

ХРОМОСОМНІ ПРИЧИНИ ГІПЕРГОНАДОТРОПНОГО ГІПОГОНАДИЗМУ В ЖІНОК І ЧОЛОВІКІВ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Клінічний випадок. Жінка 38 років звернулася з приводу олігоменореї і вторинної неплідності протягом 15 років. Із анамнезу: менархе в 15 років, нерегулярні менструації, один мимовільний аборт на малому терміні, зі слів пацієнтки більше 10 років тому був діагностований каріотип 46,XY (документального підтвердження немає). Об'єктивно: зріст 160 см, вага 55 кг, індекс маси тіла – 23 кг/м²; молочні залози розвинені нормально; функція щитовидної залози та печінки в нормі, аномалії розвитку внутрішніх органів не виявлено; стигми, типові для синдрому Шерешевського-Тернера, відсутні. При лабораторному обстеженні і УЗД органів малого таза: ознаки передчасної яєчnikової недостатності (гіпергонадотропний гіпогонадізм): фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) – 104,9 мМО/мл, лютеїнізуючий гормон (ЛГ) – 35,5 мМО/мл, естрадіол < 5 пг/мл; розміри матки – 4,4 × 2,3 × 1,2 см, ендометрій – 6 мм, правий яєчник – 1,4 × 1,2 × 0,9 см, містить 2 прості кісти діаметром 8 і 9 мм; лівий яєчник – 1,3 × 0,9 × 0,8 см. За результатами денситометрії виявлено остеопороз: Т-показник -3,5. Каріотипування 5 клітин виявило каріотип 46,XY. Зважаючи на значне розходження клінічних даних (спонтанне менархе, нормальний розвиток статевих органів), було проведено додаткове дослідження 50 клітин із застосуванням флуоресцентної гібридизації *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH). Результати дослідження показали каріотип 46,XY в 41 клітині і каріотип 45,X в 9 клітинах, що відповідає клінічним проявам мозаїчного синдрому Шерешевського-Тернера. Зважаючи на ризик гонадобластоми при такому каріотипі, була проведена білатеральна аднексектомія. Результати патогістологічного дослідження видалених придатків і цитологічного дослідження перитонеальних змивів показали відсутність злоякісних процесів. Рекомендована замісна гормональна терапія, лікування остеопорозу, реалізація репродуктивної функції з донорськими ооцитами [1].

ВСТУП

Гіпергонадотропний гіпогонадізм (ГГ) – стан, за якого недостатність статевих клітин і статевих стероїдів супроводжується значним підвищенням рівня гонадотропних гормонів (рис.) [2].

І для жінок, і для чоловіків ГГ несе значні ризики для загального здоров'я (серцево-судинна система, щільність кісткової тканини тощо) [3, 4]. Незважаючи на порівняно невелику частку в структурі причин безпліддя, ГГ є однією з найскладніших задач в репродуктивній медицині [5, 6].

Діагностика хромосомних причин ГГ часто відбувається зі значним запізненням [6, 7]. Це обумовлено розповсюдженим стереотипом про обов'язкову присутність яскравих фенотипових ознак (євнухoidний тип тілобудови, крилоподібна шия). В реальності широка варіабельність генотипів цих синдромів проявляється такою ж варіабельністю фенотипів – від класичних до асимптомних [7, 8]. Тому в цьому огляді будуть детально розглянуті дані сучасних досліджень і клінічних

рекомендацій щодо діагностики найбільш розповсюджених хромосомних причин ГГ у жінок (синдром Шерешевського-Тернера) і у чоловіків (синдром Клайнфельтера).

ГГ У ЖІНОК – ПЕРЕДЧАСНА ЯЄЧНИКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ

У клінічних рекомендаціях 2016 року Європейського товариства репродукції й ембріології людини (European Society of Human Reproduction і Embryology, ESHRE) наводиться наступне визначення передчасної недостатності яєчників (ПНЯ) – клінічний синдром, основним проявом якого є припинення функції яєчників у віці до 40 років, що супроводжується порушенням менструальної функції (оліго-/аменорея), підвищенням рівня гонадотропнів і зниженням концентрації естрадіолу [9]. Загальна частота ПНЯ в популяції складає близько 1%, проте її частота значно зростає з віком (після 30 років – 1:1000, після 35 – 1:250) [10]. Цей факт набуває особливої актуальності через зростання тенденції до дітонародження в пізньому репродуктивному віці.

О.А. БУРКА

к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
ORCID: 0000-0003-0133-9885

Л.П. КУЗЬМУК

к. мед. н., лікар акушер-гінеколог Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ
ORCID: 0000-0001-7765-6057

Г.О. ІСЛАМОВА

к. мед. н., науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-1844-2232

С.В. ОВЧАРЕНКО

к. мед. н., лікар акушер-гінеколог, Інститут пластичної хірургії «Віртус», м. Одеса
ORCID: 0000-0002-7437-8183

Контакти:

Бурка Ольга Анатоліївна
Медична лабораторія «ДІЛА»
01042, Київ,
бул. Дружби Народів, 19
Тел.: +38 (067) 246 02 53
email: olga.burka@dila.com.ua

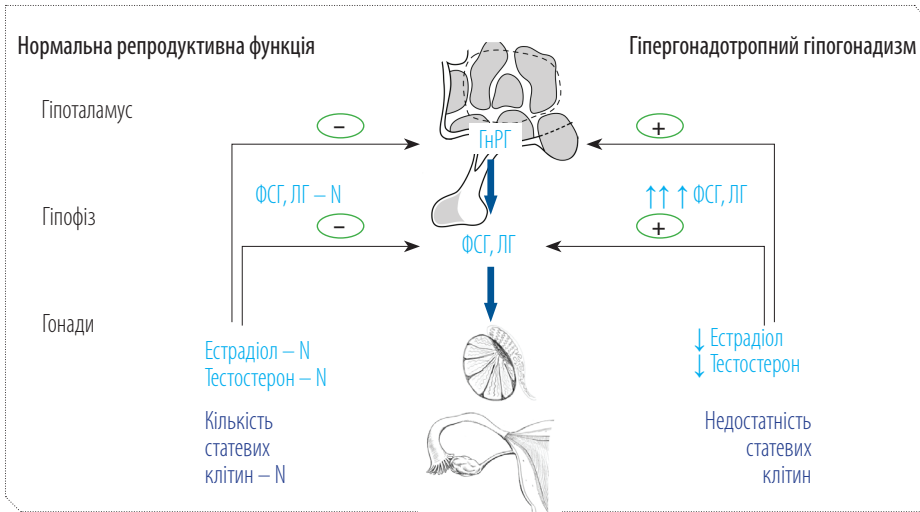


Рисунок. Зміни гіпоталамо-гіпофізарної регуляції при ГГ
ГнРГ – гонадотропін-релізінг гормон

ПНЯ є причиною 10–28% випадків первинної аменореї і 4–18% – вторинної. Все частіше доклінічні форми ПНЯ (коли збережена менструальна функція) виявляють при обстеженні жінки з приводу безпліддя або порушення менструального циклу [10].

ПНЯ поділяють на **первинну** (внаслідок часто невідомих патологічних процесів) і **вторинну**, або ятрогенну (внаслідок хірургічної редукції оваріального резерву, хіміо- або радіотерапії).

Більш ніж у половині випадків етіологія первинної ПНЯ залишається невідомою (ідіопатичні форми). Описані наступні причини первинної ПНЯ:

- генетичні (кількісні та структурні аномалії X-хромосоми, моногенні мутації) – загалом 25% діагностованих причин;
- аутоімунні (аутоімунний оофорит);
- спадкові синдроми (галактоземія) [9].

Лабораторна діагностика ПНЯ за рекомендаціями ESHRE (2016) полягає у виявленні рівня ФСГ, вищого за 25 МО/мл, двічі з інтервалом у 4 тижні. Додатково використовується оцінка рівня антимюллерового гормону та інгібіну В [9].

Синдром Шерешевського-Тернера як причина ПНЯ

Різновиди генотипів і варіабельність фенотипових проявів синдрому

Синдром Шерешевського-Тернера (СШТ) – хромосомна патологія, яка полягає у повній або частковій відсутності однієї X-хромосоми і супроводжується одним чи більше клінічним проявом. Істинна частота синдрому невідома через широку варіабель-

ність фенотипів, особливо при мозаїцизмі. У великому дослідженні в Данії постнатальне каріотипування 35 тисяч новонароджених дівчат показало частоту СШТ в 1 випадок на 1893 осіб [11]. Через поширене застосування пренатальної діагностики частота народжень із СШТ значно знизилась, і за даними N.P. Iuerg у 2012 р. складала 1 на 4000 [12]. За даними українського педіатричного реєстру СШТ (2018), частота синдрому серед новонароджених дівчат складала 77,5 на 100 тис. [13].

Моносомія X є єдиною моносомією, сумісною з життям [14, 15]. Шанси живонародження плода з моносомією X складають близько 1%. Існує теорія, що виживаність таких плодів залежить від наявності клонів клітин із більш компенсованим генним дозуванням [16].

Варіанти каріотипів при СШТ

Половина діагностованих постнатально випадків СШТ мають каріотип 45,X; 35% складають мозаїчні форми, решта представлені структурними аномаліями X-хромосоми [11, 12, 17].

Каріотип 45,X (класичний СШТ) – складає близько 50% постнатально діагностованих випадків, проявляється низькорослістю, дисгенезією гонад і різними комбінаціями фенотипових проявів, представлених у табл. 1. При такому каріотипі діагноз зазвичай встановлюється в періоді новонародженості або в пубертаті.

Мозаїчні каріотипи СШТ:

- 45,X/46,XX – супроводжується найбільш стертою клінічною картиною, що залежить від величини клона

клітин із нормальним жіночим каріотипом. Це призводить до пізньої діагностики, часто на етапі обстеження з приводу безпліддя або вторинної аменореї.

- 45,X/47,XXX – за клінічним перебігом схожий на 45,X/46,XX, але супроводжується підвищеною частотою аутоімунних процесів, включаючи аутоімунний оофорит, що стає додатковою причиною ПНЯ.

- 45,X/46,XX/47,XXX – описаний в окремих клінічних випадках дисгенезією гонад і численними типовими для СШТ стигмами [18, 19].

- 45,X/46,XY – змішана дисгенезія гонад, може мати прояви від нормально-го чоловічого фенотипу до класичного СШТ, рідше – поєднання фенотипу СШТ і вірилізації.

Визначення клона з Y-хромосомою є важливим, оскільки його наявність визначає лікувальну тактику. Такий каріотип несе високий ризик гонадобластоми, особливо при абдомінальному розташуванні гонад і жіночому фенотипі. В дослідженні M.J. Schoemaker та співавт. за участі 211 пацієток кумулятивний ризик гонадобластоми до 25 років становив 7,9% (95% довірчий інтервал 3,1–19,0) [20]. Стандартною тактикою лікування є профілактичне видалення гонад. Описані випадки спонтанної вагітності при каріотипі 45,X/46,XY [21, 22].

Структурні аномалії X-хромосоми

- Делеції в коротких або довгих плечах X-хромосоми, наприклад, 46,XX,del(p22.3), переважно супроводжуються ПНЯ від первинної до вторинної аменореї. Фенотип та ураження гонад залежать від розміру делеції.
- Ізохромосома Xq та ізоцентрична Xp (46,X,i(Xq); 46,X,idic(Xp) (10%)) – часткова моносомія короткого плеча викликає появу типових ознак СШТ, водночас наявність надлишкової дози матеріалу довгих плеч не має клінічно вираженого впливу на фенотип [8].

- Кільцева X-хромосома 46,X,r(X)/46,XX – в частині пацієток спостерігається виражена інтелектуальна ретардація, аномалії скелету обличчя за відсутності інших ознак СШТ. В решти можуть спостерігатись також множинні типові прояви СШТ. Відмінності тяжкості захворювання пов'язані

з функціональним станом генетичного матеріалу кільцевої X-хромосоми [8, 17].

Каріотиби, які не належать до СШТ, але супроводжуються ПНЯ.

• Делеції 46,XX,del(q24) та 46,X,idel(X)(q24) за клінічними настановами ESHRE (2017) не відносяться до СШТ, але визнається їх зв'язок із ПНЯ. При цій патології показане їхнє визначення [8, 17].

• Каріотип 47,XXX (потрійна X) не належить до СШТ. Цей каріотип, як і 45,X/47,XXX, супроводжується високим ризиком аутоімунних процесів, які призводять до ПНЯ. Також цей каріотип супроводжується високим зростом, дефіцитом уваги і розладами настрою [8].

За даними N. Zelinska і співавт., в українській когорті з 538 дівчат із постнатально діагнованим СШТ варіанти каріотипів мали наступне співвідношення: 45,X – 59,32%, мозаїцизм 45,X/46,XX – 22,90%, структурні аномалії X-хромосоми – 17,78%. Серед структурних аномалій зустрічались: 46,Xi(Xq) – 5,11%; 45,X/46,XX(Xq) – 6,9%; 45,X/46,X+mar – 3,16%; 46,X,del(X)(Xq) – 1,87%; 45,X/46,X,del – 0,74% [13].

Фенотипові прояви та коморбідності СШТ

На відміну від Y-хромосоми (містить 200 генів), гени якої визначають переважно стать, X-хромосома (загалом 1000 генів) несе велику кількість генів, що відповідають не лише за функцію гонад, а й за численні соматичні ознаки [23, 24].

Відомо, що інактивована X-хромосома має 10–15% активних генів, переважно розташованих на кінці короткого плеча (псевдоаутосомний регіон). Саме гаплонедостатність цих генів визначає фенотип при різних варіантах цієї аномалії. Проте чітка кореляція між генотипом і фенотипом спостерігається не завжди [24–26].

Повний спектр фенотипових проявів СШТ представлений у табл. 1.

Таблиця 1. Перелік фенотипових проявів і коморбідностей СШТ та їхня приблизна частота [17]

Ознака	Частота %
Низькорослість	95–100
Затримка розвитку протягом першого року життя	50
Ендокринопатії	
Порушення толерантності до глюкози	15–50
Цукровий діабет 2 типу	10
Цукровий діабет 1 типу	?
Тиреоїдит та гіпотиреоз	15–30
Артеріальна гіпертензія	50
Андрійна тілобудова	?
Захворювання шлунково-кишкового тракту і печінки	
Підвищений рівень трансаміназ	50–80
Целиакія	8
Запальні захворювання кишечника	2–3
Фенотипові характеристики	
Очі	
Епікантус	20
Короткозорість	20
Страбізм	15
Птоз	10

Вуха	
Інфекції середнього вуха	60
Дефекти слуху	30
Деформація зовнішнього вуха	15
Рот	
Мікронатія	60
Аркуатне піднебіння	35
Порушення розвитку зубів	?
Шия	
Низька лінія росту волосся на потилиці	40
Широка коротка шия	40
Крилоподібні складки на шиї	25
Грудна клітка	
Широка (щитоподібна) грудна клітка	30
Інвертовані соски	5
Шкіра, нігті, волосся	
Лімфедема верхніх і нижніх кінцівок	25
Множинні пігментні невуси	25
Гіпоплазія/дистрофія нігтів	10
Вітиліго	5
Алопеція	5
Скелет	
Відставання кісткового віку	85
Знижена щільність кісткової тканини	50–80
Cubitus valgus	50
Вкорочена четверта метакарпальна кістка	35
Genu valgum	35
Вроджений вивих стегна	20
Сколіоз	10
Деформація Маделунга	5
Серцево-судинна система	
Двостулковий аортальний клапан	14–34
Коарктація аорти	7–14
Дилатація/аневризма аорти	3–42
Нирки	
Підковоподібна нирка	10
Аномалії розташування ниркових лоханок, сечоводів, ниркових судин	15
Аплазія нирки	3
Нейрокогнітивні і психосоціальні особливості	
Емоційна незрілість	40
Психологічні і поведінкові проблеми	40
Розлади здатності до навчання	25

Втрата ооцитів при СШТ починається ще в пренатальному періоді, а отже вже на момент народження більшість жінок із СШТ мають значно редукований оваріальний резерв [8, 27]. Навіть за наявності певного пулу примордіальних фолікулів відбувається його прискорена редукація внаслідок прискореного апоптозу фолікулів протягом подальшого життя. Спонтанний пубертат має місце у 30–38% жінок із СШТ (переважно це мозаїчні форми) [28, 29]. Близько половини випадків СШТ зі спонтанним пубертатом мають спонтанне менархе [30]. Втім, 90% цих жінок матимуть ПНЯ у віці до 30 років [8]. У французькій когорті частота спонтанної вагітності склала 5,6% [31]. Спонтанні вагітності при СШТ частіше закінчуються мимовільним перериванням. Із розвитком допоміжних репродуктивних технологій мож-

ливості реалізації репродуктивної функції для жінок із СШТ розширилися (пресервація ооцитів, донорська ооцитів, сурогатне материнство), але пов'язані зі значними медичними й етичними проблемами [5, 6, 32, 33].

Діагностика та менеджмент СШТ

За клінічними настановами від 2016 р. дослідження каріотипу показане пацієнткам із наведеними в табл. 2 клінічними ознаками СШТ [17]. Зважаючи на високу розповсюдженість мозаїчних форм СШТ і їхній зв'язок із ПНЯ, дослідження каріотипу в цього контингенту також є виправданим, особливо за наявності репродуктивних планів [9].

Таблиця 2. Показання до цитогенетичної діагностики СШТ

За наявності однієї з нижченаведених ознак
Пренатально – кістозна гідрома шиї або водянка
Ідіопатична низькорослість
Обструктивна лівобічна вроджена аномалія серця ¹
Не пов'язана з іншими причинами затримка пубертату/менархе
Подружня пара з безпліддям
Характерні риси обличчя в жінки ²
За наявності двох або більше з наступних ознак
Аномалія розвитку нирки (підковоподібна, аплазія)
Деформація Маделунга
Нейропсихологічні або психіатричні розлади
Множинні типові або меланоцитарні невуси
Диспластичні або гіперконвексні нігті
Інші вроджені аномалії розвитку серця ³
Порушення слуху до 40 років в поєднанні з низькорослістю

¹ типово двостворчастий аортальний клапан, коарктація, аортальний стеноз з двостворчастим аортальним клапаном або без нього, аномалії мітрального клапана, синдром гіперплазії лівих відділів серця;

² антимонголідний розріз очей, епікантус, низько розташовані вуха, мікрогнатія, вузьке піднебіння, коротка шия з крилоподібними складками;

³ частковий аномальний дренаж легеневої вен, вторинний дефект міжпередсердної перегородки, дефекти міжшлуночнової перетинки (м'язові, мембранозні).

Рекомендації щодо проведення цитогенетичних досліджень з метою виявлення різних генотипів СШТ були розроблені ще в 2010 р., оновлені в 2014 р. і актуальні досі [34]. Особам із підозрою на СШТ необхідно провести каріотипування щонайменше 20 клітин (матеріал – венозна кров). Це дозволяє виявляти каріотип 45,X, структурні аномалії X-хромосоми і мозаїцизм, якщо він представлений у більш ніж 10% клітин [35]. Якщо підозрюється мозаїчна форма СШТ, але вона не виявляється при стандартному каріотипуванні, можливі варіанти дослідження більшої кількості клітин або застосування методу FISH [16, 34]. Також можливе каріотипування клітин інших тканин (букальний зішкребок, фібробласти шкіри, епітеліальні клітини сечового міхура, отримані з сечі) [34].

Також в клінічних настановах від 2016 р. наведено ситуації, в яких рекомендоване повторне дослідження каріотипу:

- якщо перше каріотипування, яке виявило СШТ, було проведене пренатально, діагноз має бути підтверджений постнатально;

- якщо діагноз встановлений на основі булакального зішкребка, необхідно провести повторне дослідження з матеріалом клітин крові;

- якщо діагноз був встановлений в далекому минулому або пацієнтка не зберегла документальне підтвердження діагнозу [17].

Пацієнтки з СШТ потребують пожиттєвого спостереження мультидисциплінарною командою, склад якої визначається проявами синдрому і коморбідностями. Алгоритми нормалізації росту та індукції пубертату представлені в рекомендаціях 2017 р. [17]. Випадки пізно діагностованого СШТ, особливо перед плануванням вагітності, потребують обстеження для виключення аномалій розвитку внутрішніх органів, дисглікемії, артеріальної гіпертензії та іншої соматичної патології. Ведення ПНЯ полягає в застосуванні замісної естроген-гестагенної терапії до віку менопаузи відповідно до рекомендацій ESHRE (2016) [9]. Питання реалізації репродуктивної функції вирішуються індивідуально в кожному випадку.

Синдром Клайнфельтера як причина первинного гіпогонадізму в чоловіків

Первинний гіпогонадізм у чоловіків – недостатнє утворення тестостерону і порушення сперматогенезу внаслідок патології гонад.

Відповідно до клінічних настанов Європейської асоціації урологів (European Association of Urology), виділяють наступні причини первинного ГГ у чоловіків:

- генетичні (синдром Клайнфельтера (СК));
- неопущення або ектопія яєчок;
- рак яєчок;
- орхіт;
- набута анорхія (травма, хірургічне видалення);
- вторинна тестикулярна дисфункція (внаслідок дії медикаментів, токсинів, системних захворювань);
- вроджена анорхія (вірогідна причина – внутрішньоутробний перекурт);
- ідіопатична атрофія яєчок [36].

Хромосомні причини первинного гіпогонадізму і неструктурної азооспермії складають близько 15% і входять в обов'язковий перелік діагностичних обстежень [37, 38].

СК – хромосомна патологія, представлена переважно анеуплоїдією X-хромосоми в чоловіків (найчастіше каріотип 47,XXY, рідко 48,XXXYY та 48,XXYY), рідше структурними аномаліями X-хромосоми або мозаїчними каріотипами, що супроводжується різним ступенем первинного гіпогонадізму і порушенням сперматогенезу [3, 38].

Класична форма СК (каріотип 47,XXY) складає 80–90% всіх випадків синдрому. Каріотипи 48,XXXYY і 48,XXYY та структурні аномалії X-хромосоми (47,iXq,Y), а також мозаїчні каріотипи (47,XXY/46,XY) загалом складають 10–20% [38, 39].

СК – найбільш розповсюджена аномалія статевих хромосом: від 1:500 до 1:1000 чоловіків, за даними різних джерел [39]. Частота СК серед новонароджених хлопчиків становить 0,1–0,2%, серед чоловіків із безпліддям – 3–4%, серед безплідних чоловіків із неструктурною азооспермією – 10–12% [37, 39]. Є повідомлення про збільшення частоти СК в останні роки, що пояснюють зростанням час-

тоти порушень мейозу в батьків [40]. Вік матері є одним з найзначущих факторів ризику СК (ризик зростає в 4 рази для матерів, старших від 40 років), зв'язку з віком батька встановлено не було [41, 42].

Фенотип при СК має широкі варіації від вираженого андрогенного дефіциту з ознаками фемінізації до нормального чоловічого фенотипу з частково збереженим сперматогенезом, що обумовлено високою частотою мозаїцизму (47,XXY/46,XY). В одному з досліджень було продемонстровано, що лише 26% випадків СК вчасно діагностуються в дорослому житті [43]. Це важливо, оскільки більшість чоловіків із малосимптомними фенотипами СК з віком потребують замісної гормональної терапії. Вже з 25-річного віку 80% чоловіків із СК мають певні клінічні ознаки дефіциту тестостерону [44, 45].

Клінічні прояви СК можна розділити на представлені нижче групи:

❖ Пов'язані з надлишковістю генетичного матеріалу X-хромосоми, наявні до пубертату (вроджені кили, розщелина верхнього піднебіння, аномалії розвитку статевих органів (рідко), довгі ноги, зменшені яєчка, азооспермія, порушення мовлення).

❖ Пов'язані з дефіцитом тестостерону, проявляються в пубертаті або в дорослому віці (зменшене оволошіння, лобкове оволошіння за жіночим типом, зменшення м'язової маси, білатеральна гінекомастія, євнухійна тілобудова, знижений статевий потяг, порушена ерекційна функція).

❖ Пов'язані з надлишковістю генетичного матеріалу X-хромосоми і дефіцитом тестостерону, наявні до пубертату і прогресивно погіршуються після (євнухійна тілобудова, широкі стегна, високий зріст, підвищені рівні гонадотропінів, надлишкова вага або ожиріння, метаболічні порушення, зниження щільності кісткової тканини, порушення настрою) [3].

Ступінь порушення мовлення і зниження інтелекту на пряму пов'язані з надлишковою кількістю X-хромосом.

Пацієнти з СК мають високий ризик різних коморбідностей: метаболічний синдром – ризик 44% порівняно з 10% у загальній популяції, цукровий діабет – 50%, пролапс мітрального клапана – 55% порівняно з 6% в загальній популяції, дисліпідемія, рак молочної залози, неходжкінські лімфоми та інші форми раку [46–50].

Порушення сперматогенезу при КС обумовлено прямим впливом генетичного дисбалансу і вторинним ефектом дефіциту тестостерону [3, 39]. У хлопчиків із СК до пубертату рівні тестостерону знаходяться в межах норми. В пубертаті рівень тестостерону підвищується до нижньої межі норми і переходить у фазу плато. В дорослому віці в усіх чоловіків із СК розвивається дефіцит тестостерону різного ступеня. Рівні інгібіну В майже не підлягають визначенню, рівні антимюллерового гормону і тестостерону знижені, ФСГ, ЛГ – перевищують норму в 2 і більше разів, рівень естрадіолу може бути вищим або в межах норми [37, 39]. Гістологічні дослідження демонструють поступову дегенерацію яєчок із розвитком гіперплазії гіпофункціональних клітин Лейдіга [51–53]. При цьому описані випадки спонтанного запліднення не лише в чоловіків із мозаїчними формами КС, а й з класичним фенотипом, що свідчить про часткове збереження сперматогенезу [54]. При застосуванні методу мікродисекційної тестикуляр-

ної екстракції сперми (мікро-TESE) отримання сперматозоїдів було успішним у 55–65% випадків [51, 55, 56].

Основним способом діагностики СК є каріотипування із застосуванням методу FISH для виявлення мозаїчних форм [37].

ВИСНОВКИ

❖ Цитогенетичне дослідження (каріотипування) є першою лінією обстеження для жінок і чоловіків із первинним (неятрогенним) ГГ.

❖ Важливо верифікувати мозаїчні фенотипи, особливо у випадку наявності клону з Y-хромосоמוю при СШТ, оскільки такий каріотип несе підвищений ризик розвитку гонадобластоми. Застосування методу FISH збільшує ефективність діагностики мозаїчних форм анеуплоїдій.

❖ Вчасна діагностика хромосомних синдромів визначає успішність реалізації репродуктивної функції та профілактики соматичних ускладнень.

Пропозиції МЛ ДІЛА:

- «Каріотипування (матеріал-кров)»
- «Каріотипування сімейної пари (матеріал-кров)»
- «Постнатальне FISH: X, Y (матеріал – кров)»
- «Постнатальне FISH: 13, 18, 21 (матеріал – кров)»

Термін видачі результатів – 21 день.

Графік взяття біологічного матеріалу – 5–7 днів в залежності від регіону.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rasouli, M., McDaniel, K., Awadalla, M., Chung, K. "Mosaic Turner Syndrome Presenting with a 46,XY Karyotype." *Case Rep Obstet Gynecol* (2019) 2019.
2. Layman, L.C. "Disorders of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis." In: *Handbook of Neuroendocrinology*. Elsevier Inc. (2012): 659–83.
3. Bonomi, M., et al. "Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism." *Journal of Endocrinological Investigation* 40.2 (2017): 123–34.
4. Tsiligiannis, S., Panay, N., Stevenson, J.C. "Premature Ovarian Insufficiency and Long-Term Health Consequences." *Curr Vasc Pharmacol* 17.6 (2019): 604–9.
5. Toth, B., et al. "Diagnosis and Therapy before Assisted Reproductive Treatments. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Register Number 015-085, February 2019). Part 1, Basic Assessment of the Woman." *Geburtshilfe Frauenheilkd* 79.12 (2019): 1278–92.
6. Coccia, M.E., Rizzello, F., Orlandi, G. *Assisted Reproductive Technologies*. Springer. Cham (2020): 1–22.
7. Singh, N., Modi, D. "The Molecular Genetics of Testis Determination." In: *Genetics of Male Infertility*. Springer International Publishing (2020): 3–17.
8. Adam, M.P., Manning, M.A. "The Genetics of Turner Syndrome." In: *Turner Syndrome*. Springer, Cham (2020): 13–31.
9. Webber, L., et al. "ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency." *Hum Reprod* 31.5 (2016): 926–37.
10. Vujovic, S. "Premature ovarian insufficiency: an endocrine perspective." *Endocr Abstr* (2018).
11. Nielsen, J., Wohlert, M. "Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Århus, Denmark." *Hum Genet* 87.1 (1991): 81–3.
12. Iyer, N.P., Tucker, D.F., Roberts, S.H., et al. "Outcome of fetuses with Turner syndrome: A 10-year congenital anomaly register based

- study." *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 25.1 (2012): 68–73.
13. Zelinska, N., Shevchenko, I., Globa, E.
"Nationwide study of turner syndrome in Ukrainian children: Prevalence, genetic variants and phenotypic features." *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol* 10.3 (2018): 256–63.
14. Martin, R.H., Ko, E., Rademaker, A.
"Distribution of aneuploidy in human gametes: comparison between human sperm and oocytes." *Am J Med Genet* 39.3 (1991): 321–31.
15. Byrne, J., Warburton, D., Kline, J., et al.
"Morphology of early fetal deaths and their chromosomal characteristics." *Teratology* 32.2 (1985): 297–315.
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." *Human Genetics* 133.4 (2014): 417–24.
17. Gravholt, C.H., et al.
"Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: Proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting." *Eur J Endocrinol* 177.3 (2017): G1–G70.
18. Morales-Hernández, A., et al.
"Turner's syndrome by mosaicism 45, X/46, XX/47, XXX associate to the Klippel-Feil syndrome." Available from: [https://www.mediagraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2009/hii095h.pdf], last accessed Jun 12 2020.
19. Brambila-Tapia, A.J.L., Rivera, H., García-Castillo, H., et al.
"47,XXX/45,X/46,XX mosaicism in a patient with Turner phenotype and spontaneous pubertal development." *Fertil Steril* 92.5 (2009): 1747.e5–1747.e7.
20. Schoemaker, M.J., Swerdlow, A.J., Higgins, C.D., et al.
"Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study." *Lancet Oncol* 9.3 (2008): 239–46.
21. Landin-Wilhelmsen, K., Bryman, I., Hanson, C., Hanson, L.
"Short communication: Spontaneous pregnancies in a turner syndrome woman with Y-chromosome mosaicism." *J Assist Reprod Genet* 21.6 (2004): 229–30.
22. Rogol, A.D.
"Human sex chromosome aneuploidies: The hypothalamic–pituitary–gonadal axis." *Am J Med Genet. Part C Semin Med Genet* (2020): 31782.
23. Spatz, A., Borg, C., Feunteun, J.
"X-chromosome genetics and human cancer." *Nature Reviews Cancer* 4.8 (2004): 617–29.
24. Hildt, E., Graumann, S., eds.
Genetics in Human Reproduction. Routledge (2018): 320 p.
25. Galupa, R., Heard, E.
"X-Chromosome Inactivation: A Crossroads Between Chromosome Architecture and Gene Regulation." *Annu Rev Genet* 52.1 (2018): 535–66.
26. Noordman, I.D., et al.
"Karyotype – Phenotype Associations in Patients with Turner Syndrome." *Pediatr Endocrinol Rev* 16.4 (2019): 431–40.
27. Oktay, K., et al.
"Fertility Preservation in Women with Turner Syndrome: A Comprehensive Review and Practical Guidelines." *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 29.5 (2016): 409–16.
28. Pasquino, A.M., Passeri, F., Pucarelli, I., et al.
"Spontaneous Pubertal Development in Turner's Syndrome 1." *J Clin Endocrinol Metab* 82.6 (1997): 1810–13.
29. Elsheikh, M., Dunger, D.B., Conway, G.S., Wass, J.A.H.
"Turner's Syndrome in Adulthood." *Endocr Rev* 23.1 (2002): 120–40.
30. Dabrowski, E., Jensen, R., Johnson, E.K., et al.
"Turner Syndrome Systematic Review: Spontaneous Thelarche and Menarche Stratified by Karyotype." *Horm Res Paediatr* 92.3 (2019): 143–9.
31. Venn, A., Watson, L.F., Hemminki, E., et al.
"Mortality in a cohort of IVF patients." *Hum Reprod* 16.12 (2001): 782–8.
32. Finlayson, C., Bernardi, L., Habiby, R.
"Fertility Preservation for Turner Syndrome." In: *Turner Syndrome*. Springer International Publishing (2020): 79–91.
33. Calanchini, M., Bradley-Watson, J., Orchard, E., Turner, H.E.
"Maternal cardiovascular risk and pregnancy outcomes in turner syndrome - new evidence supports current guidance." *Endocr. Abstr.*, Nov. 2019.
34. Wolff, D.J., Van Dyke, D.L., Powell, C.M.
"Laboratory guideline for Turner syndrome." *Genetics in Medicine* 12.1 (2010): 52–5.
35. Wiktor A.E., Van Dyke, D.L.
"Detection of low level sex chromosome mosaicism in Ullrich-Turner syndrome patients." *Am J Med Genet. Part A* 138A.3 (2005): 259–61.
36. European Association of Urology.
EAU Guidelines: Male Hypogonadism. Available from: [https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism], last accessed Jun 12 2020.
37. European Association of Urology.
EAU Guidelines: Male Infertility. Available from: [https://uroweb.org/guideline/male-infertility], last accessed Jun 08 2020.
38. Fakhro, K.A., Robay, A., Rodriguez-Flores, J.L., Crystal, R.G.
"Genetic Evaluation of Male Infertility." In: *Genetics of Male Infertility*. Springer International Publishing (2020): 95–118.
39. Martinez, M.P., Elbardisi, H., Majzoub, A., Arafa, M.
"Klinefelter Syndrome." In: *Genetics of Male Infertility*. Cham. Springer International Publishing (2020): 189–205.
40. Morris, J.K., Alberman, E., Scott, C., Jacobs, P.
"Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing?" *Eur J Hum Genet* 16.2 (2008): 163–170.
41. Bojesen, A., Juul, S., Gravholt, C.H.
"Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: A national registry study." *J Clin Endocrinol Metab* 88.2 (2003): 622–6.
42. Urhoj, S.K., Raaschou-Nielsen, O., Hansen, A.V., et al.
"Advanced paternal age and childhood cancer in offspring: A nationwide register-based cohort study." *Int J Cancer* 140.11 (2017): 2461–72.
43. Bojesen, A., et al.
"The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism." *Diabetes Care* 29.7 (2006): 1591–8.
44. Lanfranco, F., Kamischke, A., Zitzmann, M., Nieschlag, P.E.
"Klinefelter's syndrome." *Lancet* 364.9430 (2004): 273–83.
45. Bojesen, A., Groth, K., Høst, C., Skakkeby, A.
"The role of hypogonadism in Klinefelter Syndrome." *Asian J Androl* 16.2 (2014): 185.
46. Bojesen, A., Høst, C., Gravholt, C.H.
"Klinefelter's syndrome, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: the impact of body composition." *Molecular Human Reproduction* 16.6 (2010): 396–401. DOI: 10.1093/molehr/gaq016
47. Bojesen, A., Juul, S., Birkebæk, N.H., Gravholt, C.H.
"Morbidity in Klinefelter Syndrome: A Danish Register Study Based on Hospital Discharge Diagnoses." *J Clin Endocrinol Metab* 91.4 (2006): 1254–60.
48. Lee, H.S., Park, C.W., Lee, J.S., Seo, J.T.
"Hypogonadism makes dyslipidemia in Klinefelter's syndrome." *J Korean Med Sci* 32.11 (2017): 1848–51.
49. Fricke, G.R., Mattern, H.J., Schweikert, H.U., Schwanitz, G.
"Klinefelter's syndrome and mitral valve prolapse. An echocardiographic study in twenty-two patients." *Biomed Pharmacother* 38.2 (1984): 88–97.
50. Swerdlow, A., et al.
"Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study." *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 97.16 (2005): 1204–10. DOI: 10.1093/jnci/dji240
51. Fainberg, J., Hayden, R.P., Schlegel, P.N.
"Fertility management of Klinefelter syndrome." *Expert Review of Endocrinology and Metabolism* 14.6 (2019): 369–80.
52. Regadera, J., Codesal, J., Paniagua, R., et al.
"Immunohistochemical and quantitative study of interstitial and intratubular leydig cells in normal men, cryptorchidism, and Klinefelter's syndrome." *J Pathol* 164.4 (1991): 299–306.
53. Wikström, A.M., Dunkel, L.
"Testicular Function in Klinefelter Syndrome." *Horm Res Paediatr* 69.6 (2008): 317–26.
54. Plotton, I., et al.
"Preliminary results of a prospective study of testicular sperm extraction in young versus adult patients with nonmosaic 47,XXY Klinefelter syndrome." *J Clin Endocrinol Metab* 100.3 (2015): 961–7.
55. Masterson, T.A., Nassau, D.E., Ramasamy, R.
"A clinical algorithm for management of fertility in adolescents with the Klinefelter syndrome." *Curr Opin Urol* 30.3 (2020): 324–7.
56. Tanos, V., Gajek, A., Elsemary, M.Y., et al.
"Klinefelter Syndrome: Review of the Literature Comparing TESE and mTESE, Sperm Retrieval and Pregnancy Rate." *Int J Reprod Med Gynecol* 4.1 (2018): 012–16.

ХРОМОСОМНІ ПРИЧИНИ ГІПЕРГОНАДОТРОПНОГО ГІПОГОНАДИЗМУ В ЖІНОК І ЧОЛОВІКІВ

Огляд літератури

О.А. Бурка, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, науковий консультант медичної лабораторії «ДІЛА», м. Київ
Л.П. Кузьмук, к. мед. н., лікар акушер-гінеколог Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ
Г.О. Ісламова, к. мед. н., науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
С.В. Овчаренко, к. мед. н., лікар акушер-гінеколог, Інститут пластичної хірургії «Віртус», м. Одеса

Незважаючи на порівняно невелику частку в структурі причин безпліддя, гіпергонадотропний гіпогонадізм (ГГ) є однією з найскладніших задач в репродуктивній медицині. Діагностика хромосомних причин ГГ часто відбувається зі значним запізненням. Це обумовлено розповсюдженим стереотипом про обов'язкову наявність яскравих фенотипових ознак (евнухоїдний тип тілобудови, крилоподібна шия). В цьому огляді детально розглянуті дані сучасних досліджень і клінічних рекомендацій щодо діагностики найрозповсюдженіших хромосомних причин ГГ у жінок (синдром Шерешевського-Тернера (СШТ)) і в чоловіків (синдром Клайнфельтера (СК)).

СШТ – хромосомна патологія, яка полягає у повній або частковій відсутності однієї X-хромосоми і супроводжується одним або більше клінічним проявом. Особам з підозрою на СШТ необхідно провести каріотипування щонайменше 20 клітин (матеріал – венозна кров). Це дозволяє виявляти каріотип 45,X, структурні аномалії X-хромосоми і мозаїцизм, якщо він представлений у більш ніж 10% клітин. Якщо підозрюється мозаїчна форма СШТ, але вона не виявляється при стандартному каріотипуванні, можливі варіанти дослідження більшої кількості клітин або застосування флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH). Важливо верифікувати мозаїчні фенотипи, особливо у випадку наявності клону з Y-хромосомою при СШТ, оскільки такий каріотип несе підвищений ризик розвитку гонадобластоми. Застосування методу FISH збільшує ефективність діагностики мозаїчних форм анеуплоїдії.

Первинний гіпогонадізм у чоловіків – недостатнє утворення тестостерону і порушення сперматогенезу внаслідок патології гонад. Хромосомні причини первинного гіпогонадізму і необструктивної азооспермії складають близько 15% і входять в обов'язковий перелік діагностичних обстежень. СК значно частіше діагностується із запізненням порівняно із СШТ. Основним способом діагностики СК є каріотипування із застосуванням методу FISH для виявлення мозаїчних форм.

Таким чином, цитогенетичне дослідження (каріотипування) є першою лінією обстеження для жінок і чоловіків із первинним (неятрогенним) ГГ. Застосування методу FISH збільшує ефективність діагностики мозаїчних форм анеуплоїдії.

Ключові слова: гіпергонадотропний гіпогонадізм, передчасна недостатність яєчників, аменорея, безпліддя, азооспермія, каріотипування, мозаїцизм, флуоресцентна гібридизація *in situ*, FISH.

ХРОМОСОМНІ ПРИЧИНИ ГІПЕРГОНАДОТРОПНОГО ГІПОГОНАДИЗМА У ЖЕНЩИН І МУЖЧИН

Обзор литературы

О.А. Бурка, к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 НМУ им. А.А. Богомольца, научный консультант медицинской лаборатории «ДИЛА», г. Киев
Л.П. Кузьмук, к. мед. н., врач акушер-гинеколог Национального военно-медицинского клинического центра «Главный военный клинический госпиталь», г. Киев
Г.О. Исламова, к. мед. н., научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», ГНУ «ЦИМТ НАН Украины», г. Киев
С.В. Овчаренко, к. мед. н., врач акушер-гинеколог, Институт пластической хирургии «Виртус», г. Одесса

Незвзярая на сравнительно небольшую долю в структуре причин бесплодия, гипергонадотропный гипогонадизм (ГГ) является одной из самых сложных задач в репродуктивной медицине.

Диагностика хромосомных причин ГГ часто происходит со значительным опозданием. Это обусловлено распространенным стереотипом об обязательном присутствии ярких фенотипических признаков (евнухоидный тип телосложения, крыловидные складки на шее). В обзоре детально рассмотрены данные современных исследований и клинических рекомендаций по диагностике наиболее распространенных хромосомных причин ГГ у женщин (синдром Шерешевского-Тернера (СШТ)) и у мужчин (синдром Клайнфельтера (СК)).

СШТ – хромосомная патология, связанная с полным или частичным отсутствием одной X-хромосомы и сопровождающаяся одним или более клиническим проявлением. Лицам с подозрением на СШТ необходимо провести каріотипирование как минимум 20 клеток (материал – венозная кровь). Это позволяет определить каріотип 45,X, структурные аномалии X-хромосомы и мозаицизм, если он присутствует в более чем 10% клеток. Если подозревается мозаичная форма СШТ, но она не диагностирована при стандартном каріотипировании, возможны варианты исследования большего количества клеток или применение флуоресцентной гибридиации *in situ* (FISH). Важно верифицировать мозаичные формы, особенно в случаях наличия клона с Y-хромосомой при СШТ, поскольку такой каріотип несет повышенные риски развития гонадобластомы. Применение метода FISH увеличивает эффективность диагностики мозаичных форм анеуплоидий.

Первичный гипогонадизм у мужчин – недостаточное образование тестостерона и нарушение сперматогенеза вследствие патологии гонад. Хромосомные причины первичного гипогонадизма и необструктивной азооспермии составляют около 15% и входят в обязательный перечень диагностических обследований. СК значительно чаще диагностируется с опозданием по сравнению с СШТ. Основным методом диагностики СК является каріотипирование с применением метода FISH для выявления мозаичных форм.

Таким образом, цитогенетическое исследование (каріотипирование) является первой линией обследования для женщин и мужчин с первичным (неятрогенным) ГГ. Применение метода FISH увеличивает эффективность диагностики мозаичных форм анеуплоидий половых хромосом.

Ключевые слова: гипергонадотропный гипогонадизм, преждевременная недостаточность яичников, аменорея, бесплодие, азооспермия, каріотипирование, мозаицизм, флуоресцентная гибридиация *in situ*, FISH.

CHROMOSOMAL CAUSES OF HYPERGONADOTROPIC HYPAGONADISM IN WOMEN AND MEN

Literature review

O.A. Burka, PhD, associate professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, A.A. Bogomolets National Medical University, scientific consultant of the DILA medical laboratory, Kyiv
L.P. Kuzmuk, PhD, obstetrician gynecologist, National Medical Military Clinical Centre "Main Military Clinical Hospital", Kyiv
G.O. Islamova, PhD, researcher, Department of Endocrine Gynecology, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", SSI "CIMT of the NAS of Ukraine", Kyiv
S.V. Ovcharenko, PhD, obstetrician gynecologist, Institute of Plastic Surgery "Virtus", Odessa

Despite the relatively small portion in the structure of the infertility causes, hypergonadotropic hypogonadism (HH) is one of the greatest challenges in reproductive medicine. Diagnosis of HH chromosomal causes often occurs with a significant delay. This is due to the widespread stereotype of the necessary presence of typical phenotypic characters (eunuchoid habitus, pterygoid folds on the neck). This review deals with clinical recommendations for diagnosis of the most common chromosomal causes of HH in women (Turner syndrome (TS)) and in men (Klinefelter syndrome (KS)).

TS is a chromosomal pathology associated with the complete or partial absence of one X chromosome accompanied by one or more specific phenotypic features and comorbidities. Persons with suspected TS need to have karyotyping of at least 20 cells (venous blood material). This allows determining the karyotype 45,X, structural anomalies of X chromosome and mosaicism if it is present in more than 10% of the cells. If the mosaic form of TS is suspected but not diagnosed with standard karyotyping, options for investigating more cells or fluorescence hybridization *in situ* (FISH) are possible. It is important to verify the mosaic forms, especially in cases of a clone with Y chromosome in TS, since such a karyotype carries an increased risk of gonadoblastoma. FISH increases the diagnostic rate of mosaic forms of aneuploidy.

Primary hypogonadism in men is the insufficiency of testosterone synthesis and spermatogenesis failure due to the pathology of gonads. Chromosomal causes of primary hypogonadism and nonobstructive azoospermia account for about 15% and are included in the mandatory list of diagnostic examinations. The variants of karyotypes in KS and their clinical manifestations are considered. KS is much more often diagnosed with delay compared to TS. The main diagnostic method for KS is karyotyping and using FISH to detect mosaic forms.

Thus, cytogenetic testing (karyotyping) is the first line of examination for women and men with primary (non-iatrogenic) HH; the use of FISH increases the diagnostics efficiency of mosaic forms of sex chromosome aneuploidy.

Keywords: hypergonadotropic hypogonadism, premature ovarian failure, amenorrhea, infertility, azoospermia, karyotyping, mosaicism, fluorescence *in situ* hybridization, FISH.