

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2023.— № 3—4.— С. 25—29.

Порушення статевої диференціації. Клінічний кейс

**І.І. Андрікевич, Н.І. Сінчук, В.Ю. Пасік**Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова

Біологічна стать людини — це анатомо-фізіологічні та генетичні ознаки, що допомагають відрізнити чоловічий організм від жіночого. Розрізняють генетичну, гонадну і фенотипову стать людини. Статева диференціація — це процес розвитку, під час якого формується біологічна чоловіча чи жіноча стать, вона відбувається під впливом генетичних та гормональних чинників під час розвитку плоду. У зв'язку з цим будь-які пошкодження на цьому етапі можуть призвести до порушення статевого розвитку народженої дитини. Порушення статевої диференціації — це комплекс медичних станів, за яких відбувається неузгодженість між генетичною, гонадною та фенотиповою статтю людини.

Інколи у дітей, які народжуються з порушенням диференціації статі, складно візуально визначити їхню стать внаслідок аномальної, невизначеної будови зовнішніх статевих органів. Наприклад, вони можуть мати вигляд гіпертрофованих великих статевих губ та/або гіпертрофованого клітора і відсутність яєчок або, навпаки, статеві органи дитини можуть мати нормальний зовнішній вигляд, утім, при цьому можуть бути неправильно розвинені внутрішні статеві органи.

Аби визначити, яку громадянську стать обрати дитині з порушенням статевої диференціації, слід провести низку обстежень, зокрема генетичних. Порушення статевої диференціації є складною медико-соціальною проблемою, в якій залучена мультидисциплінарна команда лікарів та сім'я пацієнта. В даній статті описано клінічний кейс дитини з порушенням статевої диференціації на етапах верифікації діагнозу. Міждисциплінарний підхід є невід'ємною частиною супроводу дитини з порушенням статевої диференціації, де спільні зусилля лікарів, психологів, педагогів та інших фахівців сприяють створенню інклюзивних та безпечних умов для розвитку кожної людини.

Ключові слова: стать, статевий розвиток, порушення статевої диференціації, каріотип.

Сукупність анатомічних, фізіологічних та генетичних ознак відрізняють чоловічий організм від жіночого, можуть застосовуватися окремо або в комплексі для ідентифікації та розрізнення чоловіка від жінки. Біологічна стать людини — складний концепт, який охоплює біологічні, соціокультурні й особисті аспекти. Поняття статі має також соціокультурний аспект (гендерні ролі та ідентичність) [3].

Формування статі людини визначається сукупністю ознак (генетична, гонадна, гормональна, соматична, психічна, паспортна та соціальна стать) [2].

Генетична стать залежить від хромосомної конституції сперматозоїда (X чи Y) та формується при утворенні зиготи.

Гонадна стать визначається групою детермінуючих чинників та формується приблизно на 7-му тижні внутрішньоутробного розвитку в ембріона чоловічої статі та на 8—9-му тижні в ембріона жіночої статі.

Гормональна стать залежить від типу гонади і спектра гормонів, які вона продукує.

Фенотипова (соматична) стать формується до 20-го тижня гестації під впливом статевих гормонів

Таблиця
Класифікація порушень статевої диференціації

| ПСД | | |
|--|---|---|
| I. Хромосомне | II. 46, XY | III. 46, XX |
| 45, X (синдром Тернера і варіанти) | Порушення розвитку гонад (яєчок): 1. Повна дизгенезія гонад (синдром Сваєра) 2. Часткова дизгенезія гонад 3. Гонадна регресія 4. Овотестикулярне ПСД | Порушення розвитку гонад (яєчників): 1. Овотестикулярне ПСД 2. Тестикулярне ПСД (наприклад, SRY ⁺ , дуплікація SOX-9) 3. Дизгенезія гонад |
| 47, XXУ (синдром Клайнфельтера і варіанти) | Порушення синтезу андрогенів або їхньої дії: 1. Дефект біосинтезу андрогенів (наприклад, дефіцит 17-HSD, 5 α -редуктази, мутації StAR) 2. Дефект дії андрогенів (наприклад, CAIS, PAIS) 3. Дефекти рецепторів ЛГ (наприклад, гіпоплазія, аплазія клітин Лейдіга) 4. Дефект АМГ і рецепторів АМГ (синдром персистенції мюллерових проток) | Надлишок андрогенів: 1. Внутрішньоутробний (наприклад, дефіцит 21-HSD, 11-гідроксилази) 2. Фетоплацентарний (дефіцит ароматази, P450 оксидоредуктази) 3. Материнський (лютеома, екзогенний тощо) |
| 45, X/46, XY (змішана дизгенезія гонад, овотестикулярне ПСД) | | Інші (наприклад, атрезія піхви, MURCS (аномалія мюллерових проток, нирок, шийно-грудного сегмента), інші синдроми) |
| 46, XX/46, XY (химеричне, овотестикулярне ПСД) | | |

Примітка. ЛГ — лютеїнізувальний гормон; АМГ — антимюллерів гормон.

і визначається у новонароджених за будовою зовнішніх статевих органів, а починаючи з пубертатного періоду, — також за особливостями вторинних статевих ознак.

Психічна стать формується до 2–3 років, диференціація відбувається внутрішньоутробно під впливом статевих гормонів на вищій та підкірковій центри ЦНС.

Громадянська стать при реєстрації новонародженої дитини визначається за фенотиповою, тобто за зовнішніми статевими органами дитини при народженні. Саме вона в дітей із порушенням статевої диференціації (ПСД) потребує всебічного обстеження.

Соціальна стать визначає статево-рольову поведінку та формується в пубертатному віці.

Одним із найскладніших і найменш зрозумілих явищ є ПСД (таблиця) [3]. Порушення можуть спричинити генетичні, біологічні та екологічні чинники, які впливають на формування статевих органів і гендерну ідентичність. На думку експертів, від 0,05 до 1,70 % населення народжується з ознаками ПСД [3].

Порушення статевої диференціації охоплює групу вроджених, різних за етіологією та патогенезом захворювань репродуктивної системи, за яких наявна невідповідність одного чи кількох компонентів, що визначають стать. Порушення статевої диференціації можуть діагностувати в будь-якому віці, але частіше — при народженні чи в періоді статевого дозрівання. Клінічно розрізняють дві форми: з аномальною будовою зовнішніх статевих органів та без такої аномалії [4].

У 2000 р. на базі Медико-генетичного центру Національної дитячої спеціалізованої лікарні

«ОХМАТДИТ» МОЗ України започаткований реєстр дітей із ПСД. Критеріями залучення в реєстр є неправильна або невизначена будова зовнішніх статевих органів та/або невідповідність гонадної статі хромосомній. Цей реєстр поєднали з реєстром хворих Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Дітям із ПСД проводили детальне цитогенетичне обстеження. База даних містить інформацію про 682 хворих, зокрема з хромосомним ПСД — 357 (52,3 %) дітей, з них 303 пацієнти із синдромом Тернера, із 46, XY ПСД — 119 (17,5 %), із 46, XX — 206 (30,2 %), із них 185 дітей із ПСД унаслідок вродженої гіперплазії надниркових залоз [1].

Щодо термінології, то вивчення літератури з цієї тематики виявило такі терміни: порушення статевої диференціації, інтерсексуалізм та гермафродитизм, але згідно із сучасною науковою літературою актуальним є термін «порушення статевої диференціації», хоча в Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду кодом Q 56.0 позначено гермафродитизм, не класифікований в інших рубриках.

Рідкісною формою ПСД, зумовленою аномалією генетичної статі, є овотестикулярне ПСД, за якого в людини наявні гонади жіночої та чоловічої статі, у тканинах яєчників — фолікули, а в тканинах яєчок — сім'яні канальці. Вони можуть бути сформовані окремо один від одного, але в деяких випадках у хворих виявляється «овотестис» (наявність тканин обох статевих залоз в одному органі) [2]. Овотестикулярне ПСД може бути наслідком: 1) ділення однієї яйцеклітини з подальшим заплідненням кожної, утворенням двох зигот і їхнім злиттям на початку розвитку; 2) запліднення яйце-

клітини двома сперматозоїдами з подальшим трисомічним збереженням в одній або кількох дочірніх клітинах; 3) злиття двох яйцеклітин, запліднених сперматозоїдами, з утворенням тетрагаметичної химери (якщо зливаються одна чоловіча та одна жіноча зиготи); 4) мутації гена *SRY* [5]. Стан зовнішніх і внутрішніх статевих органів у цьому випадку залежить від функціональної активності тканини яєчок у внутрішньоутробний період. Зовнішній вигляд і загальний розвиток може відповідати жіночому або чоловічому типу, але бувають і змішаного типу. Останній трапляється рідко [6]. За даними літератури, описано всього 156 випадків овотестикулярного ПСД. Порушити нормальний розвиток статевих органів плоду можуть ендогенні (зокрема генетичні) або екзогенні чинники. Ступінь вірилізації зовнішніх статевих органів за шкалою Прадера залежить від терміну впливу зазначених чинників, їхньої тривалості та інтенсивності. Надлишок андрогенів до 14-го тижня гестації в дівчаток спричиняє зрощення губно-каліткових складок, після 14-го тижня — лише гіпертрофію клітора. Вірилізація зачіпає переважно зовнішні статеві органи, тому що для диференціації внутрішніх статевих органів за чоловічим типом необхідна висока концентрація тестостерону. Набір хромосом при овотестикулярному ПСД у 60–80 % хворих — нормальний жіночий (46, XX), у 12 % — чоловічий (46, XY), у 14 % — 46, XX/46, XY, у решти — мозаїчні варіанти 45, X/46, XY чи 46, XY/47, XXY. Диференціювання гонад за жіночим типом відбувається за відсутності в геномі матеріалу Y-хромосоми, яка містить детермінуючий чоловічу стать ген *SRY*, та за наявності двох X-хромосом [7].

У 90 % випадків початковим виявом овотестикулярного ПСД є неоднозначність геніталій, хоча рідко трапляються геніталії, характерні для жіночої або чоловічої статі, а ступінь їхньої невизначеності залежить переважно від кількості тестостерону, що виробляється тканиною яєчка між 8-м і 16-м тижнем вагітності. Поширеною є наявність лабіоскротальних складок. Часто трапляється пахова грижа. Розташування гонад буває білатеральним, коли обидві гонади представлені овотестисами (30 %), унілатеральним, коли з одного боку овотестис, а контралатерально розташований нормальний яєчник (50 %) або яєчко, латеральним, коли з одного боку яєчко, а з іншого — яєчник (20 %). При цьому яєчники частіше розташовуються зліва (76,5 %), а овотестиси та яєчка — справа (60,3 %). Самі овотестиси можуть мати черевне (50 %), пахове (26 %) і скротолабіальне (24 %) розташування [2, 6].

Однією з причин ПСД є вроджена дисфункція кори надниркових залоз (ВДКНЗ) — група захворювань, що мають автосомно-рецесивний тип успадкування, виникають унаслідок дефектів різних ферментів, які беруть участь в утворенні гормонів у надниркових залозах (у випадках ПСД — найчастіше дефіцит ферменту 21-гідроксилази).

Клінічно ВДКНЗ виявляється несправжнім передчасним статевим дозріванням у дівчаток і хлопчиків, порушенням статевого диференціювання у дівчаток з вірилізацією різного ступеня за шкалою Прадера, гірсутизмом, у хлопчиків — макрогенітосомією, гіперпігментацією мошонки, у випадку солевтратної форми хвороби у дітей розвивається гостра надниркова недостатність. Проведення неонатального скринінгу на ВДКНЗ дає змогу уникнути діагностичних помилок, визначити причину ПСД у дівчаток, а у хлопчиків є ефективним методом доклінічної діагностики вірільної форми захворювання, полегшує встановлення клінічного діагнозу і призначення своєчасної терапії [5].

У близько 75 % осіб з овотестикулярним ПСД трапляється гінекомастія, ще для близько 50 % осіб (із 46, XY) характерна менструація. У пацієнтів із статевим членом менструація становить собою циклічну гематурію. Більшість людей із цим станом мають матковий ріг або матку (90 %), остання часто нормально розвинена. Також поширена наявність уrogenітального синуса. Тканина яєчників зазвичай нормальна, а тканина яєчок найчастіше є дисгенетичною, сперматогенез у ній трапляється рідко [8].

Дві третини осіб з овотестикулярним ПСД виховують як чоловіків. Випадки народжуваності у пацієнтів із цим станом вкрай рідкісні. Вони зазвичай мають функціональну тканину яєчників (є дані, що у 50 % осіб з овотестисами може відбуватися овуляція), але їх яєчка недостатньо розвинені, тому сперматогенез дуже рідкісне явище [6, 8].

Ген *SRY* мають 15–30 % осіб з овотестикулярним ПСД, але у більшості (близько 70 %) каріотип 46, XX, і вони мають сім'яні каналці попри відсутність *SRY*, отже, у них відбувається активація цього гена. Також поширені різні форми мозаїчності (15–20 %) [5]. Трапляються такі каріотиби ПСД: 46, XX/46, XY, 46, XX/47, XXY, XX—XY із мутаціями гена *SRY*, змішаними хромосомними аномаліями або гормональними порушеннями, 47, XXY та мозаїчністю різного ступеня. Основних каріотипів овотестикулярного ПСД три: XX з генетичними аномаліями (55–70 % випадків), XX/XY (20–30 %) та XY (5–15 %) [7].

Клінічний випадок

Дитина народилася від другої вагітності на 41-й тиждень з масою тіла 3700 г, довжиною тіла 54 см, оцінкою за шкалою Апгар 7–8 балів. Перебіг вагітності — на тлі гострої респіраторної вірусної інфекції в 1-му триместрі, анемії, безсимптомної бактеріурії. Під час огляду новонародженої дитини виявлено аномальну будову зовнішніх статевих органів — гіпертрофований клітор, який мав форму недорозвиненого статевого члена. Проведено ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза та зовнішніх статевих органів: візуалізувався пеніс з двома печеристими тілами; матка не візуалізува-

лась, яєчки в пахових ділянках не визначались. У пологовому будинку стать новонародженої дитини не була визначена. Для верифікації діагнозу дитина була проконсультована генетиком та ендокринологом. Рекомендовано каріотипування й визначення рівня статевих і надниркових гормонів, які можуть впливати на статевий розвиток.

При огляді у віці 3 міс маса тіла дитини становила 5900 г, довжина тіла 60 см, що відповідало віку. Зовнішні статеві органи розвинуті аномально. Клітор гіпертрофований. Урогенітальний синус? Каріотип 47,XXY[10]/46,XX[10]. Дитина була скерована в НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України для дообстеження і визначення її статі.

Загальний аналіз крові: лейкоцити — $9,7 \cdot 10^9$ /л, еритроцити — $3,9 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобін — 110 г/л, тромбоцити — $483 \cdot 10^9$ /л, еозинофіли — 8 %, паличкоядерні — 1 %, сегментоядерні — 10 %, лімфоцити — 75 %, моноцити — 6 %, ШОЕ — 12 мм/год.

Загальний аналіз сечі: питома вага — 1015, цукор — немає, білок — сліди, лейкоцити — 2–5 у полі зору.

Біохімічне дослідження крові: загальний білок — 65 г/л, білірубін — 11,2 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 23 МО/л, аспартатамінотрансфераза — 34 МО/л, холестерин — 5,6 ммоль/л, ліпопротеїни низької густини — 3,51 ммоль/л, ліпопротеїни високої густини — 1,33 ммоль/л, тригліцериди — 1,41 ммоль/л.

Креатинін — 24 мкмоль/л, сечовина — 2,3 ммоль/л.

Калій — 6,1 ммоль/л, натрій — 138 ммоль/л, кальцій іонізований — 1,34 ммоль/л, кальцій загальний — 2,77 ммоль/л, фосфор — 2,29 ммоль/л.

Лютеїнізувальний гормон — 7,69 мМОд/мл (норма — 0,02–7,0). Такі гормони гіпофіза характерні для мініпубертату — на 2–3 міс життя дитини, тобто це норма.

Фолікулостимулювальний гормон — 6,19 мМОд/мл (норма — 0,19–11,3).

Тестостерон — 0,721 нг/мл (норма: хлопчики — 0,01–1,77, дівчатка — 0,01–0,05).

Естрадіол — < 5 пг/мл.

Дегідроепіандростерону сульфат — 1,76 мкмоль/л (норма — 0,09–3,35).

17-гідроксипрогестерон — 8,88 нг/мл (норма — 1,88–9,7).

Антимюллерів гормон — 30 нг/мл (норма < 60 днів — 0,01–3,39).

Інгібін В — 102 пг/мл (норма — 2,6–73,0).

Триденна проба з хоріонічним гонадотропіном: після проби тестостерон — 2,59 нг/мл, естрадіол — < 5 пг/мл.

Тиреотропний гормон — 4,91 мкМОд/мл (норма — 0,7–11,0).

Вільний тироксин — 1,52 нг/дл (норма — 0,8–2,2).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів спільна.

Антитіла до тиреопероксидази — 22,72 мМО/мл (норма — < 47).

УЗД органів малого таза: тіло матки відхилене вправо, довжина тіла — 15 мм, довжина шийки — 14 мм, ширина — 9 мм, передньо-задній розмір — 7 мм, М ехо+/- . У проєкції піхви рідина (вміст — 3,5 мм). Права гонада в паховому каналі розміром $8 \times 4 \times 7$ мм, ліва гонада — достовірно в паховому каналі та черевній порожнині не візуалізується.

Каріотипування проведено методом диференційного фарбування хромосом (GTG-бендинг), флуорисцентна *in situ* гібридизація (FISH): mos47,XXY[14]/46,XX[16].ishX(DXZ1x2),Y(SRY,DXZ1)x1[14]/X(DXZ1x2)[49]. Висновок: мозаїчний кариотип, представлений двома лініями клітин: у 14 із 30 проаналізованих клітин (46 %) каріотип XXY, у решті проаналізованих клітин — нормальний жіночий каріотип. Співвідношення клітинних ліній підтверджено FISH-методом.

На підставі результатів досліджень встановлено клінічний діагноз: Порушення статевої диференціації, каріотип mos47,XXY[14]/46,XX[16].ishX(DXZ1x2),Y(SRY,DXZ1)x1[14]/X(DXZ1x2)[49]. Овотестикулярне порушення статі.

Подальша гендерна соціалізація та реєстрація дитини не мала переваг щодо визначення певної статі, тому питання щодо реєстрації дитини в певній статі передано на розсуд батьків із рекомендаціями щодо подальшого регулярного обстеження і медикаментозною та хірургічною корекцією згідно з обраною статтю.

Висновки

Порушення статевої диференціації у дітей є серйозною клінічною, психологічною та соціальною проблемою. При підозрі на ПСД пацієнти потребують своєчасної допомоги мультидисциплінарної команди лікарів, насамперед генетиків та ендокринологів, а також урологів, гінекологів, інших фахівців. Складність диференційної діагностики та медико-соціальна реабілітація хворих потребують глибокого розуміння медичними фахівцями, психологами, соціальними працівниками та іншими спеціалістами для забезпечення комплексного підходу до лікування та психосоціальної підтримки пацієнтів та їхніх родин.

Верифікація діагнозу ПСД залежить від правильного діагностичного алгоритму, який передбачає дослідження каріотипу, молекулярно-генетичну діагностику, гормональне, функціональне та інше обстеження.

Етично обґрунтований підхід до лікування ПСД є важливим завданням для подолання цієї проблеми та поліпшення якості життя пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зелінська НБ, Руденко НГ, Глоба ЄВ, Руденко ОВ. Хвороби ендокринної системи дітей в Україні та надання спеціалізованої допомоги педіатричним пацієнтам у 2021 році. Укр журн дит ендокринол. 2022;(1-2):6-16. doi: 10.30978/UJPE2022-1-2-6.
2. Acién P, Acién M. Disorders of sex development: classification, review, and impact on fertility. J Clin Med. 2020 Nov 4;9(11): 3555. doi: 10.3390/jcm9113555. PMID: 33158283.
3. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child. 2006 Jul;91(7):554-63. doi: 10.1136/adc.2006.098319. Epub 2006 Apr 19. PMID: 16624884. PMCID: PMC2082839.
4. Josso N, Rey RA. What does AMH tell us in pediatric disorders of sex development? Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Sep 8;11:619. doi: 10.3389/fendo.2020.00619. PMID: 33013698.
5. Kaduskar P, Suryanarayana KM, Babu P, Mysorekar V. 46 XX, SRY negative ovotesticular DSD. J Assoc Physicians India. 2018 Dec;66(12):84-85. PMID: 31315334.
6. Kilberg MJ, McLoughlin M, Pyle LC, Vogiatzi MG. Endocrine management of ovotesticular DSD, an index case and review of the literature. Pediatr Endocrinol Rev. 2019 Dec;17(2):110-6. doi: 10.17458/per.vol17.2019.kmv.endocrineovotesticularsds. PMID: 31763803. PMCID: PMC9172251.
7. Ren Š, Harnaš V, Stará M, Laštůvková J, Čejnová V. Description of diagnosis of 45,X/46,XY ovotesticular DSD. Česka Gynekol. 2020;85(4):259-62. English. PMID: 33562981.
8. Scarpa MG, Lesma A, Di Grazia M, Rigamonti W. Ovotesticular differences of sex development: male or female? Case series. Ital J Pediatr. 2019 May 30;45(1):66. doi: 10.1186/s13052-019-0660-8. PMID: 31146767. PMCID: PMC6543609.

Disorders of sexual differentiation. A clinical case

I.I. Andrikevych, N.I. Sinchuk, V.Yu. Pasik

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

The biological sex of a person is anatomical, physiological, and genetic features that help distinguish a male organism from a female one. One distinguishes genetic, gonadal, and phenotypic sex of a person. Sexual differentiation is a process of development, during which the biological male or female sex is formed, it occurs under the influence of genetic and hormonal factors during fetal development. In this regard, any damage at this stage can lead to disorder of sexual development of a newborn. Disorder of sexual differentiation is a complex of medical conditions in which there is a mismatch between a person's genetic, gonadal and phenotypic sex.

Sometimes it is difficult to visually determine the sex of a child born with disorder of the sexual development due to an abnormal, undefined structure of the external genitalia. For example, they may have the appearance of hypertrophied labia majora and/or a hypertrophied clitoris and the absence of testicles, or vice versa, the child's genitals may have a normal appearance, but at the same time the internal genitals may be improperly developed.

To determine which gender to choose for a child with disorder of sexual differentiation, a number of examinations, including genetic ones, should be carried out. Disorder of sexual differentiation is a complex medical and social problem involving a multidisciplinary team of doctors and the patient's family. This article describes a clinical case of a child with disorder of sexual differentiation at the stage of diagnosis verification. An interdisciplinary approach is an integral part of accompanying a child with disorder of sexual differentiation, where the joint efforts of doctors, psychologists, teachers and other specialists contribute to the creation of inclusive and safe conditions for the development of each person.

Keywords: sex, sexual development, disorders of sexual differentiation, karyotype.