

Порушення статевого диференціювання: 46,XX-тестикулярна форма (XX-інверсія статі)



Ю.О. Щербак

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

Мета роботи — проаналізувати випадки XX-інверсії статі як причину виникнення порушень статевого диференціювання у дітей.

Матеріали та методи. Здійснено ретроспективний аналіз 150 генетичних карт дітей із порушенням статевого диференціювання (ПСД). За період 1999—2015 рр. було діагностовано десять випадків XX-інверсії статі. Пацієнтам проводили цитогенетичний (G-метод диференційного фарбування хромосом) та молекулярно-цитогенетичний аналіз (флуоресцентна *in situ* гібридизація) з використанням локус-специфічних зондів CEPX та SRY.

Результати та обговорення. Вік пацієнтів на момент першого консультування коливався від 6 місяців до 18 років. Звернення пов'язані з неправильною будовою зовнішніх геніталій і необхідністю підтвердження доцільності обраної громадянської статі, наявністю крипторхізму, гінекомастії та гіпогонадізму. Наведено власний клінічний досвід і описано два клінічних випадки.

Висновки. У дитини з аномальною будовою зовнішніх геніталій при народженні під час прийняття рішення щодо реєстрації статі не слід орієнтуватися лише на каріотип, тому що хромосомна стать не завжди збігається з гонадною, гормональною та фенотиповою. Використання сучасних генетичних методів обстеження (FISH) допомагає у верифікації діагнозу, коректному виборі статі пацієнта й подальшій його реабілітації в соціумі. SRY-негативний варіант 46,XX-тестикулярної форми ПСД потребує подальшого молекулярно-генетичного дослідження.

Ключові слова: XX-інверсія статі, синдром XX-чоловіка, XX-тестикулярна форма порушення статевого диференціювання.

Стать людини — багатокомпонентне поняття, яке визначається сукупністю ознак, до яких належить хромосомний набір (наявність двох X-хромосом програмує формування жіночого організму, X- та Y-хромосом — чоловічого), гонадна належність (каріотипу 46,XX відповідає закладка яєчників, а 46,XY — яєчок), гормональний стан (залежить від типу гонад і гормонів, які вони продукують), фенотипова стать (визначається в новонароджених за будовою зовнішніх геніталій, а з початком пубертатного періоду — і за наявними вторинними статевими ознаками), психічна стать або стать власної ідентифікації (зкладається внутрішньоутробно під впливом статевих гормонів на вищій та підкорковій центри центральної нервової системи і остаточно формується до 2–3-х років

життя), паспортна стать (визначається за фенотиповими ознаками) та соціальна рольова поведінка (формується в пубертатний період) [4, 8, 22]. Таким чином, до народження дитини сформована її хромосомна, гонадна, гормональна й фенотипова стать та закладені основи майбутньої статевої поведінки. На кожному етапі складного формування статі можливі порушення, у більшості випадків генетично детерміновані, що згодом призведуть до розладу гармонійного функціонування організму та дисоціації між наявними компонентами статі. Один із варіантів порушення статевого диференціювання (ПСД) з невідповідністю між хромосомним набором і фенотипом — XX-інверсія статі.

Уперше XX-інверсію статі в 1972 р. описав А. де ла Шапелль як синдром XX-чоловіка (synd-

Стаття надійшла до редакції 16 лютого 2016 р.

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

rome de la Chapelle, XX-male syndrome), а за сучасною класифікацією — XX-тестикулярна форма ПСД, яка характеризується жіночим каріотипом, наявністю тестикул і формуванням зовнішніх геніталій за чоловічим типом [4, 12, 13, 17, 19]. Частота синдрому становить один випадок на 20 000 хлопчиків, народжених живими [19]. XX-тестикулярна форма ПСД у 85–90 % випадків зумовлена наявністю гена SRY [25]. Відомо, що для повноцінного розвитку чоловічого фенотипу може бути достатньо наявності в геномі лише гена SRY, а не цілої Y-хромосоми. У більшості випадків XX-інверсія статі пов'язана з мікроструктурною перебудовою — прихованою транслокацією фрагмента Yp11 на хромосому X або на аутосому або прихованим мозаїцизмом статевих хромосом із незнайденою клітинною лінією, яка містить хромосому Y, зокрема в гонадах [19–23, 26].

Відповідно до наявності в геномі гена SRY вирізняють SRY-позитивну і SRY-негативну XX-інверсію статі [22].

SRY-негативний варіант генетично гетерогенний і зумовлений мікроструктурними перебудовами аутосом і хромосоми X (наприклад, дуплікації локусів, які містять гени-гомологи до гена SRY — SOX3 і SOX9) або точковими мутаціями генів, що контролюють диференціювання гонад (ген FOXL2) [6, 9, 16, 18, 28, 33, 37]. Відомо, що дуплікація регуляторної ділянки або самого гена SOX9 (локалізованого в локусі 17q24.3) зумовлює розвиток SRY-негативної 46,XX-тестикулярної або 46,XX-овотестикулярної форм ПСД [16, 18, 22, 30].

Пацієнти із SRY-позитивним варіантом XX-інверсії статі мають чоловічий фенотип і чоловічу гендерну ідентифікацію. Як правило, хлопчики мають маскуліну будову тіла, зовнішні і внутрішні геніталії, що побудовані за чоловічим типом. Більшості пацієнтів з 46,XX-тестикулярною формою ПСД не властива інтерсексуальна будова зовнішніх геніталій, але в деяких випадках трапляється крипторхізм та/або гіпоспадія. У препубертатному та пубертатному віці внаслідок дефіциту андрогенів діагностують гіпогонадізм, гінекомастію, недостатній розвиток вторинних статевих ознак. Кінцевий зріст пацієнтів зазвичай дещо менший, ніж середньостатистичний для чоловічої популяції внаслідок відсутності інших генів, відповідальних за зріст і розташованих на хромосомі Y [4, 7, 8, 14, 19, 22, 23, 31].

Хлопчики із SRY-негативним варіантом XX-інверсії статі частіше народжуються з вадами розвитку зовнішніх статевих органів — з проміжною гіпоспадією і крипторхізмом, але описані клінічні випадки з нормальною будовою геніталій [36, 38, 40].

Деякі дослідники вирізняють синдромальні форми 46,XX-тестикулярної форми ПСД, за яких спостерігаються дисморфії обличчя, паль-

моплантарний кератоз із високим ризиком раку шкіри, мікрофтальм, нанізм, пангіпопітуїтаризм [22].

Слід зазначити, що внаслідок відсутності генів локусу AZF хромосоми Y, які контролюють диференціювання чоловічих статевих клітин, а також наявності подвійної дози X-зчеплених генів, які не інактивуються [9], у всіх пацієнтів з 46,XX-тестикулярною формою ПСД практично повністю відсутній сперматогенний епітелій сім'яних каналців, що призводить до азооспермії та непліддя [2, 6–9, 11, 23, 27, 39].

Зріст дітей та підлітків зазвичай перебуває в межах вікової норми або нижчий на один-два сигмальних відхилення, будова тіла пропорційна. Результати дослідження рівня статевих гормонів у крові в пубертатний і постпубертатний періоди свідчать про первинний (гіпергонадо-тропний) гіпогонадізм, показники спермограми (після 18 років) — про азооспермію [4, 7, 8, 14, 19, 22, 23, 31].

Генетичне дослідження починають з експрес-діагностики — визначення статевого хроматину і Y-хроматину в клітинах буккального епітелію. При XX-інверсії статі у фенотипових хлопчиків статевий хроматин буде позитивним, Y-хроматин — відсутній. Обов'язковий наступний етап діагностики — визначення хромосомного набору (каріотипування) в культурі лейкоцитів крові або інших клітинних лініях (фібробластах, клітинах гонад) [1, 3]. У разі виявлення жіночої хромосомної статі в пацієнта із чоловічим фенотипом необхідно шукати ген SRY за допомогою молекулярно-цитогенетичного методу (FISH з використанням специфічних ДНК-зондів — DYZ1, DYZ3, SRY) [15, 22, 24, 32, 34]. У разі підтвердження SRY-негативного варіанта XX-інверсії статі наступний крок у діагностиці стану — молекулярно-генетичне дослідження — пошук мутацій у генах SOX3, SOX9, FOXL2 та ін. [15–18, 22, 33, 34]. За необхідності може бути проведена біопсія гонад з наступним гістологічним дослідженням біопсійного матеріалу. Слід зазначити, що в більшості випадків діагноз XX-інверсії статі встановлюється або в пубертатному віці (пацієнт звертається по допомогу з приводу гінекомастії чи затримки розвитку вторинних статевих ознак), або в постпубертатному (під час обстеження з приводу первинного непліддя). У випадках народження дитини з неправильним розвитком зовнішніх статевих органів (гіпоспадія та/або крипторхізм) діагноз 46,XX-ПСД може бути встановлений на першому році життя, у поодиноких випадках — із народження.

Терапія SRY-позитивної і SRY-негативної форм XX-інверсії статі симптоматична, її здійснюють відповідно до Протоколів надання медичної допомоги пацієнтам із гіпогонадізмом, гінекомастією, крипторхізмом [10]. Слід наголосити на важли-

вості надання психологічної допомоги пацієнтам із ХХ-тестикулярним ПСД з метою усвідомлення і сприйняття ними діагнозу та подальшого існування з ним у суспільстві [5, 29].

Мета роботи — проаналізувати випадки ХХ-інверсії статі як причину виникнення порушень статевого диференціювання у дітей

Матеріали та методи

У спеціалізованому медико-генетичному центрі (СМГЦ) НДСЛ «Охматдит» за період 1999–2015 рр. проведено ретроспективний аналіз 150 генетичних карт дітей із ПСД віком від 3 днів до 18 років. Усього за цей період діагностовано десять випадків ХХ-інверсії статі, що становить 6,6 % від загальної кількості обстежених у СМГЦ хворих із ПСД. У пацієнтів проводили цитогенетичний аналіз згідно зі стандартною методикою (G-метод диференційного фарбування хромосом) [1, 3], молекулярно-цитогенетичне дослідження (флуоресцентна *in situ* гібридизація за методом Pinkel з модифікаціями) з використанням локус-специфічних зондів CEPX та SRY (Vysis, Німеччина) [1, 35]. Аналіз здійснювали за допомогою мікроскопів Nikon E400 та Nikon eclipse E600. Зріст визначали за допомогою ростоміра за стандартною методикою з оцінкою в сигмальних відхиленнях (SDS) від норми, статевий розвиток оцінювали за Таннером відповідно до протоколу [10]. Інструментальні дослідження проводили з використанням обладнання експерт-класу: ультразвукове дослідження (УЗД) — на апараті Sonos 5500 і 7500 (Philips), магнітно-резонансну томографію (МРТ) — на апараті Magnetom Avanto (Siemens).

Результати та обговорення

Аналіз генетичних карт хворих із ХХ-тестикулярним ПСД у більшості випадків (80 %) не виявив особливостей акушерського та сімейного анамнезу. Вік пацієнтів на момент першого консультування коливався від 6 місяців до 18 років. У трьох випадках обстеження у віці до 1 року було пов'язане з неправильною будовою зовнішніх геніталій і необхідністю підтвердження доцільності обраної громадянської статі. Інші три пацієнти (віком 13–17 років) були скеровані ендокринологами на обстеження до СМГЦ з приводу одно- або двобічного крипторхізму (до та після орхідопексії) та гіпогонадізму. У чотирьох випадках пацієнти (віком 16–18 років) звернулися з приводу двобічної гінекомастії та гіпогонадізму. Відсутність контингенту старше 19 років зумовлена тим, що пацієнти з еректильною дисфункцією і первинним непліддям, які можуть бути проявами синдрому, звертаються по допомогу до спеціалізованих андрологічних центрів і клінік репродуктивної медицини.

Випадок 1. Хворий А., зареєстрований у чоловічій статі, уперше отримав консультацію в СМГЦ у віці 5 років і 8 місяців. Народився у здорових батьків від першої вагітності, перших вчасних пологів шляхом кесаревого розтину (сідничне передлежання). Маса тіла при народженні — 2600 г, зріст — 50 см. З народження виявлені вроджені вади розвитку — аноректальна атрезія (прооперована в першу добу життя), стовбутова гіпоспадія, двобічний крипторхізм. Під час перебування дитини в хірургічному стаціонарі здійснено цитогенетичне дослідження, за результатами якого виявлена жіноча хромосомна стать (каріотип — 46,XX (G-фарбування)).

На момент обстеження зріст хворого становив 108 см (–1,2SDS), маса тіла — 17 кг (індекс маси тіла — 14,5 (< 50 перцентилі)). Фенотипові ознаки: епікант, очний гіпертелоризм, зовнішні геніталії сформовані за чоловічим типом зі стовбуровою гіпоспадією, двобічний крипторхізм (не оперований), когнітивна недостатність легкого ступеня. УЗД підтвердило наявність тестикул у пахових каналах: у правому, розміром 16×8×7 мм, і в лівому, розміром 15×7,5×8 мм. У СМГЦ за допомогою методу FiSH з використанням зондів CEPX і SRY підтверджено наявність двох хромосом X та ідентифіковано локус SRY хромосоми Y на короткому плечі однієї з хромосом X (каріотип — 46,XX. ish(Xp11.1-q11) CEP(X)x2, Yp11.31(SRY)x1). Гормональне обстеження показало низький рівень загального тестостерону в крові при нормативних показниках інших гормонів: фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) — 3,7 мМЕ/мл (норма 0,4–3,8), лютеїнізуючий гормон (ЛГ) — 0,187 мМЕ/мл (норма 0,1–1,4), загальний тестостерон — менше 0,025 пг/мл (норма 0,03–0,32), естрадіол — менше 5,0 пг/мл (норма менше 20). За результатами обстеження встановлено клінічний діагноз: ПСД, 46,XX-тестикулярна форма, SRY-позитивний варіант. Рекомендована хірургічна корекція крипторхізму, обстеження у психолога з проведенням відповідного лікування, динамічне спостереження з контролем антропометричних даних, надалі в разі підтвердження гіпогонадізму в пубертатному віці — замісна гормональна терапія препаратами тестостерону пролонгованої дії.

Випадок 2. Хворий І., зареєстрований у чоловічій статі, уперше отримав консультацію в СМГЦ у віці 1 рік і 2 місяці. Народився від першої вагітності без ускладнень, перших вчасних пологів, сімейний анамнез не обтяжений. Маса тіла при народженні — 3500 г, зріст — 52 см. З народження виявлено аномальну будову зовнішніх статевих органів (промежинна гіпоспадія, двобічний крипторхізм), і дитину було обстежено за місцем проживання з метою визначення хромосомної і гонадної статі, а також заперечення вродженої дисфункції надниркових залоз. Під час огляду

привертає увагу неправильна будова зовнішніх геніталій, що наближується до чоловічого типу: деформований статевий член, промежинна гіпоспадія, порожні скрото-лабіальні складки. Зліва в паховому каналі пальпується утворення, яке за результатами УЗД та МРТ органів малого таза ідентифіковане як гонада розміром 10×15 мм, праворуч у паховому каналі, інтраабдомінально та в малому тазу гонади не знайдено. За результатами цитогенетичного дослідження встановлено жіночу хромосомну статтю (каріотип — 46,XX (G-фарбування)), молекулярно-цитогенетичним методом (FiSH з використанням зонда SRY) доведено відсутність гена SRY. Рівень гонадотропінів — на допубертатному рівні (ФСГ — 1,01 мМЕ/мл (норма 0,2–2,8), ЛГ — менше 0,1 мМЕ/мл (норма 0,1–1,3), загальний тестостерон знижений — 0,001 пг/мл (норма 0,03–0,32). Здійснено триденну стандартну пробу з хоріонічним гонадотропіном, після якої показник тестостерону становив 0,364 пг/мл (проба позитивна). Це свідчить на користь наявності у хворого тестикулярної тканини. Остаточний клінічний діагноз: ПСД, 46,XX-тестикулярна форма, SRY-негативний варіант. З метою уточнення генезу розвитку XX-інверсії статі запропоновано прове-

дення молекулярно-генетичного пошуку мутацій у генах SOX3 і SOX9.

Висновки

1. У разі наявності аномальної будови зовнішніх геніталій під час прийняття рішення щодо статі новонародженого не слід орієнтуватися лише на каріотип, тому що хромосомна стаття не завжди збігається з гонадною, гормональною та фенотиповою статтю.

2. Співпраця фахівців (неонатолога, ендокринолога, генетика, уролога, психолога та ін.) і застосування сучасних генетичних методів обстеження дають змогу верифікувати діагноз, здійснити оптимально коректний вибір статі пацієнта й подальшу його реабілітацію в соціумі.

3. SRY-негативний варіант 46,XX-тестикулярної форми порушення статевого диференціювання потребує подальшого молекулярно-генетичного дослідження (пошук мутацій у генах SOX3 і SOX9 з метою встановлення генезу розвитку порушення статевого диференціювання). Ідентифікація генних мутацій свідчить про можливість аутосомно-рецесивного успадкування цього стану в родині (повторний генетичний ризик становить 25 %).

ЛІТЕРАТУРА

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.В., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. — М., 2006. — С. 218–222.
2. Гречанина Ю.Б., Иванова И.Б., Дворниченко Н.С. и др. Случай мужского бесплодия с карิโอотипом 46,XX // Архив клінічної та експериментальної медицини. — 2012. — Т. 21, № 2. — С. 225.
3. Зерова-Любимова Т.Е., Горовенко Н.Г. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини. — К., 2003. — 23 с.
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. Касаткина Э.П., Кононова Я.В., Лозовая Ю.В. Психосексуальная реабилитация больных ложным мужским гермафродитизмом // Проблемы эндокринологии. — 2002. — № 4. — С. 45–48.
6. Курило А.Ф. Некоторые этапы дифференцировки пола, развития половых клеток и органов половой системы // Проблемы репродукции. — 1996. — № 2. — С. 62–70.
7. Курило А.Ф., Козлов Г.И., Федотов В.П. и др. Клинико-цитогенетическое обследование пациента с карิโอотипом 46,XX, азооспермией и бесплодием // Проблемы эндокринологии. — 1994. — № 40 (12). — С. 50–51.
8. Марова Е.И., Яровая И.С., Дзеранова Л.К. и др. Нарушения половой дифференцировки // Проблемы эндокринологии. — 2003. — № 4. — С. 41–43.
9. Мутувин Г.Р., Иванова О.Г., Жилина С.С. Гены и онтогенез репродуктивной системы; основные нарушения дифференцировки пола // Педиатрия. — 2009. — Т. 88, № 6. — С. 40–47.
10. Наказ МОЗ України від 27.04.2006 № 254 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія».
11. Осипова Г.Р. Исследование гена SRY при некоторых нарушениях детерминации пола (XY «чистой» дисгенезии гонад, синдроме Шерешевского-Тернера, XX-инверсии пола): автореф. дисс. ...канд. мед. наук. — М., 1997. — 24 с.
12. Основные положения Консенсуса по нарушениям половой дифференцировки Общества детских эндокринологов Лоусона Вилкинса (США) и Европейского общества детских эндокринологов (2006 г.). Часть 1 // Український журнал дитячої ендокринології. — 2012. — № 1. — С. 81–87.
13. Основные положения Консенсуса по нарушениям половой дифференцировки Общества детских эндокринологов Лоусона Вилкинса (США) и Европейского общества детских эндокринологов (2006 г.). Часть 2 // Український журнал дитячої ендокринології. — 2012. — № 2. — С. 63–68.
14. Abusheikha N., Lass A., Brinsden P. Case report: XX males without SRY gene and with infertility // Human Reproduction. — 2001. — Vol. 16 (4). — P. 717–718.
15. Barseghyan H., Delot E., Vilain E. New genomic technologies: an aid for diagnosis of disorders of sex development // Horm. Metab. Res. — 2015. — Vol. 47. — P. 312–320.
16. Benko S., Gordon C.T., Mallet D., Sreenivasan R. et al. Disruption of a long distance regulatory region upstream of SOX9 in isolated disorders of sex development // J. Med. Genet. — 2011. — Vol. 48. — P. 825–830.
17. Consortium of the Management of Disorders of Sex Development. Clinical Guidelines for Management of Disorders of Sex Development in Childhood. — Available at: www.dsdguidelines.org/htdocs/clinical/index.html. Accessed May 30, 2006.
18. Cox J.J., Willatt L., Homfray T., Woods C.G. A SOX9 duplication and familial 46,XX developmental testicular disorder // NEJM. — 2011. — Vol. 364. — P. 91–93.
19. de la Chapelle A. Analytic review: nature and origin of males with XX sex chromosomes // Am. J. Hum. Genet. — 1972. — Vol. 24 (1). — P. 71–105.
20. De la Chapelle A. Sex chromosomal abnormalities // Emery A.E., Rimoin D.E. (eds). Principles and Practice of Medical Genetics. — Churchill Livingstone, 1990. — P. 273–299.
21. de la Chapelle A., Tippet P.A., Wettestrand G., Page D. Genetic evidence of X-Y interchange in human XX male // Nature. — 1984. — Vol. 307. — P. 170–171.
22. Delot E.C., Vilain E.J. Nonsyndromic 46,XX testicular disorders of sex development. — <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1416/>
23. Ergun-Longmire B., Vinci G., Alonso L. et al. Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46,XX males and review of the literature // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 18. — P. 739–748.
24. Farah S.B., Garmes H.M., Cavalacanti D.P. et al. Use of Y-chromosome specific DNA probes to evaluate an XX male // Brazilian J. Med. Biol. Res. — 1991. — Vol. 24. — P. 149–156.
25. Fechner P.Y., Marcantonio S.M., Jaswaney V. et al. The role of the sex-determining region Y gene in the etiology of 46,XX male // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76 (3). — P. 690–695.
26. Ferguson-Smith M.A. X-Y chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome // Lancet. — 1966. — Vol. 2 (7461). — P. 475–476.

27. Fuse H., Satomi S., Katayama T. et al. DNA hybridization study using Y-specific probes in an XX-male // *Andrologia*. — 1991. — Vol. 23. — P. 237 — 239.
28. Kim G.J., Sock E., Buchberger A. et al. Copy number variation of two separate regulatory regions upstream of SOX9 causes isolated 46,XY or 46,XX disorder of sex development // *J. Med. Genet.* — 2015. — Vol. 52. — P. 240–247.
29. Lee P.A., Houk C.P., Ahmed S.F., Hughes I.A. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders // *Pediatrics*. — 2006. — Vol. 118, N 2. — P. 488–500.
30. Lee G.M., Ko J.M., Shin C.H., Yang S.W. A Korean boy with 46,XX testicular disorder of sex development caused by SOX9 duplication // *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2014. — Vol. 19. — P. 108–112.
31. Lisker R., Flores F., Cobo A., Rojas F.G. (December 1970). «A case of XX male syndrome» // *J. Med. Genet.* — 7 (4). — P. 394–398.
32. McElreavey K., Rappaport R., Vilain E., Abbas N. et al. A minority of 46, XX true hermaphrodites are positive for the Y-DNA sequence including SRY // *Hum. Genet.* — 1992. — Vol. 90. — P. 121–125.
33. Moalem S., Babul-Hirji R., Stavropolous D.J. et al. XX male sex reversal with genital abnormalities associated with a de novo SOX3 gene duplication // *Am. J. Med. Genet.* — 2012. — Vol. 158, part A. — P. 1759–1764.
34. Pereira E.T., de Almeida J.C., Gunha A. et al. Use of probes for ZFY, SRY and the Y pseudoautosomal boundary in XX males, XX true hermaphrodites, and an XY female // *J. Med. Genet.* — 1991. — Vol. 28. — P. 591–595.
35. Pinkel D., Straume T., Gray J.W. Cytogenetic analysis using quantitative high sensitivity fluorescence hybridization // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 1986. — Vol. 83. — P. 2934–2938.
36. Rajender S., Vutukuri R., Gupta N.J. et al. SRY-negative 46,XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility // *Mol. Hum. Reprod.* — 2006. — Vol. 5. — P. 341–346.
37. Vetro A., Dehghani M.R., Kraoua L. et al. Testis development in the absence of SRY: chromosomal rearrangements at SOX9 and SOX3 // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2015. — Vol. 23. — P. 1025–1032.
38. Vilain E., le Fiblec B., Morichon-Delvallez N. et al. SRY-negative XX fetus with complete male phenotype // *Lancet*. — 1994. — Vol. 343 (8891). — P. 240–241.
39. Vogt P.H., Edelmann A., Kirsch S. et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq 11 // *Hum. Mol. Genet.* — 1996. — Vol. 5. — P. 933–943.
40. Zenteno J.C., Lopez M., Vera C. et al. Two SRY-negative XX male brothers without genital ambiguity // *Hum. Genet.* — 1997. — Vol. 100. — P. 606–610.

Нарушение половой дифференцировки: 46,XX-тестикулярная форма (XX-инверсия пола)

Ю.А. Щербак

Специализированный медико-генетический центр, Национальная детская специализированная
больница «Охматдет» МЗ Украины, Киев

Цель работы — проанализировать случаи XX-инверсии пола как причину возникновения нарушений половой дифференцировки у детей.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 150 генетических карт детей с нарушением половой дифференцировки (НПД). За период 1999–2015 гг. диагностировано десять случаев XX-инверсии пола. Пациентам проводили цитогенетический (G-метод дифференциального окрашивания хромосом) и молекулярно-цитогенетический анализ (флуоресцентная *in situ* гибридизация) с использованием локус-специфичных зондов CEPX и SRY.

Результаты и обсуждение. Возраст пациентов на момент первого консультирования колебался от 6 месяцев до 18 лет. Обращение было обосновано наличием неправильного строения наружных гениталий и необходимостью подтверждения правильности выбранного гражданского пола, наличием крипторхизма, гинекомастии и гипогонадизма. Приведен собственный клинический опыт и описаны два клинических случая.

Выводы. У ребенка с аномальным строением наружных гениталий при рождении во время принятия решения о половой принадлежности не следует ориентироваться только на кариотип, так как хромосомный пол не всегда совпадает с гонадным, гормональным и фенотипическим. Использование современных генетических методов обследования (FiSH) позволяет верифицировать диагноз, корректно выбрать половую принадлежность пациента и проводить его дальнейшую социальную реабилитацию. SRY-негативный вариант 46,XX-тестикулярной формы НПД требует дальнейшего молекулярно-генетического исследования.

Ключевые слова: XX-инверсия пола, синдром XX-мужчины, XX-тестикулярная форма нарушения половой дифференцировки.

Disorders of sex development: 46,XX testicular form (XX sex inversion)

Yu.O. Shcherbak

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

The aim — to analyze the cases of XX sex inversion as the cause of disorders of sex development (DSD) in children.

Materials and methods. The retrospective analysis of 150 genetic cards of children with DSD was done. During the 1999–2015 years 10 cases of XX sex inversion were diagnosed. Patients were examined using molecular cytogenetic analysis with locus-specific probes CEPX and SRY.

Results and discussion. The patient's age at the time of the first consultation ranged from 6 months to 18 years. Patient's appeals have been associated with the presence of abnormal external genitalia and the necessity to confirm the appropriateness of the chosen civil gender, or with the presence of cryptorchidism, hypogonadism and gynecomastia. An own clinical experience and 2 clinical cases were described.

Conclusions. Registration of gender in case of abnormal external genitalia at birth should not be focused only on karyotype because chromosome gender does not always coincide with gonadal, hormonal gender and phenotype. Using modern genetic methods (FiSH) helps to verify the diagnosis, to make the correct choice of patient's gender contributing to its further rehabilitation in society. The SRY-negative 46,XX-testicular form DSD requires further genetic studies.

Key words: XX-testicular disorders of sex development, XX-male syndrome.