



Ринкевич Е.П., Хурс О.М., Прибушения О.В. ✉

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Нарушение формирования пола 46,XY. Алгоритм обследования и лечения

Вклад авторов: концепция, дизайн исследования, написание текста – Ринкевич Е.П., сбор материала, редактирование – Хурс О.М., редактирование – Прибушения О.В.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021

Принята: 31.01.2022

Контакты: pribushenya@yandex.ru

Резюме

Нарушение формирования пола у пациентов с кариотипом 46,XY является генетически гетерогенным состоянием, связанным с генами SRY, AR, SRD5A2 и SOX9. Пациенты преимущественно имеют женский фенотип, социально адаптированы, создают семьи и планируют деторождение. Данная группа пациентов нуждается в медико-генетическом консультировании, дополнительных генетических исследованиях, заместительной гормонотерапии и проведении экстракорпорального оплодотворения с донорскими яйцеклетками. Средний рост обследованных пациенток ($n=35$) был $174,5$ ($164,0-178,0$) см при массе тела $55,0$ ($52,0-61,0$) кг. Индекс массы тела соответственно составил $19,6$ ($17,6-20,2$). Средний возраст кариотипирования оказался $11,8 \pm 7,09$ (ДИ $8,9-14,6$) года. У $62,5 \pm 9,88\%$ пациенток с нарушением формирования пола достоверно чаще определялись тестикулы, $p < 0,05$. У $46,7 \pm 12,88\%$ пациентов матка отсутствовала, в 2 случаях была рудиментарная, в одном представлена тяжем. Таким образом, у $66,7 \pm 12,17\%$ пациенток проведение заместительной гормонотерапии было нецелесообразным в связи с рудиментарной маткой или ее отсутствием. Матка определялась у $33,3 \pm 12,22\%$ женщин, $p > 0,05$. Средние размеры матки составили $26,8 \pm 16,14$ (ДИ $10,07-39,6$) мм, $15,6 \pm 11,07$ ($6,9-27,1$) мм, $19,3 \pm 10,19$ ($6,3-24,9$) мм. Нами разработан алгоритм обследования и лечения пациенток с НФП 46,XY, включающий исследование на наличие гена SRY, осмотр органов малого таза с использованием современных методов визуализации, диагностическую лапароскопию, проведение молекулярно-генетического исследования синдрома нечувствительности к андрогенам (ген AR) и экстракорпоральное оплодотворение.

Ключевые слова: нарушение формирования пола, нечувствительность к андрогенам, тестикулы, заместительная гормональная терапия, экстракорпоральное оплодотворение

Rinkevich E., Khurs O., Pribushenya O. ✉

Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

46,XY Disorder of Sex Development. Algorithm of Genetic Diagnosis and Management

Authors' contribution: research concept and design, writing text – Rinkevich E.; editing, material collection – Khurs O.; editing text – Pribushenya O.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Submitted: 22.10.2021

Accepted: 31.01.2022

Contacts: pribushenya@yandex.ru

Abstract

Disorder of sex development in patients with karyotype 46, XY is a genetically heterogeneous condition associated with genes SRY, AR, SRD5A2, and SOX9. Patients predominantly have a female phenotype, are socially adapted, create families and plan childbirth. This group of patients needs medical genetic counseling, additional genetic research, hormone replacement therapy and in vitro fertilization with donor eggs. The average height of the examined patients ($n=35$) was 174.5 (164.0–178.0) cm, with a body weight of 55.0 (52.0–61.0) kg. The body mass index, respectively, was 19.6 (17.6–20.2). The average age of karyotyping was 11.8 ± 7.09 (CI 8.9–14.6) years. In patients with impaired sex formation, testicles were significantly more often determined, in $62.5 \pm 9.88\%$, $p < 0.05$. In $46.7 \pm 12.88\%$ of patients, the uterus was absent, in 2 cases it was rudimentary, in one it was presented by a heavy one. Thus, in $66.7 \pm 12.17\%$ of patients, hormone replacement therapy was not advisable due to the absence or rudimentary uterus. The uterus was detected in $33.3 \pm 12.22\%$, $p > 0.05$ women. The average size of the uterus was 26.8 ± 16.14 (CI 10.07–39.6) mm, 15.6 ± 11.07 (6.9–27.1) mm, 19.3 ± 10.19 (6.3–24.9) mm. We have developed an algorithm for the examination and treatment of patients with NFP 46, XY, including a study for the presence of the SRY gene, examination of the pelvic organs using modern imaging methods, diagnostic laparoscopy, a molecular genetic study of the androgen insensitivity syndrome (AR gene) and in vitro fertilization.

Keywords: violation of sex formation, insensitivity to androgens, testicles, hormone replacement therapy, in vitro fertilization

■ ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом все более значимой проблемой становится женское бесплодие, этиология которого в настоящее время активно изучается. Широко обсуждается понятие овариального резерва и его прогностической значимости для выбора метода лечения, диагностическая значимость отдельных маркеров в определении функционального состояния яичников. Также известно, что аномалии кариотипа – одна из важнейших причин бесплодия. Нарушения формирования пола (НФП) представляют собой широкий спектр относительно редких генетических заболеваний с разнообразными клиническими проявлениями и определяются как «врожденные

состояния, при которых развитие хромосомного, гонадного или анатомического пола является нетипичным» [1].

Частота врожденных нарушений формирования пола в популяции составляет 1:1000 [2]. Частота аномалий развития наружных половых органов среди новорожденных – 1:4500 [3]. Однако только у 20% пациентов с НФП устанавливается молекулярный дефект [2].

Генетический пол предопределяет становление гонадного пола (формирование мужских либо женских половых желез). В свою очередь, гонадный пол обуславливает становление фенотипического пола (формирование половых протоков и наружных половых органов по мужскому либо по женскому типу). Половая дифференцировка может нарушаться на любом этапе. Нарушения могут быть вызваны абберрациями половых хромосом, мутациями генов, участвующих в становлении гонадного и фенотипического пола, а также негенетическими причинами (например, приемом вирилизующих лекарственных средств во время беременности) [4].

В основе нарушений формирования пола могут лежать как хромосомные, так и генные аномалии. В современной классификации, предложенной в 2006 г. [5], НФП разделены на 3 группы: хромосомное НФП, НФП 46,XX и НФП 46,XY, каждое из которых включает отдельные нозологические формы (см. таблицу).

Программа развития эмбриона автономно направлена на феминизацию. Основопологающим принципом является то, что для формирования мужского морфологического пола необходима полноценная мужская гонада, а для формирования женского морфологического пола женская гонада не требуется.

Фенотипическое развитие мужчин можно рассматривать как двухэтапный процесс [6]. На первом этапе происходит формирование семенников из примитивных гонад под воздействием мужского хромосомного набора – половая детерминация.

Детерминация пола происходит в двухпотенциальной гонаде на 4-й неделе развития эмбриона под воздействием экспрессии в следующих генах: WT1, NR5A1, M33, Lhx9, Lim1, GATA4, FOG2, DMRT1, EMX2. На 7-й неделе развития эмбриона экспрессия гена SRY в клетках Сертоли активирует экспрессию гена SOX9, которая со временем увеличивается в результате синергического взаимодействия NR5A1 (ген стероидогенного фактора 1) и SRY, что приводит к дифференцировке клеток Сертоли, предопределяя развитие пола по мужскому типу, и подавляет женский путь развития. Если SRY отсутствует, бипотенциальная гонада развивается по женскому типу. Таким образом, нарушение детерминации пола – это несовпадение хромосомного пола и сформированных гонад (инверсия пола).

На втором этапе происходит дифференцировка пола – формирование под воздействием половых гормонов внутренних и наружных половых органов соответствующего пола [6, 7].

Дифференциация – относительно более простой процесс. Мезонефрические (вольфовы) и парамезонефрические (мюллеровы) протоки, присутствующие у плода как мужского, так и женского пола, берут начало в переднебоковом эпителии мочеполювого гребня. Антимюллеров гормон (АМГ), секретируемый клетками Сертоли яичка, воздействует на свой рецептор в мюллеровых протоках, вызывая их регресс. Тестостерон, секретируемый клетками Лейдига семенников, действует на рецепторы андрогенов в вольфовских протоках, вызывая образование придатков яичка, семявыносящих протоков и семенных пузырьков [6, 8]. Наружные гениталии плода



Классификация нарушений формирования пола [5] Classification of violations of sex formation [5]

Аномалии половых хромосом	46,ХУ НФП	46,ХХ НФП
А. 45,Х (и варианты) (с-м Тернера)	А. Нарушение формирования мужских гонад Полная дисгенезия гонад Гонадная/тестикулярная регрессия Овотестикулярное НФП Овариальное НФП	А. Нарушение формирования женских гонад Дисгенезия гонад Тестикулярное НФП Овотестикулярное НФП
В. 47, ХХУ (и варианты) (с-м Клайнфельтера)	В. Нарушение синтеза и активности андрогенов 1. Нарушение синтеза Гипоплазия/аплазия кл-к Лейдига С-м Смита – Лемли – Опитца Врожденная липоидная гиперплазия надпочечников: дефект гена STAR недостаточность 20,22 десмолазы Недостаточность: 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы 3 β -гидроксистероид дегидрогеназы 2 17 β -гидроксистероид дегидрогеназы P450 оксидоредуктазы 5 β -редуктазы 2 2. Нарушения активности Синдром нечувствительности к андрогенам Лекарственные и средовые модуляторы	В. Избыток андрогенов 1. Фетальный Недостаточность: 21-гидроксилазы 3 β -гидроксистероид дегидрогеназы 2 11 β -гидроксилазы P450 оксидоредуктазы Мутации гена рецептора глюкокортикоидов 2. Фетоплацентарный Недостаточность: ароматазы P450 оксидоредуктазы 3. Материнский Опухоль у матери Андрогенные лекарства
С. 45, Х/46,ХУ (смешанная дисгенезия гонад, овотестикулярное НФП) D. 46,ХХ/46,ХУ (химеризм, овотестикулярное НФП)	С. Другие С-м персистенции мюллеровых протоков Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм Крипторхизм Изолированная гипоспадия Синдромальные ассоциации: Аномалии клоаки, с-мы Робинова, Аарского, «кисть-стопа-матка», подколенного птеригиума Средовые факторы	С. Другие Агенезия/гипоплазия мюллеровых структур Атрезия влагалища Аномалии развития матки Сращение половых губ Синдромальные ассоциации

формируются из клеток мезенхимы. Под воздействием андрогенов складки уретры у мужчин, бугорки половых органов приводят к образованию губчатого тела и примитивной уретры, набуханию фаллоса и мошонки соответственно. Этот процесс опосредуется тестостероном, который действует на рецептор андрогена предстательной железы и наружных половых органов, что приводит к их маскулинизации [9, 10]. Таким образом, нарушение дифференцировки пола – это несовпадение (хромосомного) гонадного пола и сформированного полового фенотипа (морфотипа) [11].

Как видно из таблицы, нарушение формирования пола с кариотипом 46,ХУ можно разделить на 3 группы: нарушение развития гонад, нарушение синтеза/действия андрогенов и другие причины. В клинической практике особое значение имеет синдром нечувствительности к андрогенам.

Синдромом нечувствительности к андрогенам называют генетическое состояние, возникающее в результате мутаций гена андрогенного рецептора (AR). Рецептор андрогена расположен на длинном плече X-хромосомы (Xq11-q12). Поскольку

дефект в гене AR связан с X-хромосомой, все эмбрионы с кариотипом 46,XY, которые имеют X-хромосому с дефектным геном AR и нормальную Y-хромосому, проявляют различную степень выраженности НФП.

Синдром характеризуется признаками феминизации наружных половых органов при рождении, аномальным вторичным половым развитием в период полового созревания и бесплодием. Данный синдром может быть разделен на три основные группы: синдром полной андрогенной нечувствительности, при которой наружные половые органы имеют нормальное строение по женскому типу; синдром частичной андрогенной нечувствительности, при котором строение наружных гениталий отражает различную степень нарушения маскулинизации; синдром легкой андрогенной нечувствительности, который проявляется недостаточным развитием полового оволосения, гинекомастией в периоде пубертата и тяжелым нарушением сперматогенеза (азоосpermией) [12].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» на диспансерном учете состоят 84 пациентки с НФП 46,XY. Сформирована группа пациенток с НФП 46,XY, заинтересованных в обследовании и проведении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включающая 35 клинических наблюдений. Цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические анализы выполнялись клинико-диагностической (генетической) лабораторией РНПЦ «Мать и дитя», Минск. Кариотип записывался в соответствии с правилами международной номенклатуры.

Проводилась оценка антропометрических данных с вычислением индекса массы тела (ИМТ). Вычисляли его путем деления массы тела в килограммах на квадрат роста в метрах ($\text{ИМТ} = \text{кг} / \text{м}^2$). Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось на сканерах Voluson 730 (GE) с использованием трансабдоминального конвексного (5 МГц) и трансвагинального (7 МГц) датчиков. Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Молекулярно-цитогенетическое тестирование SRY гена выполнено у 15 из 35 пациентов. Во всех 15 (100%) случаях он обнаружен на Y хромосоме. Средний рост пациенток был 174,5 (164,0–178,0) см, при массе тела 55,0 (52,0–61,0) кг. Индекс массы тела соответственно составил 19,6 (17,6–20,2). Средний возраст кариотипирования оказался $11,8 \pm 7,09$ (ДИ 8,9–14,6) года. Основной причиной для проведения цитогенетического исследования была первичная аменорея, в связи с чем после обращения к врачу-педиатру проведено генетическое исследование. Из 29 пациенток старше 16 лет данные о наличии или отсутствии придатков были у 24. Тестикулы отсутствовали у 7, что составило $29,1 \pm 9,28\%$, определялись у 15 ($62,5 \pm 9,88\%$, $p < 0,05$), были представлены тяжами – 1 ($4,2 \pm 4,08\%$) случай, и результаты исследования были неоднозначны – 1 ($4,2 \pm 4,08\%$). Таким образом, у пациенток с нарушением формирования пола достоверно чаще присутствуют тестикулы. У $46,7 \pm 12,88\%$ пациентов матка отсутствовала, в 2 случаях была рудиментарная, в одном представлена тяжем. Таким образом, у 10 ($66,7 \pm 12,17\%$) пациенток проведение заместительной гормонотерапии (ЗГТ) было нецелесообразным в связи с отсутствием матки

или рудиментарной маткой. Матка определялась у $33,3 \pm 12,22\%$ женщин, $p > 0,05$. Средние размеры матки составили $26,8 \pm 16,14$ (ДИ 10,07–39,6) мм, $15,6 \pm 11,07$ (6,9–27,1) мм, $19,3 \pm 10,19$ (6,3–24,9) мм.

Мы разработали алгоритм обследования и лечения пациенток с НФП 46,XY.

При выявлении кариотипа 46,XY и женском фенотипе проводится молекулярно-цитогенетическое исследование на наличие гена SRY. Всем пациенткам выполняется УЗИ органов малого таза, паховых каналов, половых губ с целью выявления тестикул и оценки наличия и размеров матки.

При отсутствии гена SRY (46,XY, SRY–) пациентка с аплазией матки направляется для консультации к врачу – акушеру-гинекологу отделения вспомогательных репродуктивных технологий (BPT) для решения вопроса о возможности проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с донорскими яйцеклетками и применения программ суррогатного материнства. При наличии гипоплазии матки назначается ЗГТ на 12–24 месяца. Затем проводится контрольное УЗИ для оценки динамики прироста матки и при достижении последней средних популяционных значений пациентка направляется к врачу – акушеру-гинекологу отделения BPT для решения вопроса о возможности проведения ЭКО с донорскими яйцеклетками.

При наличии гена SRY (46,XY, SRY+) пациентке проводится экспертное УЗИ и магнитно-резонансное исследование (МРТ) органов малого таза. Пациентка направляется в гинекологическое отделение РНПЦ «Мать и дитя» для хирургического удаления тестикул и/или диагностической лапароскопии. Материал удаленных тестикул направляется на гистологическое исследование для исключения гонадобластомы и последующей консультации врача-онколога по результатам исследования.

После удаления тестикул при аплазии матки пациентка направляется для консультации к врачу – акушеру-гинекологу отделения BPT для решения вопроса о возможности проведения ЭКО с донорскими яйцеклетками и применения программ суррогатного материнства.

После удаления тестикул при гипоплазии матки назначается ЗГТ на 12–24 месяца. Затем проводится контрольное УЗИ для оценки динамики прироста матки и при достижении последней средних популяционных значений пациентка направляется к врачу – акушеру-гинекологу отделения BPT для решения вопроса о возможности проведения ЭКО с донорскими яйцеклетками.

ДНК-исследования: при наличии тестикул или подтверждении информации об удалении паховых грыж в детстве проводится молекулярно-генетическое исследование синдрома нечувствительности к андрогенам (ген AR). При выявлении носительства гена AR при синдроме нечувствительности к андрогенам (X-сцепленный вариант наследования) рекомендуется проведение клинико-лабораторного обследования всех сибсов пробанда женского пола. Родственное донорство яйцеклеток возможно только после исключения носительства гена AR (см. рисунок).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выявлении транслокации X;аутосома рекомендовано применение BPT с использованием донорской яйцеклетки или проведение предимплантационного генетического тестирования.



Алгоритм подготовки к ЭКО пациенток с нарушением формирования пола
Algorithm of preparation for IVF for female patients with gender formation disorder 46, XY

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ahmed S.F. (2013) Understanding the genetic aetiology in patients with XY DSD. *Journal Br Med Bull*, 106, pp. 67–89.
2. Ono M., Harley V.R. (2013) Disorders of sex development: new genes, new concepts. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 9, pp. 79–91.
3. Hughes I.A., Houk C., Ahmed S.F., Lee P.A. (2006) Consensus statement on management of intersex disorders. *J. Pediatr. Urol.*, 2, pp. 148–162.
4. Eun Jung Jung (2017) Female with 46, XY karyotype. *Obstet Gynecol Sci*, 60 (4), pp. 378–382.
5. Lee P.A., Houk C.P., Ahmed S.F., Hughes I.A. International Consensus Conference of Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology (2006) Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference of Intersex. Pediatrics*, 118, pp. 488–500.
6. MacLaughlin D.T., Donahoe P.K. (2004) Sex determination and differentiation. *N Engl J Med*, 350, pp. 367–378.
7. Berenice Bilharinho Mendonca (2008) 46,XY disorders of sex development (DSD). *Clinical Endocrinology*, vol. 70, pp. 173–177.
8. Bashamboo A., Eozenou C., Rojo S., McElreavey K. (2017) Anomalies in human sex determination provide unique insights into the complex genetic interactions of early gonad development. *Clin Genet*, 91, pp. 143–156.
9. Bashamboo A., McElreavey K. (2015) Human sex-determination and disorders of sex-development (DSD). *Semin Cell Dev Biol*, 45, pp. 77–83.
10. Ahmed S.F., Bashamboo A., Lucas-Herald A., McElreavey K. (2013) Understanding the genetic aetiology in patients with XY DSD. *British Medical Bulletin*, 106, pp. 67–89.
11. Domenice S., Arnhold I.J.P., Costa E.M.F. (2000) 46,XY Disorders of Sexual Development. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279170/>
12. Gottlieb B., Trifiro M.A. (1999) Androgen Insensitivity Syndrome. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, pp. 1993–2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1429/>