

УДК 575.224.232.5:616-055.9-07

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-87-96

Для цитирования: Латышев О.Ю., Санникова Е.С., Самсонова Л.Н., Киселёва Е.В., Окминян Г.Ф., Дондуп О.М., Касаткина Э.П. Нарушение формирования пола 45,X/46,XY: клиничко-лабораторная характеристика пациентов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (3): 87–96

Нарушение формирования пола 45,X/46,XY: клиничко-лабораторная характеристика пациентов

Латышев О.Ю.¹, Санникова Е.С.¹, Самсонова Л.Н.¹, Киселёва Е.В.¹,
Окминян Г.Ф.¹, Дондуп О.М.², Касаткина Э.П.¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО)
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить клиничко-лабораторную характеристику пациентов с нарушением формирования пола (НФП) 45,X/46,XY.

Материал и методы. В исследование включены 248 пациентов с неправильным строением наружных гениталий от раннего неонатального периода до 18 лет. По результатам цитогенетического и молекулярно-цитогенетического обследований сформирована группа пациентов с НФП, обусловленного мозаицизмом 45,X/46,XY. Проведена оценка антропометрических показателей, наружных и внутренних гениталий, гормональных показателей в мини-пубертате, нейтральном и пубертатном периодах, гистологическое исследование гонад, скрининг пороков развития.

Результаты. НФП с кариотипом 46,XY выявлено в 48% (120/248) случаев, с кариотипом 46,XX – в 38% (93/248), НФП с патологией половых хромосом – в 14% (35/248) наблюдений. Хромосомное НФП представлено следующими вариантами: синдромы Кляйнфельтера, Шерешевского – Ульриха – Тернера, химеризм, овотестикулярное, но большую часть составили пациенты с мозаицизмом 45,X/46,XY (65%).

В группе пациентов с НФП 45,X/46,XY медиана степени маскулинизации наружных гениталий по шкале External Masculinization Score (EMS) составила 3 [1; 5,5]. Среди пороков развития наружных гениталий в большинстве случаев (82%, 18/22) имело место сочетание крипторхизма с гипоспадией. Дериваты Мюллеровых протоков выявлены у 91% (20/22) пациентов. Большая часть пациентов (77%) адаптируется в мужском паспортном поле. Не выявлено статистически значимых различий в строении наружных и внутренних гениталий между группами пациентов, адаптируемых в мужском и женском паспортном поле.

При анализе гормональных показателей выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между содержанием базального тестостерона в период мини-пубертата и индексом маскулинизации наружных гениталий по шкале EMS ($p = 0,002$; $r = 0,9$). В период мини-пубертата повышение уровня гонадотропных гормонов выявлено у 89% (8/9) детей, из которых сочетанное повышение лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) отмечено в 33% (3/9), изолированное повышение ФСГ в 56% (5/9) случаев. В пубертатном периоде у 75% (3/4) пациентов выявлен гипергонадотропный гипогонадизм.

✉ Латышев Олег Юревич, e-mail: elvkasatkina@yandex.ru.

По результатам гистологического исследования гонад отмечена гетерогенная картина. Гонады представлены различной степенью дисгенезии тестикулярной ткани: от легкой, близкой к гистологическому строению гонад при крипторхизме, до streak и овотестис.

Среди внегонадных проявлений заболевания лидируют паховые грыжи (86%), пороки сердца (77%) и почек (36%). Патологическая задержка роста диагностирована у 23% детей.

Выводы. В структуре заболевания на хромосомное НФП приходится 14% наблюдений. Группа пациентов с НФП 45,X/46,XY гетерогенна по степени дисгенезии гонад, строению наружных и внутренних половых органов.

Ключевые слова: нарушение формирования пола, мозаицизм 45,X/46,XY, дисгенезия гонад, гипоспадия.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение формирования пола (НФП) – врожденная патология, характеризующаяся несоответствием между генетическим, гонадным и фенотипическим полом. Распространенность НФП составляет 1 случай на 4 500–5 000 новорожденных [1, 2]. Согласно современной классификации, в основу которой положен цитогенетический принцип, выделяют НФП с мужским кариотипом (46,XY), женским кариотипом (46,XX) и патологией половых хромосом [3].

В ходе реабилитации пациентов с НФП специалистами мультидисциплинарной команды решается несколько задач: выбор пола, хирургическая коррекция наружных и внутренних гениталий, заместительная гормональная терапия, психологическая поддержка пациента и членов его семьи. Кроме того, у пациентов с НФП имеет место высокий риск развития герминативноклеточных опухолей, что определяет необходимость выработки терапевтической тактики, направленной на минимизацию онкологических рисков [1, 4].

Первым шагом в решении этих задач является установление точной причины НФП. Установление варианта НФП в большинстве случаев позволяет осуществлять обоснованный выбор пола, стратифицировать риск развития опухоли гонад, сформировать терапевтическую и хирургическую тактику. На сегодняшний день частота верификации диагноза достаточно высока в группе пациентов с НФП 46,XX и патологией половых хромосом. Несмотря на расширение диагностических возможностей, в том числе использование молекулярно-генетического метода исследования, в группе пациентов с кариотипом 46,XY уровень верификации варианта НФП остается низким [3].

На сегодняшний день разработано большое количество алгоритмов для верификации варианта НФП. Каждый из них в первую очередь предполагает определение кариотипа, что позволяет

уже на начальном этапе обследования выявить нозологический вариант НФП, обусловленного патологией половых хромосом.

Группа НФП, обусловленная патологией половых хромосом, гетерогенна и представлена такими состояниями, как синдром Кляйнфельтера, синдром Шерешевского – Ульриха – Тернера, химеризм. Одним из вариантов этой группы, представляющим интерес для исследования, является в том числе НФП с кариотипом 45,X/46,XY. Частота встречаемости данного заболевания составляет 1 : 15 000 новорожденных [5]. Клиническая картина НФП 45,X/46,XY гетерогенна и может варьироваться от двойственного строения гениталий и фенотипических особенностей, свойственных синдрому Шерешевского – Тернера до практически нормального мужского или женского фенотипа [6, 7].

Несмотря на то что исследование кариотипа является минимальным диагностическим критерием НФП, обусловленного патологией половых хромосом, вопросы выбора пола, заместительной терапии, гонадэктомии, генитопластики, снижения онкологического риска, психологической адаптации пациента остаются дискуссионными. Целью данного исследования явилось изучение клинических и лабораторных характеристик пациентов с нарушением формированием пола 45,X/46,XY.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 248 пациентов с НФП от раннего неонатального периода до 18 лет. Условия включения пациентов в исследование соответствовали критериям диагноза НФП, предложенным группой экспертов Европейской ассоциации эндокринологов совместно с Американским сообществом в рамках консенсуса 2006 г. по оказанию помощи детям с неопределенностью пола [3].

На первом этапе верификации диагноза пациентам проводилось цитогенетическое обследование методом G-окрашивания ($n = 248$) и молекулярно-цитогенетическое обследование методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) с ДНК-зондами на X- и Y-хромосомы ($n = 27$) на препаратах метафазных хромосом, которые получали из лимфоцитов периферической крови. По результатам кариологического анализа была сформирована группа из 22 пациентов с мозаицизмом 45,X/46,XY.

Дальнейшее обследование пациентов данной группы включало оценку акушерского анамнеза, антропометрических показателей (расчет SDS роста и индекса массы тела (ИМТ) проводили с помощью компьютерной программы KIGS Auxology Calculator 1.0 (Pfizer, США)), степени маскулинизации наружных гениталий (по шкале External Masculinization Score (EMS), 2000 г., [8]), объема тестикул (с помощью орхидометра Прадера, или методом эховольюмометрии [9]), стадии полового развития (по шкале Tanner [10]), строения внутренних гениталий (ультразвуковое исследование (УЗИ), лапароскопия, гистология), функционального состояния гипофизарно-гонадной системы, ультразвуковых особенностей почек и сердца.

Исследование функциональной активности гонад проводилось в период мини-пубертата ($n = 9$), в нейтральный ($n = 8$) и пубертатный ($n = 4$) периоды. Оценка функционального состояния гонад включала определение содержания в сыворотке крови гонадотропных гормонов (лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ); базального общего тестостерона (Т), анти-Мюллера гормона (АМГ), ингибина В). В качестве референсных значений ЛГ рассматривали: в мини-пубертате 2,2–4,1 мМЕ/мл, нейтральном периоде 0–2,1 МЕ/л, пубертатном периоде в зависимости от стадии полового развития по Tanner – 1,5–10 Ед/л; ФСГ – в мини-пубертате 0,7–1,2 мМЕ/мл, нейтральном периоде 0–6,5 мМЕ/мл, пубертатном периоде в зависимости от стадии полового развития по Tanner – 1,8–9,2 Ед/л; АМГ мини-пубертате и нейтральном периоде 3,8–159,8 нг/мл, пубертатном периоде 1,3–14,8 нг/мл; ингибина В в мини-пубертате и нейтральном периоде 10–352 пг/мл, пубертатном периоде 4,0–352,0 пг/мл.

С целью оценки андрогенной функции яичек пациентам в мини-пубертате и нейтральном периоде проводили пробу с хорионическим гонадотропином (ХГ) с расчетом дельты Т (ΔT). Показатель ΔT более 3,8 нмоль/л расценивали как достаточный ответ на стимуляцию ХГ.

Оценку внутренних гениталий осуществляли методом ультразвуковой визуализации ($n = 22$) и лапароскопического исследования ($n = 15$). При обнаружении дериватов Мюллера протока и дисгенетичных гонад проводилось удаление данных структур с гистологическим исследованием ($n = 10$). В одном наблюдении выполнена открытая биопсия гонады с гистологическим исследованием.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью методов вариационной статистики с использованием программ статистического анализа Biostat 1998, Statistica 7, Microsoft Excel 2010. Результаты сравнения количественных показателей, распределение которых согласовывалось с нормальным законом, представлены как среднее значение со среднеквадратичным отклонением. Результаты, распределение которых не согласовывалось с нормальным законом, представлены в виде медианы (Me) с приведением интерквартильного размаха [$Q1$; $Q3$]. Взаимосвязь количественных признаков оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена (r). Для сравнения двух независимых групп использовали критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В основу современной классификации НФП положен цитогенетический принцип. Анализ результатов кариологического исследования показал: НФП с кариотипом 46,XY диагностировано в 48% (120/248), кариотипом 46,XX – в 38% (93/248), патологией половых хромосом – в 14% (35/248) наблюдений.

В свою очередь в группе НФП, обусловленной патологией половых хромосом, мозаицизм 45,X/46,XY выявлен у 65% (23/35) пациентов. Синдром Кляйнфельтера имел место у 23% (8/35) пациентов и был представлен следующими цитогенетическими вариантами – 47,XXY ($n = 5$); 46,XY/47,XXY ($n = 2$); 46,XX/46,XY/47,XXY ($n = 1$). Синдром Шерешевского – Ульриха – Тернера диагностирован у 6% (2/35) пациентов и представлен следующими цитогенетическими вариантами – регулярная моносомия (45,X) и изохромосома по длинному плечу X-хромосомы (45,X/46,XiXq). Редкий вариант аномалии в системе половых хромосом – химеризм (46,XX/46,XY) выявлен у 6% (2/35) пациентов.

Стандартный цитогенетический анализ лимфоцитов периферической крови позволил выявить мозаицизм 45,X/46,XY в 83% (19/23) случаев.

У 17% (4/23) пациентов первично обнаружен нормальный мужской кариотип (46,XY). Однако присутствие клиничко-лабораторных признаков моносомального клона клеток определило необходимость дополнительного проведения FISH-анализа с ДНК-зондами на X- и Y-хромосомы, что в последующем позволило выявить мозаицизм в этой группе. Один пациент был первоначально включен в группу обследования из-за наличия брата-близнеца с подтвержденным диагнозом «хромосомное НФП 45,X/46,XY». У данного пациента имел место изолированный односторонний крипторхизм и по данным стандартного цитогенетического анализа лимфоцитов периферической крови был определен кариотип 45,X/46,XY, однако при проведении FISH-анализа установлен нормальный мужской кариотип (46,XY).

Анализ акушерского анамнеза пациентов с НФП 45,X/46,XY показал, что средний возраст матерей на момент беременности составил $(27,3 \pm 5,77)$ года, из них – первородящие 40% (9/22) женщин. Беременность протекала без особенностей в 86% (19/22) случаев и лишь в 14% (3/22) случаев была угроза прерывания. Все дети родились в срок, за исключением одного ребенка (4%, 1/22), который родился на 34-й нед беременности. Задержку внутриутробного развития имели 14% (3/22) детей.

Анализ возраста пациента к моменту верификации диагноза продемонстрировал, что окончательный вариант НФП установлен у 64% (14/22) пациентов в возрасте до 1 мес, 9% (2/22) – до 1 года; у 18% (4/22) – до 2,5 лет и в 9% (2/22) случаях – в пубертатном периоде. Дети в соответствии с выбранным полом распределились следующим образом: мужской пол назначен в 77% (17/22), женский – 23% (5/22) случаев.

Медиана степени маскулинизации наружных гениталий по шкале EMS у пациентов с НФП 45,X/46,XY составила 3 [1; 5,5]. Пороки развития наружных гениталий пациентов с НФП 45,X/46,XY в большинстве случаев (82%, 18/22) были представлены сочетанием крипторхизма с гипоспадией, среди которых в 89% (16/18) случаев имела место проксимальная (мошоночная, промежностная) форма, 11% (2/18) – дистальная (головчатая) форма гипоспадии. Изолированная проксимальная гипоспадия выявлена у 18% (4/22) обследованных.

В группе, адаптируемой в мужском поле, сочетание крипторхизма с гипоспадией выявлено в 76% (13/17) случаев, а изолированная проксимальная гипоспадия в 24% (4/17). Среди пациентов, адаптируемых в женском поле, в 100% (5/5)

случаев имело место сочетание проксимальной гипоспадии с крипторхизмом. При этом статистически значимой разницы между группами не выявлено ($p = 0,73$). В группе пациентов, адаптируемых в мужском поле, медиана индекса маскулинизации наружных гениталий по EMS составила 4,5 [2,5; 6], в женском поле – 1, разница между группами не значима ($p = 0,9$).

При оценке строения внутренних половых органов методом ультразвукового сканирования и лапароскопии наличие дериватов Мюллера протока (матка, маточные трубы) было подтверждено у 91% (20/22) пациентов. При этом группы детей, разделенных по полу адаптации, значимо не различались ($p = 1,0$): у детей в мужском паспортном поле дериваты Мюллера протока выявлены в 88% (15/17), в женском – в 100% (5/5) случаев.

Анализ функционального состояния гипофизарно-гонадной системы в периоде мини-пубертата показал, что медиана ЛГ в сыворотке крови составила 2,55 мМЕд/мл [2; 4,1], ФСГ – 6,5 мМЕд/мл [2,1; 7,3], тестостерона – 4,72 нмоль/л [3,65; 7,52], АМГ – 43,85 нг/мл [40,2; 53,2] и ингибина В – 165,1 пг/мл [131; 179,5]. Повышение концентрации ФСГ установлено в 89% (8/9) случаев, ЛГ – 33% (3/9); сочетанное повышение ЛГ и ФСГ у 33% (3/9) пациентов, а изолированное увеличение ФСГ – у 56% (5/9). При этом повышение ЛГ отмечено только в комбинации с возрастанием ФСГ.

Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между содержанием базального Т и индексом маскулинизации наружных гениталий по шкале EMS ($p = 0,002$; $r = 0,9$) и отсутствие таковой между содержанием АМГ в сыворотке крови и индексом маскулинизации наружных гениталий по EMS ($p = 0,74$; $r = 0,069$).

Анализ функционального состояния гипофизарно-гонадной системы в нейтральном периоде показал, что медиана ЛГ в сыворотке крови составила 0,12 мМЕд/мл [0,1; 0,73], ФСГ – 2,56 мМЕд/мл [0,9; 3,55], тестостерона – 0,13 нмоль/л [0,1; 0,27], что соответствует референсным значениям для данного периода; АМГ – 26,6 нг/мл [3,22; 39,9] и ингибина В – 54,1 пг/мл [47,3; 138].

Принимая во внимание то, что секреция АМГ половыми железами сопоставима в мини-пубертате и нейтральном периоде, пациентов этих двух возрастных групп объединили для общего анализа. Медиана АМГ в крови в общей группе составила 38,9 нг/мл [15,97; 45,6]. При этом высоконормальные значения АМГ отмечены у 14%

(2/14), низкие или низконормальные значения – 86% (12/14) пациентов.

С целью уточнения андрогенной функции гонад 12 пациентам в мини-пубертате и нейтральном периоде проведен тест с ХГ. Недостаточное повышение Т (ΔT 1,44 и 2,45 нмоль/л) в ответ на стимуляцию ХГ отмечено в 17% (2/12) случаев, достаточный ответ на стимуляцию ХГ (ΔT (11,5 ± 7,7) нмоль/л) выявлен в 83% (10/12) случаев.

При сравнении показателей АМГ и ΔT в мини-пубертате и нейтральном периоде установлено, что сниженное содержание в сыворотке крови АМГ встречается чаще в сравнении с недостаточным повышением Т в ответ на стимуляцию ХГ ($p = 0,0007$). Из четырех пациентов, достигших пубертатного возраста, три пациента адаптируются в мужском поле, один – в женском поле. У двух из трех пациентов, адаптируемых в мужском паспортном поле, сформировался гипергонадотропный гипогонадизм, причем у одного парциальный (АГ 5,9 мМЕд/мл, ФСГ 31 мМЕд/мл) и у одного после гонадэктомии в 13 лет – тотальный (АГ 13,3 мМЕд/мл, ФСГ 81 мМЕд/мл). У пациентки, адаптируемой в женском паспортном поле, сформировался тотальный гипергонадотропный гипогонадизм (АГ 18 мМЕд/мл, ФСГ 110 мМЕд/мл) до проведения гонадэктомии.

Для гистологического анализа оказались доступны 10 гонад, которые были получены от восьми пациентов. При этом пяти пациентам удалена одна гонада в возрасте, близком к моменту установления диагноза, вторая гонада либо низводилась, либо изначально находилась в мошонке. Двум пациентам удалены обе гонады в отдаленном периоде после установления диагноза в подростковом возрасте. У данных пациентов в момент верификации диагноза гонады находились в состоянии крипторхизма. Одному пациенту в возрасте 14 лет в связи с поздней верификацией диагноза проводилась открытая биопсия низведенного ранее яичка.

По данным анализа результатов гистологического исследования гонад в 10% (1/10) случаев заключение неинформативно, в 40% (4/10) описание гонад соответствует дисгенетичным гонадам или streak, в 40% (4/10) описание гонад соответствует характеристике гонад, находящихся в состоянии крипторхизма, в 10% (1/10) установлено наличие как ткани яичка, так и яичника, то есть овотестис. По данным УЗИ признаки микролитиаза выявлены в 27% (6/22) случаев.

Наличие моносомального клона клеток в кариотипе данной группы пациентов определило необходимость поиска пороков развития, свой-

ственных мозаичному кариотипу 45,X/46,XY. При оценке роста детей с мозаицизмом 45,X/46,XY на момент исследования патологическая задержка выявлена у 23% (5/22) пациентов, в то время как примордиальная задержка роста была отмечена лишь у 5% (1/22) пациентов. За время наблюдения патологическая задержка роста выявлена у 21% (3/14) пациентов в периоде мини-пубертата и нейтральном, у 50% (2/4) – в пубертатном периоде.

Пороки развития почек (подковообразная почка, поликистоз, пиелоэктазия, солитарная киста почки) выявлены у 36% (8/22) пациентов. Врожденные пороки сердца (коарктация аорты, двухстворчатый аортальный клапан, дефект межжелудочковой перегородки мембранозной части, гипоплазия перешейка аорты, открытое овальное окно, открытый аортальный проток) выявлены у 77% (10/13) пациентов. Паховые грыжи при рождении с одной или с двух сторон имели 86% (19/22) пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование посвящено клиническим, лабораторным и гистологическим особенностям варианта НФП, обусловленного мозаицизмом 45,X/46,XY. По результатам цитогенетического и молекулярно-цитогенетического обследований 248 пациентов установлена структура НФП. С практически одинаковой частотой НФП представлено мужским (48%) и женским кариотипами (38%), реже – в 14% случаев имеет место НФП, обусловленное патологией половых хромосом. Больше половины (65%) случаев НФП, вызванного патологией половых хромосом, обусловлено мозаицизмом 45,X/46,XY. Полученные сведения о структуре НФП в целом соответствуют данным мирового регистра пациентов с НФП. Так, на октябрь 2015 г. в международной базе данных зарегистрировано 1885 пациентов с НФП, среди которых кариотип 46,XY выявлен у 65%, кариотип 46,XX – 18% и хромосомное НФП – у 17% пациентов [11].

Известно, что реабилитация и адаптация пациента с НФП в социуме во многом определяется нозологическим вариантом. В случае варианта НФП 45,X/46,XY для установления окончательного диагноза достаточным является проведение цитогенетического исследования. Однако не существует единого мнения о чувствительности и специфичности методик определения кариотипа (GTG, FISH) в случае НФП. Также остается нерешенным вопрос о материале исследования (лимфоциты периферической крови, ткань гонады, буккальный эпителий). В ходе данного

исследования всем детям первоначально проведено кариотипирование методом GTG на лимфоцитах периферической крови, по результатам которого у каждого четвертого пациента (22%) кариотип определен неверно, причем ошибки были как ложноотрицательными, так и ложноположительными. В целом среди ошибочных заключений преобладали ложноотрицательные результаты. Так, в большинстве ошибочных заключений (80%) определен нормальный мужской кариотип, и только в одном наблюдении ошибочно установлен моносомальный клон клеток.

Большинству пациентов (73%) диагноз был установлен в течение первого года жизни, причем более чем в половине случаев – в раннем неонатальном периоде, что обусловлено двойственным строением наружных гениталий и направлением пациентов к специалисту сразу после рождения. Однако у 18% пациентов диагноз установлен в нейтральном периоде жизни, так как строение наружных гениталий не рассматривалось врачами как проявление НФП, что отсрочило проведение цитогенетического исследования и установление диагноза. Более того, двум пациентам (9%) диагноз НФП был установлен в пубертатном периоде. В первом случае пациентка имела практически нормальное женское строение наружных половых органов, и поводом для обращения послужила выраженная задержка физического развития и отсутствие вторичных половых признаков в хронологическом пубертатном возрасте. В другом случае пациенту был ошибочно установлен нормальный мужской кариотип методом GTG, что определило наблюдение в группе пациентов с НФП 46,XY, и лишь после пересмотра кариотипа методом FISH в связи с патологической задержкой роста был выявлен моносомальный клон клеток, что позволило включить пациента в группу исследования, изменить тактику ведения и прогноз.

Выбор пола у пациентов с НФП определяется в первую очередь половой дифференцировкой головного мозга. Известно, что дифференцировка головного мозга по мужскому типу происходит на 6–7-й нед гестации и зависит от содержания тестостерона. В части случаев выбор пола не вызывает сомнений, например пациенты с НФП 46,XY с полной формой синдрома нечувствительности к андрогенам всегда адаптируются в женском поле, а пациенты с НФП 46,XY, обусловленным дефицитом 5-альфа-редуктазы 2-го типа, – в мужском. У пациентов с НФП 45,X/46,XY возможны различные варианты выбора гендерной принадлежности. При этом принимается во внимание совокупность таких факторов, как

степень маскулинизации наружных гениталий, возможность их оперативной коррекции в соответствии с выбранным полом, морфологическая зрелость гонад, потенциал фертильности, мнение родителей и микросоциума [1, 2]. В исследуемой когорте пациентов мужской пол был выбран у большинства пациентов (77%), что сопоставимо с данными других исследователей [1, 2, 7].

В данной выборке пациентов с НФП 45,X/46,XY аномалии строения наружных гениталий в большинстве случаев (82%) представлены сочетанием крипторхизма с гипоспадией. В остальных случаях выявлена изолированная проксимальная гипоспадия. Медиана степени маскулинизации наружных гениталий по EMS среди всех пациентов составила 3, у адаптируемых в мужском поле – 4,5; в то время как в группе пациентов, адаптируемых в женском поле, – 1. Выявлена положительная корреляционная связь между уровнем Т в период мини-пубертата и степенью маскулинизации. Следовательно, индекс маскулинизации EMS может свидетельствовать о концентрации Т внутриутробного развития и, вероятно, о характере половой дифференцировки головного мозга. Таким образом, в случае НФП 45,X/46,XY индекс EMS может быть использован в качестве одного из критериев при выборе гендерной принадлежности.

Интерес представляет функциональное состояние гонад у пациентов с мозаицизмом 45,X/46,XY. Наиболее значимым представляется оценка функции гонад в период мини-пубертата: с одной стороны оценка проводится, как правило, до удаления гонад, с другой – позволяет в раннем возрасте оценить репродуктивную систему, использовать полученные сведения при выборе пола и прогнозировать работу гипофизарно-гонадной системы в пубертатном периоде.

По результатам исследования в группе пациентов с НФП 45,X/46,XY страдает как андрогенная, так и сперматогенная функции яичек, при этом патологические изменения сперматогенной функции гонад, как правило, преобладают. Так, в период мини-пубертата отмечено повышение ФСГ практически в 90% случаев, при этом сочетание с ЛГ – в трети (33%) случаев, в то время как изолированное повышение ЛГ не отмечено ни в одном наблюдении. Более того, концентрация Т в мини-пубертате находилась у всех детей в диапазоне нормы с минимальным значением 2 нмоль/л, максимальным – 9 нмоль/л. При исследовании андрогенной функции яичек в ходе теста с ХГ снижение функционального состояния клеток Лейдига установлено только в 17% случаев. Напротив, низкие значения содержания АМГ

выявлены практически у 90% пациентов. Сравнительный вклад таких гормональных способов диагностики, как содержание АМГ в крови, результаты пробы с ХГ, можно сделать вывод, что показатель АМГ является более значимым критерием в диагностике дисгенезии тестикулярной ткани в рамках диагноза НФП 45,Х/46,ХУ.

В ходе наблюдения четыре пациента (три мальчика) достигли пубертатного возраста, и практически у всех (75%) сформировался гипергонадотропный гипогонадизм, причем у 33% – парциальный, 77% – тотальный.

Известно, что НФП 45,Х/46,ХУ представляет собой один из вариантов дисгенезии гонад. Степень дисгенезии гонад варьирует от практически нормальной ткани яичка с неспецифическими гистологическими признаками, характерными для гонады в состоянии крипторхизма, до овотестис [12]. Согласно современной классификации, НФП 45,Х/46,ХУ может быть представлен двумя вариантами – смешанной дисгенезией гонад и овотестикулярным НФП. В классическом представлении смешанная дисгенезия гонад представляет собой сочетание streak, с одной стороны, и гонады различной степени дисгенезии, с другой стороны. Однако степень дисгенезии гонады и их сочетания могут быть различны. По данным гистологического исследования удаленных гонад, установлено, что с одинаковой частотой (до 40%) имела место гистологическая картина, соответствующая гонаде в состоянии крипторхизма и гонаде различной степени дисгенезии вплоть до streak. Овотестис явился наиболее редким вариантом данного состояния.

Известно, что НФП с различной степенью дисгенезии гонад представляет собой группу риска по развитию герминативноклеточных опухолей яичек. Причем вариант НФП 45,Х/46,ХУ представляет наибольшую степень онкологического риска [3, 4]. В данном исследовании не диагностировано ни одного случая герминативноклеточной опухоли яичек. Однако у каждого третьего пациента выявлен такой предиктор герминативноклеточного рака, как тестикулярный микролитиаз.

В последние годы внимание многих специалистов у пациентов с НФП привлекают внегонадные проявления. Так, по данным крупнейшего мирового регистра пациентов с НФП, пороки развития выявлены в 26% наблюдений [13]. В случае НФП, обусловленным патологией половых хромосом, частота пороков увеличивается. Так, у пациентов с кариотипом 45,Х аномалии развития встречаются в 75% случаев, при кариотипе

45,Х/46,ХУ – в 45% случаев [13].

По результатам данного исследования, у трети (36%) пациентов выявлены пороки развития почек, у двух третей (77%) – пороки развития сердечно-сосудистой системы. Патологию роста имеет каждый пятый пациент с НФП 45,Х/46,ХУ. При этом в части случаев (5%) задержка роста формируется во внутриутробном периоде, в нейтральном периоде распространенность задержки роста достигает уже 21%, максимальная частота (50%) отмечена в пубертатном периоде. Фенотип, характерный для синдрома Шерешевского – Ульриха – Тернера, имел всего один пациент, адаптируемый в женском паспортном поле. Паховые грыжи при рождении с одной или двух сторон имели около 90% пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре НФП на патологию половых хромосом приходится 14% случаев, среди которых более половины (65%) всех случаев представлены мозаицизмом 45,Х/46,ХУ. Из них большинство (77%) пациентов воспитываются в мужском поле. Для своевременной верификации НФП 45,Х/46,ХУ предпочтительно использовать комбинацию цитогенетического и молекулярно-цитогенетического методов исследования. Группа пациентов с НФП 45,Х/46,ХУ гетерогенна по степени дисгенезии гонад, строению внутренних и наружных половых органов и функциональному состоянию гонад, что следует учитывать при выборе паспортного пола такому пациенту.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе авторов. Латышев О.Ю. – разработка концепции и дизайна исследования, подготовка текста статьи. Санникова Е.С. – подготовка текста статьи, статистическая обработка результатов. Самсонова Л.Н. – окончательное утверждение рукописи для публикации. Киселёва Е.В. – сбор данных, анализ и интерпретация данных. Окминян Г.Ф. – разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных. Дондуп О.М. – анализ и интерпретация данных. Касаткина Э.П. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом РМАНПО (протокол № 11 от 10.11.2016).

ЛИТЕРАТУРА

1. Gonul Ocal. Current concepts in disorders of sexual development // *J. Clin. Res. Ped. Endo.* 2011; 3 (3): 105–114. doi: 10.4274/jcrpe.v3i3.22.
2. Ahmed S.F., Morrison S., Hughes I.A. Intersex and gender assignment; the third way? // *Arch. Dis. Child.* 2004; 89: 847–850. doi: 10.1136/adc.2003.035899.
3. Lee P.A., Achmed S.F., Houk C.P., Hughes I.A. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders // *Pediatrics.* 2006; 118: e488–e500. doi: 10.1542/peds.2006-0738.
4. Латышев О.Ю., Самсонова Л.Н., Касаткина Э.П., Окминян Г.Ф., Киселёва Е.В., Тимофеева Е.С. Риск развития опухоли гонад пациентов с дисгенезией гонад и кариотипом 46,XY // *Бюл. сиб. медицины.* 2015; 14 (5): 41–46.
5. Nielsen J., Wohlert M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark // *Hum. Genet.* 1991; May. 87 (1): 81–83. doi:10.1007/BF01213097.
6. Juliana Gabriel Ribeiro de Andrade, Gil Guerra-Јњnior, Andriа TrevasMaciel-Guerra. 46,XY and 45,X/46,XY testicular dysgenesis: similar gonadal and genital phenotype, different prognosis // *Arq. Bras. De Endocrinol. Metab.* 2010; 54 (3): 331–334. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302010000300013.
7. Marie Lindhardt Johansen, Casper P. Hagen, Ewa Rajpert-De Meyts, Susanne Kјжrgaard, Bodil L. Petersen, Niels E. Skakkebjk, Katharina M. Main, Anders Juul. 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function – a retrospective longitudinal study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; Aug. 97 (8): e1540–e1549. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2012-1388.
8. Ahmed S.F., Khwaja O., Hughes I.A. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia // *BJU International.* 2000; 85: 120–124. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00354.x.
9. Prader A. Testicular size: assessment and clinical importance // *Triangle.* 1966; 7 (6): 240–243. doi: http://dx.doi.org/10.1016/1054-139X(92)90364-H.
10. Marshall W.A., Tanner J.M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys // *Arch. Dis. Child.* 1970; 45 (13): 13–23. doi: http://doi.org/10.1136/adc.45.239.13.
11. http://www.gla.ac.uk/schools/medicine/research/child-health/i-dsdproject/surveys/
12. Farrugia M.K., Sebire N.J., Achermann J.C., Eisawi A., Duffy P.G., Mushtaq I. Clinical and gonadal features and early surgical management of 45,X/46,XY and 45,X/47,XY chromosomal mosaicism presenting with genital anomalies // *Journal of Pediatric Urology.* 2013; 9: 139–144. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2011.12.012.
13. Kathryn Cox, Jillian Bryce, Jipu Jiang, Martina Rodie, Richard Sinnott, S. Faisal Ahmed et al. Novel associations in disorders of sex development: findings from the I-DSD registry // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; Feb. 99 (2): e348–e355. doi: 10.1210/jc.2013-2918.

Поступила в редакцию 07.10.2016

Утверждена к печати 30.06.2017

Латышев Олег Юрьевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра детской эндокринологии, РМАНПО, г. Москва.

Санникова Екатерина Сергеевна, аспирант, кафедра детской эндокринологии, РМАНПО, г. Москва.

Самсонова Любовь Николаевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой детской эндокринологии, РМАНПО, г. Москва.

Киселёва Елена Валентиновна, канд. мед. наук, доцент, кафедра детской эндокринологии, РМАНПО, г. Москва.

Окминян Гоар Феликсовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра детской эндокринологии, РМАНПО, г. Москва.

Дондуп Ольга Михайловна, канд. мед. наук, доцент, кафедра анатомии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

Касаткина Эльвира Петровна, д-р мед. наук, профессор, кафедра детской эндокринологии, РМАНПО, г. Москва.

(✉) Латышев Олег Юрьевич, e-mail: elvkasatkina@yandex.ru.

УДК 575.224.232.5:616-055.9-07

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-87-96

For citation: Latyshev O.Yu., Sannikova E.S., Samsonova L.N., Kiseleva E.V., Okminyan G.F., Dondup O.M., Kasatkina E.P. Disorders of sex development 45,x/46,xy: clinical and laboratory characteristics of patients. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (3): 87–96

Disorders of sex development 45,X/46,XY: clinical and laboratory characteristics of patients

Latyshev O.Yu.¹, Sannikova E.S.¹, Samsonova L.N.¹, Kiseleva E.V.¹,
Okminyan G.F.¹, Dondup O.M.², Kasatkina E.P.¹

¹ Russian Medical Academy of Postgraduated Education Study Department of Pediatric Endocrinology
2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, 123995, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovitianov Str., Moscow, 117997, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the clinical and laboratory characteristics of patients with disorders of sex development (DSD) 45,X/46,XY.

Materials and methods. The study included 248 patients with genital malformations from early neonatal period to 18 years. The group of patients with DSD 45,X/46,XY was formed according to the results of cytogenetic and molecular cytogenetic examination. Anthropometric data, external and internal genitalia, hormonal parameters in mini-pubertal, neutral and pubertal periods were assessed; histological examination of the gonads and screening of development malformations were performed.

Results. DSD of 46,XY karyotype was revealed in 48% (120/248) cases, 46,XX DSD – 38% (93/248), DSD with sex chromosome pathology – 14% (35/248) patients. Chromosome DSD was represented by Klinefelter syndrome, Shereshevsky – Ulrich – Turner syndrome, chimeric DSD, and ovotesticular DSD, but the majority of patients had mosaicism 45,X/46,XY (65%). In the group of patients with NFP 45,X/46,XY, the median degree of masculinization of the external genitalia by the scale of the external masculinization score (EMS) was 3 [1; 5,5]. Among the defects of external genitalia in most cases (82%, 18/22) there was a combination of cryptorchidism with hypospadias. Derivatives of the Mueller ducts were detected in 91% (20/22) of patients. Most patients (77%) adapt the male passport field. There were no statistically significant differences in the structure of the external and internal genitalia between the groups of patients adapted in the male and female passport fields.

The analysis of hormonal indexes revealed a positive correlation between the content of basal testosterone in the mini-pubertal period and the index of masculinization of the external genitalia by the EMS scale ($p = 0,002$; $r = 0,9$). In the period of mini-puberty an increase in the level of gonadotropic hormones was detected in 89% (8/9) of children, a combined increase of luteinizing and follicle-stimulating hormones (FSH) being observed in 33% (3/9), an isolated increase of FSH – in 56% (5/9) of cases. In the pubertal period hypergonadotropic hypogonadism was revealed in 75% (3/4) of patients.

The results of the histological study of the gonads were heterogenous. Gonads are represented by a different degree of dysgenesis of testicular tissue: from a mild, histologically-like gonad in cryptorchidism to *streak* and ovotestis.

Among the extragonadal manifestations of the disease, inguinal hernia (86%), heart defects (77%) and kidney defects (36%) are prominent. Pathological growth retardation was diagnosed in 23% of children.

Conclusion. In the structure of the disease chromosomal DSD accounts for 14% of observations. A group of patients with DSD 45,X/46,XY is heterogenous in the degree of gonadal dysgenesis, the structure of the external and internal genitalia.

Key words: disorder of sex development; mosaicism 45,X/46,XY; gonadal dysgenesis; hypospadias.

REFERENCES

1. Gonul Ocal. Current concepts in disorders of sexual development // *J. Clin. Res. Ped. Endo.* 2011; 3 (3): 105–114. doi: 10.4274/jcrpe.v3i3.22.
2. Ahmed S.F., Morrison S., Hughes I.A. Intersex and gender assignment; the third way? // *Arch. Dis. Child.* 2004; 89: 847–850. doi: 10.1136/adc.2003.035899.
3. Lee P.A., Achmed S.F., Houk C.P., Hughes I.A. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders // *Pediatrics.* 2006; 118: e488–e500. doi: 10.1542/peds.2006-0738.
4. Latyshev O.Y., Samsonova L.N., Kasatkina E.P., Okminyan G.F., Kiseleva E.V., Timofeeva E.S. Risk razvitiya opuholi gonad pacientov s disgenезией gonad i kariotipom 46,XY [The risk for developing tumor in patients with gonadal dysgenesis 46,XY] // *Byulleten' sibirskoy mediciny – Bulletin of Siberian Medicine.* 2015; 14 (5): 41–46 (in Russian).
5. Nielsen J., Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark // *Hum. Genet.* 1991; May. 87 (1): 81–83. doi:10.1007/BF01213097.
6. Juliana Gabriel Ribeiro de Andrade, Gil Guerra-Јњnior, Andrђа TrevasMaciel-Guerra. 46,XY and 45,X/46,XY testicular dysgenesis: similar gonadal and genital phenotype, different prognosis // *Arq. Bras. De Endocrinol. Metab.* 2010; 54 (3): 331–334. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302010000300013.
7. Marie Lindhardt Johansen, Casper P. Hagen, EwaRajpert-De Meyts, Susanne Kјјergaard, Bodil L. Petersen, Niels E. Skakkebjќ, Katharina M. Main, Anders Juul. 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function – a retrospective longitudinal study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; Aug. 97 (8): e1540–e1549. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2012-1388.
8. Ahmed S.F., Khwaja O., Hughes I.A. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia // *BJU International.* 2000; 85: 120–124. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00354.x.
9. Prader A. Testicular size: assessment and clinical importance // *Triangle.* 1966; 7 (6): 240–243. doi: http://dx.doi.org/10.1016/1054-139X(92)90364-H.
10. Marshall W.A., Tanner J.M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys // *Arch. Dis. Child.* 1970; 45 (13): 13–23. doi: http://doi.org/10.1136/adc.45.239.13.
11. http://www.gla.ac.uk/schools/medicine/research/child-health/i-dsdproject/surveys/
12. Farrugia M.K., Sebire N.J., Achermann J.C., Eisawi A., Duffy P.G., Mushtaq I. Clinical and gonadal features and early surgical management of 45,X/46,XY and 45,X/47,XYY chromosomal mosaicism presenting with genital anomalies // *Journal of Pediatric Urology.* 2013; 9: 139–144. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2011.12.012.
13. Kathryn Cox, Jillian Bryce, Jipu Jiang, Martina Rodie, Richard Sinnott, S. Faisal Ahmed et al. Novel associations in disorders of sex development: findings from the I-DSD registry // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; Feb. 99 (2): e348–e355. doi: 10.1210/jc.2013-2918.

Received October 07.2016

Accepted June 30.2017

Latyshev Oleg Yu., PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Endocrinology, Russian Medical Academy of Postgraduated Education Study, Moscow, Russian Federation.

Sannikova Ekaterina S., Postgraduate Student, Department of Pediatric Endocrinology, Russian Medical Academy of Postgraduated Education Study, Moscow, Russian Federation.

Samsonova Lubov N., DM, Professor, Head of the Department of Pediatric Endocrinology, Russian Medical Academy of Postgraduated Education Study, Moscow, Russian Federation.

Kiseleva Elena V., PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Endocrinology, Russian Medical Academy of Postgraduated Education Study, Moscow, Russian Federation.

Okminyan Goar F., PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Endocrinology, Russian Medical Academy of Postgraduated Education Study, Moscow, Russian Federation.

Dondup Olga M., PhD, Associate Professor, Department of Anatomy, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation.

Kasatkina Elvira P. DM, Professor, Department of Pediatric Endocrinology, Russian Medical Academy of Postgraduated Education Study, Moscow, Russian Federation.

(✉) **Latyshev Oleg Yu.**, e-mail: elvkasatkina@yandex.ru.