

Порушення розвитку статі хромосомної етіології



Ю.О. Щербак

Спеціалізований медико-генетичний центр,
Національна дитяча спеціалізована лікарня
«Охматдит», Київ

До порушень розвитку статі (ПРС) хромосомного генезу зараховують синдром Тернера (45,X), синдром Клайнфельтера (47,XXY), змішану дисгенезію гонад (45,X/46,XY), овотестикулярну форму ПРС (45,X/46,XY; 46,XX/46,XY) та хімеризм (46,XX/46,XY). Діагностика та диференційна діагностика ПРС хромосомної етіології неможлива без цитогенетичного та молекулярно-цитогенетичного (FISH-метод із використанням ДНК-специфічних зондів на хромосоми X та Y) досліджень. За різних форм ПРС хромосомної етіології існує ризик злоякісного переродження гонад. Терапія у хворих з різними формами ПРС симптоматична і спрямована на формування фенотипу (замісна гормональна терапія, хірургічна корекція) та психосоціальної адаптації згідно з обраною громадянською статтю. Представлено 4 клінічних випадки.

Ключові слова: порушення розвитку статі, хромосомна патологія, дисгенезія гонад, овотестикулярна форма порушення розвитку статі, хромосомний мозаїцизм.

Термін «порушення розвитку статі» (ПРС) охоплює гетерогенну групу вроджених порушень з невідповідністю між зовнішніми статевими органами, гонадною і хромосомною статтю [7, 18]. Із 2006 року він замінив раніше вживані терміни «інтерсекс», «гермафродитизм» та «псевдогермафродитизм».

Усі стани ПРС поділяють на три групи — із хромосомними порушеннями, з нормальним чоловічим та з нормальним жіночим каріотипом [4, 18]. До ПРС хромосомного генезу зараховують синдром Тернера (45,X), синдром Клайнфельтера (47,XXY), змішану дисгенезію гонад (45,X/46,XY), овотестикулярну форму ПРС (45,X/46,XY; 46,XX/46,XY) та хімеризм (46,XX/46,XY) [18].

Синдром Тернера (Turner syndrome) — хромосомна патологія, зумовлена моносомією X, структурними перебудовами хромосоми X або мозаїцизмом за статевими хромосомами з клоном 45,X. Клінічні вияви синдрому — зазвичай затримка росту і статевого розвитку різного ступеня, стигми дисембріогенезу, вроджені вади розвитку. Повнота і спектр фенотипових ознак залежать від каріотипу [2, 11, 28].

Поширеність синдрому Тернера в середньому становить 25—210 випадків на 100 тисяч народжених живими дівчаток [14]. Частоту синдрому складно визначити через його генетичну гетерогенність і наявність мозаїчних форм із мінімальними клінічними виявами. В Україні поширеність патології становить 77,5 на 100 тисяч народжених живими дівчаток [3].

Цитогенетичне дослідження виявляє такі варіанти каріотипу у хворих: 45,X; 45,X/46,XX; 45,X/46,XXX; 46,Xi(Xq); 46,X,r(X); 46,X,del(X)(Xp); 46,X,del(X)(Xq) [1]. Моносомію хромосоми X (45,X) реєструють у 50—70 % пацієнток, частка структурних перебудов хромосоми X і мозаїцизму за статевими хромосомами становить 30—50 % [1, 13, 17]. В українській популяції серед варіантів каріотипу у хворих із синдромом Тернера найбільша частка також належить моносомії X (60 %), на другому місці — мозаїцизм за статевими хромосомами 45,X/46,XX (23 %), на третьому — структурні перебудови хромосоми X (14 %) [3].

Необхідно зазначити, що в 5 % випадків синдрому Тернера під час молекулярно-цитогенетич-

Стаття надійшла до редакції 8 червня 2017 р.

Щербак Юлія Олександрівна, к. мед. н.
01135, м. Київ, вул. Чорновола, 28/1. Тел. (044) 236-12-76
E-mail: yuliyashcherbak@yahoo.com

ного дослідження (FISH-метод із використанням Y-специфічних зондів) виявляють мозаїцизм із клоном хромосоми Y [23]. Наявність Y-хромосомного матеріалу в каріотипі в пацієнок із клінічним синдромом Тернера зумовлює вірилізацію зовнішніх геніталій (гіпертрофія клітора) і є чинником ризику гонадобластоми з тканини дисгенетичних гонад [8]. У дослідженні A. Sallai та співавт. після виконання гонадектомії в пацієнок із синдромом Тернера та дисгенетичними гонадами діагностували безсимптомну двобічну гонадобластоми, тому автори рекомендують здійснювати молекулярно-цитогенетичне дослідження у всіх хворих із синдромом Тернера з метою діагностування прихованих клонів хромосоми Y [24].

Інша група дослідників знайшла прихований тканинний мозаїцизм із хромосомою Y у 35 % випадків під час обстеження пацієнок із синдромом Тернера й моносомією X за даними рутинного каріотипування [9].

За даними E.B. Hook і D. Warburton, усі новонароджені дівчатка з каріотипом 45,X мають тканинний мозаїцизм (клони з нормальною кількістю статевих хромосом або зі структурними перебудовами статевих хромосом), який неможливо виявити під час звичайного цитогенетичного дослідження [16].

У разі моносомії X гонади візуалізуються як сполучнотканинні тяжі з недиференційованими клітинами або рудиментарні яєчники. При цьому спостерігається гіпергонадотропний гіпогонадізм з клінічними виявами у вигляді відсутності або затримки розвитку вторинних статевих ознак і первинної аменореї.

Синдром Клайнфельтера — один із найпоширеніших хромосомних захворювань серед осіб чоловічої статі. Частота — один випадок на 500–600 новонароджених хлопчиків [10, 20]. Синдром зумовлює тестикулярну дисгенезію, що призводить до гіпогонадізму й непліддя. У більшості випадків (80–85 %) виявляють класичний цитогенетичний варіант — каріотип 47,XXY. До інших цитогенетичних варіантів, які виявляють при синдромі Клайнфельтера, зараховують 48,XXXY, мозаїцизм 46,XY/47,XXY, 46,XX/47,XXY або складний гоносомний мозаїцизм із наявністю клону(-ів) з двома та більше хромосомами X, що може впливати на вираженість клінічних виявів [27]. В окремих випадках мозаїчної форми синдрому може спостерігатися ПРС, наприклад, овотестикулярна форма [26].

Змішаний гонадальний дисгенез (мозаїчний каріотип 45,X/46,XY) характеризується значною варіативністю фенотипу залежно від відсотка клону клітин з хромосомою Y: від жіночого з ознаками синдрому Тернера й різного ступеня маскулінізації до чоловічого фенотипу з гіпогонадізмом і непліддям [12, 21]. Частота патології становить приблизно 1:15000 новонароджених хлопчиків. Причиною мозаїцизму 45,X/46,XY стає постзиготична втрата хромосоми Y у частині клітин ембріона.

Вона виникає внаслідок неросходження статевих хромосом, порушення кон'югації, відставання хромосоми Y в анафазі та її наступної втрати. До чинників, що сприяють виникненню мозаїцизму 45,X/46,XY, належать макро- і мікроструктурні перебудови хромосоми Y. У більшості випадків дицентричних, кільцевих та ізохромосом Y під час стандартного цитогенетичного дослідження виявляють мозаїцизм із наявністю клону 45,X. Структурна перебудова хромосоми Y у більшості випадків призводить до порушення формування статі та/або репродуктивної функції [21].

Змішаний гонадальний дисгенез — друга причина формування геніталій за невизначеним типом у новонароджених. Гонади асиметричні: дисгенетичне яєчко з одного боку (складається з дезорганізованих каналців) і тяжеподібна гонада (streak) — з другого (складається з оваріальної стромы, але без ооцитів) [21]. У літературі трапляється ще термін «неповний гонадальний дисгенез», який застосовують для характеристики осіб з нормально розвиненим яєчком у калитці з одного боку та з дисгенетичною або тяжеподібною гонадою — з другого. Каріотип або 45,X/46,XY, або 46,XY. Для цієї групи пацієнтів характерний проміжний тип розвитку зовнішніх геніталій, але з тенденцією до чоловічого фенотипу з гіпоспадією [12]. Вибір громадянської статі дитини залежить від багатьох чинників, зокрема від ступеня розвитку статевого члена, місця розташування гонад, їх функціональної спроможності.

Овотестикулярна форма ПРС становить близько 10 % серед усіх ПРС і до перегляду термінології мала назву «справжній гермафродитизм» [25]. Ця форма ПРС — генетично гетерогенний стан, у більшості випадків (60 %) у пацієнтів виявляють жіночу хромосомну стать (каріотип 46,XX), у 30–33 % випадків — варіанти гоносомного мозаїцизму із клоном з хромосомою Y або її послідовністю (46,XX/46,XY), 7–10 % пацієнтів мають чоловічу хромосомну стать (каріотип 46,XY) [5, 12]. Серед можливих причин виникнення описані також транслокації гоносом із залученням локусу Yp11, мозаїцизм по аберантній хромосомі Y, делеції або точкові мутації гена SRY [5]. Наявність транслокації фрагмента короткого плеча хромосоми Y, що містить ген SRY, виявляють у середньому в 10 % пацієнтів з каріотипами 46,XX і 45,X/46,XX. Формування тестикулярної тканини в пацієнтів з овотестис із каріотипом 46,XX може бути зумовлено прихованим гонадним мозаїцизмом, транслокацією гена SRY на хромосому X або автосому, Хр-дуплікацією [5, 15], дуплікацією генів SOX9 і SOX3 [6]. Відомо, що збільшення дози цих генів хромосоми Y призводить до повного або часткового диференціювання гонад за чоловічим типом чи до розвитку тестикулярної тканини та/або овотестис за відсутності гена SRY [25].

Овотестикулярна форма ПРС характеризується наявністю зрілої тестикулярної тканини (звивисті сім'яні канальці) і зрілої оваріальної тканини (з фолікулами) в одній або різних гонадах. Чоловічий фенотип мають приблизно 60 % хворих, жіночий — 40 %, однак кореляцію між фенотипом і наявністю хромосоми Y у каріотипі не доведено. Зовнішні геніталії розвинуті неправильно, але частіше (75 %) демонструють тенденцію до чоловічого типу (з ознаками недостатності андрогенів — гіпоспадія і розщеплення калитки). За овотестикулярної форми ПРС гонади асиметричні й можуть бути представлені у вигляді овотестіс з одного боку та яєчка чи яєчника — з другого або овотестіс з обох боків. Рідкісний варіант — наявність яєчка з одного боку і яєчника — із протилежного. Яєчник (зазвичай зліва, з фолікулами) або овотестіс візуалізуються в черевній порожнині або в паховому каналі, яєчко (зазвичай справа) — у калитці або в паховому каналі. Чим більша частка тестикулярної тканини в овотестіс, тим більша ймовірність того, що гонада з таким диференціюванням опуститься в калитку [5, 12, 25]. Можлива збережена фертильність, надто за жіночого фенотипу та жіночої хромосомної статі. Вибір та реєстрація громадянської статі дитини в кожному випадку варіює, у разі каріотипу 46,XX перевагу віддають жіночій статі [6, 25].

Діагностика та диференційна діагностика ПРС хромосомної етіології неможлива без цитогенетичного та молекулярно-цитогенетичного (FISH-метод з використанням ДНК-специфічних зондів на хромосоми X та Y) дослідження.

За різних форм ПРС, зокрема й хромосомної етіології, існує ризик розвитку злоякісних пухлин *in situ* і пухлин із зародкових клітин (семіноми, гонадобластоми, дисгерміноми тощо) [19]. Чинники ризику — наявність матеріалу хромосоми Y у каріотипі та розташування гонад, особливо для тяжеподібних гонад. У разі змішаного гонадального дисгенезу (45,X/46,XY) з інтраабдомінальним розташуванням гонад ризик виникнення гонадобластоми оцінюють як високий (імовірність до 60 %), тому рекомендована гонадектомія одразу після встановлення діагнозу. У разі змішаного гонадального дисгенезу з калитковим розташуванням гонад ризик оцінюють як середній (до 28 %), рекомендовано профілактичне спостереження 1 раз на 6 місяців, а в пубертатному віці — також проведення біопсії гонад з подальшим гістологічним дослідженням. У разі діагностування карциноми *in situ* виконують гонадектомію [18, 22]. Овотестикулярна форма ПРС не асоціюється з високим ризиком злоякісного переродження гонад (ризик розцінюють як низький — 5 %). За цієї форми ПРС рекомендоване видалення тестикулярної тканини перед початком пубертату [12, 19].

Слід зазначити, що патофізіологія та чинники ризику злоякісної трансформації досі повністю не з'ясовані [19].

Клінічний випадок 1

Дитина народилася у здорових батьків від третьої вагітності, третіх вчасних пологів з масою тіла 3100 г і з довжиною 52 см. З народження відмічено неправильну будову зовнішніх геніталій (промежинна гіпоспадія, скрото-лабіальні складки, крипторхізм), що ускладнювало визначення статевої належності новонародженого. Дитину зареєстрували як хлопчика за даними каріотипу, який свідчив про наявність хромосомної патології — синдрому Клайнфельтера (47,XXY).

Дитина вперше проконсультована у віці 2 роки 11 місяців. Фенотип без особливостей (дисморфій обличчя не виявлено, будова тіла пропорційна). Показники в крові статевих гормонів, фолікуло-стимулювального (ФСГ) й лютеїнізувального (ЛГ) гормонів — у межах допубертатних норм. Діагностична лапароскопія з біопсією гонад (проведена у віці 2 років) дала змогу виявити тканину яєчника праворуч і тканину яєчка ліворуч, візуалізовано похідні Мюллерової протоки — матку й маткові труби.

Оваріальну тканину в біоптаті можна пояснити наявністю прихованого мозаїцизму за статевими хромосомами (у периферійній крові або у тканині гонад).

Діагноз: порушення розвитку статі хромосомної етіології — синдром Клайнфельтера (47,XXY), овотестикулярна форма.

Враховуючи неповноцінність тестикулярної тканини при синдромі Клайнфельтера, наявність у пацієнта яєчника й похідних Мюллерової протоки, виражену недостатність маскулінізації зовнішніх геніталій, родині рекомендували змінити громадянську статі дитини на жіночу, постійне спостереження в дитячого ендокринолога з визначенням рівня гормонів (ФСГ і ЛГ, статевих) 1 раз на 6 місяців, видалення яєчка перед початком пубертату, пластику зовнішніх геніталій (обсяг і термін хірургічної корекції потребує уточнення з часом), у подальшому — замісну терапію препаратами естрогенів.

Клінічний випадок 2

Дитина народилася від першої вагітності, перших вчасних пологів з масою тіла 3100 г і довжиною 52 см. Зареєстрована в жіночій громадянській статі. Уперше проконсультована у віці 1,5 року щодо неправильної будови зовнішніх геніталій: скрото-лабіальні складки, гіпертрофія клітора III ступеня за Прадером, зовнішній отвір уретри та вхід до піхви відкриваються в урогенітальний синус. Дитина не стигмована, будова тіла пропорційна. Під час цитогенетичного дослідження знайдено хромосомний мозаїцизм (каріотип — 45,X/46,XY). Ультразвукове сканування органів малого таза та пахових ділянок дало змогу виявити матку, праву гонаду, розташовану

інтраабдомінально (15,0 × 12,4 × 11,7 мм), і ліву гонаду, яка містилася у скрото-лабіальній складці (22,4 × 14,4 × 22,7 мм). Показники статевих гормонів, ФСГ і ЛГ у крові були в межах допубертатних норм.

Діагноз: порушення розвитку статі хромосомної етіології (45,X/46,XY), змішаний гонадальний дисгенез.

Рекомендації: спостереження в дитячого ендокринолога з визначенням рівня гормонів (ФСГ і ЛГ, статевих) 1 раз на 6 місяців, хірургічна корекція зовнішніх геніталій у віці 5–6 років, гонадектомія у віці 8–9 років з подальшою замісною терапією препаратами естрогенів.

Клінічний випадок 3

Дитина народилася у здорових батьків від першої вагітності, перших вчасних пологів з масою тіла 3400 г і довжиною 51 см. Зовнішні геніталії були сформовані за чоловічим типом з вадами розвитку у вигляді стовбурової гіпоспадії, двобічного пахового крипторхізму. Дитину зареєстрували в чоловічій громадянській статі. У віці 1,5 року ліве яєчко самостійно опустилося в калитку. Під час планової операції (орхідопексії) праворуч була знайдена та видалена гіпоплазована гонада (гістологічно тканина яєчника з примордіальними фолікулами) і маткова труба. Проведено дослідження каріотипу: 47,XXY[14]/46,XX[16].

На момент консультації дитини (2 роки 4 місяці) фенотип без особливостей. Ультразвукове сканування лівої гонади розміром 16,8 × 8,9 мм дало змогу визначити наявність ехоструктури, типової для яєчка. Показники статевих гормонів, ФСГ і ЛГ у крові були в межах допубертатних норм.

Діагноз: порушення розвитку статі хромосомної етіології — синдром Клайнфельтера (47,XXY/46,XX), мозаїчний варіант, овотестикулярна форма.

Враховуючи розвиток зовнішніх геніталій за чоловічим типом, наявність яєчка в калитці, рекомендували постійне спостереження в дитячого ендокринолога 1 раз на 6 місяців, хірургічну корекцію гіпоспадії (строки проведення потребують уточнення), у препубертатний і пубертатний період — визначення ФСГ, ЛГ і тестостерону з метою своєчасної медикаментозної корекції за необхідності (терапія препаратами тестостерону).

Клінічний випадок 4

Дитина народилася від першої вагітності, перших вчасних пологів з масою тіла при народженні 2900 г і довжиною 50 см. Зареєстрована в жіночій грама-

дянській статі. Уперше проконсультована у віці 8 місяців щодо скарг батьків на гіпертрофію клітора. Не стигмована, будова тіла пропорційна. Зовнішні геніталії сформовані за жіночим типом, гіпертрофія клітора відповідала II ступеню за Прадером, вхід до піхви відкривався нижче зовнішнього отвору уретри. Дані ультразвукового сканування органів малого таза (останні у віці 11 років) свідчать про наявність матки й гонад (правої розміром 10,9 × 6,8 × 7,6 мм і лівої розміром 12,0 × 7,0 × 7,9 мм). Цитогенетичне дослідження показало хромосомний мозаїцизм, каріотип 46,XY[26]/45,X[16]/47,XXYY[4]. У крові визначено низький рівень естрадіолу, нормальний — тестостерону, а показники ФСГ і ЛГ помірно перевищували нормативні для віку, що відображає формування гіпергонадотропного (первинного) гіпогонадізму.

Діагноз: порушення розвитку статі хромосомної етіології (46,XY/45,X/47,XXYY), змішаний гонадальний дисгенез.

Сформований індивідуальний план спостереження, кожних 6 місяців визначали активність гормонів крові і здійснювали ультразвуковий контроль розмірів гонад, на сьогодні вже виконано планову гонадектомію (результати гістологічного дослідження в роботі). Планується замісна гормональна терапія препаратами естрогенів.

Лікування хворих з різними формами ПРС симптоматична і спрямована на формування фенотипу (замісна гормональна терапія, хірургічна корекція) та психосоціальну адаптацію згідно з обраною громадянською статтю.

Слід зауважити, що встановити остаточний клінічний діагноз можливо лише за умови залучення до процесу багатьох фахівців (генетика, ендокринолога, гінеколога, уролога, хірурга, лікарів функціональної діагностики, психолога). Спираючись на ретроспективний аналіз медичних карт пацієнтів, можна стверджувати наявність непоодиноких випадків помилкового трактування знахідок під час ультразвукової візуалізації внутрішніх статевих органів (хибне визначення локалізації та належності гонад, візуалізації матки), а відсутність можливості проведення молекулярно-цитогенетичного дослідження в багатьох регіонах України (оскільки стандартне каріотипування не завжди дає змогу визначити наявність мозаїцизму або уточнити характер маркерної хромосоми) часто перешкоджає коректній діагностиці патології. Сучасні знання про ризики злякисного переродження гонад за різних форм ПРС дають змогу сформувати індивідуальний план спостереження за пацієнтами та визначити оптимальні терміни гонадектомії.

Конфлікту інтересів немає.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика: учебное пособие. — М.: Медпрактика-М, 2006. — 300 с.
2. Зелинская Н.Б., Шевченко И.Ю., Щербак Ю.А. и др. Фенотипические особенности синдрома Шерешевского — Тернера у детей Украины и их взаимосвязь с кариотипом // Педиатрия. Восточная Европа. — 2014. — № 4 (08). — С. 29–39.
3. Зелінська Н.Б., Шевченко І.Ю., Погадаєва Н.А., Глоба Є.В. Поширеність синдрому Шерешевського—Тернера у дітей в Україні і його генетичні варіанти // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2015. — № 1 (49). — С. 49–54.
4. Калиниченко Н.Ю., Тюльпаков А.Н. Новая классификация заболеваний, связанных с нарушением формирования пола. Обсуждение международного консенсуса по пересмотру терминологии и классификации гермафродитизма // Вестник репродуктивного здоровья. — 2008. — № 3. — С. 48–51.
5. Морозов Д.А., Райгородская Н.Ю., Болотова Н.В. и др. Нарушение дифференцировки гонад: дисгенезия и овотестикулярное нарушение формирования пола // Проблемы эндокринологии. — 2015. — Т. 61, № 1. — С. 31–35.
6. Arboleda V.A., Sandberg D.E., Vilain E. DSDs: genetics, underlying pathologies and psychosexual differentiation // Nature Reviews Endocrinology. — 2014. — N 10. — P. 603–615.
7. Barthold J.S. Disorders of sex differentiation: a pediatric urologist's perspective of new terminology and recommendations // J. Urol. — 2011. — N 185. — P. 393–400.
8. Bernadete Trovó de Marqui A., Lopes da Silva-Grecco R., Aparecida Spadotto Balarin M. Prevalence of Y-chromosome sequences and gonadoblastoma in Turner syndrome // Rev. Paul. Pediatr. — 2016. — N 34 (1). — P. 114–121.
9. Bianco B., Lipay M.V., Melaragno M.I. et al. Detection of hidden Y mosaicism in Turner's syndrome: importance in the prevention of gonadoblastoma // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 19, N 9. — P. 1113–1117.
10. Bojesen A., Juul S., Gravholt C.H. Juul; Gravholt Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study // Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — N 88 (2). — P. 622–626.
11. Carolyn A. Bondy Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — N 92 (1). — P. 10–25.
12. El-Sherbiny M. Disorders of sexual differentiation: I. Genetics and pathology // Arab Journal of Urology — 2013. — N 11. — P. 19–26.
13. Freriks K., Timmermans J., Beerendonk C.C. et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96, N 9. — P. 1517–1526.
14. Gravholt C.H., Stochholm K. The epidemiology of Turner syndrome. Wellness for girls and women with Turner syndrome: Proceedings of the Consensus Conference // International Congress Series [April 6–9, 2006], National Institute of Child Health and Human Development, National Institute of Health, Bethesda. — Washington DC, USA, 2006. — Vol. 1298. — P. 139–145.
15. Helmi Tri Puji, Madarina Julia, Endy Prawirohartono. 46,XX Ovocytic Disorder of Sexual Development with Detected SRY (Sexdetermining Region Y) Gene: A Case Report // J. Clin. Case. — Rep 6: 865. — Doi: 10.4172/2165-7920.1000865.
16. Hook E.B., Warburton D. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss // Hum. Genet. — 2014. — Vol. 133, N 4. — P. 417–424.
17. Huang B., Thangavelu M., Bhatt S. et al. Prenatal diagnosis of 45,X and 45,X mosaicism: the need for thorough cytogenetic and clinical evaluations // Prenat. Diagn. — 2002. — Vol. 22, N 2. — P. 105–110.
18. Lee P.A., Houk C.P., Ahmed S.F., Hughes I.A. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex // Pediatrics. — 2006. — Vol. 118, N 2. — P. 488–500.
19. Martin Kathrins, Thomas F. Malignancy in disorders of sex development // Transl. Androl. Urol. — 2016. — N 5 (5). — P. 794–798.
20. Nieschlag E., Werler S., Wistuba J., Zitzmann M. New approaches to the Klinefelter syndrome // Annales d'Endocrinologie. — 2014. — N 75. — P. 88–97.
21. Ocal G., Berberoglu M., Siklar Z. et al. The clinical and genetic heterogeneity of mixed gonadal dysgenesis: does disorders of sexual development (DSD) classification based on new Chicago consensus cover all sex chromosome DSD? // Eur. J. Pediatr. — 2012. — N 171. — P. 1497–1502.
22. Rorth M., Rajpert-De Meyts E., Andersson L. et al. Carcinoma in situ in the testis // Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. — 2000. — N 205. — P. 166–186.
23. Sallai A., Sólyom J., Dobos M. et al. Y-chromosome markers in Turner syndrome: screening of 130 patients // J. Endocrinol. Invest. — 2010. — Vol. 33, N 4. — P. 222–227.
24. Sallai A., Sólyom J., Dobos M. et al. Y-chromosome markers in Turner syndrome: screening of 130 patients // J. Endocrinol. Invest. — 2010. — N 33. — P. 222–227.
25. Wiersma R. The clinical spectrum and treatment of ovotesticular disorder of sexual development // Adv. Exp. Med. Biol. — 2011. — N 707. — P. 101–103.
26. Wit et al., 1987 / Wattendorf D.J., Muenke M. Klinefelter Syndrome // Am. Fam. Physician. — 2005. — N 72 (11). — P. 2259–2262.
27. Zamora et al., 2002 / Wattendorf D.J., Muenke M. Klinefelter Syndrome // Am. Fam. Physician. — 2005. — N 72 (11). — P. 2259–2262.
28. Zelinska N., Shevchenko I., Globa Y., Pogadaeva N. Growth characteristics of patient with Turner syndrome different age and karyotypes by the Ukrainian national register // The 54th Annual ESPE Meeting (Barcelona 1–3 October). — ESPE Abstracts (2015) 84 P-3-1238 // <http://abstracts.europe.org/hrp/0084/hrp0084p3-1238.htm>.

Нарушения развития пола хромосомной этиологии

Ю.А. Щербак

Специализированный медико-генетический центр

Национальная детская специализированная больница «Охматдет», Киев

К нарушениям развития пола (НРП) хромосомной этиологии относят синдром Тернера (45,X), синдром Клайнфельтера (47,XXY), смешанный гонадальный дисгенез (45,X/46,XY), овотестикулярную форму НРП (45,X/46,XY; 46,XX/46,XY) и химеризм (46,XX/46,XY). Диагностика и дифференциальная диагностика НРП хромосомного происхождения невозможны без цитогенетического и молекулярно-цитогенетического (FISH-метод с использованием ДНК-специфичных зондов на хромосомы X и Y) исследований. При различных формах НРП хромосомной этиологии есть риск злокачественного перерождения гонад. Терапия у пациентов с разными формами НРП симптоматическая и направлена на формирование фенотипа (заместительная гормональная терапия, хирургическая коррекция) и психосоциальную адаптацию в выбранном гражданском поле. Представлены 4 клинических случая.

Ключевые слова: нарушения развития пола, хромосомная патология, дисгенезия гонад, овотестикулярная форма нарушения развития пола, хромосомный мозаицизм.

Disorders of sex development of chromosomal etiology

Yu.O. Shcherbak

Specialized Center of Medical Genetics, National Children's Specialized Hospital «Ohmatdyt», Kyiv

Disorders of sex development (DSD) of chromosomal origin include Turner syndrome (45,X), Klinefelter syndrome (47,XXY), mixed gonadal dysgenesis (45,X/46,XY), ovotesticular form of DSD (45,X/46,XY; 46,XX/46,XY) and chimerism (46,XX/46,XY). Diagnosis and differential diagnosis of DSD of chromosomal etiology are not possible without cytogenetic and molecular cytogenetic (FISH with DNA-specific probes used on X and Y chromosomes) analysis. Against different forms of DSD of chromosomal etiology there is a risk of malignant transformation of gonads. Therapy of patients with different forms of DSD is symptomatic and aimed at formation of phenotype (hormone replacement therapy, surgical correction) and psychosocial adaptation according to officially chosen gender. Presented in this article are 4 clinical.

Key words: disorders of sex development, chromosomal pathology, gonadal dysgenesis, ovotesticular form of disorders of sex development, chromosomal mosaicism.