

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ТЕСТОСТЕРОН-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ТРАНСГЕНДЕРНЫХ МУЖЧИН НА РИСК РАЗВИТИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Сергеева Л.Ю.

СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 3», Санкт-Петербург, e-mail: Lyudmila.y.sergeeva@gmail.com

Специфика гормонально-заместительной терапии при ведении трансгендерных пациентов сопряжена с проявлением патологий различного генеза. Часто встречающимися симптомами, среди прочего, являются нервно-мышечные осложнения различной этиологии, клиническим индикатором проявления которых служит пониженное содержание в крови витаминов группы В. Изменения интенсивности метаболических процессов обусловлены часто сопутствующими патологиями неврологического генеза при осуществлении гормональной коррекции. Дефицит витаминов группы В определяет нарушение процесса проведения нервных импульсов, являясь причиной миалгии и нейропатии. Своевременно скорректированная комплексная терапия позволяет повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни данной категории пациентов. Следует заметить, что существующие международные медицинские стандарты помощи трансгендерным пациентам не предполагают проведения комплексных исследований, направленных на выявление нейропатии, и, как следствие, необходимости коррекции процесса проведения тестостерон-заместительной терапии. Научно-практическое обоснование соответствующих дополнений к используемому медицинскому стандарту определяет актуальность дальнейших научных изысканий и консолидации практического опыта в эндокринологической практике. Руководствуясь принципами синергии и системного подхода, необходимо соответствующим образом приоритизировать вопрос безопасности ведения данной группы пациентов за счет учета таких заболеваний, как хроническая железодефицитная анемия, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, сахарный диабет, и прочих сопутствующих патологий на фоне тестостерон-заместительной терапии.

Ключевые слова: гормонально-заместительная терапия, особенности гормональной коррекции пациентов-трансгендеров, нервно-мышечные осложнения, дефицит витаминов группы В.

FEATURES OF THE EFFECT OF TESTOSTERONE – REPLACEMENT THERAPY IN TRANSGENDER MEN ON THE RISK OF DEVELOPING NEUROMUSCULAR COMPLICATIONS

Sergeeva L.Y.

¹FBHI «City Polyclinic № 3», St. Petersburg, e-mail: Lyudmila.y.sergeeva@gmail.com

The specificity of hormone replacement therapy in the management of transgender patients is associated with the manifestation of pathologies of various origins. Common symptoms, among other things, are neuromuscular complications of various etiologies, the clinical indicator of which is a low blood level of vitamins of group B. Changes in the intensity of metabolic processes are caused by often concomitant pathologies of neurological genesis during hormonal correction. Deficiency of B vitamins determines the violation of the process of nerve impulses, causing myalgia and neuropathy. Timely adjusted complex therapy makes it possible to increase the effectiveness of treatment and improve the quality of life of this category of patients. It should be noted that the existing international medical standards for helping transgender patients do not imply complex studies aimed at detecting neuropathy and, as a result, the need to correct the process of testosterone replacement therapy. The scientific and practical substantiation of the appropriate additions to the used medical standard determines the relevance of further scientific research and the consolidation of practical experience in endocrinological practice. Guided by the principles of synergy and a systematic approach, it is necessary to prioritize the issue of the safety of managing this group of patients by taking into account such diseases as chronic iron deficiency anemia, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, diabetes mellitus and other concomitant pathologies against the background of testosterone replacement therapy.

Keywords: hormone replacement therapy, features of hormonal correction in transgender patients, neuromuscular complications, deficiency of group B vitamins.

В последнее время растет число обращений за медицинской помощью трансгендерных пациентов. Согласно имеющимся статистическим данным, гендерная

дисфория выявлена примерно у 25 млн взрослого населения в мире (около 0,5%), из которых 80% приходится на долю FtM – биологических женщин, идентифицирующих себя с мужским полом [1].

Понятие трансгендерности определяется как выраженная и стойкая идентификация человека с полом, противоположным его биологическому полу, в сочетании с непрекращающимся чувством дискомфорта в своем биологическом теле. Гендерная дисфория возникает в том случае, когда биологический пол и гендерная идентичность человека не совпадают. В МКБ 10 этот диагноз соответствует шифру F64.0 [2].

В мае 2010 г. опубликовано обращение, призывающее все страны мира не рассматривать половую дисфорию как психопатологию (WPATH Board of Directors, 2010). Вместе с тем на день сегодняшний ВОЗ официально прекратила классифицировать трансгендерность как психическое расстройство.

Одним из ключевых этапов ведения описываемой категории пациентов является применение соответствующей гормональной терапии, определяющей широкий спектр преобразований.

Гормональная заместительная терапия трансгендерным пациентам FtM проводится препаратами группы андрогенов. В Российской Федерации зарегистрированы препараты с эфирами тестостерона (Омнадрен 250 мг 1,0 мл, Сустанон 250 мг, Небидо 250 мг – 4,0 мл). В международных медицинских стандартах помощи трансгендерным людям представлены утвержденные схемы терапии данными лекарственными препаратами. При гормональной коррекции достигается физиологический мужской уровень тестостерона и подавляется выработка собственных женских гормонов.

Следует заметить, что согласно индивидуальной практике на старте тестостерон-заместительной терапии у трансгендерных FtM пациентов часто возникают проявления полинейропатии в виде миалгий, парестезий и нарушений терморегуляции. Одна из основных причин развития данной патологии определяется нарушением процессов клеточного метаболизма, важную роль в котором играют витамины группы В. Вместе с тем необходимо также учитывать сопутствующие заболевания и предрасположенность к метаболическим нарушениям [3, 4].

Ключевым клинически значимым индикатором в развитии метаболических миопатий является снижение референтных значений содержания витаминов группы В [5].

Витамины группы В оказывают метаболическое влияние на аксональный транспорт и процессы миелинизации в периферических нервных волокнах. Среди всех витаминов группы В эти свойства характерны для тиамина (В₁), пиридоксина (В₆) и цианокобаламина (В₁₂) (табл. 1).

Физиологическое клинически значимое действие витаминов группы В

В ₁ (тиамин)	В ₆ (пиридоксин)	В ₁₂ (цианокобаламин)
Участвует в: 1) дигидрогеназных комплексах цикла Кребса; 2) регуляции активности пентозофосфатного цикла утилизации углеводов; 3) проведении нервного импульса; 4) обеспечении аксонального транспорта, определяющего регенерацию нервной ткани; 5) модуляции нервно-мышечной передачи в Н-холинорецепторах (синтез норадреналина); 6) регуляции «болевого» активности нерва	Является кофактором более 100 ферментов. Участвует в: 1) дезаминировании, переаминировании, декарбоксилировании аминокислот; 2) фосфорилировании гликогена; 3) обмене фолиевой кислоты, биосинтезе нейромедиаторов (дофамина, норадреналина, адреналина, гистамина); 4) обеспечении процессов торможения в центральной нервной системе (синтез гамма-аминомасляной кислоты); 5) регуляции энергетических процессов нервной ткани	Активирует фолиевую кислоту, участвует в: 1) гемопоэзе и эритропоэзе (предупреждение нейроанемического синдрома); 2) стимуляции обмена нуклеиновых кислот; 3) синтезе/восстановлении миелиновой оболочки; 4) процессах репликации роста клеток; 5) активации свертывающей системы крови; 6) регуляции функции ЖКТ. Оказывает анальгетический эффект. Уменьшает нейрогенные боли (снижает синтез глутамата в ЦНС)

Изменения интенсивности метаболических процессов часто обусловлены сопутствующими патологиями неврологического генеза при осуществлении гормональной коррекции. Дефицит витаминов группы В определяет нарушение процесса проведения нервных импульсов, являясь причиной миалгии и нейропатии.

Следует заметить, что существующие международные медицинские стандарты помощи трансгендерным пациентам не предполагают проведения комплексных исследований, направленных на выявление нейропатии, и, как следствие, необходимости коррекции процесса проведения тестостерон-заместительной терапии.

Целью исследования является определение возможных причин нервно-мышечных осложнений в период гормональной коррекции пола у трансгендерных пациентов FtM, а также обоснование включения в схему гормональной коррекции необходимых лекарственных препаратов, направленных на предотвращение данных осложнений.

Материал и методы исследования: лабораторный анализ, инструментальные методы, статистический анализ.

В основном миопатии и полинейропатии эндокринного генеза возникают вследствие гипотиреоза, гиперальдостеронизма, болезни Кушинга и Аддисона, гиперфункции

паращитовидных желез, а также могут иметь ятрогенную причину – стероидную миопатию. Однако при любых эндокринных нарушениях могут возникнуть нервно-мышечные осложнения [6–8].

Ключевыми субъектами проведенного исследования являлись транспациенты FtM, на старте гормонально-заместительной терапии у которых были проведены лабораторная диагностика, в том числе на содержание витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂), и оценка состояния периферической чувствительности с помощью градуированного камертона 128 Гц, Тип-терма, монофиламента.

Критериями включения пациентов в проводимое научное исследование являлись:

- 1) необходимость стартовой гормонально-заместительной терапии препаратом тестостерона;
- 2) проявление нервно-мышечных осложнений.

Критерий исключения из проводимого исследования: наличие онкологической патологии в анамнезе.

Для дифференцированного подхода при отборе соответствующих групп пациентов согласно критериям включения были проведены ручные диагностические методы с использованием шкалы боли:

1-я группа – 10 пациентов с проявлениями нейропатии и миопатии;

2-я группа – 10 пациентов без нейромышечных проявлений, но с такой же схемой гормонально-заместительной терапии (контрольная группа).

В процессе наблюдений 1-й группы пациентов были выявлены сопутствующие заболевания, ввиду чего при старте тестостерон-заместительной терапии стали проявляться осложнения, характерные для метаболической миопатии и нейропатий. Руководствуясь принципами синергии и системного подхода, необходимо соответствующим образом приоритезировать вопрос безопасности ведения данной группы пациентов путем учета таких заболеваний, как хроническая железодефицитная анемия, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, сахарный диабет, и прочих сопутствующих патологий на фоне тестостерон-заместительной терапии (рис.).



Распределение сопутствующих заболеваний в исследуемых группах пациентов

У пациентов из 1-й группы с сахарным диабетом I типа отмечались характерные симптомы в месте нанесения геля с тестостероном (Андрогель), при переходе на инъекционные формы препаратов симптомы уменьшились, но не прошли до конца. В анализах крови отмечалось снижение уровня витамина В₁₂.

У пациентов с гипотериозом при старте гормонально-заместительной терапии тестостероном проявления соответствующих симптомов (мышечная боль, судороги) были отмечены спустя 1 месяц терапии, а также возникла необходимость увеличения дозировки препарата L-тироксина.

У пациента с железодефицитной анемией при старте гормонально-заместительной терапии тестостероном было отмечено проявление симптомов полинейропатии и миопатии в верхних и нижних конечностях. В анализах крови отмечались снижение уровня витамина В₁₂, ферритина, железа, а также повышенный уровень тестостерона.

У пациента с хронической надпочечниковой недостаточностью симптомы миопатии возникли сразу на старте гормональной коррекции препаратом тестостерона.

В представленной ниже таблице отражены значения содержания витаминов группы В в крови пациентов группы 1 (табл. 2).

Результаты анализа крови на витамины группы В в процессе гормональной коррекции
пациентов группы 1

Пациент	Значения концентрации витаминов в крови		
	В ₁ (нмоль/л)	В ₆ (нмоль/л)	В ₁₂ (пмоль/л)
1	87,60	51,50	69,20
2	81,90	49,30	90,40
3	83,00	38,70	94,10
4	82,50	48,90	67,40
5	84,30	38,80	93,00
6	80,00	54,00	71,50
7	85,30	33,30	67,20
8	82,90	31,20	65,80
9	84,10	26,50	69,50
10	85,40	40,10	72,20

Выявленные нервно-мышечные симптомы предопределили диагностику полинейропатии путем использования соответствующих методов оценки состояния периферической чувствительности (тактильной, болевой, температурной и вибрационной) с помощью монофиламента, Тип-терма и градуированного камертона [9]. Монофиламент применялся на тыльной поверхности стопы и пальцев ног, камертон – на медиальной поверхности головки 1-й плюсневой кости правой и левой ноги. В ходе исследования было отмечено, что вибрационная и температурная чувствительность не нарушена, тактильная чувствительность снижена на уровне стоп и нижней трети голени.

Согласно визуально-аналоговой шкале пациенты 1-й группы отмечали боль на уровне 4–5 баллов [10]. По результатам расчета шкалы симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score) у пациентов 1-й группы оценка симптомов соответствовала 3–4 баллам (умеренной нейропатии) [11].

Таким образом, у пациентов 1-й группы были отмечены соответствующие нервно-мышечные симптомы в период гормональной смены пола, характерные для дефицита витаминов группы В, гипотиреоза и нейропатии при сахарном диабете.

У пациентов 2-й группы, также проходящих гормональную коррекцию пола, подобных симптомов не наблюдалось.

В современной клинической практике применяется симптоматическая терапия, предусматривающая в основном улучшение метаболизма мышечной ткани. С этой целью используют витамины Е, В₁, В₆, В₁₂, АТФ, аминокислоты, анаболические стероиды, препараты калия и кальция. Комбинации из нескольких препаратов назначают курсом продолжительностью 1–1,5 месяца с периодичностью до 3 раз в год [12].

Основу лечения приобретенных нейромышечных осложнений составляет терапия основного заболевания: в данном случае коррекция эндокринных нарушений, перевод сопутствующих хронических заболеваний в стадию устойчивой ремиссии. В случае с исследуемой группой трансгендерных пациентов следует более фокусно подходить к назначению любой дополнительной терапии, помимо гормональной коррекции.

Пациентам 1-й группы была индивидуально подобрана гормональная коррекция препаратами эфира тестостерона для достижения индивидуальных целевых показателей, приближенных к значениям мужской физиологической нормы, а также проведена коррекция лечения сопутствующих заболеваний, описываемых выше.

У пациентов 2-й группы при нецелевых показателях уровня тестостерона в крови относительно мужской физиологической нормы не зафиксировано соответствующих проявлений нейропатии и миопатии.

Вместе с тем у обеих исследуемых групп пациентов отмечалось повышение уровня гематокрита и гемоглобина выше целевого значения, что является риском возникновения тромбозов. В этом случае применялись препараты из группы антиагрегантов с учетом индивидуального подбора дозировки путем титрования, начиная с 50 мг. В качестве препарата выбора в данном случае использовался Тромбо АСС.

В качестве препарата выбора комплексного лечения нейромышечных осложнений применялся Нейромультивит. Выбор инъекционной формы рассматриваемого лекарственного препарата был обусловлен высокой степенью комплаентности исследуемой группы пациентов по сравнению с таблетированной формой. Положительная динамика отмечалась уже после первого курса терапии препаратом Нейромультивит (табл. 3).

Таблица 3

Результаты анализа крови на содержание витаминов группы В в процессе гормональной коррекции пациентов группы 1 после применения препарата

Нейромультивит

Пациент	Значения концентрации витаминов в крови		
	В ₁ (нмоль/л)	В ₆ (нмоль/л)	В ₁₂ (пмоль/л)
1	151,30	95,80	150,20
2	140,60	98,50	148,80
3	164,20	86,00	163,40
4	130,80	94,30	154,10
5	119,40	83,10	149,50
6	158,70	110,40	155,70
7	134,40	99,50	159,30
8	112,10	108,80	160,80
9	157,90	90,90	157,40
10	129,40	96,60	153,20

Для пациентов из 1-й группы совместно с курсом терапии препаратом Нейромультивит проводили замену препарата тестостерона, а также подбор индивидуальной схемы гормональной коррекции, принимая во внимание сопутствующие заболевания. Трансгендерным пациентам FtMc сахарным диабетом I типа был назначен гель тестостерона (Андрогель), однако с учетом того, что в течение последующих наблюдений были выявлены вышеперечисленные симптомы, гель был заменен на инъекционную форму препарата Омнадрен 250,0 мг 1,0 мл с последующей коррекцией инсулинотерапии. Следует заметить, что на фоне проведенной коррекции гормонально-заместительной терапии гипергликемии на пике действия препарата тестостерона не отмечалось.

Заключение. Таким образом, проводимый курс гормонально-заместительной терапии, являющейся комплексом ключевых процессов ведения трансгендерных пациентов, в определенной степени может стать причиной проявления соответствующих симптомов неврологического генеза ввиду развития нервно-мышечных осложнений. Одним из возможных решений является введение в курс терапии данной категории пациентов на этапе подбора препарата тестостерона комплексного препарата витаминов группы В (Нейромультивит).

Список литературы

1. Winter S., Diamond M., Green J., Karasic D., Reed T., Whittle T., Wylie K. Transgender people: health at the margins of society. *Lancet*. 2016. vol. 388 (10042). no. 3. P. 390-400.
2. Бабенко А.Ю., Исаев Д.Д. Международные медицинские стандарты помощи трансгендерным людям. 3-е изд. СПб., 2018. 260 с.
3. Velho I., Figuera T.M., Ziegelmann P.K., Spritzer P.M. Effects of testosterone therapy on BMI, blood pressure, and laboratory profile of transgender men: a systematic review. *Andrology*. 2017. vol. 5. no. 5. P. 881-888.
4. Schiffer L., Kempegowda P., Arlt W., O'Reilly M. Mechanisms in endocrinology: The sexually dimorphic role of androgens in human metabolic disease. *European Journal of Endocrinology*. 2017. vol. 177. no. 3. P. 125-143.
5. Морозова Т.Е., Дуренцова О.С. Витамины группы В в клинической практике // Медицинский совет. 2014. № 18. С. 72-77.
6. Шишкин А.Н., Худякова Н.В., Смирнов В.В., Никитина Е.А. Метаболический синдром у женщин в перименопаузе // Вестник СПбГУ. 2013. Сер.11, Вып.3. С. 39-56.

7. Муравьева Г.В., Девликамова Ф.И. Нервно-мышечные осложнения при заболеваниях щитовидной железы // Практическая медицина. 2013. № 1 (66). С. 38-41.
8. Minetto M., D'Angelo V., Arvat E., Kesari S. Diagnostic Work-Up in Steroid Myopathy. 2018. vol. 60 no. 2. P. 219-223.
9. Фокина А.С., Строков И.А., Демура Т.А. Диагностика диабетической периферической нейропатии. Методы её раннего выявления // Российский медицинский журнал. 2017. № 9. С. 572-578.
10. Hawker G., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care and Research. 2011. vol. 63. Is. S11. P. 240-252.
11. Дедов И.И, Шестакова М.В, Майоров А.Ю. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». 9-й выпуск М., 2019. 211 с.
12. Kaminsky P., Endocrine Myopathies. La Revue du Praticien. 2001. vol. 51. no. 3. P. 289-293.