	—	—	—
Норгестимат	—	+	+	—		
Дезогестрел	—	+	+			—
Гестоден	—	+	+		(+)	+

Примечание: Э — эстрогенный; АЗ — антиэстрогенный; А — андрогенный, АА — антиандрогенный; ГК — глюкокортикоидный; АМК — антиминералокортикоидный эффект.

Фармакологические свойства прогестагенов, направленные на подавление митотической активности эндометрия, обеспечиваются за счет [Татарчук Т., 2001]:

- стромальной супрессии эндометрия;
- снижения активности эстрогенных рецепторов на ядерной мембране;
- увеличения продукции эстрадиолконвертирующих энзимов, с учетом максимальной биологической активности эстрадиола;
- угнетения инкорпорации тимидина клетками эндо- и миометрия и снижения их чувствительности к эстрогенам;
- угнетения матричных металлопротеиназ — ферментов, обеспечивающих процессы ремоделирования в тканях с физиологическим отторжением, — в эндометрии (особенно важно для предупреждения гетеротопической имплантации эндометрия в комплексе профилактики эндометриоза и при лечении).

Режим и схема применения прогестагенов определяются биологическими эффектами различных доз препаратов и данными о чувствительности к прогестагенам эпителия и стромы эндометрия в различных фазах менструального цикла, а также той целью, которую ставит перед собой клиницист, назначая лечение с учетом патогенеза заболевания.

Как и все препараты, прогестагены имеют определенные побочные эффекты (табл. 10).

Таблица 10. Системные побочные эффекты при применении прогестагенов [McDonnell D. P., 2000; Oettel et al., 1999; Yen S. S. C. et al., 1999]		
Психопатологические	Метаболические	Физические
Беспокойство	Избыток массы тела с перераспределением жировой ткани	Акне
Раздражительность	Нарушение углеводного обмена	Себорея
Агрессия	Нарушение карбогидратного метаболизма	Вздутие живота
Приступы паники	(инсулинорезистентность)	Отеки
Неутомляемость	Увеличение сосудистой резистентности	Слабость
Депрессивное настроение	Нарушение липидного обмена (повышение индекса атерогенности)	Головная боль
Нарушение концентрации		Головокружение
Забывчивость		Напряжение в молочных железах
Эмоциональная лабильность		
Вялость		

3.2.1. Эстрогенотерапия при М/Ж-транссексуализме

Пациенты с М/Ж-трансформацией нуждаются в проведении эстрогенотерапии. Перед началом данного лечения рекомендуется измерение уровня тестостерона, пролактина, определение параметров общего и биохимического (глюкоза натощак, ферменты печени, липидный спектр) анализа крови, коагулограммы. Необходимо выяснить семейный анамнез относительно злокачественных новообразований грудных желез, убедить пациента в необходимости постоянного самоконтроля. Как правило, пациенты с транссексуализмом, обращающиеся для назначения гормональной терапии, молодые здоровые люди, однако необходимо помнить, что отягощенный анамнез по раку груди, а также наличие пролактинсекретирующей аденомы гипофиза являются абсолютными противопоказаниями для назначения терапии эстрогенами [Gooren L., 2005].

Как уже говорилось, необходимо четко разъяснить пациентам возможности гормональной терапии и осветить те эффекты, которых достичь с помощью гормональной терапии невозможно. Так, биологические мужчины, которым назначается лечение препаратами эстрогенов, могут рассчитывать на следующие результаты: увеличение размеров грудных желез, некоторое перераспределение жировой ткани с приближением к формам женского тела, ослабление мускулатуры верхней части тела, смягчение кожи, уменьшение роста волос на теле, уменьшение размеров яичек, снижение частоты и силы эрекций. Большинство из этих изменений обратимы, хотя увеличение грудных желез не исчезает полностью после прекращения лечения. Как правило, полного исчезновения изменений, индуцированных гормонами своего биологического пола, добиться практически невозможно. Так, пациентам не стоит рассчитывать на изменение пропорций скелета, уменьшение размера обуви или роста.

Следует иметь в виду, что полное проявление влияния гормональной терапии на физический облик пациентов может быть неочевидно в течение первых 2 лет гормональной терапии, а также то, что реакцию тканей организма на действие гормонов может ограничивать такой фактор, как наследственность, который не может быть преодолен даже с помощью увеличения дозировок.

Необходимо информировать пациентов обо всех побочных эффектах, которые могут возникнуть вследствие проводимой гормональной терапии. Особое внимание следует уделять тому, что в результате приема гормонов происходит ограничение способности к зачатию, а удаление половых органов приводит к исчезновению репродуктивных способностей. Биологических мужчин, особенно тех, кто на момент начала терапии не являются

родителями, необходимо информировать о возможности сохранения спермы и поощрять их воспользоваться банком спермы, прежде чем начнется гормональная терапия.

3.2.1.1. Препараты, используемые в лечении пациентов с М/Ж-транссексуализмом

В настоящее время основными препаратами для заместительной гормональной терапии пациентов с М/Ж-транссексуализмом являются эстрогены. Что касается непосредственно препаратов эстрогенового ряда, то к настоящему времени их спектр существенно расширился в связи с появлением разнообразных форм препаратов, различных по составу, способам введения, фармакокинетике и оказываемым действиям.

Препараты эстрогенов для перорального применения

Ранее для лечения пациентов с М/Ж-транссексуализмом повсеместно применялся этинилэстрадиол, наиболее доступный и недорогой. Этинилэстрадиол является весьма эффективным препаратом, однако в связи с накопленными к настоящему времени многочисленными данными относительно его неблагоприятного действия на свертывающую систему крови и повышенного количества случаев венозного тромбоза, особенно в дозах, необходимых для лечения пациентов с транссексуализмом (50-100 мкг ежедневно), его применение не рекомендуется, особенно у пациентов старше 40 лет [Moore E. et al., 2003; Levy A. et al., 2003; Toorians A. W., 2003].

Тем не менее, согласно собственному опыту длительного применения ЗГТ у М/Ж-транссексуалов комбинированными препаратами этинилэстрадиола, мы наблюдали хороший эффект, заключающийся в удовлетворительной феминизации организма и отсутствии серьезных побочных действий.

Препаратов на основе этинилэстрадиола много, выбор необходимого должен отвечать таким критериям, как эффективность, безопасность, стоимость, доступность.

Приводим коммерческие названия и дозировки препаратов, содержащих этинилэстрадиол.

1 Этинилэстрадиол:

- Микрофоллин (GEDEON RICHTER) содержит 0,05 мг этинилэстрадиола.

2 Препараты, содержащие эстроген и прогестин, — контрацептивные препараты (указано количество этинилэстрадиола):

- Фемоден (shering) — 0,03 мг.
- Марвелон (organon) — 0,03 мг.
- Минизистон (jenapharm) — 0,03 мг.
- Микрогинон (shering) — 0,03 мг.
- Овидон (GEDEON RICHTER) — 0,05 мг;
- Ригевидон (GEDEON RICHTER) — 0,03 мг.
- Нон-Овлол (jenapharm) — 0,05 мг.
- Антеовин (GEDEON RICHTER) — 0,05 мг.
- Три-Регол (GEDEON RICHTER) — 0,03-0,04 мг.
- Тризистон (jenapharm) — 0,03-0,04 мг.
- Триквилар (shering) — 0,03-0,04 мг.
- Логест (shering) — 0,02 мг.
- Регулон (GEDEON RICHTER) — 0,03 мг.
- Новинет (GEDEON RICHTER) — 0,02 мг.
- Жанин (jenapharm) — 0,03 мг.
- Белара (grunental) — 0,03 мг.
- Ярина (shering) — 0,03 мг.
- Линдинет 20 (GEDEON RICHTER) — 0,02 мг.
- Линдинет 30 (GEDEON RICHTER) — 0,03 мг. 2

Комбинированные препараты, содержащие ципротерона ацетат и эстрогены:

- Диане-35 (shering) — 1 драже содержит 2 мг ципротерона ацетата и 0,035 мг этинилэстрадиола.

Препараты из первой группы (чистые эстрогены) мы не используем, отдавая предпочтение комбинированным препаратам, поскольку добавление прогестагена к эстрогену снижает риск развития тромбоэмболии и мастопатии, присущий лечению одним эстрогеном.

Мы отдаем предпочтение монофазным препаратам III поколения, а также Диане-35, учитывая его добавочное антиандрогенное действие, хотя дозировка ципротерона ацетата в нем, конечно, мала, поэтому в предоперационный период Диане-35 необходимо сочетать с андрокуром. В любом случае доза препарата должна быть минимально эффективной и подбираться индивидуально.

Многие исследователи рекомендуют в качестве препаратов выбора использование препаратов 17-Д-эстрадиола валерата (2-6 мг/сут — до операции), которые обладают значительно меньшим побочным тромбогенным действием [Gooren ., 2005]. Особенно настоятельно рекомендуется его применение для заместительной терапии М/Ж-транссексуалов после операции (1-2 мг/сут).

Следует сказать, что часто пациенты с транссексуализмом самостоятельно повышают дозы препаратов, назначенных лечащим врачом, с целью добиться более быстрого и более ощутимого феминизирующего эффекта. Применение чрезмерно высоких доз эстрогенов нецелесообразно, поскольку они увеличивают частоту осложнений эстрогенотерапии и при этом не дают лучшего эффекта по сравнению с умеренными дозами. В не-

большом исследовании групп, сформированных по принципу случай-контроль, было показано, что этинилэстрадиол в дозе 500 мкг/сут обладает таким же тестостеронсупрессивным свойством, как и эстрадиол в дозе 100 мкг. Очевидно, механизм данного явления состоит в так называемой «конкуренции за рецептор». Однако существуют данные о значительно лучшем росте груди при применении более высоких доз эстрогенов [Meyer W., 1981].

В последнее время широко обсуждается возможность сублингвального применения препаратов микронизированного 17-В-эстрадиола по причине того, что такой способ приема кажется более эффективным [Prince., 1996].

В рандомизированном открытом исследовании при сравнении фармакокинетических свойств сублингвального (0,25-1 мг) и перорального (0,5-1 мг) способа применения микронизированного 17-В-эстрадиола (Estrace®) было показано, что при сублингвальном приеме происходит значительно более быстрая абсорбция препарата в системный кровоток с более высоким подъемом уровня эстрадиола по сравнению с пероральным способом приема, причем после первых 6 ч применения происходит такое же быстрое снижение уровня эстрадиола в крови в связи с его метаболизмом в эстрон. Уровень же эстрона не зависел от пути введения, но коррелировал с дозой. Уровень эстрона сульфата зависел как от дозы препарата, так и от пути введения и был выше при сублингвальном применении. Соотношение эстрон/эстрадиол в первые 24 ч применения было существенно ниже при сублингвальном приеме препарата по сравнению с пероральным [Prince 1996].

Основанием полагать, что метаболизм эстрадиола зависит от пути введения препарата, явились данные следующих исследований. Перорально применяемый микронизированный 17-В-эстрадиол метаболизируется в СП-положении в эстрон в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и печени, в результате чего соотношение эстрон/эстрадиол в периферической циркуляции составляет 5:1 [Scott R. T. et al., 1991; Lobo R. A. et al., 1992].

Парентеральный путь введения эстрадиола (трансдермальный, вагинальный, сублингвальный) минует начальную стадию печеночного метаболизма, и соотношение эстрон/эстрадиол при таком применении составляет 1:1-2 [Stanczyk F.Z. et al., 1998; Chetkowski R. J. et al., 1986].

Таким образом, было показано, что сублингвальный способ применения имеет преимущества, как перед пероральным применением препаратов, так и перед некоторыми парентеральными формами: вызывая более высокий уровень активного эстрадиола в крови, он не оказывает раздражающего действия на кожные покровы, что может возникать при применении пластырей и гелей. Обследуемые пациенты не отмечали никаких неудобств при применении эстрадиола сублингвально: таблетки достаточно быстро растворяются (1-2 мин) и не имеют неприятных вкусовых ощущений [Prince et al., 1996].

Целесообразность и безопасность данного пути применения эстрогенов до настоящего времени не исследована. Непонятно также, насколько такое лечение, сопровождающееся постоянными пиковыми концентрациями эстрадиола, более безопасно, чем создание относительно постоянной концентрации этого гормона в организме при применении эстрадиола per os.

В нашем отделении мы наблюдали пациентку, в течение 4 мес. принимающую ЗГТ микронизированным препаратом 17-В-эстрадиола сублингвально с хорошим феминизирующим эффектом.

Трансдермальные препараты эстрадиола: гели и пластыри

Трансдермальное применение препаратов эстрогенов сегодня нашло широкое применение, как в гинекологической практике, так и в лечении пациентов с транссексуализмом. Многими авторами эти средства (например, трансдермальный 17-В-эстрадиол в дозе 100 мкг 2 раза в неделю) предлагаются в качестве препаратов выбора по причине достаточно хорошего феминизирующего эффекта и значительно меньшего побочного тромбогенного действия [Gooren., 2005; Martinez M. et al., 2005].

Для оценки эффективности такого вида терапии к настоящему времени накоплены данные многочисленных исследований [Gambaccini M., 2001; Jarvinen A. et al., 1999].

Так, в двух открытых рандомизированных перекрестных исследованиях с участием здоровых женщин в постменопаузе, проведенных с целью сравнить концентрации и биодоступность эстрадиола и эстрона сразу после приема одной дозы и при достижении стабильной концентрации при использовании перорального эстрадиола валерата, трансдермального эстрадиола в форме геля и в форме пластыря, было показано, что при использовании таблеток и трансдермального геля с эстрадиолом одинаковые уровни эстрадиола в крови с пиковыми концентрациями достигаются через 4-5 ч после введения препарата. Не было отмечено различий в пиковых и основных концентрациях эстрадиола между гелем (56 или 67 %) и таблетками (54 %), а при использовании пластыря флуктуации были более выражены (89 % по сравнению с гелем). Биодоступность эстрадиола при лечении гелем составила 61 % по сравнению с таблетками и 109 % по сравнению с пластырем. Гель не был биоэквивалентен таблеткам или пластырю с эстрадиолом.

Таким образом, дозы, используемые в геле и пластыре, грубо соотносились друг к другу в отношении количества всасываемого эстрадиола, а биодоступность эстрадиола из таблеток была значительно выше, чем из геля. Недостаточная биоэквивалентность, различные профили эстрадиола и огромные межиндивидуальные различия, по мнению авторов, являются причиной того, что при изменении формы введения эстрогенов каждой женщине требуется индивидуальный подбор дозы [Jarvinen A 1999].

Относительно трансдермального применения препаратов эстрогенов получены интересные данные о том, что накопление в коже 17-В-эстрадиола, используемого в виде геля, может искажать данные измерений уровней эстрадиола в плазме, показывая концентрации гораздо выше, чем она на самом деле в системной циркуляции [Vihtamaki T. et al., 2004].

Насколько известно, в России нет практики применения пластырей с эстрогенами для ЗГТ М/Ж-транссексуалов. На Западе этот способ терапии признан достаточно эффективным, однако чрезмерно дорогим.

Кроме того, применение данного вида терапии ограничивает возможность появления раздражения на коже, а также частые случаи несостоятельности клеящей поверхности пластыря, что особенно неудобно для людей, занимающихся активными видами деятельности.

Интраназальные препараты эстрогенов

Интраназальный путь введения эстрогенов дает новый, уникальный фармакокинетический профиль: «пульсирующий». Он характеризуется быстро достигаемой максимально высокой концентрацией эстрадиола в плазме, которая затем так же быстро возвращается к исходному уровню. Интраназальный путь введения гормонов позволяет избежать эффекта первичного прохождения через печень, что приводит к появлению физиологического соотношения в крови между эстрадиолом и эстроном (0,8-1,1), которое к тому же не зависит от принимаемой дозы. Системная экспозиция 300 мкг интраназального эстрадиола эквивалентна 50 мкг трансдермального пластыря или 2 мг орального эстрадиола [Genazzani A., 2001]. Как видно, эффект интраназального применения эстрогенов аналогичен сублингвальному.

В России нет зарегистрированных препаратов эстрогенов для интраназального применения.

Инъекционные формы эстрогенов

Многие пациенты с транссексуализмом предпочитают инъекционные формы эстрогенов, однако применение данных препаратов нежелательно в связи с возможностью создания высокого циркулирующего уровня андрогенов и повышенным риском передозировки.

Пролонгированные препараты опасны тем, что в случае возникновения экстренной ситуации, которая может потребовать срочной отмены эстрогенотерапии, отменить действие депо-препаратов невозможно.

Подкожные импланты эстрогенов

Данных по применению этих форм препаратов у транссексуалов нет. Нежелательность их применения для лечения пациентов с транссексуализмом обусловлена теми же соображениями, что и при использовании инъекционных форм. При исследовании терапии имплантами эстрогенов у женщин получены весьма хорошие результаты. Так, подкожный имплант 17-В-эстрадиола зарекомендовал себя как высокоэффективный, удобный в применении метод лечения, нормализующий метаболические изменения у молодых женщин с эстрогендефицитным состоянием [Билак Н. п. и др., 2001]. Также получены данные о преимуществах применения имплантируемых форм эстрогенов по сравнению с пероральными в отношении липидного профиля, уровень липопротеинов, глюкозы и инсулина [Seed et al., 2001].

Учитывая накопленные знания относительно некоторых отличий физиологического действия эстрогенов при разных способах их применения, подход к заместительной эстрогенотерапии может быть индивидуализирован. Например, пероральное применение препаратов может быть более предпочтительным у пациентов с гиперхолестеринемией или при снижении уровня ЛВП. Парентеральные способы введения эстрогенов целесообразны у курящих пациентов при наличии гипертриглицеридемии или желчнокаменной болезни, при склонности к тромбоэмболии [Prince et al., 1996]. Некоторыми исследователями настоятельно рекомендуется переход с любых форм эстрогенотерапии на трансдермальные после достижения пациентом 40 лет в связи с повышением частоты случаев тромбоэмболии у М/Ж-транссексуалов более старшего возраста [Van Kesteren P. et al., 1997; Asscherman H. et al., 1989].

Антиандрогены

Антиандрогены необходимы в заместительной терапии М/Ж-транссексуалов, особенно в предоперационном периоде, поскольку они позволяют уменьшить дозу эстрогенов. В странах Европы и России препаратом выбора является ципротерона ацетат (андрокур, Шеринг АГ), который тормозит воздействие мужских половых гормонов (андрогенов), в незначительных количествах вырабатываемых также и организмом женщины. Оказывает гестагенное и антигонадотропное действие. У мужчин на фоне приема препарата наблюдается ослабление полового влечения и потенции, а также снижение функции яичек. Эти изменения после прекращения лечения исчезают. Препарат уменьшает или полностью устраняет влияние андрогенов на органы-мишени (в т. ч. на предстательную железу). У женщин при приеме ципротерона ацетата уменьшается как патологически избыточный рост волос на лице и теле, так и вызываемое андрогенами выпадение волос на голове. Кроме того, снижается повышенная функция сальных желез и тормозится на протяжении периода лечения функция яичников.

Рекомендуемая доза в заместительной терапии М/Ж-транссексуалов 50-100 мг/сут. Превышение данной дозы не рекомендуется, т. к. чревато развитием побочных эффектов (тошнота, развитие лекарственного гепатита, апатия, депрессия).

Прогестагены (прогестины)

Сами по себе препараты прогестагенов не дают феминизирующего эффекта, но часто входят в комбинированную терапию пациентов с транссексуализмом, в основном в составе эстроген-гестагенных препаратов. В литературе существуют достаточно противоречивые данные о влиянии прогестинов на увеличение

и развитие грудных желез у пациентов-транссексуалов. Так, имеются данные о пролиферативном влиянии прогестинов на ткань молочной железы, но характер данного влияния определяется как канцерогенный [Druckmann R., 2003; von Schoultz B., 2002]. Доказано, что натуральный прогестерон не производит никакого эффекта в отношении молочных желез [de Lignieres B., 2002].

Мы считаем, что целенаправленное назначение препаратов прогестерона нецелесообразно для лечения пациентов с М/Ж-транссексуализмом в связи с отсутствием у них главного органа-мишени для прогестерона — матки, однако наличие прогестинов в препаратах комбинированной пероральной терапии допустимо и не дает нежелательных эффектов.

В отдельных случаях при невозможности использования ципротерона ацетата его можно заменить прогестагенным препаратом медрокси-прогестерона ацетат, по действию сходным с ципротерона ацетатом, но являющимся менее слабым антиандрогеном. Рекомендуемая доза для терапии М/Ж-транссексуалов 5-10 мг/сут. Некоторые исследователи относят медроксипрогестерона ацетат к препаратам выбора.

Существуют данные о положительном опыте применения дидрогестерона (20 мг/сут) в тех случаях, когда медроксипрогестерона ацетат оказывает вирилизующее действие, при этом пациенты отмечали повышение полового влечения и увеличение груди [Levy A. et al., 2003]. Мы не располагаем собственным опытом применения гестагенов у пациентов с транссексуализмом.

Флутамид. Данных о применении флутамида в качестве компонента заместительной терапии транссексуалов-М/Ж немного, и большей частью они основаны на единичных наблюдениях.

Флутамид является антиандрогенным препаратом нестероидной структуры. Механизм его действия связан с ингибированием захвата андрогенов и/или ингибированием связывания андрогенов в ядрах клеток тканей-мишеней. Флутамид применяется в основном в комбинации с агонистами ЛГ-рилизинг гормона при раке простаты в случае неэффективности других методов терапии. Его способность препятствовать действию тестостерона на клеточном уровне является дополнением к медикаментозной кастрации, вызываемой агонистами ЛГ-рилизинг гормона. Органами-мишенями фармакологического действия флутамида являются предстательная железа и семенные пузырьки. Флутамид не обладает эстрогенной, антиэстрогенной, прогестагенной и антигестагенной активностью.

Данный препарат характеризуется достаточно широким спектром побочных эффектов, применение его в лечении М/Ж-транссексуалов представляется нецелесообразным.

Спиринолактон. Данный препарат предназначен для применения в качестве антигипертензивного и диуретического средства. Кроме того, спинолактон обладает слабым антиандрогенным действием, меньшим по эффективности при сравнении с препаратами ципротерона ацетата. Мы считаем, что применение спинолактона у М/Ж-транссексуалов может быть обоснованным только в случае наличия гипертензии или задержки жидкости в организме. По данным различных исследователей, доза спинолактона, применяемая у транссексуалов, может варьировать от 100 до 400 мг/сут.

Побочными эффектами данного препарата являются тошнота, спастические явления в желудочно-кишечном тракте, диарея, гиперкалиемия, повышение концентрации в крови мочевины, креатинина, мочевой кислоты, головокружение, головная боль, сонливость, атаксия.

Финастерид является препаратом для лечения доброкачественной гиперплазии (аденомы) предстательной железы. Финастерид — синтетическое 4-азастероидное соединение. Является конкурентным ингибитором 5-альфа-редуктазы типа II — внутриклеточного фермента, который превращает тестостерон в более активный андроген — дигидротестостерон. При аденоме предстательной железы ее увеличение зависит от превращения тестостерона в дигидротестостерон в тканях предстательной железы. Финастерид значительно снижает как циркулирующий, так и внутрипростатический дигидротестостерон.

В исследовании PLESS оценка безопасности была проведена у 1524 пациентов, получавших проскар в дозе 5 мг/сут, и у 1516 пациентов, получавших плацебо в течение 4 лет. У 4,9 % (74) пациентов лечение было отменено из-за побочных явлений, приписываемых проскару, по сравнению с 3,3 % (50) пациентов, получавших плацебо. При этом у 3,7 % (57) пациентов, принимавших проскар, и 2,1 % (32) пациентов, принимавших плацебо, лечение было отменено из-за нарушения половой функции, которое явилось наиболее часто наблюдаемым побочным явлением.

Некоторые исследователи предлагают использовать финастерид в ЗГТ М/Ж-транссексуалов.

Так, существует опыт лечения дистрессового облысения у М/Ж-транссексуалов с применением финастерида (2,5-5 мг) и раствора миноксидила (20 мг) [Levy A. et al., 1003].

Применение финастерида в комбинации с эстрогенной и антиандрогенной терапией М/Ж-транссексуалов нецелесообразно и не рекомендуется, поскольку совместное действие эстрогенов и антиандрогенов приводит к достаточно сильному подавлению уровня тестостерона и действие финастерида на этом фоне будет практически незаметным.

Агонисты ГнРГ

Данных о применении препаратов ГнРГ в лечении пациентов с транссексуализмом немного [Gooren L., 2005]. Синтетические аналоги природного ГнРГ после короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза оказывают ингибирующее действие на секрецию гонадотропина с последующим подавлением синтеза женских и мужских половых стероидных гормонов. Данные препараты оказывают непосредственное влияние на гонады путем уменьшения чувствительности периферических рецепторов к воздействию гормона, ответственного за высвобождение гонадотропина. При длительном применении возможна деминерализация костей, что является риском развития остеопороза.

Некоторые авторы рекомендуют присоединение агонистов ГнРГ к общему лечению М/Ж-транссексуалов в случае чрезмерного превышения доз эстрогенов при невозможности достижения достаточного феминизирующего эффекта [Moore et al., 2003]. Мы считаем, что данная терапия нецелесообразна, поскольку высокие дозы эстрогенов, так же как и умеренные, обладают самостоятельным антигонанотропным действием.

3.2.1.2. Режимы гормональной терапии при М/Ж-транссексуализме

Мы рекомендуем начинать ЗГТ у М/Ж-транссексуалов как минимум за 6 мес. до планируемого оперативного вмешательства и прекращать за 3-4 нед. до планируемой операции в связи с повышенным риском тромбоэмболии в результате длительной иммобилизации. После полного восстановления двигательной активности после операции гормональная терапия может быть возобновлена.

Таким образом, гормональная терапия пациентов с М/Ж-транссексуализмом проводится в два этапа. Первый этап — до хирургической коррекции гениталий — направлен на обратное развитие вторичных половых признаков генетического (мужского) пола и развитие таковых выбранного пола.

В течение длительной практики работы с М/Ж-транссексуалами мы наблюдали группу пациентов, не принимающих ЗГТ до операции (это было связано с тем, что пациенты обращались к нам уже после проведения операции). Практически все больные из этой группы отмечали тяжелое течение послеоперационного периода, сопровождающееся сильной слабостью, сонливостью, апатией, что является проявлением посткастрационного синдрома, поскольку хирургическая смена пола (в данном случае вагинопластика) включает проведение гонадэктомии.

Приводим наблюдение, при котором не назначенная вовремя ЗГТ привела к ошибочной постановке диагноза хронической надпочечниковой недостаточности и назначению глюкокортикоидной терапии.

В 1968 г. в ВЭНЦ РАМН обратился больной С., 1950 года рождения, с жалобами на несоответствие строения наружных половых органов чувству своей половой принадлежности и просьбой провести операцию по смене пола.

Из анамнеза: родился 12-м ребенком в семье, мать не помнит (умерла), отец погиб, когда больному С. было 11 лет. Воспитывался в семье среднего брата. С раннего детства, как помнит себя, ощущал себя девочкой, играл в куклы, кокетничал. В старших классах школы стала появляться сексуальная направленность к мужчинам. В хореографическом училище, куда поступил после школы, стремился исполнять только женские роли. Постоянно испытывал неудобство и стыд за свое мужское тело, не соответствующее представлению о себе, как о женщине. Стеснялся переодеваться в присутствии посторонних лиц как мужского, так и женского пола. При осмотре в кабинете врача больной стесняется, закрывает лицо руками.

При осмотре телосложение астеническое. Кожные покровы смуглые. Масса тела 46 кг, рост 160 см. Оволосение по мужскому типу. На верхней губе и подбородке имеется скудная растительность. Гонады опущены в мошонку, дрябловатой консистенции, размеры 3,5X2,5X2,0 см. Половой член 9 см, с хорошо развитыми кавернозными телами. Половой хроматин отрицательный.

В связи с недостаточным уровнем знаний о данном заболевании в то время постановка диагноза была затруднительна и больному было отказано в проведении операции в ВЭНЦ РАМН.

В 1974 г., после смены паспортного пола с мужского на женский, больная добилась проведения операции по месту жительства, а именно ампутации полового члена, гонадэктомии, образования искусственного влагалища из кожи мошонки. Заместительная терапия половыми гормонами назначена не была, что в дальнейшем и привело к ошибочному диагнозу и неправильному ведению больной.

Через некоторое время после операции у больной возникли жалобы на мышечную слабость, утомляемость, разбитость, значительное ухудшение состояния при физических нагрузках. Данное состояние эндокринологом по месту жительства было расценено как проявление хронической надпочечниковой недостаточности (большое внимание было уделено смуглым кожным покровам, однако был упущен из внимания факт национальной принадлежности больной; больная — узбечка), в связи с чем была назначена заместительная терапия преднизолоном в дозе 5 мг/сут, однако из-за отсутствия эффекта доза была увеличена до 15 мг/сут, но также безрезультатно.

В 1980 г. больная поступила в ВЭНЦ РАМН с жалобами на невозможность половой жизни из-за полной облитерации сформированного ранее влагалища. Проведена операция — вагинопластика из сигмовидной кишки. Также в связи с проведенной в 1974 г. гонадэктомией больной впервые была назначена заместительная эстрогенотерапия, на фоне которой у больной значительно улучшилось самочувствие: исчезли мышечная слабость, разбитость, утомляемость. При осмотре: рост 160 см, масса тела 59 кг (за время приема преднизолона больная прибавила 13 кг), пигментации видимых слизистых оболочек нет, кожные покровы смуглые, ладонные складки темные, однако, учитывая национальную принадлежность больной, трудно судить о характере гиперпигментации. Сердечно-сосудистая система, границы сердца в пределах нормы, ЧСС 81 уд./мин, АД 130/85 мм рт. ст. Гликемия натощак 65 мг%.

После оценки состояния больной, учитывая его улучшение на фоне эстрогенотерапии, возникло сомнение в наличии у больной хронической надпочечниковой недостаточности. Исследован уровень 17-ОКС: 1,6 мкмоль/с при норме 7,15-16,0 мкмоль/с. Понижение экскреции 17-ОКС с мочой было, по-видимому, связано с блокадой функции собственных надпочечников, вызванной приемом глюкокортикоидов. Все глюкокортикоиды, которые принимала больная (преднизолон 10 мг, кортизон 25 мг), были отменены. На фоне их отмены состояние больной в течение 1 мес. было удовлетворительное, больная активна, АД достигало 125/75 мм рт. ст., ЧСС 68 уд./мин. Диагноз хронической надпочечниковой недостаточности был снят, больная выписана с рекомендациями продолжать заместительную терапию эстрогенами. Однако по неизвестной причине по месту жительства вновь

был возобновлен прием глюкокортикоидов. В 1982 г. больная поступает в ВЭНЦ РАМН с жалобами на слабость, головокружение, тошноту, потемнение кожных покровов, снижение массы тела на 10 кг за 3 мес. Перед поступлением больная получала преднизолон в дозе 3 табл./сут, ДОКА по 1 табл./сут. При осмотре пациентки отмечено состояние средней тяжести, ЧСС 88 уд./мин, АД 105/65 мм рт. ст., 17-ОКС - следы. Состояние было расценено как хроническая надпочечниковая недостаточность, возникшая на фоне длительного необоснованного приема глюкокортикоидов.

Ошибочная постановка диагноза хронической надпочечниковой недостаточности у больной в 1974 г. эндокринологом по месту жительства только на основании клинической картины, повлекшая к нецелесообразному назначению глюкокортикоидов, была вызвана отсутствием заместительной терапии половыми гормонами после феминизирующей операции, когда была проведена гонадэктомия. В исходе гонадэктомии у больной возник посткастрационный синдром, обусловленный резким прекращением влияния андрогенов, которые, как известно, оказывают анаболическое действие на андрогенчувствительные ткани, к которым относится мышечная ткань, поэтому среди жалоб у больной доминировала мышечная слабость.

Именно поэтому для предотвращения развития клиники посткастрационного синдрома мы рекомендуем назначать гормональную терапию минимум за 6 мес. до проведения операции. Раннее начало гормонотерапии также облегчает и ускоряет социальную адаптацию больных после проведения операции.

Как уже упоминалось ранее, основными препаратами гормональной терапии у пациентов с М/Ж-транссексуализмом являются эстрогены в сочетании с антиандрогенными препаратами.

За период с 1967 г. до настоящего времени в ЭНЦ РАМН наблюдалось и было обследовано более 150 пациентов с М/Ж-транссексуализмом. Наиболее часто назначаемым режимом предоперационной терапии у таких пациентов было применение монофазных препаратов II поколения, содержащих этинилэстрадиол, в дозе 30-60 мкг в сочетании с ципротерона ацетатом в дозе 50-100 мг. Согласно результатам многочисленных собственных исследований, оценивающим влияние длительной эстрогенотерапии в применяемом нами режиме относительно развития признаков феминизации, мы можем заключить, что такая схема терапии является весьма эффективной. Практически все наблюдаемые пациенты отметили удовлетворительный результат в отношении развития молочных желез и редукции избыточного оволосения на лице и теле.

Мы проанализировали данные о режимах проводимой предоперационной заместительной терапии эстрогенами у М/Ж-транссексуалов, используя опыт крупнейших медицинских центров, занимающихся лечением транссексуалов (табл. 11) [Moore E. et al., 2003].

Как видно из данных табл. 11, режимы ЗГТ, применяемые различными исследователями, весьма разнообразны, как по форме препарата, так и по дозировкам.

Что касается второго этапа терапии, послеоперационного, то если у больных до хирургической коррекции пола мы опасаемся передозировки эстрогенов, которая ведет к нежелательным побочным эффектам (в то время как введение их в недостаточной дозе лишь не вызывает адекватной феминизации), то у больных после хирургической коррекции пола введение недостаточной дозы эстрогенов приводит к возникновению побочных эффектов, отражающихся как на общем состоянии организма, так и на состоянии ряда органов и систем, вызывая мышечную слабость, утомляемость, головную боль, аноргазмию, снижение либидо, боль в костях, сонливость, сухость кожи, ломкость волос и ногтей, ночную потливость.

Основной схемой послеоперационной терапии пациентов с М/Ж-транссексуализмом в ЭНЦ РАМН является применение комбинированного

Таблица 11.

Режимы заместительной гормональной терапии у М/Ж-транссексуалов

Медицинское учреждение	Режим заместительной эстрогенотерапии	Количество пациентов
Academic Hospital Vrije Universiteit, Амстердам, Нидерланды	1. Этинилэстрадиол 100 мкг/сут или 17-β-эстрадиол трансдермально 100 мкг/сут 2. Ципротерона ацетат 100 мг/сут	816
Psychoneuroendocrinology Unit, University of Liège, Бельгия	1. Этинилэстрадиол 50–100 мкг/сут 2. Конъюгированные эквин-эстрогены 1,25–2,5 мг/сут или эстрадиола бензоат 25 мг/нед. 3. При необходимости: спиронолактон 100–200 мг/сут или ципротерона ацетат 50–100 мг/сут	Неизвестно
Division of Endocrinology, Mount Sinai School of Medicine, Нью-Йорк	1. Этинилэстрадиол 100 мкг/сут или конъюгированные эквин-эстрогены 1,25–2,5 мг/сут 2. Медроксипрогестерона ацетат 5–10 мг/сут 10 дней каждого месяца на протяжении первых 6 мес. терапии 3. При необходимости: спиронолактон 100–200 мг/сут или ципротерона ацетат	Неизвестно
Department of Endocrinology, University of British Columbia, Ванкувер, Канада	1. Конъюгированные эквин-эстрогены 0,625 г/сут с увеличением дозы до 5 г/сут к 3-й или 4-й неделе терапии 2. Спиронолактон 100–200 мг/сут с постепенным увеличением дозы до полного подавления секреции тестостерона 3. Медроксипрогестерона ацетат 10 мг/сут 2 нед. каждого месяца или постоянно в случае необходимости	50

Медицинское учреждение	Режим заместительной эстрогенотерапии	Количество пациентов
Max-Planck-Institute Endocrinological Clinic, Мюнхен, Германия	1. Эстрадиол 80–100 мг в/м 1 раз в 2 нед. в течение года, затем — 17-β-эстрадиол 2–8 мг/сут 2. Ципротерона ацетат 100 мг/сут в течение 6–12 мес. до снижения секреции тестостерона	129
Gender Clinic, University of Texas Medical Branch, Галвестон, Техас	Этинилэстрадиол 100 мкг/сут или конъюгированные эквин-эстрогены 7,5–10 мг/сут	60
Department of Medicine and Pediatrics, The John Hopkins School of Medicine, Балтимор, Мэриленд	1. Этинилэстрадиол 100 мкг/сут или конъюгированные эквин-эстрогены 2,5 мг/сут 2. У пациентов старше 40 лет — применение трансдермальных форм 3. Требуемый уровень подавления тестостерона 25 нг/дл 4. При превышении рекомендованных доз эстрогенов в 2 раза и недостаточной супрессии тестостерона — присоединение к терапии ципротерона ацетата, спиронолактона или агонистов ГнРГ	30
University Research Centre for Neuroendocrinology, Bristol University, Бристоль, Великобритания	1. Пластырь с эстрадиолом 100 мкг/сут, или этинилэстрадиол по 50 мкг 3 раза в день (150 мкг/сут), или эстрадиола валерат по 2 мг 3 раза в день (6 мг/сут) 2. Ципротерона ацетат 100 мг/сут, или флутамид 750 мг/сут, или спиронолактон 100–300 мг/сут 3. Дидрогестерон 20 мг/сут или медроксипрогестерона ацетат 10 мг/сут	

препарата Диане-35, содержащего 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата, — 1 драже ежедневно. Однако в связи с тем, что возраст многих пациентов, наблюдаемых нами в 1968–1974 гг., начал приближаться к 40–50 годам, мы рассмотрели необходимость создания альтернативных схем послеоперационной терапии, учитывающих возраст, образ жизни и состояние здоровья пациентов (в частности, склонность к тромбозам).

Некоторым пациентам, которых продолжает беспокоить избыточный рост волос на лице и теле даже после проведения операции, можно рекомендовать продолжить прием антиандрогенов [Gooren 2005].

Таким образом, исходя из анализа данных литературы и собственного опыта.

Мы сформулировали основные подходы к режимам ЗГТ у пациентов с М/Ж-транссексуализмом, основанные на том, что заместительная гормональная терапия должна подбираться индивидуально, с учетом особенностей, пожеланий и возможностей каждого пациента, а также быть эффективной и максимально безопасной:

I. Заместительная гормональная терапия до оперативного удаления гонад.

1. Этинилэстрадиол 30–100 мкг/сут (перорально) — препарат выбора предоперационной терапии, или 17-В-эстрадиол, или эстрадиола валерат 2–6 мг/сут (перорально), или 17-В-эстрадиол 1–2 мг/сут (трансдермально, в виде геля — предпочтительнее у пациентов старше 40 лет), или 17-В-эстрадиол 100 мкг/сут (трансдермально, в виде пластыря — с учетом особенностей пациентов).

2. Ципротерона ацетат 50-100 мг/сут или медроксипрогестерона ацетат 5-10 мг/сут (при непереносимости ципротерона ацетата).

II. Заместительная гормональная терапия после оперативного удаления гонад.

После оперативного лечения рекомендуются снижение дозы эстрогенотерапии, проводимой до операции, в $1/2$ раза и отмена ципротерона ацетата (поскольку удалены тестикулы — органы продукции тестостерона):

Этинилэстрадиол 25-50 мкг/сут, или 17-В-эстрадиол, или эстрадиола валерат 2-4мг/сут (перорально) — более предпочтительно у оперированных пациентов старше 40 лет, или 17-В-эстрадиол 0,5-1 мг/сут (трансдермально, в виде геля), или 17-В-эстрадиол 50 мкг/сут (трансдермально, в виде пластыря — с учетом особенностей пациентов).

Применение таких препаратов, как финастерид, спиронолактон, дидрогестерон, мы считаем нецелесообразным. Возможность сублингвального и внутримышечного применения препаратов эстрадиола должна обсуждаться индивидуально с каждым пациентом.

При первом назначении гормональной терапии следует руководствоваться следующими принципами.

1. Начинать гормональную терапию следует с минимальных дозировок, аналогичных минимальным эффективным дозам данного препарата для женщин.

2. Изменение дозы препаратов должно производиться исключительно специалистом, обладающим знаниями в области контроля за проводимой гормональной терапией.

3. На всем протяжении терапии — информировать пациентов о том, что прием эстрогенов и курение — несовместимы, особенно в возрасте старше 35 лет.

Чем моложе возраст начала эстрогенотерапии, тем лучше достижимые эффекты и меньше выраженность побочных эффектов.

3.2.1.3. Эффекты гормональной терапии у пациентов с М/Ж-транссексуализмом

Положительные эффекты терапии

К положительным эффектам эстрогенотерапии у пациентов с М/Ж-транссексуализмом относятся:

1. Уменьшение оволосения по мужскому типу. Волосы на лобке, в подмышечных впадинах, на лице становятся более тонкими и менее пигментированными. Тем не менее, наиболее устойчивыми к гормонотерапии, даже в комбинации с антиандрогенами, является оволосение на лице, и пациентам практически всегда приходится прибегать к дополнительным методам удаления волос на лице (эпиляция, электролиз).

2. Развитие молочных желез. Развитие и увеличение груди в размерах начинается у М/Ж-транссексуалов практически сразу же после начала терапии эстрогенами и является наиболее эффективным при максимальном подавлении уровня андрогенов, который достигается комбинацией эстрогенов с антиандрогенами. Тем не менее развитие груди после 2 лет непрерывной терапии эстрогенами в достаточных дозах, как правило, останавливается [Gooren I., 2005]. В результате развитие груди оказывается удовлетворительным у 40-50% пациентов, тогда как у оставшихся 50-60 % требуется дополнительная хирургическая коррекция.

3. Эффект андрогенодепривации приводит к снижению активности сальных желез кожи, которая становится более гладкой, менее подверженной образованию угрей и акне. Иногда, однако кожа может становиться избыточно сухой.

4. Происходят увеличение количества жировой ткани, снижение общей мышечной массы и перераспределение жировой ткани по женскому типу.

5. Уменьшение в размерах яичек.

6. Исчезновение эрекций.

7. Психологический эффект — под действием эстрогенотерапии психика становится более спокойной, снижается агрессивность.

Мы оценили влияние терапии ципротерона ацетатом на скорость роста волос. Постоянная эффективность лечения, выражающаяся в прекращении роста волос на лице, туловище и конечностях, достигалась только к 6-7 мес. лечения при дозе ципротерона ацетата не менее 50 мг/сут и только у 80 % больных. У 20 % больных нам не удалось полностью прекратить рост волос, хотя мы и наблюдали его замедление. Этим больным приходилось применять электроэпиляцию. При снижении дозы менее 50 мг/сут рост волос может возобновляться.

У больных до хирургической коррекции гениталий, не получающих ципротерона ацетат, нам не удалось достичь хороших результатов в отношении прекращения роста волос, особенно на лице.

Мы также отметили зависимость эффекта терапии от возраста пациентов: чем старше возраст, тем сложнее добиться хорошего феминизирующего эффекта, даже используя достаточно высокие дозы эстрогенов. Так, если эстрогенотерапия начата в 19-20 лет, уже через 3 мес. можно наблюдать рост молочных желез, через 4 мес. значительно изменяется структура волос на руках, ногах, туловище, лице и уменьшается их рост (они становятся достаточно мягкими, тонкими), а если лечение начато после 35 лет, то практически не удается справиться с ростом волос на лице, всем пациентам приходится применять электроэпиляцию. Достаточно редко у пациентов этой группы удается достичь значительного роста молочных желез, поэтому они чаще используют эндопротезирование.

1. Гиперпролактинемия.

Известно, что эстрогены (как экзогенные, так и эндогенные) повышают синтез и освобождение пролактина [Vician H. et al., 1979], вызывают пролиферацию гипофизарных лактотрофов [Perez P. L., 1986], а также уменьшают ингибирующее влияние дофамина на лактотрофы [Lamberts S.W., 1986]. Мы оценили влияние дозы вводимого эстрогена (все больные, включенные в эту группу, получали этинилэстрадиол) у больных до и после хирургической коррекции гениталий на уровень сывороточного пролактина (табл. 12).

Таблица 12. Влияние дозы вводимого эстрогена у больных М/Ж-трансформацией на уровень пролактина			
Доза этинилэст- радиола	До 30 мкг	30–60 мкг	Более 60 мкг
Уровень пролактина	368±85 мЕД/л	550±50 мЕД/л	920±104 мЕД/л

Таблица 12.

Как видно из данных табл. 12, существует дозозависимый эффект влияния уровня эстрогенов в плазме крови на уровень пролактина, что требует назначения эстрогенов в возможно минимальных дозах.

Избыточные дозы эстрогенов не только вызывают гиперпролактинемию, но также могут приводить к развитию медикаментозной лакторей и аденомы гипофиза.

Приводим наблюдение развития медикаментозной лакторей со струйным отделением молока в количествах, достаточных для вскармливания усыновленного ребенка.

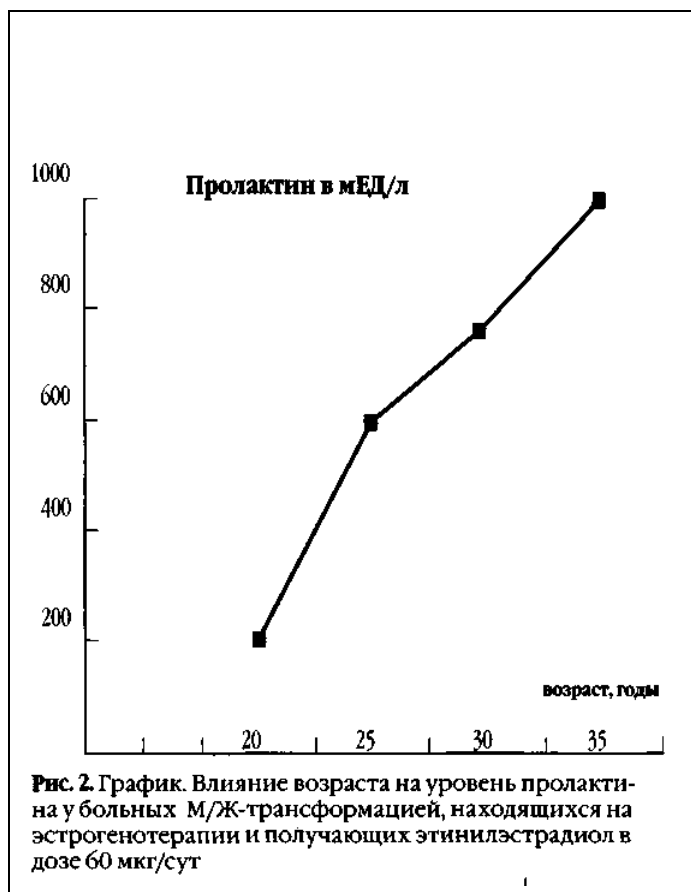
Больной П. родился нормальным, доношенным мальчиком. Помнит себя хорошо с 6 лет. Раннее развитие без особенностей, от сверстников не отличался, но любил больше играть с девочками. Играл в куклы, машины. С 10 лет появилось желание носить женскую одежду. С 12 лет купался с девочками в майке и трусах, т. к. стеснялся отсутствия молочных желез. С 14 лет переодевался в платье матери и только в такой одежде «чувствовал себя человеком». С этого же возраста в женском платье ходил знакомиться с юношами, получал от этого удовольствие. В 15 лет пришел к твердому убеждению, что он девочка, начал мочиться как девочка, присаживаясь на корточки, красил губы, пудрился. Тяжело страдал от наличия «уродства» — мужских половых органов. В 17 лет, работая санитаркой в больнице, начал самостоятельно делать себе инъекции фолликулина и прогестерона, вызвавшие развитие молочных желез. С удовольствием выполнял женскую работу по дому, любил возиться с детьми. Получив паспорт, сам переделал его на женский, обретая таким образом женский гражданский пол. Дважды пытался покончить жизнь самоубийством (принимал снотворное), т. к. не мог выносить двойственности своего существования. Дважды лечился в психиатрических больницах по поводу транссексуализма, безуспешно. При обследовании в ЭНЦ РАМН в возрасте 20 лет отклонений от нормы в соматическом статусе не выявлено: сложен как мужчина, половые органы мужские, бреется с 17 лет ежедневно. Эротические сны частые, в них пациент выполняет роль женщины, поллюции и мастурбацию отрицает. При исследовании эякулята определена олигоастенозооспермия. Половой хроматин — отрицательный. В 22 года в Институте психиатрии МЗ РСФСР пациенту проведен курс лечения ципротерона ацетатом. Отмечалась мышечная слабость, уменьшение полового оволосения, появление выделения молозива.

При осмотре в 23 года молочные железы соответствуют возрасту 15–16 лет (по собственной инициативе постоянно принимает эстрогены), из сосков выделяется молозиво (обильные капли при надавливании — лакторей ++). Настаивает на кастрации и ампутации полового члена, т. к. будучи «женщиной», стыдится несоответствующего пола — «уродства». На рентгенограмме черепа форма и размеры турецкого седла не изменены, выявляются признаки повышенного внутричерепного давления. На ЭЭГ на фоне общих явлений раздражения регистрируется акцент патологии в левом теменном отведении. При исследовании радиоиммунологическим методом с помощью стандартных наборов фирмы 5опп в сыворотке крови выявлено увеличение уровня пролактина до 24 нг/мл (норма для мужчин 4–15 нг/мл). В связи с неоднократными суицидальными попытками, безуспешностью психиатрического лечения, а также учитывая, что у больного женский гражданский пол и больной адаптирован к женской социальной роли, в 27 лет больному проведены кастрация и феминизирующая пластика наружных гениталий. Через некоторое время после операции у больного появился интерес к жизни. После хирургической и гормональной коррекции непреодолимо развился инстинкт материнства. Не состоя в браке, больная добилась разрешения на усыновление ребенка, симулировала беременность, выписалась из родильного дома с сыном. С первых же дней после «родов» резко усилилась лактация, появилось струйное отделение молока, лакторей ++++. Ребенок был на грудном вскармливании до 6-месячного возраста.

Приведенное наблюдение свидетельствует о независимости механизма развития лактации от генетического пола и о необходимости тщательного контроля назначаемой эстрогенотерапии.

Мы обнаружили также взаимосвязь между повышением уровня пролактина и возрастом начала лечения половыми гормонами. У больных, начавших лечение до 25 лет, уровень пролактина достоверно ниже. Как видно из графика на рис. 2, чем старше возраст начала лечения эстрогенами, тем выше риск повышения уровня сывороточного пролактина. Данная зависимость, вероятно, связана с истощением функциональных резервов организма, направленных на поддержание гомеостаза организма в целом и гормонального гомеостаза в частности. Исследования В. г. Баранова (1961) и В. М. Дильмапа (1986) также показали увеличение возрастной

возбудимости гипоталамуса. М. Л. Крымская (1989) отмечает, что гомеостатические приспособительные механизмы могут нарушаться как при заболеваниях ЦНС и эндокринной системы, так и неизбежны при



старении организма.

У наших пациентов мы наблюдали гиперпролактинемию в 54,2 % случаев, все эти пациенты начали эстрогенотерапию после 25 лет. У 1 пациентки наблюдалось развитие медикаментозной лакторей на фоне приема 300 мкг микрофоллина в сутки. У другой пациентки на фоне длительного самостоятельного бесконтрольного приема чрезмерных доз эстрогенных препаратов (более 300 мкг этинилэстрадиола в сутки) отмечено развитие аденомы гипофиза (подтвержденной компьютерной томографией (КТ) головного мозга).

2. Венозные тромбозы и тромбоэмболии.

В литературе сообщается о случаях венозного тромбоза у 2-6 % М/Ж-транссексуалов, получающих терапию этинилэстрадиолом [Van Kesteren P. *et al.*, 1997], причем в исследованиях *in vitro* доказано, что данный тромбогенный эффект типичен именно для препаратов перорального этинилэстрадиола и не имеет отношения к препаратам перорального 17-В-эстрадиола валерата или трансдермальным формам эстрогенов [Toorians A. W. *et al.*, 2003].

В литературе имеются единичные описания возникновения тромбоэмболии легочной артерии [Lehrman K.J., 1976], тромбоза сосудов головного мозга [de Marinis K. L. *et al.*, 1978].

У 2 пациенток на фоне неконтролируемого приема препаратов (до 5 таблеток бисекурина в сутки, что соответствует 250 мкг этинилэстрадиола) мы наблюдали развитие тромбофлебита нижних конечностей (обе пациентки выкуривали более 10 сигарет в сутки, а курение является фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний при приеме эстрогенных препаратов), что потребовало перерыва в приеме эстрогенных препаратов и назначения дополнительного лечения, включающего антибиотикотерапию, антиагрегантную терапию.

3. Влияние эстрогенотерапии на предстательную железу.

Как известно, объем предстательной железы уменьшается под действием эстрогенов [Jin B 1996]. В некоторых случаях атрофия простаты в процессе эстрогенотерапии может приводить к подтеканию мочи и болезненным позывам к мочеиспусканию [Gooren I, 2005].

В литературе сообщается о единичных случаях развития рака простаты у М/Ж-транссексуалов, причем во всех случаях возраст пациентов при обнаружении рака был более 50 лет, кроме того, эстрогенотерапия была также начата после 50 лет. В эпидемиологических исследованиях доказано, что кастрация в возрасте до 40 лет является фактором, препятствующим развитию рака простаты, и вышеупомянутые случаи не противоречат данному утверждению.

4. Влияние эстрогенотерапии на функцию печени.

В литературе сообщается о транзиторном повышении активности печеночных ферментов под действием эстрогенов [Asscherman H., 1988].

Также упоминается о гепатотоксичном эффекте эстрогенов [Шамбах Х. и др., 1988], хотя до сих пор нет достаточных данных для выводов об их действии на печень [Подымова С. д., 1993]. Предполагают, что эстрогены нетоксичны для паренхиматозных клеток печени, но изменяют их проницаемость с задержкой связанного билирубина и бромсульфоталеина [Подымова С. Д., 1993].

Мы оценили влияние длительной эстрогенотерапии на функцию печени и не обнаружили достоверных отклонений оцениваемых показателей (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин) у пациентов, получающих и не получающих эстрогенотерапию [Калинченко С. Ю., 1998].

Мы суммировали возможные побочные эффекты заместительной эстрогенотерапии (данные литературы и собственные наблюдения) в табл. 13-

Таблица 13.
Возможные побочные эффекты
заместительной эстрогенотерапии

При избытке эстрогенов	При недостатке эстрогенов
Со стороны эндокринной системы: гиперпролактинемия, вплоть до развития медикаментозной лактации и аденомы гипофиза	Мышечная слабость
Со стороны сердечно-сосудистой системы: тромбозы, эмболии, артериальная гипертензия	Сонливость
Со стороны ЦНС и психической сферы: депрессия, головная боль, неустойчивость настроения	Остеопороз
Со стороны ЖКТ: диспептические явления, тошнота, диарея, повышение активности печеночных ферментов	Снижение либидо
Прочие: судороги в икроножных мышцах, плохая переносимость контактных линз, бесплодие, увеличение массы тела	Тонкая сухая кожа
	Ночная потливость

Как видно из таблицы, отрицательные явления могут наблюдаться не только при избытке эстрогенов, но и при их недостатке, что особенно актуально в послеоперационном периоде.

Кроме того, мы отметили, что возможные побочные эффекты напрямую зависят от дозы получаемого эстрогенного препарата. Мы проанализировали их частоту возникновения. В группу для анализа вошло 50 пациентов, среди которых 30 пациентов получали 60 мкг этинилэстрадиола в сутки и более, 15 пациентов — 30 мкг и 5 пациентов — менее 30 мкг. Полученные данные приведены в табл. 14.

Таблица 14. Частота возникновения побочных эффектов в зависимости от дозы эстрогенов, %			
Побочный эффект	Доза этинилэстрадиола, мкг		
	менее 30	30–60	более 60
Увеличение размеров турецкого седла	—	—	7
Лакторрея	—	—	10
Депрессия	—	13	33
Головная боль	20	16	48
Повышение активности печеночных ферментов	—	—	10
Тромбоэмболические осложнения	—	—	—
Инфаркт миокарда	—	—	—
Эритроцитоз	—	33	67
Мышечная слабость, утомляемость	100	—	—
Аноргазмия	100	—	—
Снижение либидо	100	—	—
Остеопороз	100	—	—
Гиперпролактинемия	—	16	48
Всего...	n=5	n=15	n=30

Таких побочных эффектов, которые могут возникать при избыточном потреблении эстрогенов, как тромбоэмболические осложнения и инфаркт миокарда, мы не наблюдали, хотя это не исключает их возможности. При их возникновении пациенты могли наблюдаться в специализированных стационарах, о чем нам может быть неизвестно.

5. Лечение ципротерона ацетатом.

В литературе имеются неоднозначные суждения относительно влияния ципротерона ацетата на кору надпочечников. У лабораторных животных он вызывает атрофию коры надпочечников [Neumann F, Steibeck H., 1974], а в высоких дозах подавляет секрецию адренокортикотропного гормона и кортизола у детей с преждевременным половым развитием [Girald J., Baumann J.B., 1976]. Одни авторы отмечают такое же их подавление и у взрослых [Girald J., 1978], другие такого снижения не выявили [Wendt H., Hummelinck R., 1980].

Для оценки влияния ципротерона ацетата на кору надпочечников у пациентов с М/Ж-транссексуализмом мы сравнили уровни кортизола и 17-ОНР у получающих только эстрогены (1-я группа) и у больных, получающих комбинированную терапию эстрогенов с ципротерона ацетатом (2-я группа), а также не получающих гормональной терапии. Мы не выявили достоверных различий в уровнях кортизола и 17-ОНР, отражающих функциональное состояние надпочечников, у больных М/Ж-транссексуализмом, получающих комбинированную терапию эстрогенов с ципротерона ацетатом, получающих только эстрогены и не получающих гормональной терапии. Средние значения кортизола и 17-ОНР во всех группах находились в пределах

Таблица 15. Известные побочные эффекты терапии ципротерона ацетатом (по данным литературы) и их частота у больных М/Ж-транссексуализмом, получающих ципротерона ацетат в дозе от 50 до 100 мг/сут		
Побочный эффект	Количество наблюдений	
	абс.	%
Субъективные		
Летаргия	—	—
Смена настроений	2	10
Увеличение молочных желез	20	100
Масталгия	4	20

нормальных показателей.

Побочный эффект	Количество наблюдений	
	абс.	%
Сухость кожи	2	10
Уменьшение полового влечения	—	—
Объективные		
Увеличение массы тела	20	100
Поражение печени	—	—
Отрицательный азотистый баланс	—	—
Галакторея	—	—
Подавление функции надпочечников	—	—

В литературе ведутся споры относительно побочных эффектов ципротерона ацетата. Однако в наших исследованиях побочные эффекты отмечались в единичных наблюдениях или не отмечались совсем (таблица 15).

3.2.1.4 Мониторинг пациентов с М/Ж-транссексуализмом

Показания для проведения мониторинга у пациентов с М/Ж-транссексуализмом, а также параметры оценки функций организма разработаны нами с учетом анализа последних данных литературы, «Стандартов оказания медицинской помощи при нарушениях половой идентичности» и собственного опыта.

До начала лечения следует определять следующие параметры:

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (уровень глюкозы натощак, ферменты печени, липидный спектр);
- коагулограмма;
- анализ крови на гормоны: уровень тестостерона, пролактина;
- данные семейного анамнеза по раку груди;
- измерение артериального давления.

Для своевременной диагностики нежелательных побочных эффектов всем пациентам, получающим длительную эстрогенотерапию, необходимо контролировать не реже 1 раза в год следующие показатели:

- общий анализ крови (1 раз в 6 мес.);
- биохимический анализ крови (уровень глюкозы натощак, ферменты печени, липидный спектр) (1 раз в 6 мес.);
- пальпация печени, при необходимости — УЗИ органов брюшной полости;
- коагулограмма;
- гормональный анализ крови: уровень тестостерона, ЛГ, пролактина (уровень ЛГ рассматривается как основной показатель адекватности проводимой терапии);
- контроль артериального давления;
- состояние молочных желез, обучение методике самоконтроля;
- контроль состояния костной ткани (также может служить критерием адекватности терапии);
- масса тела, окружность груди, талии, бедер (данные параметры мониторинга позволяют оценивать успешность проводимой гормональной терапии и повышают комплаентность пациентов);
- пациентам старше 50 лет необходимо оценивать состояние предстательной железы путем измерения уровня простатического специфического антигена (ПСА) и УЗИ предстательной железы. Необходимо помнить, что именно врач-эндокринолог является основным лечащим врачом пациента с транссексуализмом на протяжении всего периода его жизни, как до, так и после операции.

3.3. Современные подходы к андрогенотерапии

Современный этап развития терапии андрогенами начался с разработки в 1930-х годах в Нидерландах и Германии подразделениями компании «Органон» технологии промышленного синтеза тестостерона. В работе «О мужском гормоне, в кристаллической форме, полученном из яичек», профессор фармакологии Ernst Laqueur впервые закрепил за гормоном название «тестостерон». Одновременно профессор Adolf Butenandt: было получено 15 мг кристаллов относительно неактивного продукта распада тестостерона, названного им андростероном. В дальнейшем им была разработана структура тестостерона и производства его из холестерина, а югославским химиком Leopold Ruzicka был получен патент на способ получения тестостерона из холестерина, за

что ими в 1939 г. была получена Нобелевская премия. В течение 2 лет с момента открытия тестостерона в клинической практике было получено несколько его модификаций. Эти открытия послужили основой к проведению широкомасштабных экспериментальных и клинических исследований по применению препаратов этого гормона для лечения различных андрогендефицитных состояний.

Начальные попытки назначения кристаллического тестостерона внутрь не привели к желаемым клиническим эффектам, что было связано с его низкой биодоступностью вследствие инактивации микросомальными ферментами при первичном прохождении через печень. Первыми нашедшими клиническое применение препаратами тестостерона стали его жирнокислые эфиры, растворенные в масле и вводимые внутримышечно (тестостерона пропионат и др.). Было установлено, что ежедневные инъекции масляных растворов тестостерона сопровождались частым развитием местных осложнений. Это обстоятельство повлекло за собой разработку пролонгированных препаратов, включавших сбалансированные комбинации эфиров тестостерона с коротким, средним и длительным периодом полувыведения.

Для применения в медицинской практике в настоящее время применяют различные производные тестостерона, получаемые синтетическим путем. Препараты тестостерона различаются по химической структуре, способам введения и продолжительности действия.

Среди химически модифицированных аналогов тестостерона выделяют несколько групп препаратов:

- 17-гидроксилированные и 17-алкилированные производные тестостерона (метилтестостерон);
- препараты со структурным изменением стероидного кольца (провирон);
- эфиры тестостерона (Сустанон-250, Андриол, Небидо).

На протяжении некоторого времени широко применялись такие пероральные андрогенные препараты, как флуоксиместеролон и метилтестостерон. Однако эти препараты являются 17-а-алкилированными соединениями, обладающими серьезными побочными эффектами — токсическим и канцерогенным влиянием на печень, а также негативным действием на липидный спектр крови (резкое повышение уровня атерогенных и снижение уровня антиатерогенных липопротеинов). В связи с этим применение 17-а-алкилированных производных тестостерона в клинической практике было прекращено. Однако в некоторых странах, в т. ч. и в России, данные препараты до сих пор производятся и используются.

Имеющиеся в настоящее время в клинической практике препараты тестостерона различаются по следующим показателям (табл. 16):

- химическая структура;
- продолжительность действия (короткодействующие, пролонгированные);
- способы введения;
- фармакокинетические свойства.

Внутримышечные инъекции эфиров тестостерона являются классическим, наиболее широко применяемым методом заместительной терапии у мужчин с гипогонадизмом. Два наиболее известных в прошлом эфира тестостерона — тестостерона пропионат и тестостерона энантат — имеют похожую фармакокинетику. При внутримышечном введении этих препаратов создается депо, из которого препарат высвобождается в кровеносное русло. В течение первых 2-3 дней после введения уровень тестостерона повышается до супрафизиологических цифр, а затем медленно снижается на протяжении последующих 2 нед., опускаясь ниже нормальных значений. В связи с этим большое значение имеет определение пиковой и минимальной концентраций уровня тестостерона. Это особенно актуально для мужчин в возрасте старше 65 лет, поскольку метаболический клиренс тестостерона снижается с возрастом, что необходимо учитывать при подборе соответствующей дозы. Пиковую концентрацию необходимо

Таблица 16.

Препараты тестостерона, классификация по химическим, торговым названиям и способам введения

	Химическое название	Торговое название	Дозировка
Инъекционные	Тестостерона ципионат	Депо-тестостерона ципионат	200–400 мг каждые 3–4 нед., в/м
		Деластерил	200–400 мг каждые 2–4 нед., в/м
	Тестостерона энантат	Тестовирон, тестостерон депо	
	Смесь эфиров тестостерона:		
	- Тестостерона фенилпропионат	Сустанон 250	250 мг каждые 3 нед., в/м
Пероральные	- Тестостерона изокапроат		
	- Тестостерона деканоат		
	Тестостерона ундеканат	Небидо	1000 мг каждые 10–14 дней, в/м
	Флуоксиместеролон*	Галотестин	5–20 мг ежедневно
	Метилтестостерон*	Метандрен	10–30 мг ежедневно
	Тестостерона ундеканат	Андриол	120–200 мг ежедневно
	Местеролон	Провирон	25–75 мг ежедневно
	Бuccальные таблетки	Вистинон, вистимон Стриант	30 мг 3 раза в день

* 17 α -алкилированные препараты тестостерона флуоксиместеролон и метилтестостерон обладают выраженной гепатотоксичностью

	Химическое название	Торговое название	Дозировка
Подкожные	Импланты тестостерона	—	1200 мг каждые 6 мес.
Трансдермальные	Пластыри с тестостероном (скротальные и накожные)	Андродерм	2,5–7,5 мг ежедневно
		Тестодерм	
	Тестостерон-гель	Андрогель	10–15 мг ежедневно
		Тестогель	25–50 мг ежедневно
	Тестостерон-крем	Андромен	20 мг ежедневно
	Дигидротестостерон-гель	Андрактим	25 мг ежедневно

измерять через 1-3 дня после инъекции препарата, минимальный уровень концентрации — непосредственно перед каждой последующей инъекцией.

Такой же эффект наблюдается и при введении наиболее популярных сейчас препаратов, содержащих смесь эфиров разной длительности действия (Сустанон, Омнадрен). Это вызывает у пациентов весьма неприятные ощущения, названные «эффектом американских горок» — зависимость настроения и самочувствия от резких перепадов уровня тестостерона. Положительной стороной этих препаратов в момент их появления являлась длительность терапевтического действия. Тем не менее, резкие изменения в уровне тестостерона, зачастую ощущаемые самим пациентом в виде подъемов и снижения либидо, общего самочувствия, эмоционального статуса, являются нежелательными отрицательными качествами данных препаратов. Следует добавить, что, несмотря на то, что некоторые пациенты могут производить инъекции самостоятельно,



большинству необходимо при этом посещать своего врача каждые 2-3 нед. [Dobs A. S. et al., 1999; Snyder P.J., Lawrence D. A., 1980].

В связи с этим большие надежды возлагаются на новый препарат Небидо фирмы «Шеринг», фармакокинетика которого значительно отличается от других эфиров тестостерона (рис. 3).

Небидо представляет собой тестостерона ундеканат в инъекциях пролонгированного действия, который применяется только 4 раза в год и при этом поддерживает концентрацию тестостерона крови в физиологических пределах на протяжении всего периода между инъекциями без патологических повышений и снижений уровня. Такое длительное терапевтическое действие обусловлено уникальным сочетанием молекулярной структуры действующего вещества, масляной основой и внутримышечным введением препарата, что в совокупности позволило достичь периода полувыведения препарата продолжительностью около 90 дней. После гидролиза тестостерона ундеканата в системный кровоток поступает тестостерон, который оказывает лечебное действие как сам по себе, так и через свои основные метаболиты — 5-альфа-ди-гидротестостерон и эстрадиол, обуславливающие полный спектр андрогенной активности. Вместе с тем тестостерона ундеканат не оказывает гепатотоксического и гепатоканцерогенного действия.

При применении Небидо рекомендуется использовать следующую схему. После первой инъекции Небидо, вторую инъекцию большинству пациентов рекомендуется делать через 6 нед. для создания необходимого «базового» уровня тестостерона. В дальнейшем для стабильного поддержания нормальной концентрации тестостерона достаточно делать инъекции с интервалом в 12 нед. (рис. 4).



Повышение концентрации тестостерона, по сравнению с исходным, наблюдается уже на следующий день после 1-й инъекции. Физиологический уровень достигается на 3-й день. Контроль концентрации тестостерона в крови рекомендуется сделать перед 4-й инъекцией. Уровень тестостерона должен находиться в нижней трети нормы. В дальнейшем уровень тестостерона крови достаточно контролировать 1 раз в год, несколько увеличивая или сокращая интервалы между инъекциями в зависимости от результата.

В мире препарат применяется с 2004 г., России — с начала 2006 г.

Внутримышечные инъекции пролонгированных эфиров тестостерона имеют и другие положительные моменты.

В одном из недавних исследований было установлено положительное влияние заместительной андрогенотерапии внутримышечными инъекционными препаратами тестостерона энантата на гемопоэз, что является весьма важным клиническим наблюдением, актуальным для мужчин старшего возраста. В данном исследовании у 25 % (8/32) пациентов, которые получали инъекционные формы андрогенов с интервалом в 2 нед., показатель гематокрита составил >52 % после 24 нед. лечения по сравнению с 8 % (^{2/26}) пациентов, лечение которых проводилось трансдермальными препаратами. Супрафизиологический уровень тестостерона, достигаемый при применении инъекционных форм тестостерона энантата, может иметь значение при вовлечении в процесс стимуляции выработки либо эритропоэтина, либо напрямую клеток-предшественников эритроцитов [Tepover J. L., 1998].

Из пероральных препаратов в настоящее время чаще используется андриол (тестостерона ундеканат). Андриол применяется в мире с 1975 г., но в нашей стране он до сих пор остается

относительно новым препаратом. Тестостерона ундеканат при пероральном применении вследствие своей высокой жирорастворимости, а также наличия специального растворителя — олеиновой кислоты всасывается с хиломикронами через лимфатическую систему тонкой кишки, откуда поступает в грудной лимфатический проток и далее через систему верхней полую вену попадает в системный кровоток. Таким образом, достаточное количество тестостерона не подвергается первичному печеночному метаболизму, а следовательно, инактивации в печени, за счет чего в системном кровотоке быстро достигаются терапевтические концентрации тестостерона.

Тестостерона ундеканат при пероральном применении хотя и менее эффективен, чем при внутримышечном введении, но все же способен сохранять полный спектр андрогенной активности. Период полувыведения препарата из плазмы составляет 3-4 ч, в связи с чем даже при 3-кратном применении в течение суток уровень тестостерона может опускаться ниже физиологических значений, что может вызывать неприятные ощущения у пациентов. Тем не менее, андриол остается препаратом выбора для проведения заместительной терапии возрастного андрогенного дефицита.

В некоторых странах, преимущественно в Австралии и Англии, широкое распространение получило применение подкожных кристаллических имплантатов тестостерона, которые обеспечивают равномерное выделение гормона в течение 6 мес. Недостатком в данном случае является необходимость небольшого оперативного вмешательства при введении препарата — требуется разрез кожи троакаром для имплантации препарата. И хотя действие данных препаратов продолжается до 6 мес., временами может происходить самопроизвольная экструзия имп-

лантата, а также возникать инфекция в месте инвазивного вмешательства.

На протяжении 2 последних десятилетий большое внимание уделяется исследованию преимуществ трансдермального применения препаратов тестостерона. Трансдермальная тестостеронотерапия предполагает отражение вариаций уровня тестостерона, происходящих у нормальных мужчин в пределах 24-часового циркадианного цикла. В Европейских странах в последнее время достаточно широкое применение нашли пластыри (пленки), содержащие кристаллический тестостерон в количестве 10 или 15 мг. Пластыри существуют двух типов — скротальные, применяемые на мошонке, и нескротальные, применяемые на других участках кожи. Пластырь закрепляется самостоятельно пациентом на кожу спины, бедра или мошонки. Трансдермальный путь введения тестостерона позволяет избежать его первичного метаболизма в печени и инактивации, как это происходит при применении пероральных андрогенных препаратов, а также не вызывает повышение концентрации тестостерона выше супрафизиологического уровня, как это происходит при внутримышечном введении смеси эфиров тестостерона (Сустанон, Омнадрен). К тому же терапию с использованием пластырей в случае необходимости можно легко прервать [Yu Z., Gupta S. K., Hwang S.S. et al., 1997].

Однако применение мошоночных пластырей потеряло свою привлекательность в связи с такими неудобствами, как неспособность пластыря прочно фиксироваться на одном месте и необходимость частого бритья кожи мошонки. В дополнение в связи с высокой концентрацией 5-альфа-редуктазы в коже мошонки происходит продукция ненормально высокого уровня дигидротестостерона [Bradwin S.W. et al., 1991]. Чрескожные немощночные пластыри обеспечивают нормальный уровень эстрадиола и, в отличие от мо-

шоночных, обеспечивают нормальный уровень дигидротестостерона [Arver S. et al., 1996]. В дополнение к повышению соответствующему физиологическому уровню тестостерона они снижают уровень ГСПС, способствуют вирилизации и повышают минеральную костную плотность [De Sanctis V., 1999]. Также пластыри с тестостероном по сравнению с инъекционными формами, минимизируют избыточный эритропоэз и подавление гонадотропинов [Dobbs A. S. et al., 1999]. Наиболее распространенные нежелательные эффекты кожных пластырей связаны с необходимостью использования агентов, усиливающих абсорбцию; это часто приводит к развитию различной степени кожных реакций, а иногда и существенных химических ожогов. Количество этих побочных эффектов можно снизить, используя триамцинолон.

В нашей стране пластыри не зарегистрированы.

Гелевые препараты тестостерона (Андрогель, Solvay Pharma) обладают всеми преимуществами пластырей [Wang S., 2000], однако способны, хотя и реже, вызывать аллергические реакции на коже.

Более 10 лет во Франции и Бельгии применяется 5-альфа-дигидротестостерон (ОНТ)-гель (andractim). И хотя ОНТ признан эффективным, неизвестно, создает ли изолированное применение неароматизированного андрогена, каким является дигидротестостерон, такое же действие, как тестостерон, в связи с тем, что метаболиты тестостерона включают и эстрадиол. По мнению многих авторов, применение препарата при возрастном андрогенном дефиците не рекомендуется, т. к. дигидротестостерон вследствие невозможности превращения в эстрадиол не обладает полным спектром терапевтических свойств тестостерона (например, положительным влиянием на костную ткань и сердечно-сосудистую систему).

Также не обошла стороной фармацевтическая индустрия и сублингвальный путь введения андрогенов. Создана форма препарата тестостерона с циклодекстрином, позволяющая использовать его под язык.

Не так давно появились данные о создании трансбуккальной формы тестостерона (striant, Columbia Laboratories). Препарат рекомендуется наносить в определенное место на десну 2 раза в день. Трансбуккальная форма препарата тестостерона обладает как преимуществами (не проходит стадию печеночного метаболизма, не требует титрации дозы и не приводит к увеличению уровня дигидротестостерона), так и некоторыми нежелательными эффектами, наиболее частыми из которых являются раздражение слизистой оболочки десны, горький привкус во рту, головная боль и изменение вкусовых ощущений [Dobs A. S., 2004].

В последнее время немецкой компанией schering активно идет изучение новой группы препаратов с андрогенными свойствами. Это так называемые селективные модуляторы андрогенных рецепторов (SARM). Подобно им, существуют и уже успешно используются в практике модуляторы эстрогенных рецепторов, такие как тамоксифен, ралоксифен, кеоксифен, дролоксифен. Эти препараты, воздействуя на рецепторы стероидов, проявляют только определенный спектр их активности, не оказывая ряд нежелательных действий, что обусловлено разной степенью их агонизма к рецепторам в различных тканях. Примером такого соединения является 7a-метил-19-нортестостерон (ef-MENT). Кроме того, это соединение не метаболизируется в дигидротестостерон, при этом способно ароматизироваться. В исследованиях ef-MENT показал более мощное воздействие на гонадотрофы и меньшее — на ткань простаты. Исследования с данным препаратом продолжаются, он испытывается в качестве контрацептива для мужчин и для лечения гипогонадизма.

3.3.1. Андрогенотерапия при Ж/М-транссексуализме

Трудностей с гормонотерапией (андрогенотерапией) при Ж/М-транссексуализме, как правило, не возникает. Больные сами приходят к эндокринологу за назначением лечения, поскольку понимают, что источника мужских половых гормонов у них в организме нет. Лечение обычно начинается за несколько лет до проведения хирургической коррекции гениталий, ряд пациентов вообще останавливаются только на данном этапе терапии, не проводя хирургическую коррекцию гениталий. Впоследствии пациенты с транссексуализмом тщательно следят за регулярностью инъекций, боясь исчезновения мужского фенотипа, однако, если это происходит не под контролем врача, часто развиваются побочные эффекты, связанные либо с передозировкой (угри, отеки, нарушение липидного обмена), либо с недостаточной дозой вводимого препарата (у пациентов с гонадэктомией — ожирение, остеопения и остеопороз).

Несмотря на наличие определенного, хоть и небольшого, выбора андрогенных препаратов (пероральные, кожные и внутримышечные формы), у пациентов с транссексуализмом **ЕДИНСТВЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОЙ ФОРМОЙ ЯВЛЯЮТСЯ ВНУТРИМЫШЕЧНЫЕ ПРЕПАРАТЫ!** До последнего времени на российском рынке были представлены только один препарат Сустанон-250 (Organon) и его лицензионная форма Омнадрен-250 (Polfa) — смесь эфиров тестостерона с разными фармакокинетическими свойствами, который является достаточно эффективным препаратом, но обладающим рядом побочных эффектов:

- повышение уровня тестостерона выше супрафизиологического уровня в 1-ю неделю после введения, что сопровождается резким усилением либидо, появлением угрей, агрессивностью и перепадами настроения, у ряда пациентов — повышением гематокрита;

- слишком частая потребность в инъекциях — от 2 до 4 раз в месяц. С появлением нового пролонгированного беспикового андрогенного препарата Небидо (schering) все пациенты с транссексуализмом должны быть переведены на его применение.

Подбирать дозу любого андрогенного препарата (Сустанон-250, Омнадрен-250, Небидо) в каждом случае необходимо индивидуально, под контролем уровня гормонов (ЛГ, тестостерона) в плазме крови, потому что, как показали наши исследования препаратов Сустанон-250 и Омнадрен-250, время выведения препарата из организма индивидуально и колеблется в широких пределах (от 1 до 5 нед.), а назначение неадекватной дозы может приводить к возникновению нежелательных побочных эффектов, указанных в табл. 17.

Таблица 17.
Побочные эффекты андрогенотерапии

При недостатке андрогенов	При избытке андрогенов
Мышечная слабость	Доброкачественные и злокачественные новообразования печени
Сонливость	
Ночная потливость	
Тонкая сухая кожа	Тошнота
Приливы	Головокружение
Депрессия и раздражительность	Холестатическая желтуха
Снижение либидо	Задержка натрия и воды
Остеопороз	<i>Acne vulgaris</i>

Основа методики гормонально-терапевтического мониторинга с использованием иммуно-ферментного определения гормонов в плазме крови состоит в следующем:

- определение базального уровня спектра гормонов в плазме крови (иммуноферментный метод): ЛГ, ФСГ, эстрадиола, тестостерона, 17-ОПК, кортизола, пролактина;
- выявление динамических изменений и соотношений показателей тестостерона, ЛГ при проведении андрогенотерапии. Препарат Сустанон-250 вводился однократно в дозе 250 мг. Концентрацию тестостерона в плазме крови измеряли непосредственно перед введением препарата, через 1 день, через 1, 2, 3, 4 нед. после введения препарата. Определение концентрации препарата осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов и в соответствии со стандартами ВОЗ. Согласно описанию методики и применяемых реактивов, точность определения концентраций этим способом при проведении 3-летних исследований составляет $\pm 15\%$. Всего было обследовано 65 больных.

Цель проводимого исследования состояла в следующем:

- выявить усредненную временную зависимость концентрации тестостерона в плазме крови после однократного введения масляного раствора пролонгированного препарата тестостерона — Сустанона-250 (в дозе 250 мг);
- выделить различные группы больных в соответствии с динамикой снижения концентрации тестостерона в плазме крови;
- в соответствии с показанными закономерностями обосновать необходимость мониторинга концентрации тестостерона в начале андрогенотерапии.

В свою очередь, это способствует оптимальной кратности введения андрогенов у каждого конкретного больного, что помогает максимально избежать нежелательных побочных эффектов в результате передозировки препарата либо вследствие резкого падения концентрации тестостерона.

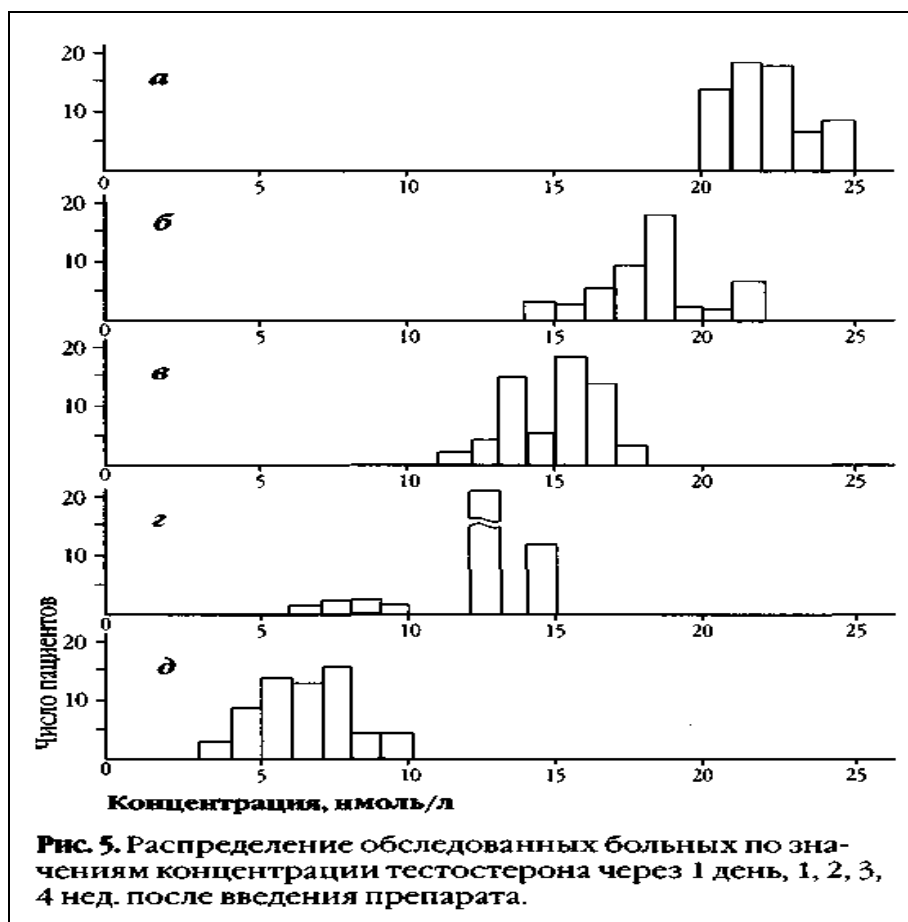
На рис. 5 представлено распределение обследованных больных по значениям концентрации тестостерона через разные промежутки времени после введения препарата.

На этих гистограммах по оси абсцисс отложены значения концентрации тестостерона, по оси ординат — число больных. Каждый столбец гистограммы своим основанием покрывает интервал значений концентрации на оси абсцисс. Высота столбца (по оси ординат) соответствует числу больных, у которых концентрация тестостерона лежит в этом интервале концентраций. Там же обозначены для каждой гистограммы среднее значение концентрации и интервал в одну стандартную ошибку измерения (15%) влево и вправо от среднего значения.

Зависимость концентрации тестостерона от времен каждого конкретного больного может быть представлена в виде плавной кривой на графике (рис. 6). Однако такое представление является довольно условным из-за низкой точности измерения концентраций тестостерона применяемым методом ($\pm 15\%$) и малого числа измерений.

Построение графиков проводили путем проведения плавной кривой по 5 точкам, соответствующим времени (1 день, 1, 2, 3 и 4 нед.) после введения препарата. Способ проведения такой кривой не слишком сильно влияет на точность построения из-за низкой точности самих результатов измерения. При компьютерной обработке важно, например, рекомендовать квадратичную интерполяцию по трем соседним точкам или с применением полиномов более высокой степени.

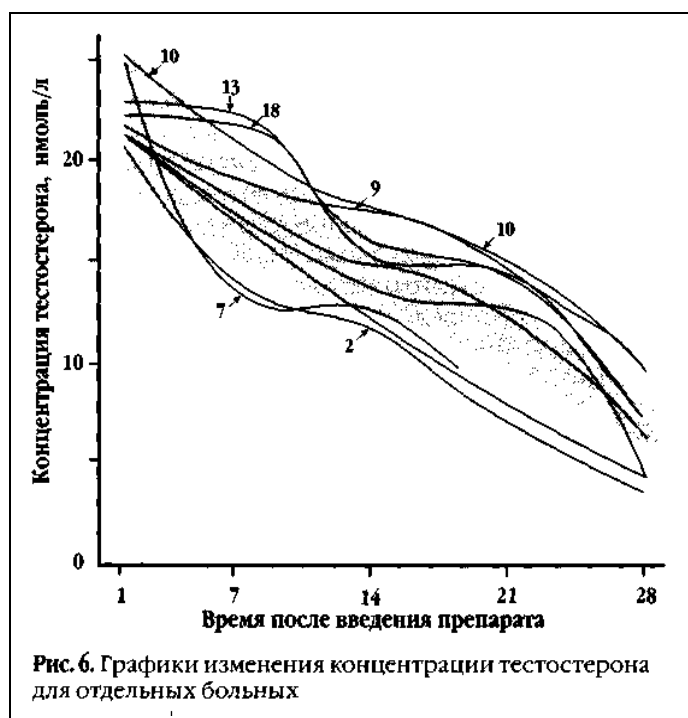
Затемненным фоном обозначена область, внутри которой концентрация отличается от средней по всем обследованным больным не более чем на 1 стандартную ошибку измерения ($\pm 15\%$). Для построения графиков выбирались данные, в основном значительно отличающиеся от средних величин.



Представленные данные показывают следующее. Характерный вид кривых на рис. 6 может быть существенно различным для разных больных. Примером этого являются кривые № 10 и 2.

Кривая № 10 лежит выше верхней границы области с отклонением в 1 стандартную ошибку измерения от средних концентраций, в то время как кривая № 2 лежит ниже этой области.

Кривая № 7 демонстрирует резкое падение концентрации в 1-ю неделю после введения препарата. Кривые № 18 и 13, наоборот, показывают практическое постоянство концентрации в 1-ю неделю. Однако, учитывая низкую точность измерения концентрации ($\pm 15\%$), следует признать, что различия характера кривых на рис. 6 не могут считаться бесспорными. Скорее их можно считать косвенным подтверждением того, что зависимость концентрации тестостерона от времени после введения препарата не может описываться универсальной для всех больных кривой, а имеет индивидуальный для каждого больного характер.



Более достоверное подтверждение этого факта следует из анализа гистограмм на рис. 5. Гистограммы А, Б, В, соответствующие времени 1 день, 1 и 2 нед. после введения препарата, показывают измеренные значения концентраций и группируются в области среднего значения. При этом число измерений, отличающихся от среднего значения менее чем на 1 стандартную ошибку измерения, составляет 85 % для гистограммы Б, 88 % для гистограммы В.

Гистограмма Г, соответствующая 3 нед. после введения препарата, показывает, что 89 % группируется в узком диапазоне вблизи среднего значения, однако имеется группа, включающая в себя 11% измерений, для которых показатели существенно ниже среднего значения.

Гистограмма Д, соответствующая 4 нед. после введения препарата, показывает, что всего 43 % измерений лежит рядом со средним значением (ближе, чем на 1 стандартную ошибку измерения). 57 % измерений отличается от среднего значения более чем на 1 стандартную ошибку измерения.

Эти результаты показывают, что при большом времени после введения препарата (3–4 нед.) наблюдается значительный разброс результатов измерения концентрации для разных больных. Их отклонения от средней концентрации могут в несколько раз превышать 1 стандартную ошибку измерения.

Таким образом, при большом времени после введения препарата (3-4 нед.) использование универсальной, усредненной зависимости концентрации от времени приводит к значительным ошибкам в оценке концентрации тестостерона, что чревато возникновением грубых ошибок в дозировке при повторном введении препарата. Выходом из этого положения следует признать необходимость предварительного измерения для каждого больного индивидуальной зависимости концентрации тестостерона от времени после введения препарата и использование этой зависимости при дальнейшем лечении больного.

Следует отметить следующее обстоятельство. Методом, позволяющим абсолютно достоверно разделить эффект воздействия введенного извне тестостерона, является использование радиоактивной метки, которой помечается введенный извне препарат. С другой стороны, примененный нами метод дает представление об изменении динамики суммарного (эндогенного и введенного извне) тестостерона, что обеспечивает достаточно высокую достоверность конечных результатов.

3.3.1.1. Эффекты андрогенотерапии при Ж/М-транссексуализме

Мы наблюдали 450 больных Ж/М-транссексуализмом. У 50 больных было проведено полное гормональное обследование. Все больные получали андрогенотерапию сроком от 1 мес. до 4 лет и были разделены на две группы: 1-я группа — больные, которым не была проведена хирургическая смена пола; 2-я группа — больные с хирургической сменой пола или на различных ее этапах. Необходимо отметить, что 2-я группа была неоднородна и в свою очередь была разделена на две подгруппы: больные, которым проведена односторонняя овариэктомия, и больные с двусторонней овариэктомией.

Все пациенты получали пролонгированный препарат Сустанон-250, который вводили в дозе 1 мг внутримышечно 1 раз в 2-5 нед.

Эффект от введения андрогенов начинал проявляться уже через 2-3 нед. после 1-й инъекции препарата: значительно усиливалось либидо, повышалась физическая активность, происходило огрубение голоса, начинало появляться оволосение на верхней губе (рис. 7).

Прекращение менструальной функции происходило в сроки от 1 до 6 мес. (60 % — после 1-й инъекции, 20 % — после 5-6-й инъекции), хотя при адекватно подобранной дозе менструации должны прекращаться после 1-й инъекции.

У 8 пациентов через 6 мес. после начала терапии мы наблюдали гипертрофию клитора до 4-5 см (рис. 8).

Через год после начала приема андрогенов у всех пациентов с Ж/М-транссексуализмом отмечались хорошие вирилизующий и маскулинизирующий эффекты: увеличение мышечной массы, рост волос на лице и теле, увеличение размеров ноги (это связано с анаболическим действием андрогенов на мышечную ткань). У ряда пациентов отмечается значительное уменьшение грудных желез, позволяющее в дальнейшем обойтись без мастэктомии. (Рис. 9)

Было отмечено, что нет различий в дозе получаемого препарата, что отражается в сохранении индивидуального срока введения препарата (все пациенты получают 1 мл, содержащий 1 мг активных веществ в виде эфиров тестостерона) до и после реконструктивной операции, т. е. удаление одного или даже обоих яичников не изменяет чувствительности рецепторов к андрогенам, что объясняется тем, что введение андрогенов еще до операции «отключает» функцию яичников.

У 2 пациентов, которым была произведена двусторонняя овариэктомия, мы наблюдали развитие тяжелого посткастрационного синдрома, трудно поддающегося лечению, который сопровождался слабостью, головной болью, отечностью, снижением настроения, ощущениями жара, озноба и перебоев в работе сердца, колебаниями артериального давления. Необходимо отметить, что у этих пациентов андрогенотерапия не проводилась до операции, а назначение ее после операции, уже

Рис. 7. Пациент С., 30 лет. На фоне андрогенотерапии отмечается увеличение мышечной массы, рост волос на лице, туловище, конечностях, исчезновение жировой ткани в области живота и бедер. Гипертрофия клитора. Грудные железы удалены (мастэктомия)

при развитии тяжелых симптомов посткастрационного синдрома, не позволило полностью нормализовать состояние пациентов.

Рис. 8. Пациент С., 30 лет, гипертрофия клитора до 6 см

Рис. 9- Значительное уменьшение грудных желез через год андрогенотерапии в большой дозе

В связи с этим мы рекомендуем начинать андрогенотерапию до проведения хирургической реконструктивной операции, включающей овариэктомию, а также проводить удаление только одного яичника во избежание развития тяжелого пост-кастрационного синдрома.

Отяжеляющим фактором неблагоприятного течения послеоперационного периода является возраст больных. Так, у 2 больных (38 и 42 года) на протяжении 5-6 мес. после гистерэктомии и односторонней овариэктомии, несмотря на проводимое лечение андрогенами (1 инъекция в 3 нед., уровень тестостерона через 3 нед. 12-14 нмоль/л, что соответствует нижней границе нормы для мужчин), мы наблюдали клиническую картину, сходную с посткастрационным синдромом.

Таким образом, лечение Ж/М-транссексуализма, как гормональное, так и хирургическое, необходимо начинать как можно раньше.

У 30 больных Ж/М-транссексуализмом, находящихся на андрогенотерапии, мы определяли изменение в крови уровня тестостерона после однократной инъекции 1 мл Сустанона-250 на протяжении 4 нед. В 80 % случаев снижение уровня тестостерона наблюдалось через 3,5 нед., у 3 больных через 14 дней после инъекции

1 мл Сустанона уровень тестостерона был ниже

11 нмоль/л (при норме для мужчин 13-33 нмоль/л), что сопровождалось слабостью, повышенной утомляемостью, снижением настроения и физической активности. Этим пациентам было рекомендовано введение препарата 1 раз в 2 нед. У 3 больных уровень тестостерона ниже нормальных показателей снизился только к концу 5-й недели, в дальнейшем им было рекомендовано вводить препарат 1 раз в 5 нед. для снижения риска возникновения побочных эффектов, связанных с передозировкой препарата. Наиболее частым побочным эффектом, связанным с передозировкой препарата является угревая сыпь на лице, спине. (Рис. 10).

Рис. 10. Угревая сыпь на фоне передозировки «Сустанона-250»

Таким образом, данное наблюдение показывает необходимость индивидуального подхода к назначению гормонотерапии, которую следует подбирать под контролем уровня тестостерона в плазме крови.

3.3.2. Влияние андрогенотерапии на эритропоэз

Пациенты с Ж/М-транссексуализмом в рамках лечения основного заболевания получают пожизненную заместительную терапию большими дозами андрогенов. Андрогенотерапия осуществляется с целью приобретения черт (конституциональных, психических), свойственных представителям противоположного пола, а после двусторонней овариэктомии по поводу смены пола предотвращает в т. ч. развитие остеопороза и проявлений посткастрационного синдрома [Lips P. et al., 1996; Van Kesteren P. et al., 1996; Goh H. H. et al., 1997; Миланов И. О. и др., 1999; Калинин С. Ю. и др., 2000].

Большие дозы андрогенов вводятся в виде препаратов тестостерона — Омнадрен-250 и Сустанон-250, содержащих 4 различных эфира тестостерона: пропионат, фенилпропионат, капронат и изокапронат. Входящие в состав препаратов эфиры тестостерона обладают различной скоростью всасывания и выведения, что обеспечивает быстрый и длительный (до 4 нед.) эффект после однократной инъекции: тестостерона пропионат действует в течение 1 сут, действие тестостерона фенилпропионата и изокапроната начинается через 24 ч после инъекции и продолжается до 2 нед. Назначают по 1 мл внутримышечно 1 раз в 2-4 нед.

В первые дни после инъекции Сустанона-250 или Омнадрена-250 происходит повышение тестостерона выше супрафизиологического уровня, что может обуславливать ряд побочных эффектов лечения препаратами тестостерона: повышение гемоглобина, эритроцитов и гематокрита. За счет прямого воздействия на костный мозг и активация синтеза эритропоэтина в почках тестостерон стимулирует эритропоэз.

Костный мозг взрослого человека вырабатывает около 2,3 млн эритроцитов каждую секунду, или 138 млн каждую минуту. Этот процесс (эритропоэз) регулируется гликопротеиновым гормоном — эритропоэтином (ЭПО), который образуется в почках и циркулирует в крови в концентрации примерно 1/100 большинства других гормонов [Larppin T., 2003].

Поступая в костный мозг, ЭПО связывается с эритроидными предшественниками (БОЕ-Э и КОЕ-Э), которые имеют рецепторы для ЭПО (ЭПО-Р) на своей поверхности. Когда ЭПО связывается со своими рецепторами на БОЕ-Э-клетках, они пролиферируют в КОЕ-Э, которые исключительно чувствительны к ЭПО. Проэритробласты пролиферируют и дифференцируются в эритробласты, а последние — в нормобласты и ретикулоциты, которые созревают и, становясь эритроцитами, поступают в циркулирующую кровь [Larppin T., 2003].

Главной функцией системы ЭПО/ЭПО-Р является регуляция эритропоэза посредством продукции гормона в почках, поступления его в циркуляцию крови и связывания со специфическими ЭПО-Р на эритроидных предшественниках костного мозга. Результатом этой эндокринной функции ЭПО является образование эритроцитов в соответствии с потребностями организма в кислороде [Павлов А. Д., 2003].

Действие ЭПО-Р хорошо изучено в эритроидных клетках, и традиционно существовало мнение, что ЭПО действует только на эти клетки. Однако совсем недавно стало ясно, что ЭПО-Р экспрессируется во многих органах и тканях, включая головной мозг, сердце, эндотелий, матку, яичники, яйцеводы и тестикулы [Dame C., Molineux C. et al., 2003]. В частности, предполагается, что ЭПО-Р может быть необходим и для

функционирования нейронов [Siren A. L., Fratelli M., Brines M. et al., 2001]. Хотя исследования в этом направлении только начались, становится все более очевидным, что эритроидные клетки не единственные мишени ЭПО.

Таким образом, существует, вероятно, три различные системы действия ЭПО:

эндокринная гормональная система, в которой ЭПО действует как гормон (он вырабатывается в одной ткани и транспортируется в плазме к ткани-мишени);

паракринная система, где клетки вырабатывают ЭПО, который связывается с рецептором на смежных клетках;

аутокринная система, в которой сама клетка вырабатывает и использует ЭПО [Павлов А. д., 2003].

Клинически доказано, что андрогены стимулируют эритропоэз [Linman J.W., 1975], а также активно воздействуют на процессы свертывания крови, усиливая тромбообразование и агрегацию эритроцитов [Бороян Р. г., 1999].

В ЭНЦ РАМН у 73 пациентов с женским транссексуализмом, получающих ЗГТ Омнадреном-250 и Сустаном-250 1 раз в 1-3 нед., были исследованы гемодинамические показатели. У 25 пациентов наблюдалось повышение уровней гемоглобина, эритроцитов, гематокрита выше верхней физиологической нормы мужчин и факторов фибринолиза, что ведет к гиперкоагуляции. Средние значения у данных пациентов составили: НБ 163 г/л, Эр 5,12x10¹²/л, Н1:48,9%.

Влияние андрогенотерапии на гемодинамические показатели было показано также при обследовании пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, сахарным диабетом типа 1, находившихся на программном бикарбо-натном гемодиализе. Для коррекции анемии пациенты получали эритроestim в дозе 8000±2000 ед. в неделю, и, учитывая наличие выраженного дефицита тестостерона, им назначали Сустанон-250 в дозе 1,0 мл 1 раз в 2 нед. в течение 3 мес. Через 1,5 мес. на фоне терапии андрогенами удалось снизить дозу эритроestimа до 2000 ед. в неделю. Коррекция анемии при ЗГТ тестостероном реализуется через стимуляцию синтеза ЭПО, а также действие на андрогенчувствительные ЭПО-Р в красном ростке костного мозга. Также нельзя исключить конверсию тестостерона в эстрогены, которые имеют самостоятельное стимулирующее влияние на красный росток КОСТНОГО мозга [Лепетухин А. Е., Калинин С. Ю., Кварацхелия М. В., Гончаров Н. П., 2003].

Таким образом, контроль данных показателей является обязательным во время проведения андрогенотерапии. Большинство авторов рекомендуют снижение дозы препарата при уровне гематокрита 51 % и полную отмену андрогензаместительной терапии при уровне гематокрита выше 54 % [Drinka P. J., Jochen A. I., Cuisineir M. et al., 1995]. Мы надеемся, что с появлением новых безпиковых андрогенных препаратов этот побочный эффект будет невилирован.

3.3.3 Андрогенотерапия и инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность (ИР) — это снижение действия инсулина в тканях и органах. При ИР снижается биологический ответ на физиологическую концентрацию инсулина [Miller D., Flier J., 1991]. В ряде случаев, при создании определенных условий, инсулин теряет способность к проявлению своего влияния под воздействием различных факторов, таких как снижение физической активности, ожирение, инфекции, травмы, стресс, злоупотребление алкоголем, снижение кровоснабжения мышц, повышение уровня контринсулярных гормонов и других внутренних и внешних факторов.

Предрасположенность к ИР — это исторически сложившийся механизм адаптации организма человека к изменению внешних условий для поддержания энергетического баланса и нормального функционирования всех органов и систем. Для объяснения этой генетической предрасположенности к ИР J. Neel в 1962 г. выдвинул теорию «бережливого генотипа». Согласно этой теории, организм человека во времена благополучия и достатка в питании накапливал жиры и углеводы, а в периоды дефицита пищи сохранял нормогликемию и более экономно расходовал энергию за счет снижения уровня утилизации глюкозы в мышечной ткани, усиления глюконеогенеза и липогенеза. Таким образом, ИР способствовала выживанию человека в периоды голода. ИР в течение определенного времени поддерживает организм в состоянии между здоровьем и болезнью. Гален называл это «третьим» состоянием организма. Однако в настоящее время в условиях гиподинамии и хронического переедания жиров, при наличии других неблагоприятных факторов этот механизм становится патологическим и приводит к развитию сахарного диабета типа 2, артериальной гипертензии, атеросклероза [Himsworth H., 1936; Wagram J et al., 1990; Reavem G., 1988].

ИР развивается в результате дефекта рецепторов к инсулину, нарушения транспорта глюкозы в клетку на пострецепторном уровне и изменения внутриклеточного метаболизма глюкозы. Эти изменения могут быть вызваны нарушением активности фермента тирозинкиназы, действием молекул — транспортеров глюкозы, реакций фосфорилирования и дефосфорилирования, ферментов, участвующих в гликогенном и липидном синтезе.

ИР развивается в скелетной мускулатуре, жировой ткани и печени. Причем снижение чувствительности к инсулину неодинаково в различных тканях. При снижении чувствительности к инсулину в клетках печени и поджелудочной железы значительно повышается его уровень в крови, в то время как ИР в мышечной ткани вызывает значительно меньший подъем уровня инсулина. Однако при СПКЯ чувствительность к инсулину в андрогенпродуцирующих структурах яичников и надпочечников при этом не меняется, а выработка мужских половых гормонов в ответ на гиперинсулинизм возрастает, что усугубляет клинику гиперандрогении [Чазова И. Е., Мычка В. Б., 2003].

Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину в среднем на 50 % обнаруживается при СПКЯ как минимум в 2-3 раза чаще, чем в общей популяции.

В Консенсусе 2003 г. впервые заявлена как патофизиологическая, так и клиническая роль ИР при СПКЯ. СПКЯ охарактеризован как синдром овариальной дисфункции (нерегулярные менструации, стойкая ановуляция, бесплодие), к специфическим проявлениям которой относится не только гиперандрогения, но и поликистозная морфология яичников [Bloomgarden Z. T., 2004].

В медицине длительно существовало мнение, что гиперандрогения ведет к развитию гиперинсулинемии, основанное на частом выявлении ИР у пациенток с СПКЯ. Однако большинство фактов свидетельствует в пользу того, что именно ги-перинсулинемия приводит к гиперандрогении у женщин с СПКЯ. Было показано, что ИР сохраняется у пациенток с СПКЯ, подвергшихся субтотальному или тотальному удалению яичников. Более того, у женщин, длительно применявших агонисты ГнРГ на фоне выраженной супрессии уровня андрогенов [Nestler J. et al., 1994], достаточно часто отмечается ИР. Назначение диазоксид — препарата, подавляющего выделение инсулина поджелудочной железой, — вызывает снижение уровня тестостерона и повышение уровня СССГ у пациенток с СПКЯ, ожирением и гиперинсулинемией [Nestler J 1994]. Внутривенное введение инсулина женщинам с СПКЯ приводило к повышению уровня циркулирующих андростендиона и тестостерона. Мероприятия, направленные на повышение чувствительности к инсулину (снижение массы тела, голодание и низкокалорийная диета), сопровождались понижением уровня андрогенов [Barbieri R. I., 1990].

Одни авторы приводили аргументы в пользу первичности гиперандрогении, которая разными способами может влиять на передачу инсулинового сигнала на рецептор клеточной мембраны в инсулинзависимых тканях или искажать его эффекты на пострецепторном уровне, в клетке. Другими исследователями были получены не менее убедительные данные о первичной роли ИР в стероидсинтезирующих клетках, которая через механизм гиперинсулинизма и путем локального повышения продукции инсулиноподобных ростовых факторов усиливает чувствительность надпочечников к адренокортикотропному гормону, а гонад — к ЛГ, запуская тем самым гиперпродукцию андрогенов. Но сегодня более убедительной кажется точка зрения, согласно которой ни один из участников ансамбля «синдром гиперандрогении и инсулинорезистентности + гиперинсулинемия» («СГА и ИР + ГИ») не играет первую скрипку; они способны взаимно отяжелять течение конкурентной патологии, но не обуславливают возникновение и развитие друг друга.

Новейшим этапом в развитии этой бурно прогрессирующей научной концепции стало получение серии доказательств, связывающих два параллельно текущих патологических процесса в единый патогенетический узел манифестации «СГА и ИР + ГИ» при СПКЯ. Речь идет о том, что в структуру цитохрома P450c17альфа (надпочечников и половых желез) и состав инсулинового рецептора (его В-субъединицы) входит аминокислота серии, избыточное фосфорилирование которого серин-треонинкиназой (цАМФ-зависимая протеинкиназа С) вызывает два параллельных процесса: 1\ повышение активности стероидогенного цитохрома, запускающего манифестацию адено-овариальной гиперандрогении и каскад последующих репродуктивных аномалий; 2\ снижение чувствительности инсулинового рецептора, приводящее к формированию ИР + ГИ и широкому спектру эндокрино-дисметаболических осложнений [Шилин Д. Е., 2004].

К факторам повышения риска синдрома ИР относятся:

- диагностированные кардиоваскулярные заболевания, артериальная гипертензия, СПКЯ, неалкогольный жировой гепатоз или черный акантоз;
- отягощенная семейная наследственность по сахарному диабету типа 2, артериальной гипертензии или кардиоваскулярным заболеваниям;
- отягощенный анамнез по гестационному диабету или патологии углеводного обмена;
- «неевропейская» раса;
- сидячий образ жизни;
- индекс массы тела > 25 кг/м² или окружность живота > 94 см для мужчин, > 80,5 см для женщин;
- возраст > 40 лет.

Следует отметить, что на состоявшемся Всемирном конгрессе по инсулинорезистентности (21-22 ноября 2003г.; Лос-Анджелес, США) были рассмотрены рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов [Bloomgarden Z.T. 2004.], согласно которым инсулинорезистентность при СПКЯ может быть установлена вне зависимости от других факторов клинико-анамнестического риска и без проведения гормонального анализа по наличию хотя бы 2 из 4 следующих суррогатных признаков:

- триглицериды > 150 мг/дл;
- снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности
- артериальное давление >130/85 мм рт. ст.;
- гликемия (натощак 110-125 мг/дл, через 120 мин после нагрузки глюкозой 140-200 мг/дл).

Для оценки влияния андрогенов на ИР мы обследовали 30 пациентов с Ж/М-транссексуализмом, находящихся на длительной терапии андрогенами — Омнадреном-250 и Сустаном-250 1 раз в 1-3 нед. Были исследованы показатели углеводного, липидного обмена и состояние секреции инсулина.

У всех обследованных пациентов не было выявлено нарушений углеводного обмена — уровни глюкозы и иммунореактивного инсулина (и=9) находились в пределах нормальных значений. На фоне проводимой андрогенотерапии у 27 из 30 обследованных пациентов показатели общего холестерина и ЛНП составили 5,4 [5,3;5,8] (Н) и 3,7 [3,6;3,9] (К) ммоль/л соответственно и превышали пределы нормальных значений, в то же время уровни ЛВП и триглицеридов составили 1,30 [0,99;1,47] (Ы) и 1,3 [0,8;1,5] (М) ммоль/л, что выше нормальных значений (табл. 18). Однако при проведении статистического анализа данные повышения были статистически не достоверны, в связи с чем, полученные данные не могут свидетельствовать о

гиперлипидемическом действии андрогенотерапии. У всех 30 пациентов показатели АД были в пределах 120/70 мм рт. ст.

Таблица 18. Результаты обследования пациентов на фоне проводимой андрогенотерапии		
Показатель	Значения	Норма
Тестостерон	19,3 (18,1; 27,5)	11,0–33,5
ИРИ	9,7 (4,8; 13,2)	2,3–26,4
Глюкоза	4,8 (4,3; 5,2)	3,05–6,38

Таким образом, мы не выявили негативного влияния андрогенов на ИР и углеводный обмен. Более того, для ИР характерно абдоминальное ожирение. У наших пациентов на фоне терапии отмечалось снижение окружности талии с 115±12 до 95±8 см.

Таким образом, проведенное нами обследование пациентов с Ж/М-транссексуализмом, длительно находящихся на андрогенотерапии, показало отсутствие негативного влияния андрогенов в отношении углеводного обмена и ИР и, более того, позитивное действие андрогенов в отношении жировой ткани, у всех пациентов отмечалось уменьшение выраженности абдоминального ожирения.

3.4. Влияние половых стероидов на состояние костной системы

Остеопороз — мультифакториальное заболевание, характеризующееся прогрессирующим снижением костной массы в единице объема кости по отношению к нормальному показателю у лиц соответствующего пола и возраста.

Дефицит половых стероидов (как эстрогенов, так и андрогенов) является одной из причин, ведущих к развитию остеопороза.

Влияние эстрогенов на скелет человека прослеживается на органном, тканевом и клеточном уровне. На органном уровне эстрогены способствуют поддержанию скелетной массы, на тканевом уровне — поддерживают баланс между формированием костной ткани и ее резорбцией [Manolagas S. C, 2000], на клеточном уровне — влияют на образование, продолжительность жизни и функциональную активность как остеобластов, так и остеокластов. В конце 1980-х годов рецепторы к эстрогенам были найдены на остеобластах у человека и крыс [Eriksen E. F., Colvard D.S, Berg N. J. et al., 1988], а в 1991-1992 гг. — на остеокластах крысы и человека [Oursler M.J., Pederson L., Fitzpatrick L. et al., 1992], что свидетельствует о прямом воздействии половых гормонов на костные клетки.

Эстрогены ингибируют формирование и активность остеокластов, а увеличивая апоптоз, уменьшают и продолжительность их жизни [Hughes D. E. et al., 1996]. Многие исследования подтверждают позитивное влияние эстрогенов на образование, дифференцировку, пролиферацию и функциональную активность остеобластов [Chow J. et al., 1992; Majeska R.J. et al., 1994; Qu Q. et al., 1998]. Недавно проведенные работы [Manolagas S.C, 2000; Gohel A. et al., 1999] также подтвердили способность эстрогенов предотвращать апоптоз остеобластов, вызванный большими дозами глюкокортикоидов. Для нормального процесса ремоделирования необходимо наличие эстрогенов. Дефицит эстрогенов влияет на цикл костного ре-моделирования следующим образом. Во-первых, повышается частота активации БМЕ, что ведет к повышенному метаболизму костной ткани. Во-вторых, удлиняется фаза резорбции в результате уменьшения апоптоза остеокластов [Hughes D. E et al., 1996] и уменьшается фаза формирования из-за повышенного апоптоза остеобластов [Manolagas S.C., 2000]. В результате вышеперечисленных изменений объем лакуны резорбции повышается настолько, что остеобласты не в состоянии заполнить ее. В губчатой кости увеличение продолжительности жизни остеокластов ведет к увеличению глубины резорбции и перфорации трабекулярной пластины [Parfitt A. M. 2000; Parfitt A. M et al., 1983; Eriksen E. F. et al., 1999].

Андрогены, как и эстрогены, подавляют костную резорбцию [Bellido T., 1995]. Андрогены оказывают на костную ткань как прямое, так и не прямое (опосредованное) действие. Прямое действие андрогенов заключается в их влиянии на апоптоз, что проявляется в увеличении продолжительности жизни как остеобластов [Manolagas S.C, 2000], так и остеокластов (Chen J.R et al., 2001). Андрогены также незначительно стимулируют пролиферацию остеобластов [Kasperk C. H. et al., 1989]. Большая часть эффектов тестостерона на рост обусловлена действием эстрогенов [Falahati-Nini A. et al., 2000], которые образуются из андрогенов под воздействием ароматазы. У мальчиков с гомозиготными мутациями эстроген-рецептора или гена ароматазы не наблюдалось быстрого увеличения роста в юношеском возрасте, несмотря на нормальный или повышенный уровень тестостерона [Grumbach M. M., 2000; Smith E.P. et al., 1994; Morishima A. et al., 1995; Carani C. Et al., 1997; Bilezikian J. P. et al., 1998]. Однако именно прямое действие тестостерона на костную ткань и приводит к различиям в строении мужского и женского скелетов. Тестостерон и эстрогены влияют как на различные этапы дифференцировки остеобластов, так и на различные участки костной ткани. Так, тестостерон стимулирует периостальный рост кости [Wakley G. K. et al., 1991], в то время как эстрогены препятствуют ему [Turner R. T. et

al., 1990]. В постпубертатном возрасте костная масса у мальчиков больше на 25 %, чем у девочек, что объясняется повышением уровня именно сывороточного тестостерона, т. к. уровень гормона роста и инсулиноподобного фактора роста типа 1 одинаков или даже больше у девочек.

Многие работы подтверждают доминирующее значение именно эстрогенов в костеобразовании [Smith E.P. et al., 1994 Carani C. Et al., 1997; Bilezikian J. P. et al., 1998]. В своей работе Mueller и коллеги [Mueller A., Ditrich R., Binder H. et al., 2005] показали способность эстрогенов повышать плотность костной ткани у транссексуалов (М/Ж), получающих антиандрогенную терапию (агонист ГнРГ) и эстрадиола валерат.

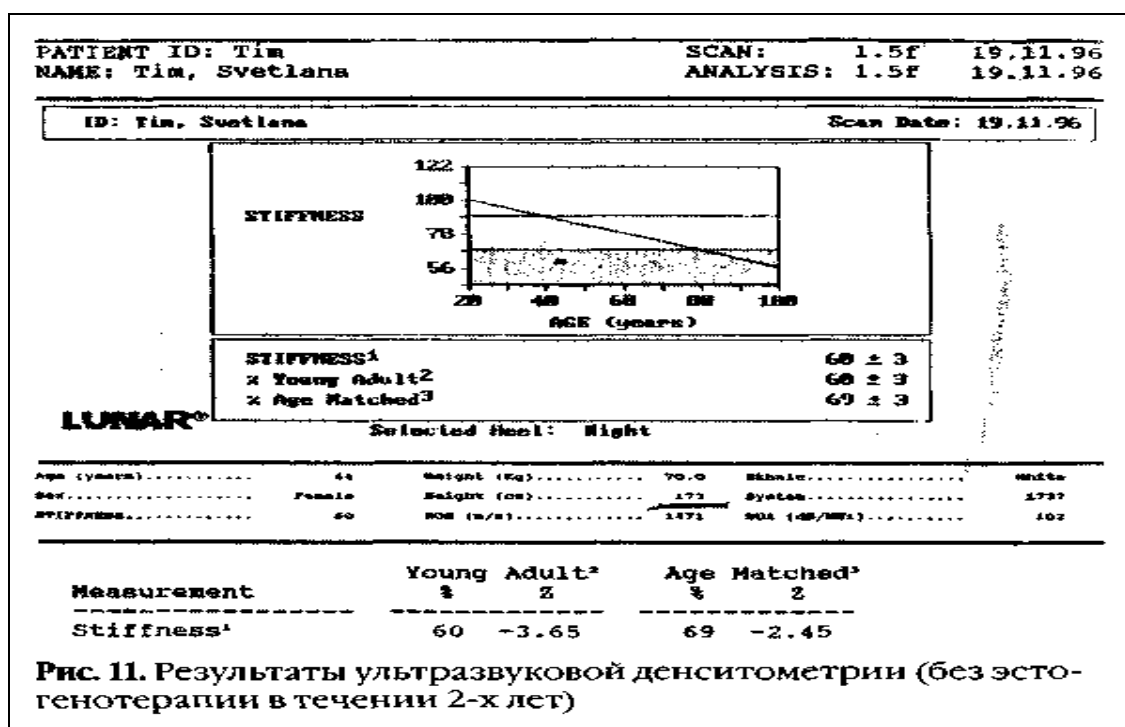
Аналогичные результаты были получены в работе van Kesteren и коллег (1996).

Среди наших пациентов мы чаще сталкиваемся с остеопорозом при М/Ж-транссексуализме, чем при Ж/М-транссексуализме, поскольку при последнем практически нет случаев несвоевременного назначения андрогенотерапии. При Ж/М-транссексуализме, как правило, больные начинают получать андрогены задолго до проведения операции и четко следят за регулярностью инъекций из-за боязни восстановления менструаций (до операции), а к моменту проведения операции, включающей гистерэктомию, у больных в большинстве случаев уже имеются хорошая вирилизация, барифония, появляются усы и пациенты хорошо понимают, что причина их мужественности в ампулах, содержащих андрогены. Однако в последнее время нами накоплены данные о высокой распространенности остеопении у данных пациентов, которые требуют анализа.

С М/Ж-транссексуализмом ситуация другая. Зачастую лечение этих пациентов начинается с хирургической коррекции гениталий, и если хирурги не рекомендуют обратиться к эндокринологу, сами больные не догадываются об этом. А зачем? Тестикулы удалены, мужских гормонов больше нет. Вопрос о молочных железах решается путем эндо-протезирования, а вопрос об избыточном росте волос — эпиляцией. А у пациентки тем временем прогрессирует мышечная слабость и постепенно происходит вымывание кальция из костей.

Иллюстрацией влияния недостатка половых стероидов на состояние костной ткани может служить пациентка, которой в 1993 г. была проведена гонадэктомия без назначения соответствующей ЗГТ. В течение 3 лет больная не получала эстрогенотерапии. К нам она обратилась с жалобами на слабость (больная в прошлом профессиональная спортсменка, но из-за выраженной мышечной слабости, появившейся после операции, ей пришлось оставить спорт), боль в позвоночнике, повышенную утомляемость. Диагноз ясен: посткастрационный синдром. При проведении ультразвуковой денситометрии было обнаружено, что потеря плотности костной массы составила 29 % от возрастной нормы. (Рис. 11).

Данная больная в настоящее время относится к группе риска по возникновению патологических переломов, потому что кость, пораженная остеопорозом, становится хрупкой, а это может приводить к переломам даже при небольшой травме.



розом, становится хрупкой, а это может приводить к переломам даже при небольшой травме.

Известно, что до 70 % переломов у лиц старше 45 лет связано с остеопорозом, т. е. остеопороз — ведущая причина возникновения переломов, причем у 50 % из них развиваются спонтанные переломы. Наиболее часто переломы затрагивают шейку бедра, позвоночник и периферический отдел предплечий. Наибольшую опасность представляет перелом бедра.

Для предупреждения столь серьезных осложнений необходимо своевременное назначение ЗГТ в адекватной дозе. Пациентам с транссексуализмом, достигшим 45-летнего возраста, а также пациентам, по тем или иным причинам не получающим ЗГТ или имеющим длительный перерыв в их приеме, необходимо проводить денситометрию состояния костной ткани для оценки.

Для оценки состояния костной ткани в настоящее время используются: двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual-energy X-ray absorptiometry — DEXA), ультрасонометрия и количественная КТ. Наиболее широкое признание в диагностике остеопороза получила DEXA, т. к. на основании многочисленных методов оценки было показано, что распространенность переломов коррелирует с минеральной плотностью кости поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей.

При обнаружении у пациента остеопороза необходимо оценить адекватность проводимой ЗГТ и, при необходимости, откорректировать ее, а также дополнительно назначить терапию, направленную на улучшение состояния костной ткани: бисфосфонаты, кальцитонины, средства, оказывающие многостороннее действие на костную ткань (витамин D и его метаболиты). Основными задачами данной терапии являются нормализация процесса костного ремоделирования, в первую очередь подавление увеличенной костной резорбции и стимуляция сниженного костеобразования, что приводит к увеличению минеральной плотности кости или, по крайней мере, ее стабилизации, увеличению качества кости и снижению частоты переломов.

Бисфосфонаты рассматриваются сегодня в качестве препаратов первой линии в лечении остеопороза. Механизм их действия следующий: прямое действие на остеокласты, приводящее к нарушению их метаболизма и функциональной активности, индукции их апоптоза и подавлению костной резорбции, стимуляция образования новой кости.

В аптечной сети России из бисфосфонатов доступен алендронат (фосамакс). Алендронат назначают по 70 мг 1 раз в неделю длительно, в течение 3–5 лет. Противопоказаниями к назначению алендроната являются гиперчувствительность к препарату, гипокальциемия, заболевания пищевода (ахалазия или стриктура). Алендронат относительно противопоказан пациентам с острыми заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Гипокальциемия и другие нарушения минерального обмена должны быть скорректированы до назначения алендроната — одновременно с алендронатом следует назначить кальций в дозе 500-1000 мг/сут (с пищей или дополнительно) и витамин D в дозе 400-800 МЕ/сут.

Кальцитонин — полипептидный гормон, вырабатываемый парафолликулярными клетками щитовидной железы. Основными эффектами являются гипокальциемический и гипофосфатемический, которые реализуются вследствие угнетения дифференцировки и активности остеокластов и, как следствие, замедления костной резорбции. Наиболее предпочтительной формой введения кальцитонина является назальный спрей из-за значительно меньшего количества побочных эффектов по сравнению с парентеральной формой введения.

Важное значение имеет необходимое потребление кальция и витамина D. Кальций усиливает антирезорбтивный эффект эстрогенов на кости. Для минимизации побочных эффектов, улучшения всасывания препараты кальция следует принимать во время или после еды.

Витамин D необходим для достаточной абсорбции кальция и нормального костного метаболизма.

При отсутствии гиперкальциемии кальция карбонат в суточной дозе 1000 мг и витамин D в дозе 800 МЕ могут использоваться в качестве комбинированной терапии с половыми стероидами, бисфосфонатами, кальцитонином.

Определенную роль в профилактике остеопороза играют отказ от вредных привычек (курение, алкоголь), умеренные физические нагрузки, профилактика падений.

В заключении необходимо еще раз подчеркнуть, что собственно операция по хирургической смене пола у транссексуалов является одним из этапов лечения данного заболевания. Несомненно, что все пациенты, перенесшие операции по смене пола, всю оставшуюся жизнь должны находиться под наблюдением эндокринолога для контроля адекватности получаемой заместительной гормональной терапии. Только правильно подобранная доза гормональных препаратов способна предотвратить развитие побочных эффектов, обусловленных удалением гонад, т. е. развитие посткастрационного синдрома.

Глава 4. Юридические аспекты транссексуализма

По мнению А. О. Бухановского (1990), J.M.E1chardus (1986); J. Taitz (1987, 1989); G. Abraham и соавт. (1990), проблема транссексуализма порождает ряд морально-этических, деонтологических и правовых проблем.

В международном пакте об экономических, социальных и культурных правах ст. 12 признается «...право каждого человека на наивысший достижимый уровень физического и психического здоровья...» (Ведомости Верховного Совета СССР, 1976. — № 17. — С. 291). Основы законодательства РФ «Об охране здоровья граждан» (№ 505487-1 от 22 июля 1993 г.) эту диспозицию подтверждают ст. 1 «Охрана здоровья граждан», где это понятие определяется как «...совокупность мер... правового, социального, ...научного, медицинского и психического здоровья каждого человека, поддержание его долголетней активной жизни...».

Транссексуализм — официально признанное на территории бывшего СССР психическое расстройство (шифр 302,5, согласно МКБ-9 и В5М-П1-К, и шифр P64,0, согласно 1СВ-1Н).

А. О. Бухановский (1994) отмечает, что именно по болезни (прямая причинно-следственная связь) пациенты страдают, испытывают интенсивную психалгию (душевную боль), именно болезнь ограничивает их жизнь, блокирует исполнение важнейших социальных функций и угрожает жизни, закономерно ведя к суицидальному поведению.

Лица, страдающие транссексуализмом, имеют гарантированное Конституцией РФ (ст. 41), но не реализованное право на охрану здоровья и оказание медико-социальной помощи.

Изменение пола в бывшем СССР было официально разрешено и остается действующей на территории России практикой при гермафродитизме.

Гермафродитизм — группа спорных половых состояний, при которых, зачастую, за основу выбора пола, например, при анорхизме, дисгенезии гонад, врожденной дисфункции коры надпочечников, тестикулярной феминизации и других принимается «пол воспитания» (психический пол), а не генетический, гонадный или генитальный [Долецкий С. Я. и др., 1975; Куц Т. И. и др., 1983; Окулов А. Б., 1987; Кирпатовский И. Д. и др., 1992].

Транссексуализм, как и иные формы гермафродитизма, до выделения в самостоятельную форму назывался «психическим гермафродитизмом» и под этим названием до сих пор значится среди государственных стандартов «Универсальной десятичной классификации» (шифр 616.89-008.442.36).

А. О. Бухановский (1994), отмечает, что суть ответа на вопрос, позволяет ли врачебная мораль производить калечащие операции, удалять или угнетать функции здоровых органов, фактически подвергая пациентов стерилизации, зависит от методологических позиций. При формально-биологическом подходе при транссексуализме не обнаруживается патологии, которая бы непосредственно угрожала жизни или физическому здоровью и требовала бы столь жестких врачебных воздействий. Именно это обстоятельство многие годы служило основанием для чиновников накладывать вето на разрешение хирургической коррекции пола при транссексуализме.

Диагноз транссексуализма устанавливается только психиатрами. При установлении диагноза и обосновании права на принятие решения об изменении пола следует учитывать такие немаловажные обстоятельства, как:

- еще до обращения к врачу у пациентов формируется устойчивый некурабельный синдром отвергания пола, и в процессе маскировки и имитации своих половых органов они причиняют им повреждения;
- функция репродукции изначально блокирована аномальной психикой (возможность оплодотворения, зачатия, вынашивания, деторождения, вскармливания — существующие *de jure* при транссексуализме, телесно в потенции не может быть реализована и отсутствует *de facto*). В тех редких случаях, когда она все же реализуется, блокируется исполнение социальной родительской роли. Расстройства половой идентичности, одним из вариантов которых является транссексуализм, относятся к числу наиболее проблемных областей психиатрии и сексологии, а основная проблема, с которой сталкиваются как специалисты, так и пациенты, — отсутствие единых организационно-правовых основ оказания помощи таким больным. Отдельные правовые и юридические аспекты освещены в упомянутых в предыдущих главах «Стандартах оказания медицинской помощи при нарушениях половой идентичности» (институт Гарри Бенджамина).

Так, данные стандарты регламентируют возраст начала ЗГТ (18 лет), а также призывают врачей к обязательному подписанию письменного согласия пациента на прохождение лечения гормональными препаратами.

В России аналогом данного документа можно считать Приказ Министерства здравоохранения РФ № 311 от 6 августа 1999 г. об утверждении клинического руководства «Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств», где также изложены сведения о распространенности данного явления, рекомендации по формулировке диагноза, основные принципы диагностики, лечения и мониторинга людей с различными типами нарушения половой аутоидентификации, однако данное клиническое руководство не освещает какие-либо правовые аспекты транссексуализма.

Основным документом, регламентирующим правила формулировки диагноза в случае нарушения половой идентичности, в настоящее время в России является МКБ-10.

Отсутствие в России законодательных нормативных актов, регулирующих установление половой принадлежности и изменение гражданского пола, создает в правовом отношении неопределенную ситуацию, допускающую неоправданную вариативность принимаемых решений. Вопросы медицинского обеспечения правовой регуляции оказания медико-социальной помощи лицам с синдромом отрицания пола в настоящее время не решены.

Закон «Об актах гражданского состояния» от 15 ноября 1997 г. содержит ст. 70, согласно которой «заключение о внесении исправления или изменения в запись акта гражданского состояния составляется в случае, если... представлен документ установленной формы об изменении пола, выданный медицинской организацией». Между тем данная норма не может быть реализована в полной мере, поскольку до сих пор никакой «установленной формы» документа об изменении пола не существует. Его разработка натолкнулась на кардинально различные представления в юридических и медицинских кругах о последовательности собственно медицинских и социально-правовых процедур (оперативная реконструкция пола и смена гражданского или паспортного пола, т. е. перемена имени).

В связи с существующими проблемами в отношении формирования социально-правовой базы, регламентирующей юридические вопросы, с которыми сталкиваются врачи, наблюдающие пациентов с нарушениями половой идентичности, отдельными российскими исследователями производились попытки разработки организационно-правовых аспектов оказания медицинской помощи лицам с транссексуализмом и другими нарушениями половой идентичности [Карпов А. с., 2003].

Так, автор данных рекомендаций обоснованно предлагает при разработке правовых норм, регламентирующих медицинские и юридические мероприятия в отношении лиц с транссексуализмом, предусматривать решение следующих вопросов:

- установление судебной процедуры рассмотрения вопроса о перемене имени лиц с транссексуализмом;
- установление хронологической последовательности правовых решений в соответствии с медицинскими стандартами оказания соответствующей помощи;

- установление экспертного порядка рассмотрения вопроса о смене половой принадлежности;
- установление порядка изменения имени и паспортных данных, а также секретности этих изменений;
- допуск лиц, изменивших пол, к некоторым видам трудовой деятельности и государственной службы;

— порядок пользования этими лицами правами и льготами в области трудовой деятельности и социального обеспечения;

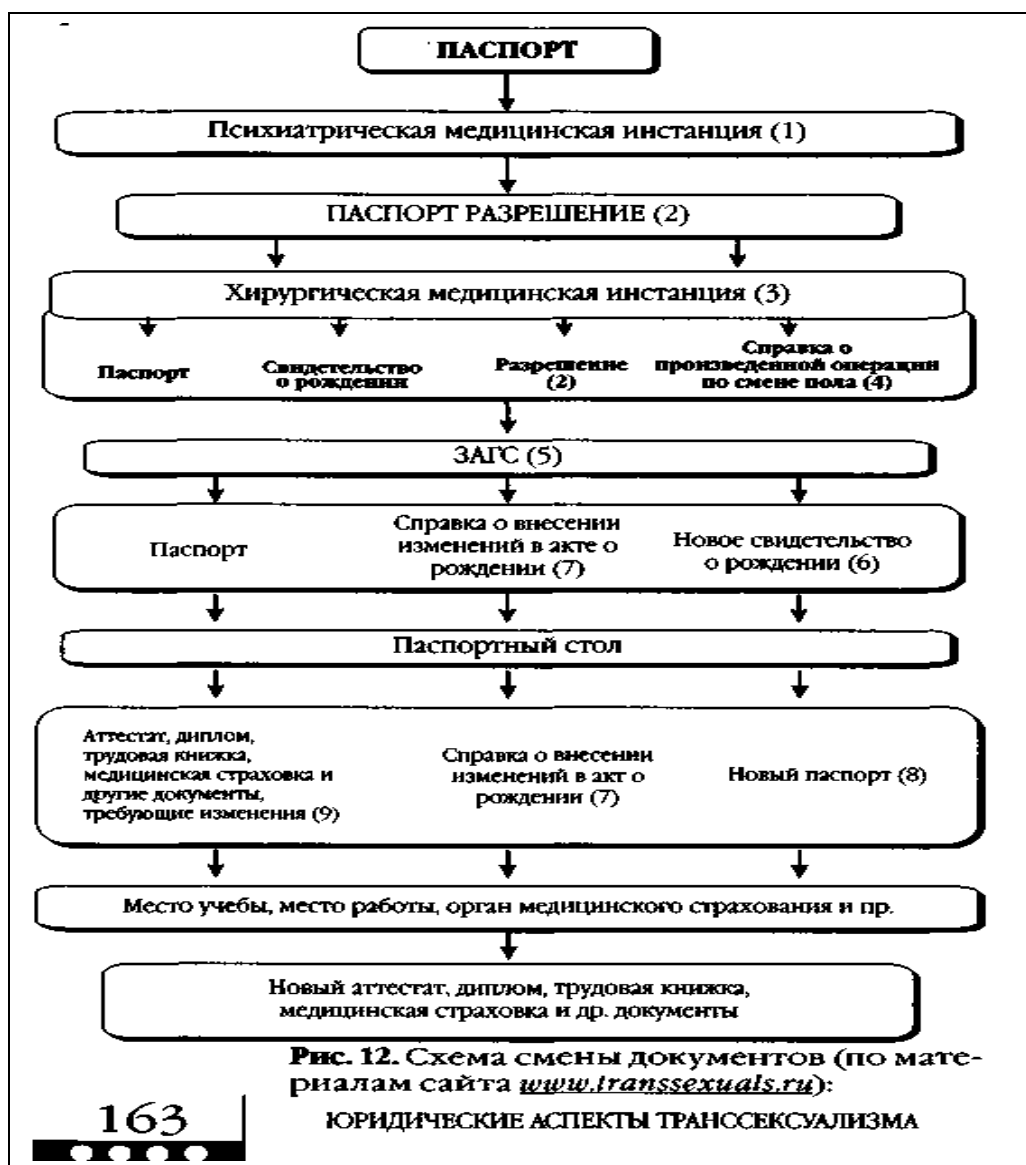
- порядок отмены принятого решения о смене пола.

Автор данного документа высказывает мнение, что наиболее адекватным решением проблемы экспертной оценки транссексуальных состояний является отнесение ее к компетенции комплексной сексолого-психолого-психиатрической экспертизы, предметом которой становится выявление у лиц, участвующих в судебном процессе, признаков нарушений психического пола [Карпов А. С., 2003]. При этом совершенно недооценивается роль врача-эндокринолога. Кроме того, в рекомендациях, разработанных в рамках написания упомянутой выше работы, начало гормональной терапии рекомендуется исключительно после смены паспортного пола, с чем мы категорически не согласны.

Существуют правовые аспекты изменения имени. Право перемены имени, согласно ст. 58 Закона «Об актах гражданского состояния», предоставляется лицам, достигшим 14 лет, при наличии согласия обоих родителей, а при отсутствии такого согласия — на основании решения суда. Самостоятельная смена имени осуществляется по достижении совершеннолетия. Вполне допустимым может расцениваться возраст 18 или, при более строгом подходе, 21 год как вполне достаточный для окончательного выбора половой принадлежности.

Таким образом, в настоящее время при отсутствии единой законодательной базы, регулирующей правовые аспекты транссексуализма, принципы и порядок диагностики, назначения гормональной терапии, проведения секс-трансформационных операций и смены документов различны не только в разных странах, но и в разных городах России и стран СНГ.

На рис. 12 показан порядок смены необходимых документов при изменении пола. Схема составлена на основе положений и правил (в т. ч. негласных) г. Москвы, т. е. в других городах этот процесс может отличаться.



(1) Психиатрическая медицинская инстанция. Медицинская инстанция, имеющая в своем штате психиатров, сексопатологов, психологов и других врачей, а также юридическое право на выдачу документа, дающего право на смену пола. В Москве это: НИИ Психиатрии, НИИ Психиатрической эндокринологии, Институт Сербского и др.

(2) Разрешение. Документ установленного образца, выдаваемый комиссией при психиатрической медицинской инстанции, дающий право на смену пола (гражданского и/или гонадального), подписанный необходимыми специалистами. Для проведения операции по смене пола в Москве часто необходимо разрешение из московской психиатрической инстанции.

(3) Хирургическая медицинская инстанция. Медицинская инстанция, имеющая юридическое право и возможности выполнять хирургические операции по коррекции пола. В Москве это: Центр Хирургии РАМН, ЭНЦ РАМН, некоторые частные клиники и др.

(4) Справка о произведенной операции по смене пола. Особая справка произвольного содержания из хирургической инстанции (не больничная выписка), в которой подтверждается факт проведения операции (или этапа операции) по смене пола.

(5) ЗАГС. Орган записи актов гражданского состояния. При смене свидетельства о рождении необходимо сначала обратиться в районное отделение ЗАГС по месту рождения (или прописки), в котором хранится сама запись. Необходимо заполнить специальное заявление о внесении исправления (не изменения) в запись на основании изменения пола. Как правило, решение о соответствующем исправлении принимается в центральном отделении ЗАГС.

(6) Новое свидетельство о рождении. Новое свидетельство о рождении, выдаваемое ЗАГС при изменении записи в книге актов о гражданском состоянии, с новым именем и графой пол (если есть).

(7) Справка о внесении изменений в акт о рождении. Особая справка, выдаваемая ЗАГС, свидетельствующая о внесении изменений в акт о рождении.

(8) Новый паспорт. Новый паспорт, выдаваемый в паспортном столе милиции по месту прописки. (Документы же подаются в паспортный стол ДЕЗ.)

(9) Аттестат, диплом, трудовая книжка, медицинская страховка и другие документы, требующие изменения. Все документы, в которых числится старое имя, необходимо поменять в местах их выдачи.

Возможно, что законодательно проблемы транссексуализма и смены пола можно разрешить путем модификации, за счет внесения соответствующих поправок в существующие законодательные акты. Однако многочисленность последних делает этот путь маловероятным. Поэтому создание специального Закона представляется более оптимальным путем правового обеспечения медикореабилитационной помощи таким больным.

Полезная информация

В данном разделе мы попытались обобщить информацию о врачах, медицинских учреждениях и ресурсах Интернета, которая может оказаться полезной как врачам, так и пациентам.

Медицинские учреждения

Назначением, коррекцией и пожизненным наблюдением за проводимой гормональной терапией у пациентов с транссексуализмом занимаются врачи отделения андрологии и урологии Эндокринологического научного центра РАМН.

Адрес: Эндокринологический научный центр РАМН. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 (м. Академическая). Отделение андрологии и урологии. Телефон: 124-43-01.

Прием ведут: Калинченко Светлана Юрьевна, эндокринолог-андролог, ведущий научный сотрудник, кандидат медицинских наук; Тишова Юлия Александровна, эндокринолог-андролог.

Адрес сайта ЭНЦ РАМН в Интернете: www.endocrincentr.ru

Вопросами стационарного психиатрического обследования, проведения комиссий по смене пола у пациентов с транссексуализмом занимаются врачи Московского НИИ Психиатрии МЗ и МП РФ.

Адрес: Московский НИИ Психиатрии МЗ и МП РФ. Москва, ул. Потешная, д. 3. Отделение сексопатологии, заведующий отделением — Кибрик Николай Давидович, кандидат медицинских наук. Телефон: 963-12-90.

Адрес сайта Московского НИИ Психиатрии МЗ и МП РФ: <http://www.psychiatr.ru/inst/instit.shtml>

Также аналогичными вопросами занимаются медицинские сотрудники Московского городского психоэндокринологического центра.

Адрес: Москва, ул. Арбат, д. 25.

Телефон: 291-71-47, 291-60-28, 291-70-87. Контактное лицо -

Матевосян Степан Нарбеевич, кандидат медицинских наук.

Адрес сайта Московского городского психоэндокринологического центра:

Российский научный центр хирургии РАМН. Отделение микрохирургической аутотрансплантации тканей.

Адрес центра: Москва, Абрикосовский пер., д. 2. Телефон: 248-09-74. Заведующий отделением - Адамян Рубен Татевосович, тел.: 246-93-68.

Адрес сайта РНЦХ РАМН: <http://www.med.ru/MEDCENT/nrsc>

Клинический центр микрохирургии реконструктивной и репродуктивной андрологии (КЦ МРРА).

Адрес: Москва, 125367, Ивановское ш., д. 3. Телефон: 737-55-76

Для справок: 517-27-91-Директор — Соколычик Михаил Миронович, профессор, доктор медицинских наук.

Адрес сайта КЦ МРРА:

ИНТЕРНЕТ

www.transsexuals.ru

Информационный ресурс для транссексуалов — посвящен проблеме транссексуализма и смены пола, он создан для транссексуалов и людей, которым интересна данная тематика. Проблема транссексуализма обсуждается от самопознания до хирургической коррекции и смены гражданского пола. На сайте представлена исчерпывающая информация по проблеме транссексуализма в России: принятие решения о смене пола, комплекс теоретических материалов, информация о медицинских учреждениях, заместительная гормональная терапия, вопросы трансформации тела и социальной роли, набор тестов и методик для определения симптомов транссексуализма (включая популярный автоматизированный тест СОСЛАЛ на русском языке), хирургия (с фотографиями), юридическая база по вопросу смены документов, ресурсы общения (форум и чат).

Создательница ресурса — Анна Стрейт — транссексуалка MtF, сменила пол в 19 лет в 2003 г.

www.ftmperehod.com

Информационный ресурс, посвященный проблемам транссексуализма. Ориентирован в основном на транссексуалов FtM (Ж/М), но может представлять интерес и для MtF (М/Ж), и для других посетителей, интересующихся данной проблемой. На сайте представлена информация о диагностике транссексуализма в России и странах СНГ, о медицинских учреждениях, специализирующихся на операциях по коррекции пола, о некоторых аспектах заместительной гормонотерапии, подготовке к операции и социальной адаптации транссексуалов (включая различные приспособления и рекомендации по спортивной подготовке). В разделе хирургии представлены фотографии результатов операций с указанием цен. Обсуждаются юридические и медицинские аспекты коррекции пола, вопросы семейных отношений, религии (различных конфессий), возможности искусственного оплодотворения и усыновления детей. В фотогалерее размещены портреты

транссексуалов FtM до и после операций с указанием координат для связи с этими людьми. На форуме можно пообщаться, а также поделиться собственным опытом.

Создатель ресурса — Сталкер — транссексуал FtM, перенесший серию операций по коррекции пола в 1996 г.

Список литературы

- Аголецкая А. М., Вартапетов Б. А. К вопросу о применении тестос-терон-пропионата при стенокардии. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии 1956; 2:109-
- Адамян Р. Т. Пластическая и реконструктивная микрохирургия в лечении транссексуализма: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 1996. — 32с.
- Адигамов М. М., Беляева В. В. Некоторые клинико-биологические аспекты транссексуализма // Половое воспитание, сексуальное здоровье и гармония брачно-семейных отношений: тезисы докладов. — Киев, 1990. - С. 146-148.
- Андреева В. О. Морфофункциональные особенности репродуктивной системы при женском транссексуализме: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 1999- — 21 с.
- Андрогены и антиандрогенная терапия / Пер. с англ. / Под ред. Л.Дфеффкоута. - М.: Медицина, 1985. - С. 232.
- Баранов В. Г., Арсеньева М. Г., Раскин А. М., Рафальский Я. Д. Физиология и патология климактерия женщины. — Л.: Медицина, 1955. — С. 270.
- Белкин А. И. Мужчина или женщина, или «человек без пола». Здоровье человека и прогресс медицины. — М., 1976. — С. 121-141.
- Билак Н. П., Кузнецов С. Ю. Влияние подкожного импланта 17b-эстрадиола — 25 мг на костную систему и липидный спектр крови у молодых женщин с аменореей. Климактерий 2001; 3:68-73.
- Богораз Н. А. О полном пластическом восстановлении мужского полового члена, способного к совокуплению. Советская хирургия 1936; 8:32-4.
- Бороян Р. Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов. - М.: МИА, 1999.
- Бухановский А. О. Синдром отвергания пола: клиническая разновидность в тактике лечения и реадaptации. Вопр. клин. леч. и профил. секс, расстройств. - М., 1993:103-105.
- Бухановский А. О., Андреев А. С. Генез и клинические проявления экстремальности при транссексуализме. Экстремальные состояния организма, скорая медицинская помощь. — Ростов-на-Дону, 1985. — С. 115-119.
- Бухановский А. О., Андреев А. С. Экстремальные состояния организма, скорая и неотложная медицинская помощь: Тезисы докладов. - Ростов-на-Дону, 1985. - С. 119-123.
- Бухановский А. О., Голубева И. В. Актуальные вопросы андрологии. - Ростов-на-Дону, 1986. - С. 29-38.
- Бухановский А. О., Голубева И. В. Клиника и лечение транссексуализма. Актуальные проблемы андрологии. — Ростов-на-Дону, 1986. — С. 29-39.
- Бухановский Л. О. О клинической картине и формировании транссексуализма. Журн. невропатол. и псих. 1986; 86 (2): 270-6.
- Васильченко Г. С. О методических обоснованиях терминологии и классификации сексуальных расстройств // Всесоюзный съезд невропатологов, психиатров и наркологов, 8-й. — М., 1988. — Т. I.
- Васильченко Г. С., Агаркова Т. Е., Агарков С. Т. и др. Сексопатология: справочник. — М. Медицина, 1990. — С. 335-337.
- Вихляева Е. М. Нейроэндокринные гинекологические синдромы-. Лекция. - М., 1974. - С. И.
- Голанд Я. Г. Психотерапия транссексуализма. Вопр. клин. леч. и профил. секс, расстройств: Дис... канд. мед. наук. — М., 1993- — С. 138-139-
- Дильман В. М. Большие биологические часы. — М.: Знание, 1986. — С. 256.
- Зарубина Н. А., Голубева И. В. Нарушения половой дифференцировки. В кн.: Клин, эндокрин.: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1991.
- Калининченко С. И. Общая и медицинская генетика. — М., 1979. — С. 25-28.
- Калининченко С. Ю. Гормональное лечение мужского транссексуализма и его побочные эффекты: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1998.
- Калининченко С. Ю., Козлов Г. И., Курило Л. Ф. Гормональная терапия транссексуализма. Андрология и генитальная хирургия 2001; 4: 46-50.
- Калининченко С. Ю., Козлов Г. И., Ремизов О. В. Состояние костной системы у пациентов с транссексуализмом, длительно находящихся на гормонотерапии // Первый международный симпозиум по лечению транссексуализма: Программа и тезисы докладов. — М., 2000. — С 5-6.
- Калининченко С. Ю., Козлов Г. И. Случай наблюдения транссексуализма среди близких родственников. Проблемы эндокринологии 1994; 3: 18-20.
- Капустин Д. Отклоняющееся сексуальное поведение. Психология сексуальных отклонений. — Минск, 2000. — С. 182-199.
- Карпов А. С. Клинико-диагностические и организационно правовые аспекты оказания медицинской помощи лицам с транссексуализмом и другими нарушениями половой идентичности: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2003.

- Карпов А. С. Проблемы диагностики транссексуализма (сексологический аспект). Социальная и клиническая психиатрия 2001; 2:88-91.
- Кемпер И. Трансексуалы. Психология сексуальных отклонений. — Минск, 2000. - С. 488-498.
- Кирпатовский И. Д., Голубева И. В. Патология и коррекция пола. — М., 1992. - 228 с.
- Козлов Г. И. Особенности клиники и лечения ВДКН у взрослых больных: Дис... канд. мед. наук. — М., 1974.
- Козлов Г. И., Голубева И. Л., Мельниченко Г. А. Проблемы эндокринологии 1985; 1:37-8.
- Козлов Г. И., Калинин С. Ю. О клинике и лечении транссексуализма. Проблемы эндокринологии 1994; 1:57-60.
- Козлов Г. И., Калинин С. Ю., Курило Л. Ф., Слонимский Б. Ю., Гончаров П. П. и др. Результаты комплексного обследования транссексуалов. Проблемы современной сексологии и сексопатологии: Тезисы Научно-практической конференции сексопатологов. — М., 1996. — С. 48-49.
- Козлов Г. Я., Калинин С. Ю., Слонимский Б. Ю., Курило Л. Ф., Абакумова Н. С. и др. Клинико-цитогенетическое обследование больных женским транссексуализмом. Проблемы эндокринологии 1996; 1:25-8.
- Козлов Г. И., Калинин С. Ю., Слонимский Б. Ю. Нарушение сперматогенеза у больных транссексуализмом. Проблемы эндокринологии 1994; 3:28-9.
- Козлов Г. И., Калинин С. Ю. Влияние гиперэстрогемии у мужчин на репродуктивную функцию (на примере больных с транссексуализмом). Проблемы репродукции 1995; 3:15-7.
- Козлов Г. И., Калинин С. Ю. Случай ошибочной диагностики хронической надпочечниковой недостаточности у больной с транссексуализмом. Проблемы эндокринологии 1995; 1:25-7.
- Козлов Г. И., Слонимский Б. Ю., Олифсон Я. А., Калинин С. Ю., Борисенко Л. К. и др. Коррекция пола при транссексуализме. — М., 2001. - С. 47-49.
- Корнева Е. А. и др. Гормоны и иммунная система. — Л.: Наука, 1988. — 251с.
- Косинова В. А. Особенности гормональной коррекции при женском транссексуализме: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2003. — С. 18-19.
- Кочиш А. Ю., Михайличенко В. В., Вавилов В. П., Фесенко В. Н. Фаллопластика островковым переднелатеральным лоскутом бедра // Первый международный симпозиум по лечению транссексуализма: Программа и тезисы докладов. — М., 2000. — С. 9-
- Краснов В. Я., Гуревич И. Я. Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств: Клиническое руководство. — М., 1999. - 223 с.
- Крафт-Эбинг Р. Половая психопатия, с обращением особого внимания на извращение полового чувства / Пер. с нем. — М.: Республика, 1994. - С. 334.
- Крымская М.Л. Климактерический период. — М.: Медицина, 1989. — С. 272.
- Курило Л. Ф., Любашевская И. А., Дубинская В. Г., Гаева Т. Я. Урол. и нефрол. 1993; 2:45-7.
- Лепетухин А. Е., Калинин С. Ю., Кварацхелия М. В., Гончаров Я. П. Влияние заместительной гормональной терапии андрогенами на эритропоэз // Всероссийская научная конференция «Мужское здоровье»: Программа и тезисы докладов. — М., 2003.
- Лобова Т. А. Современные средства лечения климактерических расстройств у женщин. Новая аптека 2005; 6: 31-5.
- Лоран О. Б., Сегал А. С. Климактерические расстройства у мужчин. — М.: Изд-во OGGI Production, 1999. - 88 с.
- Лоуренс Д. Р., Бенитт П. Я. Клиническая фармакология / Пер. с англ. В 2-х т. - М.: Медицина, 1991. - Т. 2. - С. 657.
- Миланов Н. О., Адамян Р. Т., Козлов Г. И. Коррекция пола при транссексуализме. - М., 1999. - 87 с.
- Окулов А. Б., Негмаджанов Б. Б. Секстрасформационные операции при нарушении органов репродуктивной системы. Проблемы эндокринологии 1993; 2:28-32.
- Очерки биохимической фармакологии. — М.: РЦ Фармединфо. — С. 293.
- Павлов А. Д. Биологическая и клиническая роль эритропоэтина и его рецептора в негематопоезических тканях. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2004; 3 (1): 12-20.
- Подымова С. Д. Болезни печени. Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1993. - С. 544.
- Посвянский П. Б. Сексуальные нарушения в клинике, дифференциальной диагностике и психопатологии шизофрении. В кн.: Пробл. соврем. сексопатол. — М., 1972. — С. 269-322.
- Святоц А. М. Женская сексопатология. - М., 1974.
- Слонимский Б. Ю. Клинические аспекты андрогенотерапии у больных женским транссексуализмом: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1997. - 28 с.
- Слонимский Б. Ю., Козлов Г. И. Клинические аспекты андрогенотерапии у больных женским транссексуализмом // Тезисы III Всероссийского съезда эндокринологов. — М., 1996.
- Слонимский Б. Ю., Козлов Г. И. Опыт применения андриола и препарата тестостерона (Сустанон-250) при андрогендефицитных состояниях. Проблемы эндокринологии 1996; 5: 30-2.
- Слонимский Б. Ю., Козлов Г. И. Применение в клинике гормонально-терапевтического мониторинга при проведении андрогенотерапии. Клинические аспекты андрогенотерапии у больных женским транссексуализмом. Проблемы современной сексологии и сексопатологии: Тезисы научно-практической конференции сексопатологов. — М., 1996.-С. 95.
- Сметник В. П. Заместительная гормонотерапия: эволюция показаний и противопоказаний. Климактерий и постменопауза 2000; 3:5-13-

- Сметник В. П. Типы заместительной гормонотерапии (сообщение I — монотерапия эстрогенами). Климатерий и постменопауза 2000; 1: 5-12.
- Сметник В. П., Kloosterboer H.J. Эволюция заместительной гормональной терапии Климатерий 2003; 1:3-7.
- Смирнова О. Я и др. Закономерности рецепции андрогенов в печени крыс и ее роль в реализации прямых андрогенных эффектов. Биохимия 1991; 56 (4); 681-6.
- Смирнова О. В. и др. Исследование взаимодействия андрогенрецепторных комплексов цитозоля печени крыс с клеточными ядрами и ДНК. Пробл. эндокр. 1988; 34 (5): 52-5.
- Сочнева З. Г. Казуистика в психиатрии: Сб. ст., посвящ. 100-летию со дня основания Елгравской психоневрол. больницы. — Рига, 1988. - С. 143-5.
- Старкова Н. Т. Основы клинической андрологии. — М.: Медицина, 1973.
- Султанов Г. А. Сексуальные нарушения в клинике шизофрении и их динамика: Дис... канд. мед. наук. — Баку, 1972. — С. 162.
- Татарчук Т. Принципы применения прогестагенов в гинекологии. Доктор 2001; 3 (7).
- Хит Д., Маркс С. Дж. Нарушения обмена кальция / Пер. с англ., 1985.-С. 65-115.
- Чазова И. Е. Инсулинорезистентность. CONSILIUM-MEDICUM 2004; 04 (1).
- Частная сексопатология: Руководство / Под ред. Г. С. Васильченко. — М.: Медицина, 1983. - С. 53-66.
- Черных В. В., Курило Л. Ф. Генетическая контроль дифференцировки пола у человека (обзор литературы). Генетика 2001; 10:1-13.
- Черных В. В., Курило Л. Ф. Генетический контроль гормональной регуляции дифференцировки пола и развития половой системы у человека (обзор литературы). Генетика 2001; 11:1-9.
- Шамбах Х., Кнаппе Г., Карол В. Гормонотерапия / Пер. с нем. — М.: Медицина, 1988. - 416 с.
- Шилин Д. Е. Синдром поликистозных яичников. Международный диагностический консенсус (2003 г.) и современная идеология терапии. CONSILIUM-MEDICUM 2004; 06 (9).
- Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека / Пер. с англ. — М.: Мир, 1986.-Т. 4.-С. 245-251.
- Эйтерн Э. Косметические операции. — М., Л., 1936. — С. 38-43-
- ACE Guidelines for Glycemic Control. AACE Position Statement on Insulin Resistance Syndrome. Endocrine Practice 2003; 9 (Suppl. 1): 7-19-
- Alien E., Daisy E.A. An ovarian hormone. Preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. JAMA 1923; 81:819-21.
- Asscheman H. et al. Prolactin levels and pituitary enlargement in hormone-treated male-to-female transsexuals. Clin Endocrinol (Oxf) 1988 Jun; 28(6): 583-8.
- Asscheman H., Goren L. J. E., Ekland P. L E. Mortality and morbidity in transsexual patients with cross-gender hormone treatment. Metabolism 1989; 38 (9): 869-73.
- Asscherman H., Goren L.J. E., Assies J., Smits J. P., de Slegte R. Prolactin level and pituitary enlargement in hormone-treated male-to-female transsexualism. Clin Endocrinol (Oxf). 1988; 28(6).
- Balli R., Vincenzi. Surgical treatment of androphonia. Acta Otorhinolaryngol Hal 1991; 11 (6): 587-94.
- Barbieri R. I. Hyperandrogenic disorders. Clin Obstet Gynec 1990; 33 (3): 640-54.
- Bardin C. W., Catterall J. F. Testosterone: a major determinant of extragenital sexual dimorphism. Science 1981; 211:1285-94.
- Becking A. G., Tuinzing D. B., Huges J. J., Gooren L J. Facial corrections in male to female transsexuals: a preliminary report on 16 patients. J Oral Maxillofac Surg 1996 Apr; 54 (4): 413-8.
- Bellido T., Jilka R. L., Boyce B. P., Girasole G., Broxmeyer H. et al. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor. J Clin Invest 1995 Jun; 95 (6): 2886-95.
- Benjamin H. The Transsexual phenomenon. — New York: Julian Press, 1966.
- Benjamin H. Transsexualismus, Wesen und Behandlung. — Nervenarzt, 1964. - Vol. 35. - P. 499-500.
- Bergman R. T., Howard A. H., Barnes R. W. Plastic reconstruction of the penis. J Urol 1948; 59:1174-82.
- Biemer E. Penile contraction by the radial arm flap. Clin Plast Surg 1988; 15:425.
- Bilezikian J. P., Morishima A., Bell J., Grumbach M. M. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. N Engl J Med 1998 Aug 27; 339 (9): 599-603.
- Biller J., Saver J. L. Ischemic cerebrovascular disease and hormone therapy for infertility and transsexualism. Neurology 1995; 45 (8): 1611-3.
- Bloomgarden Z. T. Conference Report «Highlights From The First World Congress on the Insulin Resistance Syndrome (November 21-22, 2003; Los Angeles, California)*. Medscape Diabetes Endocrinology 2004; 6:1.
- Bodlund O., Kullgren G. Transsexualism — general outcome and prognostic factors: a five-year follow-up study of nineteen transsexuals in the process of changing sex. Arch Sex Behav 1996 Jun; 25 (3): 303-16.
- Bogoras N. 16 cases of total reconstruction of the penis. Reconstructive plastic surgery. - Philadelphia: WB Sanders, 1977. - P. 3909.
- Bouman F. G. Sex reassignment surgery in male-to-female transsexuals. Ann Plast Surg 1988; 21:526.
- Bouman F. G. Surgery of External Genitalia in Female-to-Male Transsexuals. Presented at the XIth Symposium on Gender Dysphoria. — Cleveland: Ohio, September 1989.
- Bouman F. G. The initial Operation in Transforming the Genital External Female-to-Male. Presented at the IXth Symposium on Gender Dysphoria. — Minneapolis: Minn., 1985.

- Bouman F. G. Vaginoplasty with Abdominally Pedicled Penis. *Plastic Surgery* 1989;87-90.
- Brinkman-Van der Linden C. M., Havenaar E. C. et al. Oral estrogen treatment induces a decrease in expression of sialyl Lewis x on alpha 1-acid glycoprotein in females and male-to-female transsexuals. *Glycobiology* 1996 Jun;6(4): 407-12.
- Brown J. Creation of a Functional Clitoris and Aesthetically Pleasing Introitus in Sex Convention. In: *Transaction of the Sixth International Congress of Plastic and Reconstructive Surgery* / D. Marchac, J. T. Hueston (eds.). — Paris: Masson, 1976. - P. 654.
- Brown J. K. *Arch Sex Behav* 1996 Jun; 25 (3): 303-16.
- Carani C., Qin K., Simoni M., Faustini-Fustini M., Serpente S. et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1997 Jul;337(2):91-5.
- Chang Z. J., Then M. Y., Chen C. et al. Vaginal reconstruction with an axial subcutaneous pedicle flap from the inferior abdominal wall: A new method. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83:1005.
- Chetkowski R. J., Meldrum D. R., Steingold K. A., Randle D., Lu J. K., Eggena P. et al. Biological effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986; 314:1615-20.
- Chow J., Tobias J. H., Colston K. W., Chambers T. J. Estrogen maintains trabecular bone volume in rats not only by suppression of bone resorption but also by stimulation of bone formation. *J Clin Invest* 1992 Jan; 89(1): 74-8.
- Cohen H., Forget H. Auditory cerebral lateralization following cross-gender hormone therapy. *Cortex* 1995; 31 (3); 565-73.
- Cohen-Kettenis P. T., van Goozen S. H. Sex reassignment of adolescent transsexuals: a follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997 Feb; 36 (2): 263-71.
- Coluccello M. L. Unveiling the mystique of gender dysphoria syndrome. *Nurs Forum* 1996 Apr-Jun; 31 (2): 15-22.
- Davies D. M., Matti B. A. A method of phalloplasty using the deep inferior epiastric flap. *Br J Plast Surg* 1988; 41:165-8.
- de Gooyer M. E. et al. *Steroids*, 2001.
- de Lignieres B. Progestins and breast tissue response-the benefits. 10th World Congress on the Menopause, *J Climacteric* 2002; 5 (Suppl. 1).
- de Marinis M., Arnett E. M. Cerebrovascular occlusion in a transsexual maintaining mestranol. *Arch Intern Med* 1978; 138 (11): 1732-3.
- Devine P. D., Winslow B. H., Jordan G. H. et al. Reconstructive phallic surgery. In: *Pediatric and adult reconstructive urologic surgery*. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1987. - P. 552-566.
- Dorner G. Neuroendocrine Response to Estrogen and Brain differentiation in Heterosexuals, Homosexuals, and Transsexuals. *Arch Sex Behav* 1988; 17: 57.
- Dorner G. J. *Endocrin. Invest.* 1990; 13 (2): 13.
- Drinka P. J., Jochen A. L., Cuisinier M. et al. Polycythemia as a complication of testosterone replacement therapy in nursing home men with low testosterone levels. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:899-901.
- DSM-III Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders. Third Edition. - Washington DC: American Psychiatric Association, 1980. - P. 261-266.
- DSM-III-R Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (Third edition-revised). — Washington DC: American Psychiatric Association, 1987. - P. 71-78.
- Edgerton M. T. Female-to-male transsexual conversion: A 15-year follow-up (Discussion). *Plast Reconstr Surg* 1983; 2:240.
- Edgerton M. T. Surgical constriction of the vagina and labia in male transsexuals. *Plast Reconstr Surg* 1970; 46: 529.
- Edgerton M. T. The surgical treatment of male transsexualism. *Clin Plast Surg* 1974; 1 (2): 285-8.
- Edgerton M. T. Transsexualism: A surgical problem. *Plast Reconstr Surg* 1973; 52:74.
- Eicher W., Kubli F. *Plastic Surgery in the Sexually Handicapped*. — Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1989.
- Eicher W. *Transsexualismus: Möglichkeit und Grenzen der Geschlechtsumwandlung*. — Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1984. — P. 127-145.
- Ekiund P. L. E., Gooren L. J. G., Bezemer P. D. Prevalence of transsexualism in the Netherlands. *Br J Psychiatry* 1988; 152:638.
- Eldh J. Construction of a neovagina with Preservation of the Glans Penis as a Clitoris in Male Transsexuals. *Plast Reconstr Surg* 1993;91 (5): 895-900.
- Eldh J. Transsexual surgery. *Riv It Chir Plast* 1990; 22:189.
- Eldh J., Berg A., Gustafsson M. Long-term follow up after sex reassignment surgery. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1997 Mar; 31 (1): 39-45.
- Ellis H. *Studies in Psychology of Sex*. 1915; 2:26-9.
- Ellis H., Symonds J. A. *Das Kantrare Geschlechtsgefuht* Leipzig, 1986. - P. 178.
- Eriksen E. P., Colvard D. S., Berg N. J. et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1998; 241:84-6.
- Eriksen E. P., Langdahl B., Vesterby A., Rungby J., Kassem M. Hormone replacement therapy prevents osteoclastic hyperactivity: A histomorphometric study in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999 Jul; 14(7): 1217-21.

- Evans A. J. Reconstruction of the Penis. In: Plastic and Reconstructive Surgery of the Genital Area / C. E. Horton (ed.). — Boston: Little Brown, 1973. - P 467-476.
- Exner K. Penile Reconstruction in Female-to-Male Transsexualism: A New Method of Phalloplasty // Presented at 10th International Congress on Plastic and Reconstructive Surgery. - Madrid, 1992. - Vol. I. - P. 14-15.
- Falahati-Nini A., Riggs B. L., Atkinson E. J., O'Fallon W. M., Eastell R., Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000 Dec; 106 (12): 1553-60.
- Feucnger E., del Pozo E., von Werder K. Prolactin. Physiology, Pharmacology and Clinical Findings. — Berlin, 1983.
- Fortin C. J., Klein T., Messmore H. L. Myocardial infarction and severe thromboembolic complications. As seen in an estrogen-dependent transsexual. *Arch Intern Med* 1984; 144 (5): 1082-3.
- French-Constant C. K., Spengel F. A., Thompson G. R. Hyperlipidemia and premature coronary artery disease associated with sex-change female. *Postgrad Med J* 1985; 61 (711): 61-3.
- Futterweit W., Weiss R. A., Fagerstrom R. M. Endocrine evaluation of forty female-to-male transsexualism: increased frequency of polycystic ovarian disease in female transsexualism. *Arch Sex Behav* 1986; 15 (1).
- Gambaccini M. SaMecrarejibHafl ropMOHOTeparmsi TpaHc#epMajibHUMH scrporeHaMH // The 3rd Amsterdam Menopause Symposium. IOiHMaKieHH 2001; 4:21.
- Ganly Taylor E. W. Breast cancer in a trans-sexual man receiving hormone replacement therapy. *Br J Surg* 82 (3): 341.
- Genazzani A. R. Tepanna HmpaHasajibHbiMH scrporeHaMH // MarepHa-jibi 3-ro cHMnosHyjia no MCHonayse B AMCTepflaiue. JOimuaKTepHH 2001; 4:22.
- Gilbert D. A., Williams M. W., Horton C. E. et al. Phallic reinnervation via the pudendal nerve. *J Urol* 1988; 140:295.
- Gilbert D. A., Winslow B. H. Transsexual surgery in the genetic female. *Clin Plast Surg* 1988; 15:471.
- Giordano G., Giusti M. Hormones and psychosexual differentiation. *Minerva Endocrinol* 1995 Sep; 20; 3:165-93.
- GiraldJ., BaumannJ. B., Bubler U., Suppinger K., Haas H. G. et al. *Clin Endocr Metab* 1978; 47:581-6.
- Glune Me. *Arch Sex Behav* 1978; 20 (4): 333-43.
- Gob H. H., Loke D. P., Ratnam S. S. The impact of long-term testosterone replacement therapy on lipid and lipoprotein profiles in women. *Maturitas* 1997; 21(1): 65-70.
- GobelA., McCarthy M. B., Gronowicz G. Estrogen prevents glucocorticoid-induced apoptosis in osteoblasts in vivo and in vitro. *Endocrinology* 1999 Nov; 140(11): 5339-47.
- Goldwyn R. M. History of attempts to form a vagina. *Plast Reconstr Surg* 1977; 59: 319.
- GoldzieherJ, W. The history of steroidal contraceptive development: the estrogens. *Perspect Biol Med* 1993; 36:363-8.
- Goodwin B. E., Commings R. H. Squamous metaplasia of the verumontanum with obstruction due to hypertrophy: Long-term effects of estrogen on prostate in an aging male-to-female transsexualism. *J Urol* 1984; 131 (3): 553-4.
- Gooren L. An appraisal of endocrine theories of homosexuality and gender dysphoria. In: *Handbook of Sexology* / J. M. A. Sitsen (ed.). — Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1988. - Vol. 6. -P. 410-424.
- Gooren L. Hormone treatment of the adult transsexual patient. *Horm Res* 2005; 64 (Suppl. 2): 31-6.
- Gooren L. J. C. An appraisal of endocrine theories of homosexuality and gender dysphoria. In: *Handbook of sexology*, 1988. — P. 410-424.
- Gooren L.J. C. Biological Determinants of Sexual Orientation *Psychoneuro-endocrinology* 1990; 15 (1): 3-14.
- Gooren L.J. C. Sexual dimorphism and transsexualism: clinical observations. *Progr Brain Res* 1984; 61:399-406.
- Gooren L. J. C. The endocrinology of transsexualism: a review and commentary. *Psychoneuroend* 1990; 15 (1): 3-14.
- Gooren L J. C. The reioendocrine response of luteinizing hormone to estrogen administration in heterosexual, homosexual and transsexual subjects. *J Clin Endocrin Metab* 1986; 63:583-8.
- Green R., Money J. Transsexualism and sex reassignment. — Baltimore, 1969. - P. 232.
- Grumbach M. M. Estrogen, bone, growth and sex: a sea change in conventional wisdom. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 (Suppl. 6): 1439-55.
- Gunasegaram R., Loganath A., Peh K. L., Ratnam S. S. Aromatization of [4-14C] testosterone to [14C] estradiol-17 beta by testicular tissue from male-to-female transsexuals on estrogen therapy. *Arch Androl* 1995 Sep-Oct; 35 (2): 127-33.
- HageJ.J. Medical requirements and consequences of sex reassignment surgery. *Med Sci Law* 1995 Jan; 35 (1): 17-24.
- Harris H. A., Bapat A. R., Gonder D. S., Frail D. E. The ligand binding profiles of estrogen receptors [alpha] and [beta] are species dependent. *Steroids* 2002; 67 (5): 379-84.
- Hassink S. G., Sheslow D. V., de Lancey E. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics* 1996; 98: 201-3.
- Havel P. V., Kasim-Karakas S., Dubuc G. R., Mueller W., Phinney S. D. Gender difference in plasma leptin concentrations. *Nature Med* 1996; 2: 949-MO.
- Heibo F. F., Meyer-Bahlburg. *Clin Endocr Merab* 1982; 11 (3): 670-81.
- Heiho F. L. The Nosological Position of Transsexualism. *Clin Endocr* 1982; 11 (3): 670-81.

- Himsworth H. Diabetes mellitus; a differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1936; 1(1): 127-30.
- Hoopes J. E. Operative treatment of the female transsexuals. In: *Transsexualism and sex reassignment* / R. Green, Money (eds.). — Baltimore: John Hopkins Press. - P. 335-354.
- Huang T. T. Twenty years of experience in managing gender dysphoric patients: I. Surgical management of male transsexuals. *Plast Reconstr Surg* 1996 Sep; 4:921-30; discussion 931-4.
- Hughes D. E., Dai A., Tiffet J. C., Li H. H., Mundy G. R., Boyce B. F. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. *Nat Med* 1996 Oct; 2(10): 1132-6.
- Jarrar K., Wolff E., Weidner W. Long-term outcome of sex reassignment of male transsexual patients *Urology* 1996 Jul; 35 (4): 331-7.
- Jarvinen A., Nykanen S., Paasiniemi L. Absorption and bioavailability of oestradiol from a gel, a patch and a tablet. *Maturitas* 1999 Jun 21; 32(2): 103-13.
- Jequier A. M., Bullimore N. J., Bishop M. J. Cyproterone acetate and a small dose of oestrogen in the pre-operative management of male transsexualism. A report of three cases. *Andrologia* 1989; 21 (5): 456-61.
- Jin B., Turner L., Walters W. A. W., Handelsman D. J. The Effects of Chronic High Dose Androgen or Estrogen Treatment on Human Prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4290-5.
- Johnson C. J. Estrogen Replacement Therapy adverse effects. *Neurology* 1996; 46 (5): 7.
- Junko M., Ichiro Y., Mitsuru I. et al. Serum leptin concentrations in cord blood: relationship to birth weight and gender. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82 (5): 1642-4.
- Kaczynski P. K., McKissock P. K., Dubrow T., Lesavoy M. A. Breast reduction in the male-to-female transsexual. *Ann Plast Surg* 1989; 23 (4): 323-6.
- Kasperk C. H., Wergedal J. E., Parley J. R., Linkhart T. A., Turner R. T., Baylink D. J. Androgens directly stimulate proliferation of bone cells in vitro. *Endocrinology* 1989 Mar, 124 (3); 1576-8.
- Kenney J. G., Fairbanks D. W. The Dartos musculocutaneous island flap in urethral reconstruction. *Ann Plast Surg* 1990; 24:63-7.
- Kontturi M., Sotaniemi E. Effect of oestrogen on liver function of prostatic cancer patients. *Br Med J* 1969; 4 (677): 204-5.
- Koshima I., Tai T. One-stage reconstruction of the penis using an innervated radial forearm osteocutaneous flap. *J Reconstr Microsurg* 1986; 3:19.
- Kovacs K., Stefaneanu L., Ezzat S., Smyth H. S. Prolactin-producing pituitary adenoma in a male-to-female transsexual patient with protracted estrogen administration. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118 (5): 562-5.
- Kuiper G. G., Carlsson B., Grandien K., Enmark E., Haggblad J. et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997 Mar; 138(3): 863-70.
- Kula K., Dulko S., Pawlikowski M., Imeilinski K., Slowikowska J. A nonspecific disturbance of the gonadostat in woman with transsexualism and isolated hypergonadotropism in the male-female disturbance of gender identity. *Exp Clin Endocrinol* 1986; 87:8-14.
- Lai C. S., Chou C. K., Yanng C. C. et al. Immediate reconstruction of the penis with aniliac flap. *Br J Plast Surg* 1990; 43:621-4.
- Lai C. S., Lin S. D., Yang C. C., Chou C. K. Surgical Treatment of the peno-scrotal Paget's disease. *Ann Plast Surg* 1989; 23:141.
- Lamberts S. W. J., Verleun T., Hofland L., Oosterom R. Differences in the interaction between dopamine and estradiol on prolactin release by cultured normal and tumorous human pituitary cells. *J Clin Endocr Metab* 1986; 63 (6): 1342-7.
- Lappin T. V. K. cellular biology of erythropoietin receptor. *Oncologist* 2003; 8.
- Laub D. R., Biber S. Vaginoplasty for gender conformation. *Clin Plast Surg*; 15:463.
- Laub D. R., Eicher W. Penis Construction in Female-to-Male Transsexuals. In: *Plastic Surgery in the Sexually Handicapped* / W. Eicher (ed.). - Berlin: Springer. - P. 113-28.
- Lawrence J., Gottlieb M. D. A new Design for the Radial Forearm Free-Flap Phallic Construction. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92 (2): 276-83.
- Le Vay S. A. *Science* 1991; 235:1034-7. Lehrer S. Fertil Steril 1981; 36 (3): 396-8.
- Lehrman K. J. Pulmonary embolism in a transsexual man taking diethylstilbestrol. *JAMA* 1976; 235:532-3.
- Lergo R. Hyperandrogenism and hyperinsulinemia. In: *Gynecology and Obstetrics* / Ed. by J. Sciarra. 1997; 5 (29): 1-12.
- Levy A., Crown A., Reid R. Endocrine intervention for transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:409-18.
- Lin Z., He Q., Zhao Y. Chondrolaryngoplasty. *Chung-Hua-Cheng-Hsing Shao-Wai-Ko-Tsa-Chin* 1994; 10 (1): 55-7.
- Lips P., Asscherman H., Uitewaal P., Netelenbos J. C., Gooren L. J. The effect of cross-gender hormonal treatment on bone metabolism in male-to-female transsexuals. *J Bone Miner Res* 1989; 4 (5).
- Lips P., van Kesteren P. J., Asscherman H., Gooren L. J. The effect of andro-gen treatment on bone metabolism in female-to-male transsexuals. *J Bone Mineral Res* 1996; 11 (11): 1760-74.
- Lira S. M. Surgery in transsexuals. *Ann Acad Med Singapore* 1986; 15.
- Lobo R. A., Cassidenti D. L. Pharmacokinetics of oral 17-beta-estradiol. *J Re-prod Med* 1992; 37:77-84.
- Luffler D., Jakse G. Interdisciplinary concepts of surgical sex transformation in transsexual patients *Urology* 1996 Jan; 35 (1).
- Macintyre I., Whitehead M. L., Stevenson J. C. et al. *Lancet* 1988; 1 (8581): 900-2.

- MacLusky M. J., Naftolin F. Sexual differentiation in the central nervous system. *Science* 1981; 211 (4488): 1294-303.
- Mahieu H. P., Norbart 71, Snel F. Laryngeal framework surgery for voice improvement. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 1996; 117 (3): 189-97.
- Majeska R.J., Ryaby J. 71, Einhorn T.A. Direct modulation of osteoblastic activity with estrogen. *J Bone Joint Surg Am* 1994 May; 76(5): 713-21.
- Maltz M. Maltz preparative technique for the penis. In: *Evolution of plastic surgery*. - New York: Piobeu press, 1946. - P. 278-279.
- Manolagas S. C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000 Apr; 21(2): 115-37.
- Martinez C., Basurto L, Zarate A. et al. Transdermal estradiol does not impair hemostatic biomarkers in postmenopausal women. *Maturitas* 2005 Jan 10; 50 (1): 39-43.
- Matti B. A., Matthews R. N. Phalloplasty using the free radial forearm flap. *Br J Plast Surg* 1988; 41:160.
- McCrohon A., Walters W.A., Robinson J. T. et al. Arterial reactivity is enhanced in genetic males taking high dose estrogens. *J Am Coll Cardiol* 1997 Jun 29; 7:1432-6.
- McKissock P. K. *Ann Plast Surg* 1979; 2.
- Meyer R., Daverio P.J. One-stage phalloplasty without sensory deprivation in female transsexuals. *World J Urol* 1987; 5:9.
- Meyer R., Kesselring U. K. Der männliche Transsexualismus *Gynaecol. Rundsrh* 1978; 18:96.
- Meyer W.J., Finkelstein J. W., Stuart C. A. et al. Physical and hormonal evaluation of transsexual patients during hormonal therapy. *Arch Sex Behav* 1981; 10 (4): 121-38.
- Meyer W.J., Webb A. Stuart C. A. et al. Physical and hormonal evaluation of transsexual patients: a longitudinal Study. *Arch Sex Behav* 1986; 15 (2): 121-38.
- Meyer-Bahlburg H. F. L. Hormones and psychosexual differentiation. *J Clin Endocr Metab* 1982; 11:681-701.
- Millard D. R. Jr. Scrotal construction and reconstruction. *Plast Reconstr Surg*; 38:10.
- Molineux G. et al. (eds.). *Erythropoietins and erythropoiesis*. - Basel: Birkhauser Verlag, 2003. - P. 35-64.
- Moller D., Flier J. Insulin resistance - mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325 (13): 938-48.
- Money J., Ehrhardt A. A. Man and woman, boy and girl. — Baltimore, 1972.-P. 4.
- Money J. Gay, Strait and In-Between. *The Sexology of Erotic Orientation*. — New York, 1988. -P. 16-18.
- Money J. *Handbook of sexology*. - New York, 1978.
- Moore E., Wisniewski A., Dobs A. Endocrine treatment of transsexual people: A review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3467-73.
- Morishima A., Grumbach M. M., Simpson E. R., Fisher C., Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Dec; 80 (12): 3689-98.
- Mueller A., Dittrich R., Binder H., Werner K., Maltaris T. et al. High dose estrogen treatment increases bone mineral density in male-to-female transsexuals receiving gonadotropin-releasing hormone agonist in the absence of testosterone. *Eur J Endocrinol* Jul 2005; 153:107-13.
- Ndirangu K. Transsexual surgery: a case of true gender dysphoria. *East Afr Med J* 1993 Nov; 70 (11): 737-8.
- Neel J. M. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962; 14(2): 353-62.
- Nestler J. et al. Role of obesity and insulin in development of anovulation. In: *Ovulation induction* / Ed. by M. Filicori and C. Flamigni. - Elsevier Science B, 1994.
- Neumann F. Influence of Sexual Hormones on the Differentiation of Neural Centers. *J Steroid Biochem* 1983; 19:391-402.
- Neumann F. Pharmacological basis for clinical use of antiandrogens. *J Steroid Biochem* 1983; 19 (1A): 391-402.
- Neumann P., Steinbeck H. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*, 1974. - P. 235-484.
- New G., Timmins K. L., Duffy S. J. et al. Long-term estrogen therapy improves vascular function in male to female transsexuals. *Arch Sex Behav* 1982; 10 (2).
- Noe J. M., Birdsell D. A. Surgical Program for Female-to-male Transsexuals. In: *Proceeding of the Second Interdisciplinary Symposium on Gender Dysphoria Syndrome* / D. R. Laub and P. Gandy (eds.). — Palo Alto, Calif.: Stanford University Press, 1973. - P. 152-162.
- O'Gorman E. C. A retrospective study of epidemic logical and clinical aspects of 28 transsexual patients. *Arch Sex Behav* 1982; 11 (3).
- Oursler M.J., Pederson L, Fitzpatrick L, Riggs B. L, Spelsberg T. Human giant cell tumors of the bone (osteoclastomas) are estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 Jun 7; 91(12): 5227-31.
- Panday N. G., Stuteville O. H. A one-stage technique for constructing female external genitalia in male transsexuals. *Br J Plast Surg* 1973; 26:277.
- Parfitt A. M. Skeletal heterogeneity and the purposes of bone remodeling: implications for the standing of osteoporosis. In: *Osteoporosis* / R. Marcus, D. Feldman, J. Kelsey (eds.). 2nd ed. - San-Diego Academic Press, 2000. - P. 433-447.
- Parfitt A. M., Mathews C. H., Villanueva A. R., Kleerekoper M., Frame B., Rao D. 5. Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. Implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss. *J Clin Invest* 1983 Oct; 72(4): 1396-409.
- Pauly I. B. The current status of the change of sex operation. *J Nerv Ment Dis* 1968; 147:460-471.

- Perez R. L., Machiavelli G. A., Romano M. I., Burdman J. A. Prolactin release, oestrogens and proliferation of prolactin-secreting cells in the anterior pituitary gland of adult male rat. *J Endocrin* 1986; 108 (3).
- Price et al. Single-dose pharmacokinetics of sublingual versus oral administration of micronized 17- β -estradiol. *Obstet Gynecol* 1996; 88:340-5.
- Pritchard T. J., Pankowsky D. A., Grows J. P., AbduI-Karim F. W. Breast cancer in a male-to-female transsexual. A case report *JAMA* 1988; 259 (15): 2278-80.
- Puckett C. L., Montie J. E. Construction of male genitalia in the transsexual using a tubed groin flap the penis and a hydraulic inflation device. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61:523.
- Qu Q., Perala-Heape M., Kapanen A., Dahllund J., Salo J., Vaananen H. K., Harkonen P. Estrogen enhances differentiation of osteoblasts in mouse bone marrow culture. *Bone* 1998 Mar; 22(3): 201-9.
- Reaven G. M. et al. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiological reviews* 1995; 75 (3): 473-86.
- Reaven G. M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
- Redman J. F. Technique for phalloplasty. *Urology* 1986; 27:360-2.
- Rosemund A., Kochli H. P., Koning M. P. Sex-related differences in hematological values. Study on the erythrocyte and granulocyte count, plasma iron-binding proteins in human transsexuals on contrasexual hormone therapy. *BLUT* 1988; 56 (1): 13-7.
- Ross M. W., Walinder J., Lundstrom B. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 63: 75-82.
- Rubin S. O. A method of preserving the glans penis as a clitoris in sex conversion operations in male transsexuals. *Scand Urol Nephrol* 1980; 14:215.
- Sales J. Children of a transsexual father: a successful intervention. *Children of a transsexual father: a successful intervention. Eur Child Adolesc Psychiatry* 1995 Apr 4; 2:136-9.
- Schlatterer K., von Werder K., Sialla G. K. Multistep treatment concept of transsexual patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104 (6): 413-9.
- Scott R. T., Ross B., Anderson C., Archer D. F. Pharmacokinetics of percutaneous estradiol: A crossover study using a gel and a transdermal system in comparison with oral micronized estradiol. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 758-64.
- Seed M., Mandero R., le Roux C. W., Darko D. The effect of route of administration of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in normal and 2 Diabetic women // *Women's health and menopause*, 40th International symposium. — Washington, 2001. — P. 7.
- Semple J. L., Boyd J. B., Farrow G. A. The «cricet bat» flap: One-stage free forearm flap phallopiasty. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88:514.
- Siemssen P. A., Matzen S. H. Neovaginal construction in vaginal aplasia and sex-reassignment surgery. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1997 Mar; 31(1): 47-50.
- Sigus V. Transsexual wish and cis-sexual defense. *Psyche (Stuttg)* 1995 Sep-Oct; 49 (9-10): 811-37.
- Simmons R. J., Mittard D. R. Reconstruction of a functioning vagina following radiation therapy for cancer of cervix. *Surg Gynecol Obstet* 1961; 112:761.
- Siren A. L., Fratelli M., Brines M. et al Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:4044-9.
- Small M. P., Becker H. Use of Tissue Expanders in Genitourinary Reconstructive Surgery for Transsexuals. In: *Proceedings of the Eleventh Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association Symposium*. — Cleveland: Ohio, 1989. — P. 67.
- Smith E. P., Boyd J., Frank G. R., Takahasbi H., Coben R. M. et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994 Oct 20; 331 (16): 1056-61. Erratum in-. *N Engl J Med* 1995 Jan 12; 332 (2): 13.
- Snyder C. C., Browne E. Z. Jr. Intersex Problems and Hermaphroditism. In: *Reconstructive Plastic Surgery / J. M. Converse (ed.)*. — Philadelphia: Saunders, 1977. — P. 3941-3949. Socarides C. Homosexuality. — New York, 1978.
- Sohn M., Bosinski H., Gouzoulis-Mayfrank E., Ebel H., van Saldern. *Urologe A* 1988; 78 (4): 501-4.
- Song K. Total reconstruction of the male genitalia. *Clin Plast Surg* 1982; 9; 21.
- Spinder T., Srijstra J. J., van den Tweel J. G. et al. The effect of long term testosterone administration on pulsatile luteinizing hormone secretion and on ovarian histology in eugonadal female-to-male transsexual subjects. *J Clin Endocrin Metab* 1989; 69 (1): 151-7.
- Srhiecter K. *Pract Arzt* 1987; 41(552): 12-20.
- Stanczyk F. Z., Sboupe D., Nunez V., Macias-Gonzales P., Vijod M. A., Lobo R. A. A randomized comparison of nonoral estradiol delivery in post-menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1540-6.
- Stein M., Tiefer L, Melman A. Follow-up observation of operated male-to-female transsexuals. *J Urol* 1990; 143:1188.
- Swaab D. P., Roozendaal B., Ravid R. et al. Suprachiasmatic nucleus in aging, Alzheimer's disease, transsexuality and Prader-Willi syndrome *Progr. Brain Res* 1987; 72.
- Swanson E., Boyd J. B. The radial forearm flap: Reconstructive applications and donor-site defects in 35 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg* 1990; 85:258.
- Symmers W. S. Sexualpathologie. *Br Med J* 1968; 2:83-5. Taitz J. *Acta Psychiatr* 1988; 80 (5): 51-4.
- The Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association standards of care for gender identity disorders, 6th version. Available at: <http://www.hbgda.org/soc.html>. Retrieved November 17, 2002.
- Toorians A. W., Thomassen M. C., Zweegman S., Magdeleyns E. J., Tans G. et al. Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5723-9.

- Toran-Allerand C. D. Etiological factors in transsexualism. Brain Res 1980; 189:413-27.
- Toran-Allerand C. D. Sex steroid and development of the newborn mouse hypothalamus and preoptic area in vitro. Morphological correlates and hormonal specificity. Brain Res 1980; 189 (2): 413-27.
- Tsoi N. F. Male transsexualism in Singapore. Acta Psychiatr Scand 1988; 78 (4): 501-4.
- Tsoi W. P., Kok L. P., Yeo K. L., Ratnam S. S. Follow-up study of female transsexuals. Ann Acad Med Singapore 1995 Sep 24; 5:664-7.
- Tsur H., Borenstein A., Seidman D. S. Transsexualism [letter, comment]. Lancet 1991; 338 (8772): 945-6.
- Turner R. T., Colvard D. S., Spelsberg T, C. Estrogen inhibition of periosteal bone formation in rat long bones: down-regulation of gene expression for bone matrix proteins. Endocrinology 1990 Sep; 127 (3): 1346-51.
- Vamik D., Volman M. D. The development of female transsexualism. Am J Psychother 1989; 43(1): 92-107.
- van Kesteren P., Asscherman H., Megens J., Gooren L. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. Clin Endocrinol (Ox0 1997; 47: 337-42.
- van Kesteren P., Lips P., Deville W., Popp-Snijders C., Asscheman H. et al. The effect of one-year cross-sex hormonal treatment on bone metabolism and serum insulin-like growth factor-1 in transsexuals. J Clin Endocrinol Metab Jun 1996; 81:2227-32.
- van Kesteren P.J., Gooren L.J., Megens J. A. An epidemiological and demographic study of transsexuals in The Netherlands. Arch Sex Behav 1996 Dec 25; 6: 589-600.
- Varnik D., Volman M. D. Transsexualism and Psychosexual Identification. Am J Psychother 1989; 43 (10): 92-107.
- Vician H., Shupnic M. A. Gorski J. Effect of estrogen on primary ovine pituitary cell cultures: stimulation of prolactin secretion, synthesis and prepro-lactin messenger ribonucleic acid activity. Endocrinology 1979; 104:734-6.
- Vihtamaki T., Luukkaala T., Tuimala R. Skin contamination by oestradiol gel - a remarkable source of error in plasma oestradiol measurements during percutaneous hormone replacement therapy. Maturitas 2004 Aug 20; 48(4): 347-53.
- von Schoultz B. Progestins and breast tissue response-the risks // 10th World Congress on the Menopause. J Climacteric 2002; 5 (Suppl. 1).
- Wakley G. K., Schutte H. D.Jr., Hannon K. S., Turner R. T. Androgen treatment prevents loss of cancellous bone in the orchidectomized rat. J Bone Miner Res 1991 Apr; 6(4): 325-30.
- Walinder J. Transsexualism. - Goteborg, 1967. - P. 345.
- Warrant J. H., Martin B. C., Krolewski A. S. et al. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type 2 diabetes in the offspring of diabetic parents. Ann Int Med 1990; 113:909-15.
- Weikel W., Wilkens C., Knapstein P. G. Sigusch V. Transsexual wish and cis-sexual defense. Psyche (Stuttg), 1995 Sep-Oct; 49 (9-10): 811-37.
- Williams E. A. Vulva-vaginoplasty. Proc R Soc Med 1970; 63:40.
- Wilson J. D., George F. W., Griffin J. E. Hormones and sexual behavior Science. 1981; 211:1278-84.
- Wolford E. G., Dejerine E. S., Ramos D.J., Parry R. G. Chondrolaryngoplasty for appearance. Plast Reconstr Surg 1990; 86 (3): 464-9.
- Woods J. E., Alter G. Meland B. Experience with vaginal reconstruction utilizing the modified Singapore flap. Plast Reconstr Surg 1992; 90 (2): 70.
- Young W.A., Wright J. K. Scrotal reconstruction with a rectus abdominis muscle flap. Br J Plast Surg 1988; 41:190.

Научно-практическое издание

Светлана Юрьевна Калинин
Транссексуализм. Возможности гормональной терапии

Главный редактор, канд. мед. наук, ДД. Процент

Ответственный редактор НВ. Денежкина

Корректор АМ. Кольцова

Производство ДР. Сысоев

Подписанов печать 16.05.2006

Формат 84xЮ8

Объем 6 физ.л./6,5 автл.

Гарнитура типа "антиква бар"

Бумага офсетная

практическая медицина

тел. +7(495) 324-93-29, +7(916)320-01-55 е-таЛ: тефпТФтаП.га, (e2ey@po51.to\$.ги

. т е а р г 1 п I • , г и

Отпечатано в типографии: ОАО «Рыбинский Дом печати» 152901, г. Рыбинск, ул.

Чкалова, В.

» Ло»
тРанссекс
Тираж 2 000. Заказ № 3559.