

tropinomas, and 10 mixed tumors of the hypophysis. Operative interventions via a transseptal approach developed by the authors were carried out in all the patients. Complications of such operations are analyzed and methods of their treatment

presented. The results lead the authors to a conclusion that selective microsurgery should be a method of choice in the treatment of hypophyseal microadenomas.

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.69-008.6-08:616.697]-076.5

Л. Ф. Курило, Г. И. Козлов, В. П. Федотов, Г. А. Разинкова, И. В. Соловьев, В. П. Дубинская, Н. В. Шаповал, В. В. Евдокимов

КЛИНИКО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА С КАРИОТИПОМ 46, XX, АЗОСПЕРМИЕЙ И БЕСПЛОДИЕМ

НИИ клинической генетики Медико-генетического научного центра РАМН, Эндокринологический научный центр РАМН, Москва; Медико-генетическая консультация, Воронеж; Центр психического здоровья РАМН; НИИ урологии Минздрава РФ, Москва

Интенсивное картирование Y хромосомы в последние годы позволило определить локализацию ряда локусов, ответственных за дифференцировку мужского пола. На Y хромосоме определена локализация тестисдетерминирующего фактора в проксимальной области псевдоаутосомного участка короткого плеча; дистальнее этого гена, предполагают, расположен ген, ответственный за функцию фактора фертильности SP-2. Между эухроматином и гетерохроматином длинного плеча локализованы локусы (AZF, SP-3, ниже — SP-4), ответственные за контроль сперматогенеза [2, 10].

Сообщения о результатах многостороннего обследования клинических случаев с нарушением сперматогенеза, фертильности и аномалиями Y хромосомы имеют определенную

ценность не только для постановки диагноза и прогноза, но и для накопления более полной информации о генетической регуляции репродуктивных процессов и разработки подходов к коррекции их нарушений.

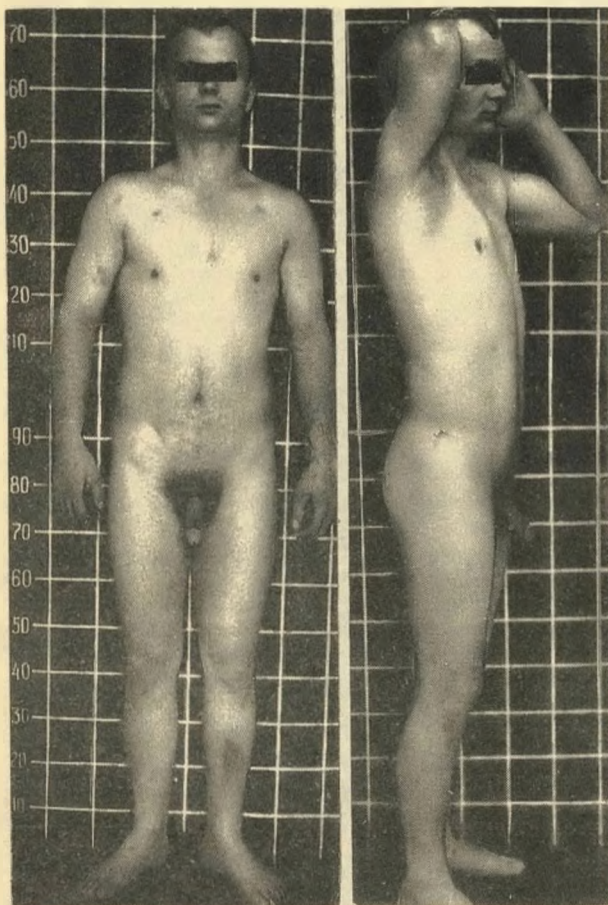
Приводим наше наблюдение.

Пациент В., 25 лет, женат 3 года, беременности у жены (клинически здоровой) не наступало. Обратился в Медико-генетическую консультацию (Воронеж) по поводу бесплодного брака и болей в мочеиспускательном канале и в паховой области; в спермограмме выявлена азооспермия.

Ко времени его рождения матери — 21 год, отцу — 26 лет. Из анамнеза известно, что у пробанда в детстве были часто острые респираторные заболевания, аппендэктомия в 11 лет, трихомоноз и простатит в 24 года, трофические язвы обеих голеней. Половое созревание в 13—14 лет (появились припухлость и болезненность грудных желез). Начало половой жизни пробанда с 21 года. В супружеской жизни коитус ежедневный. Первая поллюция, со слов пробанда, с 18 лет, бреется с 16 лет ежедневно. Объективно: пробанд правильного телосложения (см. рисунок), рост 174 см, масса 69 кг, окружность груди 92 см, головы 58 см, ширина плеч 42 см, таза 34 см. Мышечная система атлетически развита. Вторичное половое оволосение по мужскому типу, выражено умеренно, на голове — залысины, гинекомастия отсутствует. Щитовидная железа I степени — без нарушения ее функции. Неврологический статус без особенностей, но отмечается некоторое снижение интеллекта. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено, варикозное расширение вен нижних конечностей. При ультразвуковом исследовании органов малого таза почки и мочевого пузыря без патологии. Размер предстательной железы 2,8×3,4 см (несколько уменьшен). Эхо-структура неоднородная, ткань диффузно уплотнена. Наружные половые органы: половой член длиной 10 см с хорошо развитыми кавернозными телами, мошонка пигментирована, складчатость выражена, тургор ее нормальный, оволосение на лобке — по мужскому типу. Яички в мошонке, гипоплазированы, размеры 2,0×1,5×1,0 см, плотно-эластической консистенции. В секрете предстательной железы обнаружены единичные лейкоциты. Уровень гормонов в крови: ЛГ 31,9 ЕД/л (норма 2—10 ЕД/л), ФСГ 35,5 ЕД/л (3—12 ЕД/л), тестостерон 5 нмоль/л (9—23 нмоль/л).

Анализы спермограмм:

	20.09.90	3.09.91	6.09.91
Время полового воздержания, дни	—	9	3
Объем, мл	1,5	2,2	3,1
pH	8,0	8,3	8,3
Цвет		Серо-белый	
Количество сперматозоидов в 1 мл	0	0	0
Активноподвижные	0	0	0
Малоподвижные	0	0	0
Неподвижные	0	0	0
Клетки эпителия и лецитиновые зерна		Единичные в поле зрения	
Клетки сперматогенеза		Единичные незрелые половые клетки	



Пациент В., кариотип 46, XX, мужской фенотип.

Биохимические показатели крови: глюкоза 4,9 ммоль/л, мочевины 6,5 ммоль/л, АсАТ 27,8 ммоль/л, АлАТ 55,6 ммоль/л. Содержание полового хроматина 18 %. Дважды проведенный в разных цитогенетических лабораториях анализ лимфоцитов периферической крови в культуре *in vitro* выявил кариотип 46,XX. В нашей лаборатории было проанализировано 11 метафазных пластинок. Во всех клетках установлен кариотип 46,XX,15p+.

Проведено молекулярно-цитогенетическое исследование кариотипа с помощью метода изотопной гибридизации нуклеиновых кислот *in situ*: с использованием Y хромосомспецифичных ДНК-зондов, маркирующих центромерный участок Y хромосомы (ДНК-зонд: Y 97) и длинное плечо Y хромосомы — участок q2.21 (ДНК-зонд: pBRHY 2.1). По этим использованным нами ДНК-зондам не было обнаружено материала Y хромосомы на хромосомах набора.

Анализ родословной пробанда свидетельствует об отсутствии кровно-родственного брака между родителями. Пробанд из пары дизиготных близнецов, сибс не женат, его детородная функция не известна. Сведений о родственниках отца пробанда не имеет. По линии матери у пробанда — 4 дяди и тети, у всех — по двое детей; 1 ребенок у бабушки с бабушкой умер в младенчестве.

Предполагают, что одной из причин возникновения такой ситуации — развитие индивида с кариотипом 46,XX и мужским фенотипом — может быть транслокация генов, контролирующая развитие мужских половых признаков и сперматогенез и локализованных на коротком плече Y хромосомы на X хромосому при конъюгации половых хромосом в зиготе на профазе I мейоза. Наши молекулярно-цитогенетические исследования с использованием ДНК-зондов прицентромерного района и длинного плеча Y хромосомы свидетельствуют об отсутствии метки на данных локусах в кариотипе.

Специалисты, изучающие данную нозологическую форму подчеркивают гетерогенность этиологии синдрома 46,XX с мужским фенотипом (называемое также синдромом де ля Шапелля) [1, 3—6]. В отечественной литературе этот синдром XX неправомерно относят к синдрому Клайнфелтера. Клиническая картина его сходна с таковой синдрома Клайнфелтера (47,XXY): по характеру маскулинизации, мужской психосексуальной ориентации, развитию вторичных половых признаков (от нормального развития до слабо выраженного), гипоплазии яичек. По данным литературы, при синдроме де ля Шапелля отмечается гинекомастия, часто больные имеют меньший рост по сравнению со средним ростом здорового мужчины и, естественно, с таковым больных с синдромом Клайнфелтера [3—5, 7], и уменьшение размера зубов, варикозное расширение вен. Уровень HУ антигена может иметь промежуточное между таковым у нормальных мужчин и женщин. Умственное развитие — от нормального до несколько сниженного. Морфотип — гинеоидный. Либидо и половая жизнь — не ниже нормы. Содержание андрогенов колеблется от нормального уровня до пониженного, концентрация ФСГ и ЛГ повышена, уровень эстрадиола и пролактина в пределах нормы. Средняя часть рождения мальчиков с кариотипом 46,XX составляет 1 на 20 000—24 000 новорожденных мальчиков [1, 3, 6, 9].

В целом среди мужчин с кариотипом 46,XX встречаются индивиды с нормально развитыми наружными гениталиями и нормальным фенотипом, с аномальными наружными гениталиями и с истинным гермафродитизмом. Данные эндокринологического обследования противоречивы и пока не могут служить критерием для дифференциального диагноза. Результаты исследований в последнее десятилетие с помощью методов молекулярной цитогенетики свидетельствуют о том, что пациенты с кариотипом 46,XX четко разделяются на 2 группы. У пациентов 1-й группы отсутствуют локусы, специфичные для Y хромосомы. К такой группе, по наблюдениям N. Abbas и соавт. [1], относятся пациенты с аномалиями гениталий или с истинным гермафродитизмом, ко 2-й группе — пациенты с кариотипом 46,XX, мужским фенотипом и нормальными гениталиями, в кариотипе которых выявляются локусы Y-специфической ДНК.

У наблюдавшегося нами пациента не отмечено нарушений наружных гениталий и не выявлено двух Y-специфичных локусов ДНК (для центромерного участка Y

хромосомы-ДНК-зонд Y 97, для длинного плеча Y хромосомы на участке q 2.21 — ДНК-зонд pBRHY 2.1).

При истинном гермафродитизме половые железы представлены овотестисом, т. е. на серийных срезах гонады выявляются и мужские и женские элементы. Биопсия может не дать полной картины гистоструктуры гонад. Используемый в наших исследованиях количественный кариологический анализ осадка клеток эякулята на наличие половых клеток различных стадий развития позволил выявить такие клетки, но в единичном числе. В основном это были единичные сперматиды — ранних и поздних стадий развития, чаще — в дегенерации.

По данным литературы, у пациентов с кариотипом 47,XXY и 47,XYY отмечено нарушение сперматогенеза в различной степени: от поражения единичных извитых семенных канальцев (ИСК) (с атрофией сперматогенного эпителия) до практически полного отсутствия половых клеток в ИСК, азооспермии, фактически — наличия в ИСК только клеток Сертоли [3—9].

При отсутствии биоптата яичка у обследуемого нами пациента данные количественного кариологического анализа состава незрелых половых клеток различных стадий их развития из эякулята позволяют предположить, что у пациента, по-видимому, имеются единичные незрелые половые клетки в ИСК, но они не дифференцируются до сперматозоидов.

Очевидно, что необходимы новые наблюдения и накопление информации о всестороннем обследовании мужчин с кариотипом 46,XX при отсутствии Y специфических последовательностей ДНК, что позволит приблизить исследователей к расшифровке механизмов генетического контроля за дифференцировкой пола. Целью настоящего сообщения было также привлечь внимание широкого круга клиницистов (педиатров, гинекологов, андрологов, урологов, эндокринологов) к генетически обусловленным нарушениям репродукции для повышения точности диагностики трудно дифференцируемых патологических состояний и для исключения необоснованного назначения таким пациентам гормонотерапии или хирургической коррекции. Очевидно, что при обследовании пациентов, страдающих бесплодием неясного генеза, в число специалистов, проводящих диагностическое обследование; обязательно следует включать генетиков и цитогенетиков, специалистов, избирательно изучающих проблемы генетики нарушений репродукции.

В приведенном нами случае выявленный у нашего пациента высокий уровень ЛГ и ФСГ свидетельствует о первичном поражении яичек. Прогноз деторождения неблагоприятный. Восстановление фертильности у пациента бесперспективно. Несмотря на относительно низкий уровень тестостерона в крови, андрогенизация организма хорошая, что дает возможность пробанду обходиться без лечения андрогенами.

Пациенту было рекомендовано проведение искусственной инсеминации супруге.

Это исследование было частично выполнено на средства, предоставленные ГНТП «Геном человека», тема 461.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abbas N., Toublane J., Boucekkine C. et al. // Hum. Genet. — 1990. — Vol. 84, N 4. — P. 356—360.
2. Buhler E. M. // The Y Chromosome, Part B. — New York, 1985. — P. 61—93.
3. De la Chapelle A. // Hum. Genet. — 1983. — Vol. 58, N 1. — P. 105—116.
4. De la Chapelle A., Tippet P. A., Wetterstrand G., Page D. // Nature. — 1984. — Vol. 307. — P. 170—171.
5. De la Chapelle A. // Cytogenet. Cell Genet. — 1987. — Vol. 46, N 1—4. — P. 605.
6. De la Chapelle A. // Amer. J. hum. Genet. — 1988. — Vol. 43, N 1. — P. 1—3.
7. Ferguson-Smith M. A., Cooke A., Affara N. et al. // Hum. Genet. — 1990. — Vol. 84. — P. 198—202.
8. Garin J. M., Burnel D., Durlach V., Gautier D. // Med. et armées. — 1986. — Vol. 14, N 3. — P. 205—208.
9. Petit Ch., De la Chapelle A., Devilliers J. et al. // Cell. — 1987. — Vol. 49. — P. 595—602.
10. Weissenbach J., Goodfellow R. // Cytogenet. Cell Genet. — 1991. — Vol. 58, N 3—4. — P. 967—985.

Поступила 03.06.93