

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

მარიამ ჭიპაშვილი

სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების
კლინიკურ-გენეტიკური მახასიათებლები პაციენტებში ქალური ფენოტიპით

03.00.15 – გენეტიკა

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის

სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად

წარმოდგენილი დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ჯენარო ქრისტესაშვილი

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

თბილისი 2006

ს ა რ ჩ ე ვ ი

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება.

თავი 1- ლიტერატურის მიმოხილვა.

- 1.1 სქესის დეტერმინაცია და დიფერენცია.
- 1.2 გონადების დისგენეზია.
- 1.3 ანდროგენრეზისტენტობა.
- 1.4 მიუღერის დისპლაზიები, მიუღერის აპლაზია, ჰიმენისა და საშოს განვითარების ანომალიები.

თავი 2 - გამოკვლევის მასალა და მეთოდები.

თავი 3 – საკუთარი გამოკვლევის შედეგები.

- 3.1 მასალის კლინიკური ანალიზი.
- 3.2 გონადების დისგენეზიის მქონე პაციენტთა კვლევის შედეგები.
- 3.3 ანდროგენრეზისტენტობის მქონე პაციენტთა კვლევის შედეგები.
- 3.4 მიუღერის დისპლაზიების, მიუღერის აპლაზიის, ჰიმენისა და საშოს განვითარების ანომალიების მქონე პაციენტთა კვლევის შედეგები.

თავი 4 - მიღებული შედეგების განხილვა.

დასკვნები.

პრაქტიკული რეკომენდაციები.

გამოყენებული ლიტერატურის სია.

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

პრობლემის აქტუალობა

სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიები უხშირესად განაპირობებს რეპროდუქციული სისტემის მძიმე დარღვევებს, რომლებიც უკავშირდება პესიმალურ რეპროდუქციულ პროგნოზს. ბოლო წლებში დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების განვითარებამ მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა რეპროდუქციული

პროგნოზი უნაყოფო პაციენტებში (75, 123). სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების შემთხვევებში რეპროდუქციული პროგნოზის გაუმჯობესება მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული ანომალიის დროულ დიაგნოსტიკასა და პაციენტთა რაციონალურ მართვაზე (60, 84, 192).

დღეისათვის შედარებით ხელმისაწვდომია სქესობრივი განვითარების სხვადასხვა ანომალიების ტიპური ფორმების დიაგნოსტიკა, ხოლო რაც შეეხება მსუბუქ და რბილ ფორმებს, რომლებიც რეპროდუქციულ კლინიკაში უფრო ხშირია, მათი დადგენა გარკვეულ სირთულეებს უკავშირდება. ზოგად პოპულაციაში სქესობრივი განვითარების ანომალიები იშვიათია, მაგალითად, გონადების დისგენეზიის პოპულაციური სიხშირე შეადგენს 1:2500-5000, ანდროგენრეზისტენტობის – 1: 20000, მიულერის აპლაზიის 1:4000-1:5000, თუმცა სელექციურ ჯგუფებში მათი სიხშირე 10-70-ჯერ აღემატება პოპულაციურ სიხშირეს (99, 194).

მოლეკულური გენეტიკის განვითარებამ, კერძოდ PCR და FISH მეთოდების გამოყენებამ, შესაძლებელი გახადა მთელი რიგი პათოლოგიების ეტიოლოგიის დადგენა და ასევე პაციენტებში სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიებით ფენოტიპ-კარიოტიპის კორელაციის დაზუსტება (117, 123).

სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების იმ ფორმების არსებობისას, როდესაც ადგილი აქვს სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენას და ჰიპოესტროგენიას, ხშირია ისეთი გართულებები, როგორცაა ადრეული ოსტეოპოროზი, გულის იშემიური დაავადება, ათეროსკლეროზი, ჰიპერტენზია, ინსულინრეზისტენტობა და ჰიპერლიპიდემია. ამდენად, ამ ანომალიების დროული დიაგნოსტიკა და სასქესო ჰორმონებით ჩანაცვლებითი ჰორმონოთერაპიის დაწყება მნიშვნელოვან ღონისძიებას წარმოადგენს ზემოაღნიშნულ გართულებათა პროფილაქტიკის მიზნით (54, 80, 166).

სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების რიგი ფორმებისას დროული დიაგნოსტიკა მნიშვნელოვანია ონკოლოგიური დაავადებების პრევენციის თვალსაზრისითაც, კერძოდ, კარიოტიპში Y ქრომოსომის არსებობისას მიზანშეწონილია

გონადექტომია, მუცლის ღრუში განლაგებული გონადების მალიგნიზაციის თავიდან აცილების მიზნით (167, 170, 201) . . .

კლინიკური პოლიმორფიზმის და გენეტიკური მახასიათებლების არაერთგვაროვნების გამო დღემდე არ არის ჩამოყალიბებული სქესობრივი განვითარების ანომალიების არამანიფესტირებული ფორმების ინფორმაციული მაჩვენებლები და არ არის შემუშავებული დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები. ლიტერატურაში ძირითადად აღწერილია ზემოაღნიშნული ფორმები ერთეული კლინიკური შემთხვევების სახით, რაც ართულებს განზოგადობას (109, 128, 159). ამასთან, სწორ დიაგნოსტიკას მნიშვნელობა აქვს არა მხოლოდ რეპროდუქციული პროგნოზის განსაზღვრის, დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების და პრეიმპლანტაციური პრენატალური დიაგნოსტიკის სახეების შერჩევის, არამედ პაციენტთა ჯანმრთელობის საერთო მდგომარეობის და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესების თვალსაზრისითაც. ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე

შრომის *მიზანს* წარმოადგენდა სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების სტრუქტურის დადგენა ქალური ფენოტიპის მქონე პაციენტების სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში, ანომალიების კლინიკო-გენეტიკური თავისებურებების გამოვლინება, დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების შემუშავება და რეპროდუქციული პროგნოზის განსაზღვრა.

მიზნის მისაღწევად დასახული იყო შემდეგი *ამოცანები*:

1. რეპროდუქციულ კლინიკაში სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის ქალური ფენოტიპის პაციენტებში, სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების სტრუქტურის დადგენა ეტიოპათოგენეზური და მორფოლოგიური თავისებურებების გათვალისწინებით, მათი სიხშირის განსაზღვრა მოზარდ და მოზრდილ პაციენტებში ქალური ფენოტიპით;
2. პაციენტებში ქალური ფენოტიპით სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების კლინიკო-გენეტიკური თავისებურებების დადგენა და კორელაციების გამოვლინება ფენოტიპსა და კარიოტიპს შორის;
3. რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციონირების სხვადასხვა ეტაპზე სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების კლინიკურ-ლაბორატორიულ-

ინსტრუმენტული ინფორმაციული მაჩვენებლების გამოყოფა და დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების შემუშავება;

4. რეპროდუქციული პროგნოზის და მისი გაუმჯობესებისადმი მიდგომების განსაზღვრა სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების სხვადასხვა სახეების შემთხვევაში.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

პირველად ქალური ფენოტიპის მქონე პაციენტებში რეპროდუქციულ-ენდოკრინული დარღვევებით განისაზღვრა სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების სიხშირე და სტრუქტურა სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში.

მოზარდ და მოზრდილ პაციენტებში გამოვლინდა სხვაობა სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილ ანომალიათა სტრუქტურის მიხედვით. კერძოდ, დადგინდა, რომ მოზარდ პაციენტებში პრევალირებს გონადების დისგენეზია, ჰიმენისა და საშოს ატრეზიები, ხოლო მოზრდილ პაციენტებში - მიულერის დისპლაზიები.

დადგინდა, რომ პაციენტებში მენარხეს დაგვიანებით და/ან სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენით ყველაზე ხშირ ანომალიას წარმოადგენს გონადების დისგენეზია მოზაიკური კარიოტიპით, რომლის მექანიზმსაც ზიგოტის დაყოფის ადრეულ სტადიაზე სასქესო ქრომოსომათა გაუთიშველობა ან ჩამორჩენა წარმოადგენს. გონადების დისგენეზიის შემთხვევებში გამოვლინდა კორელაცია ფენოტიპსა და კარიოტიპს შორის, კერძოდ, 45,X/46,XX მოზაიციზმისას ნორმალური 46,XX უჯრედული კლონის პრევალირება უკავშირდება სქესობრივი და ფიზიკური განვითარების არამკვეთრ შეფერხებას, ხოლო სპონტანური სქესობრივი განვითარება და მენსტრუაციები აღინიშნა მხოლოდ პაციენტში 47,XXX უჯრედული კლონით მოზაიკურ კარიოტიპში.

დადგინდა, რომ პაციენტებში ქალური ფენოტიპით სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების განმსაზღვრელი გენური მუტაციები სქესთან შეჭიდული ფორმით ვლინდება (ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომი, სვაიერის სინდრომი).

განისაზღვრა მემკვიდრული და სპორადული შემთხვევების ხვედრითი წილი ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმების შემთხვევებში.

მიღებული მონაცემების ანალიზის საფუძველზე გამოთქმულია მოსაზრება, რომ მიუღწერის დისპლაზიების გენეტიკური დამემკვიდრება მულტიფაქტორული ფორმით ხდება, რაზეც მიუთითებს ოჯახური შემთხვევების არსებობა. ის ფაქტი, რომ მიუღწერის დისპლაზიები უფრო ხშირად სპორადული სახით ვლინდება, ადასტურებს გარემოს ფაქტორების მნიშვნელოვან როლს მათ ჩამოყალიბებაში.

სქესობრივი განვითარების ანომალიები მოზარდებში ძირითადად ვლინდება სქესობრივი და ფიზიკურ განვითარებაში ჩამორჩენით და/ან მენარხეს დაგვიანებით, ხოლო მოზრდილ პაციენტებში – ორსულობის I და II ტრიმესტრის ჩვეული ნაყოფისმიერი რეპროდუქციული დანაკარგებით.

რეპროდუქციულ კლინიკაში, როგორც მოზარდ, ასევე მოზრდილ პაციენტთა მომართვიანობა სქესობრივი განვითარების ანომალიებით ძირითადად განპირობებულია კლინიკურად ნაკლებად მანიფესტირებული ფორმებით.

კვლევის პრაქტიკული ღირებულება:

პრაქტიკული თვალსაზრისით მეტად მნიშვნელოვანია ქალური ფენოტიპის მქონე პაციენტებში სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ნაკლებად მანიფესტირებული ფორმების კლინიკურ-ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული ინფორმაციული მაჩვენებლების გამოყოფა, დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების და გამოკვლევის ალგორითმის შემუშავება, ვინაიდან სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ამ ფორმების დროული დიაგნოსტიკა წარმოადგენს ადექვატური მკურნალობის წინაპირობას და ისეთი გართულებების პრევენციას, როგორებიცაა გონადების მალიგნიზაცია, ადრეული ოსტეოპოროზი, გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებები და სხვა.

მნიშვნელოვანი პრაქტიკული ღირებულება აქვს ასევე ქალური ფენოტიპით გამოვლენილი სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების შემთხვევების ცალკეული ფორმებისათვის რეპროდუქციული პროგნოზის განსაზღვრას და მისი გაუმჯობესების მეთოდების დაზუსტებას.

დასაცავად გამოტანილი ძირითადი დებულებები:

1. ქალური ფენოტიპის მქონე პაციენტებში I ამენორეით სქესობრივ განვითარების ანომალიების არამანიფესტირებული ფორმები წარმოადგენს რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევის ძირითად მიზეზს;
2. მოზარდ პაციენტებში სქესობრივი განვითარების ანომალიათა სტრუქტურაში გონადების დისგენეზიის ატიპიური, რბილი ფორმები და საშოს და ჰიმენის ატრეზიები შეადგენს მნიშვნელოვან წილს;
3. მოზრდილ პაციენტებში სქესობრივი განვითარების ანომალიები უხშირესად წარმოდგენილია მიულერის დისპლაზიებით, რომლებიც კლინიკურად ვლინდება უნაყოფობით და ორსულობის I-II ტრიმესტრის ნაყოფისმიერი რეპროდუქციული დანაკარგებით. I ამენორეა სქესობრივი განვითარების ანომალიების მქონე მოზრდილ პაციენტთა შორის იშვიათია.
4. მონოგენური პათოლოგიის, ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომის ხვედრითი წილი სქესობრივი განვითარების ანომალიათა სტრუქტურაში მცირეა და ძირითადად წარმოდგენილია სპორადული ფორმების სახით.
5. გონადების დისგენეზიის შემთხვევებში კლინიკური პოლიმორფიზმი განპირობებულია მოზაიკური კარიოტიპის პრევალირებით, აღინიშნება კორელაცია ფენოტიპსა და კარიოტიპს შორის.

ნაშრომის აპრობაცია

დისერტაციის განხილვა შედგა 2006 წლის 31 მარტს ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის განყოფილებათაშორისო გაფართოებულ სხდომაზე. შრომის ფრაგმენტები მოხსენებულ იქნა 2006 წელს I საერთაშორისო კონფერენციაზე “ახალგაზრდების რეპროდუქციული ჯანმრთელობა” (ქ. თბილისი).

პუბლიკაციები

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულია 4 სტატია.

გამოკვლევის შედეგების პრაქტიკაში დანერგვა

შრომის შედეგები დანერგილია ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტში, ქ. თბილისის და საქართველოს სხვადასხვა რეგიონების რეპროდუქციულ კაბინეტებში.

დისერტაციის სტრუქტურა და მოცულობა

სადისერტაციო ნაშრომი შესრულებულია ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტის ბაზაზე (გენერალური დირექტორი პროფესორი ა. ხომასურიძე), დისერტაცია შედგება შემდეგი ნაწილებისაგან : შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, გამოკვლევის მასალა და მეთოდები, საკუთარი გამოკვლევის შედეგები და მათი განხილვა, დასკვნები, პრაქტიკული რეკომენდაციები, გამოყენებული ლიტერატურის სია. ნაშრომი მოიცავს 133 ნაბეჭდ გვერდს, ილუსტრირებულია 20 ცხრილით, 13 დიაგრამით, 5 ფოტოთი, 4 სქემით და 3 დანართით. სამეცნიერო ლიტერატურის სია შეიცავს 204 წყაროს.

თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1 სქესის დეტერმინაცია და დიფერენცია

ადამიანის სქესობრივი დიფერენცირება რთული და მრავალეტაპიანი პროცესია, რომელიც კონტროლირდება გენეტიკური მექანიზმების საშუალებით. სასქესო ორგანოები და საშარდე სისტემა განვითარების თვალსაზრისით ანატომიურად და ემბრიოლოგიურად ერთმანეთთან ახლომდგომი ენტომეზოდერმალური სისტემებია. ამ ორგანოთა განვითარების ანომალიები ხშირად შეინიშნება ერთობლივად და პაციენტთა დაახლოებით 10%-ში (6,87, 108).

ემბრიოგენეზის პროცესში სქესობრივი დიფერენცირება განპირობებულია შემდეგი გენების აქტივობით: SRY, DAX1, SF1, WT1, SOX9, Wnt4. WT1 –ვილმსის სიმსივნის სუპრესორული გენის და SF1 (სტეროიდოგენეზის ფაქტორი 1)-ის

მოქმედებით ყალიბდება ბიპოტენციური გონადები. კარიოტიპში Y ქრომოსომის არსებობის შემთხვევაში მოქმედებს SRY და SOX9 გენები, ხოლო მისი არ არსებობისას - Wnt4 და DAX1 გენები, რომლებიც მოქმედებენ როგორც ანტიტესტისები. ემბრიოგენეზის მე-5 კვირის ვადაზე კლოაკის ორივე მხარეს ვითარდება წყვილი ნაოჭები, წინ ისინი ერთდებიან და წარმოქმნიან სასქესო ბორცვს. მამაკაცის რეპროდუქციული სისტემა მეზონეფრალური (ვოლფის სადინრები), ხოლო ქალის კი-პარამეზონეფრალური (მიულერის სადინრები) წარმოშობისაა. ვოლფის სადინრები ვითარდება ორსულობის მე-4-6 კვირის ვადაზე. მიულერის სადინრები კი - 4-5 კვირაზე. მდებრობითი და მამრობითი სქესის ინდივიდებში ემბრიოგენეზის მე-6-7 კვირამდე სასქესო ორგანოები არ განირჩევა ერთმანეთისაგან, ამ სტადიას ინდიფერენტული სტადია ეწოდება და ხასიათდება ორივე სქესისთვის დამახასიათებელი სასქესო სადინრების ჩანასახების არსებობით. გესტაციის მე-5 კვირის ბოლოს ვითარდება სასქესო ბორცვი. მე-6 კვირის ბოლოს კლოაკისგან კრანიალურად, მასში წარმოიქმნება ურეთრალური ნაოჭები.

გენეტიკური მამაკაცებში ურეთრალური ნაოჭების გვერდებზე წარმოიქმნება სათესლე ჯირკვლის ჩანასახები. მე-7 კვირის ბოლოს სასქესო ბორცვი იწყებს დაგრძელებას, ყალიბდება სასქესო ასო, მასში იზრდება და ვითარდება ურეთრის სადინარი, რომლის ფორმირება სრულდება მე-14 კვირის ბოლოს. ემბრიოგენეზის მე-8 კვირაზე ვითარდება სათესლე ჯირკვლის დანამატი. მეზონეფრალური არხის დისტალურად მდებარე ნაწილიდან მე-13 კვირის ვადაზე წარმოიქმნება სათესლე ბუშტუკები, რომლებიც გესტაციის 25-ე კვირის ვადაზე იღებენ დამახასიათებელ ფორმას (22, 88, 111).

მამრობითი ტიპით სქესის დიფერენცირებაზე მოქმედებენ შემდეგი გენები SRY, SF1, SOX9. მამრობითი სქესის ინდივიდებში მიულერის სადინრები უკუგანვითარებას განიცდის Y ქრომოსომაზე ლოკალიზებული გენის SRY-მოქმედების შედეგად, რომელიც უზრუნველყოფს ანტიმიულერული ჰორმონის გამომუშავებას, მიულერის სადინრების გაწოვას და შემდეგომში ვოლფის სადინრების სრულყოფილ ფორმირებას. SOX9 გენი ასრულებს მნიშვნელოვან როლს SRY და SF-1 გენების რეგულირებაში, SF-1 გენი თავის მხრივ ახდენს პრე-სერტოლის უჯრედების დიფერენცირებას სერტოლის

უჯრედებად, ინდიფერენტული სასქესო უჯრედების ქერქოვანი ნივთიერების დეგენერაციას და ტვინოვანი ნივთიერების ეპითელური უჯრედებისაგან სერტოლის უჯრედების წარმოქმნას. სწორედ სერტოლის უჯრედები გამოიმუშავებენ მიულერის სადინრების რეგრესიას ფაქტორს (ანტიმიულერული ჰორმონი). ანტიმიულერული ჰორმონი მნიშვნელოვანია სქესობრივ დიფერენცირებაში და იწვევს მიულერის სადინრების რეგრესიას ხანმოკლე პერიოდის განმავლობაში – გესტაციის მე-8- მე-10 კვირის პერიოდში, ეს გლიკოპროტეიდი გამოიმუშავდება მხოლოდ მამრობითი სქესის ინდივიდებში და სავარაუდოდ ასტიმულირებს სასქესო უჯრედების ტვინოვანი შრის მეზენქიმური უჯრედებისგან ლეიდიგის უჯრედების წარმოშობას. ლეიდიგის უჯრედები თავის მხრივ გამოიმუშავებენ ტესტოსტერონს, რომელიც შემდგომში გარდაიქმნება დიჰიდროტესტოსტერონად (უკანასკნელი წარმოიქმნება ტესტოსტერონისგან 5 α -რედუქტაზას მოქმედებით). ტესტოსტერონის მოქმედებით ვოლფისა სადინრებიდან ვითარდება სათესლე ჯირკვლის დანამატი, სათესლე ბუშტუკები, თესლისგამომტანი სადინრები, ხოლო სქესობრივი მომწიფების პერიოდში მიმდინარეობს სპერმატოგენეზი და ყალიბდება მამაკაცისათვის დამახასიათებელი მეორადი სასქესო ნიშნები. ტესტოსტერონი და დიჰიდროტესტოსტერონი ასტიმულირებს მამაკაცის გარეთა სასქესო ორგანოების, წინამდებარე ჯირკვლის და ბულბოურეთრალური ჯირკვლების განვითარებას.

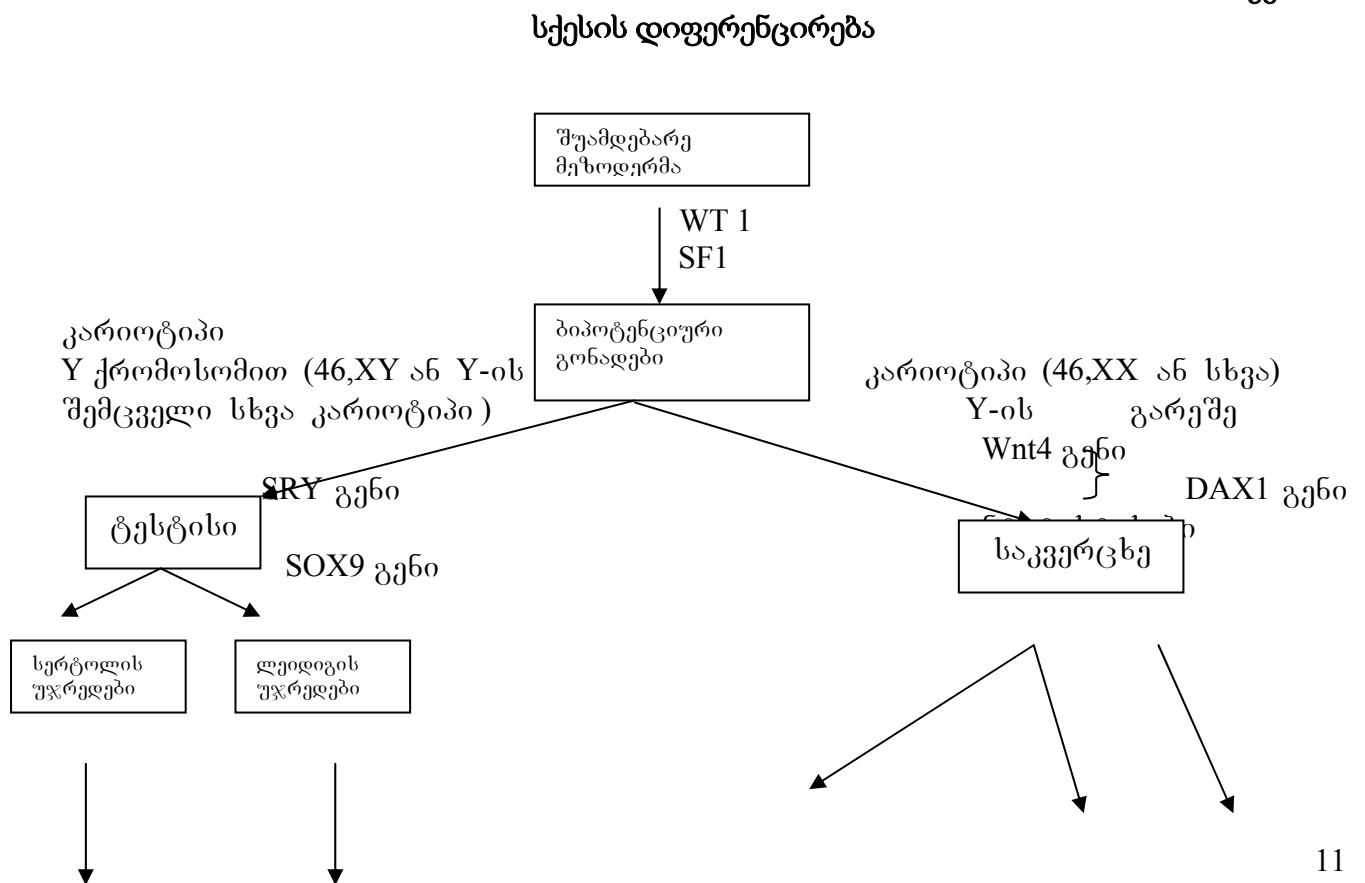
მდედრობითი სქესის ემბრიონებში სათესლე ჯირკვლის განვითარების ფაქტორის არარსებობის შემთხვევაში სასქესო ჯირკვლების ტვინოვანი შრე ატროფირდება, სასქესო ჯირკვლები ჯგუფდება და ვითარდება პრიმორდიალური ფოლიკულები (22, 156,). ამგვარად, ქალებში მამრობითი სქესის მადეტერმინირებელი გენის არ არსებობა ხელს უწყობს საკვერცხეების განვითარებას. Wnt-4 და Hoxa გენები მონაწილეობენ საშვილოსნოს მილების, საშვილოსნოს, საშვილოსნოს ყელისა და საშოს ზედა ნაწილის ფორმირებაში (112, 157).

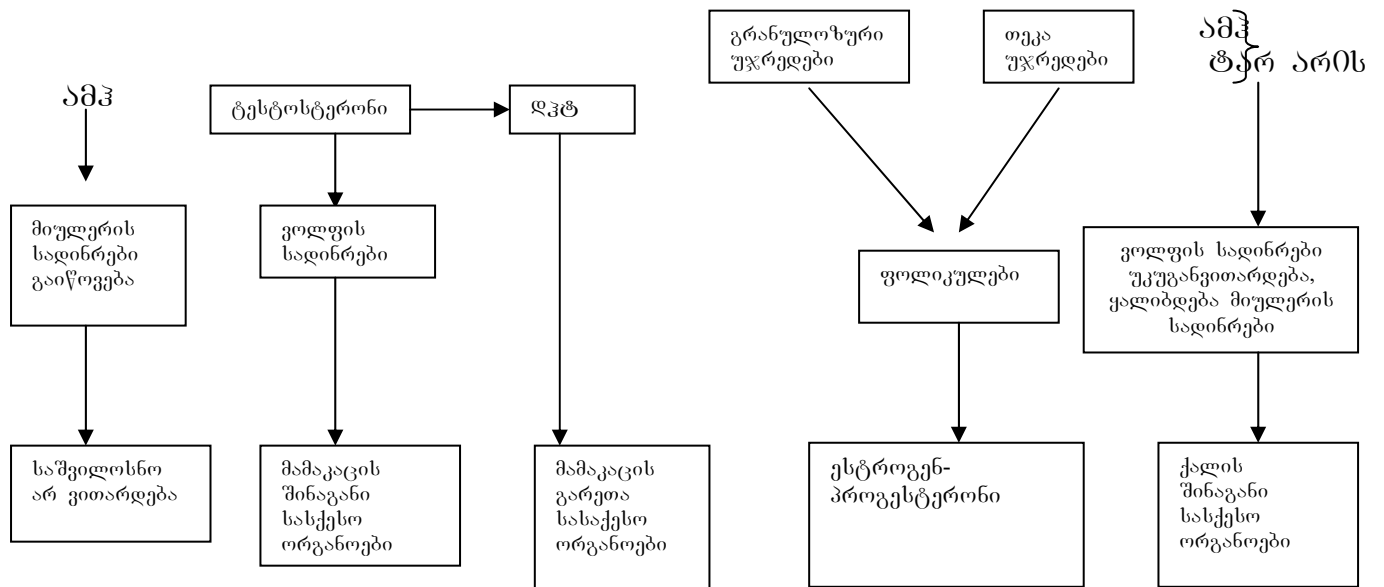
ქალის რეპროდუქციული სისტემის დეტერმინირებაში მნიშვნელოვანია Wnt4 გენის ექსპრესია. ამ გენის მოქმედებით ხორციელდება მიულერის სადინრების ინვაგინაცია და შემდგომ, იგი მონაწილეობს მიულერის სადინრების ფორმირების

პროცესში. მიუღერის სადინრების დიფერენცირების პროცესში ასევე მონაწილეობს Wnt7.

საშოს დიდი ნაწილი, საშვილოსნო და მილები ყალიბდება ემბრიოგენეზის პერიოდში პარამეზონეფრალური სადინრებიდან გესტაციის მე-4 კვირის დასასრულსა და მე-5 კვირის დასაწყისში. საშვილოსნოს მილები ფორმირდება წყვილი წარმონაქმნის სახით, ხოლო საშვილოსნო და საშო პარამეზონეფრალური სადინრების შერწყმის შედეგად. საშოს ქვედა ნაწილს არ აქვს სანათური და წარმოდგენილია ზონრის სახით, რომელიც შედგება ეპითელიური უჯრედებისაგან. მდედრობითი სქესის ემბრიონში სასქესო ბორცვიდან ვითარდება კლიტორი, ხოლო შარდსასქესო ნაოჭებიდან- მცირე სასქესო ბაგეები (86,87, 103). ორსულობის IV-V თვის ვადაზე მიმდინარეობს საშოს კანალიზაცია და ამავდროულად საშვილოსნოში სანათურის წარმოქმნა და მისი დაყოფა ყელის და ტანის ნაწილად. მდედრობითი სქესის ემბრიონებში ხდება ვოლფისა სადინრების უკუგანვითარება, მიუღერის სადინრების ქვედა ნაწილები ერთმანეთს ერწყმის და წარმოიქმნება საშვილოსნო-საშოს არხი, რისგანაც შემდგომში ვითარდება საშვილოსნოს და საშოს ზედა ნაწილის გამომდენი ეპითელიუმი.

სქემა N1





ამჰ- ანტიმიულერული ჰორმონი

ტ- ტესტოსტერონი

1.2 გონადების დისგენეზია

გონადების დისგენეზია პირველადი ამენორეის ყველაზე ხშირი მიზეზია და პირველადი ამენორეის სტრუქტურაში შეადგენს 30 %. გონადების დისგენეზია წამოადგენს ჰეტეროგენულ ჯგუფს და ძირითადად ხასიათდება გონადების პათოლოგიური განვითარებით. გამოყოფენ პათოლოგიის შემდეგ ფორმებს: გონადების დისგენეზიის კლასიკურ ფორმას- ტერნერის სინდრომს, გონადების დისგენეზიის არაკლასიკურ ფორმას -46,XX კლონის შემცველი მოზაიკური კარიოტიპით (საკვერცხეების დისგენეზია), გონადების დისგენეზიის სუფთა (სრულ) და შერეულ (ნაწილობრივ) ფორმებს.

განარჩევენ გონადების დისგენეზიის 3 ჰისტოლოგიურ ტიპს:

- 1) რუდიმენტული გონადები, რომელშიც არსებობს მხოლოდ შემაერთებელქსოვილოვანი სტრომა და სისხლძარღვოვანი ქსელი;
- 2) დისგენეზიური გონადები, რომელშიც შემაერთებელქსოვილოვანი სტრომის გარდა შესაძლოა ნანახი იქნას გონადების ტვინოვანი შრე, წარმოდგენილია ლეიდიგის უჯრედებით ან ჰილუსური უჯრედებით;

3) დისგენეზიური გონადები, რომელთაც აქვთ მკვეთრად დიფერენცირებული ქერქოვანი და ტვინოვანი შრე (ზოგჯერ გონადების გარეთა შრეში შესაძლოა პრიმორდიალური ფოლიკულების იდენტიფიცირება, მათში იშვიათად შესაძლოა სათესლე მილაკებისა და ლეიდიგის უჯრედების გარკვეული რაოდენობის აღმოჩენა) (7).

გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმა-ტერნერის სინდრომი

1938 წელს Turner-მა აღწერა ქალური ფენოტიპის მქონე რამოდენიმე პაციენტი, რომელთაც აღენიშნებოდათ ტანდაბლობა, პირველადი ამენორეა და სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენა. ეს პათოლოგია დღემდე მის სახელს ატარებს. აღწერილია ამ სინდრომისთვის დამახასიათებელია სხვა სომატური ანომალიები (18, 72, 53).

ეტიოლოგია და პათოგენეზი- პაციენტებს ტერნერის სინდრომით ქრომოსომულ ნაკრებში აღენიშნებათ არა 46, არამედ 45 ქრომოსომა მეორე სასქესო ქრომოსომის არ არსებობის ფონზე. 45,X- კარიოტიპის არსებობა შესაძლოა განპირობებულია იყოს სასქესო ქრომოსომათა გაუთიშველობით ან დაკარგვით ოოგენეზის ან სპერმატოგენეზის პროცესში, რის შედეგადაც სპერმატოზოიდში ან კვერცხუჯრედში საერთოდ არ არსებობს სასქესო ქრომოსომა. 45,X კარიოტიპის ფორმირება შესაძლოა მეიოზ-I-ის დროს სასქესო ქრომოსომის დაკარგვით, ან მეიოზ II-ში ქრომატიდების გაუთიშველობით. თუმცა შეცდომა შესაძლოა მოხდეს XX ან XY –ზიგოტის მიტოზური დაყოფისას. გონადების დისგენეზიისას 45,X კარიოტიპის მქონე პაციენტებისათვის დამახასიათებელია ბუკალურ ნაცხში უარყოფითი X სასქესო ქრომატინი. ტერნერის სინდრომისას ხშირია მოზაიციზმი სასქესო ქრომოსომების შემდეგი კომპლექსის სახით: XO/XX, XO/XXX, X0/XX/XXX და სხვა. გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმისას ყველაზე ხშირია მოზაიკური კარიოტიპი 45,X/46,XX. სტრუქტურული დარღვევებიდან ხშირია იზოქრომოსომა X, დელეცია და რგოლისებური X ქრომოსომა (168). რგოლისებური ქრომოსომა, შესაძლოა მოზაიციზმის სახითაც არსებობდეს და ფაქტიურად წარმოადგენს როგორც გრძელი, ისე მოკლე მხრების ტერმინალური ნაწილების დელეციის შედეგს. დელეცია შეიძლება იყოს X ქრომოსომის როგორც მოკლე, ისე გრძელი მხრის. დელეციები Xq 2.1 და 2.3 ასოცირებულია ნორმალურ

სიმაღლესა და პირველად ამენორეასთან, ხოლო ტერმინალური დელეცია Xq Mმეორად ამენორეასთან. თვლიან, 45,X მოზაიციზმის უმეტესობა სტრუქტურული ანომალიების მქონე ქრომოსომათა არასტაბილურობისა შედეგია (54,61,183).

ტერნერის სინდრომს ასევე ეკუთვნის SHOX გენის (Xp22.2 და Xp22.3) დელეციის მქონე პაციენტთა ჯგუფი 46,XX კარიოტიპით. ორივე X ქრომოსომაში SHOX გენის არსებობა განაპირობებს ნორმალურ სიმაღლეს. SHOX გენი მდებარეობს X ქრომოსომის ფსევდოაუტოსომურ რეგიონში (უბანში). (97,167).

გონადების დისგენეზიური განვითარება ტერნერის სინდრომის ძირითადი მახასიათებელია. სპონტანური მენსტრუაცია აღენიშნება ტერნერის სინდრომის მქონე პაციენტთა 10%-ს. კარიოტიპში ნორმალური 46,XX უჯრედული კლონის არსებობისას პაციენტთა 25%-ს აღენიშნება სპონტანურად მენარხეს არსებობა. ყველა ჯგუფში პაციენტთა ფერტილურობა მხოლოდ იშვიათ შემთხვევაში აღინიშნება. არ არის აღწერილი კორელაცია ტერნერის სინდრომისას ვისცეროპათიებსა (გულის თანდაყოლილი დაავადებები, თირკმლების პათოლოგიები, მრავლობითი ხალი) და კარიოტიპს შორის. (71,113, 183).

გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმის მქონე პაციენტთა შესწავლამ აჩვენა, რომ ტანდაბლობა და თანდაყოლილი ანომალიები ტერნერის სინდრომის დროს განპირობებულია X-ქრომოსომის მოკლე მხრის ლოკუსების მონოსომიით, ხოლო გონადების განვითარების დარღვევები განპირობებულია, როგორც X ქრომოსომის მოკლე, ისე გრძელ მხარში ლოკალიზებულია გენებით (45, 46, 127).

ციტოგენეტიკური და მოლეკულური გენეტიკის მეთოდებით X ქრომოსომაში ლოკალიზებული გენების შესწავლისას დადგინდა, რომ X ქრომოსომა განსაზღვრავს არა მხოლოდ საკვერცხის განვითარებას, არამედ ნაწილობრივ ახდენს სხეულის ზრდის დეტერმინირებას (X ქრომოსომის მოკლე მხარი). გენი, რომელიც განსაზღვრავს საკვერცხის განვითარებას ლოკალიზებულია X ქრომოსომის გრძელ მხარში. X ქრომოსომის სრული ან ნაწილობრივი მონოსომია განაპირობებს პაციენტთა დაბალ სიმაღლეს და საკვერცხის დისგენეზიის სხვადასხვა ვარიანტების განვითარებას (T66, 107, 173).

დადგენილია, რომ ზიგოტათა 0,8%-ში გვხვდება 45,X სასქესო ქრომოსომათა კომპლექსი, რომელიც ტიპურია გონადების დისგენეზისას. მშობიარობის პერიოდამდე აღწევს 45,X კარიოტიპის მქონე ნაყოფების მხოლოდ 3%. ვინაიდან მაღალია პრენატალური სიკვდილიანობა (ლეტალობის მაჩვენებელი). 45,X სასქესო ქრომოსომათა კომპლექსი ქალური ფენოტიპის მქონე ახალშობილებში გვხვდება 1:2700 ახალშობილზე სიხშირით (5,18).

ტერნერის სინდრომის ეტიოლოგია საბოლოოდ დადგენილი არ არის. ცნობილია, რომ ტერნერის სინდრომით ნაყოფის დაბადება არ კორელირებს დედის მომატებულ ასაკთან, თუმცა დღეისათვის შესაძლო მიზეზებად განიხილება მომავალი მშობლების ალიმენტარული შიმშილი ბავშვობის ასაკში და ჩასახვისწინა პერიოდში მშობლების კონტაქტი მაღალი ენერჯის ველსა და მაიონიზირებელი რადიაციის გავლენის არეში.

საბოლოოდ, გენეტიკური მახასიათებლები ტერნერის სინდრომის დროს შემდეგი სახით შეიძლება ჩამოყალიბდეს:

- 1) გონადების დისგენეზის მქონე პაციენტთა უმეტესობას აღენიშნება მოზაიციზმი, რომელიც ფორმირდება პოსტზიგოტურ სტადიაში;
- 2) არ არის დადგენილი კორელაცია გონადების დისგენეზის მქონე პაციენტთა დედის ასაკსა და გონადების დისგენეზის განვითარებას შორის, განსხვავებით სხვა ქრომოსომული პათოლოგიებისგან, რომელთა დროსაც დედის მომატებული ასაკი კორელირებს მეიოზის პროცესში აუტოსომურ ქრომოსომათა გაუთიშველობის რისკთან;
- 3) აღინიშნება მონოზიგოტური ტყუპების მომატებული სიხშირე;
- 4) აღწერილია მონოზიგოტური ტყუპები 45,X გონადების დისგენეზიით და 46, XY კარიოტიპებით, რაც მიუთითებს ზიგოტის დაყოფისას მეორე სასქესო ქრომოსომის დაკარგვის როლზე გონადების დისგენეზის ეტიოლოგიაში.

გონადების დისგენეზისას სასქესო უჯრედების დიფერენცირების დარღვევის მიზეზისა და ზოგიერთ შემთხვევაში გონადებში ფოლიკულარული აპარატის არსებობის დადგენის მიზნით ჩატარებული იქნა სპეციალური კვლევები (115, 146, 190). გონადების დისგენეზისას სასქესო ქრომოსომების ანეუპლოიდიები განაპირობებს გონადებში ჩანასახოვანი უჯრედების არ არსებობას. ტერნერის სინდრომისას გონადები

წარმოდგენილია შემაერთებელქსოვილოვანი ზონრების სახით და არ შეიცავს ჩანასახოვან უჯრედებს. აღნიშნული პათოლოგიით ნაყოფის შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ თავიდან არსებობს ჩანასახოვანი უჯრედების ნორმალური რაოდენობა, გესტაციის შუა პერიოდში ჩანასახოვანი უჯრედების რაოდენობა მცირდება და დაბადებისას საერთოდ აღარ ვლინდება და გონადა წარმოდგენილია მხოლოდ ზონრისებური ფიბროზული ქსოვილით (87). არსებობს მოსაზრება, რომ თავდაპირველად გონადებში ნორმალური რაოდენობით არსებული ჩანასახოვანი უჯრედების ქრომოსომული ანომალიების დროს განიცდის აპოპტოზს გესტაციის მე-13 კვირიდან (130, 190). 45,X კარიოტიპისას საკვერცხეების გამოკვლევით ნანახი იქნა, რომ გესტაციის მე-15 კვირაზე ოოციტების დაახლოებით 50% განიცდის აპოპტოზს, ხოლო მე-20 კვირაზე-70%. გამოკვლევებმა ასევე აჩვენა, რომ 45,X ინდივიდების საკვერცხეში გერმინაციული უჯრედების დეგენერაციის რისკი მაღალია ფოლიკულოგენეზის პროცესში, განსაკუთრებით მეიოზის პროფაზაში. რისკი უმნიშვნელოა ფოლიკულის ფორმირების პროცესის დასრულების შემდეგ. ასევე დადგინდა, რომ გესტაციის მე-15-მე-20 კვირაზე შესწავლილი ყველა ოოციტი არ განიცდის აპოპტოზს, ზოგიერთი ნორმალური ოოციტი შეიძლება ჩამოყალიბდეს პრიმორდიალური ფოლიკულად, რითიც აიხსნება ტერნერის სინდრომის მქონე პაციენტებში ფოლიკულების არსებობა. დღეისათვის არ არის ცნობილი აპოპტოზის მოლეკულური საფუძვლები (130). 45,X ინდივიდებში გერმინაციული უჯრედების დეგენერაციის ერთ-ერთ მიზეზად განიხილავენ ასევე მეიოზის პროცესში ქრომოსომების დაწყვილების პროცესის დარღვევას, რაც გამოწვეულია მეორე სასქესო ქრომოსომის არ არსებობით.

ზემოთ მოყვანილი მონაცემებით შეიძლება აიხსნას ის ფაქტი, რომ მიუხედავად იმისა, რომ სქესობრივი ინფანტილიზმი ტერნერის სინდრომის ერთ-ერთი უხშირესი მახასიათებელია და პაციენტთა 90%-ს აღნიშნება გონადების ფუნქციონირების დარღვევა, ტერნერის სინდრომის მქონე პაციენტთა 30%-ს შეიძლება გამოუვლინდეს სპონტანური პუბერტატული განვითარება, პაციენტთა 2-5%-ში სპონტანური მენსტრუაცია და მათ შესაძლებელია სამედიცინო ჩარევის გარეშე აღნიშნებოდეთ ორსულობა (167).

კლინიკა - გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმისას სიცოცხლის პირველივე წლებში შეინიშნება ზრდაში ჩამორჩენა (8). მოზრდილთა სიმაღლე ვარირებს 120სმ-დან 154სმ-მდე. ამავე დროს ზრდაში ჩამორჩენა შესამჩნევია უკვე 5-6 წლის ასაკში და უფრო მკვეთრად ვლინდება 10-14 წლისთვის. პუბერტატული “ნახტომი ზრდაში” შეინიშნება მოგვიანებით და სუსტად არის გამოხატული- მხოლოდ 3სმ-მდე (72, 115)

ტერნერის სინდრომისთვის 45,X კარიოტიპით, დამახასიათებელია ტანდაბლობა და სქესობრივი ინფანტილიზმი. სასქესო თმიანობა, სარძევე ჯირკვლები, დვრილები და ორეოლები არ ვითარდება, აღინიშნება ამენორეა. დიდი და მცირე სასქესო ბაგეები ჰიპოპლაზიურია, შარდსადენის გარეთა ხვრელი მდებარეობს დაბლა. საშო ვიწრო და გრძელია, საშვილოსნო განუვითარებელია და რექტალური ბიმანუალური გასინჯვით არ ვლინდება ან ვლინდება ზონრის სახით. დიაგნოსტიკური ლაპარატომიის ან ლაპარასკოპიისას ჩანს მკვეთრად ჰიპოპლაზიური საშვილოსნო და მილები. სასქესო ორგანოების ლორწოვანი გარსი ატროფიულია. საკვერცხეების ადგილზე აღინიშნება რუდიმენტული შემაერთებელქსოვილოვანი წარმონაქმნები. ცალკეულ შემთხვევებში არსებობს პრიმორდიალური ფოლიკულები და ასევე განვითარებადი ფოლიკულები. ჰორმონული გამოკვლევის მონაცემებით სისხლში აღინიშნება ესტროგენების დაბალი და გონადოტროპინების (მალუთეინიზირებელი, ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონები) მაღალი მაჩვენებელი (11, 18, 21). არსებობს იშვიათი შემთხვევები, როდესაც ტერნერის სინდრომის დროს ხდება სარძევე ჯირკვლების გადიდება და შესაძლოა ეპიზოდური მენსტრუაციისმაგვარი ვაგინალური სისხლდენები. თუმცა ესტროგენული ეფექტის არსებობა ჩვეულების გონადების დისგენეზიის დროს ცნობილი არ არის (11,18).

ზოგიერთი ავტორი აღნიშნავს სპონტანურ სქესობრივ განვითარებას კარიოტიპის ზოგიერთი ვარიანტის შემთხვევაში. X-ქრომოსომის მოკლე მხრის დელეციისას სარძევე ჯირკვლების განვითარება და მენსტრუაციები აღინიშნება პაციენტთა 40%-ში, ხოლო გრძელი მხრის დელეციისას- 20%-ში. შესაძლოა, რომ სასქესო ორგანოების განვითარების ხარისხი დამოკიდებული იყოს დელეციის ფორმაზე. კეთილსაიმედო პროგნოზად ითვლება ქრომოსომის მხოლოდ დისტალური ნაწილის დელეცია. ამ

შემთხვევაში გონადების ფოლიკულური აპარატის ნაწილობრივი ფუნქციონირებისას შესაძლოა არა მარტო სპონტანური სქესობრივი განვითარება, არამედ იშვიათად ორსულობაც კი. არსებობს მოსაზრება, რომ ენდომეტრიალური სისხლდენას განაპირობებს სისხლში მოცირკულირე ესტროგენები, რომელსაც გამოყოფს რუდიმენტული გონადები, კერძოდ მათში არსებული ფუნქციონირებადი ქსოვილის ელემენტები (7). Sybert –მა (2002) ტერნერის სინდრომის მქონე პაციენტთა ხანგრძლივი შესწავლის შედეგად დაადგინა, რომ სპონტანური მენარხე ხშირია XXX უჯრედული კლონის არსებობისას, ნორმალური 46,XX უჯრედული კომპონენტის არსებობით ან მის გარეშე (70%), 45,X სხვა უჯრედული კლონების შემცველ მოზაიციზმთან შედარებით (11%). პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნებათ XXX უჯრედული კლონი უფრო ხშირად აღენიშნებათ სპონტანური მენარხე 45,X/46,XX პაციენტებთან შედარებით (70% და 34%). ამ პაციენტთა უმრავლესობას 47,XXX უჯრედული კლონით შესაძლოა აღენიშნებოდეთ ნორმალური მენსტრუალური ციკლი და მეორადი ამენორეა ან ნაადრევი მენოპაუზა (148, 184) .

გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმისას ხშირია სხვა ენდოკრინული დარღვევები. ტერნერის სინდრომის მქონე პაციენტთა უმრავლესობას აღენიშნება შაქრიანი დიაბეტი, ასევე მაღალია ანტითირეოიდული ანტისხეულების აღმოჩენის სიხშირე და ხაშიმოტოს თირეოიდიტის არსებობა (53, 71). ტერნერის სინდრომის დროს მომატებულია დალტონიზმის სიხშირე-ნიშანი, რომელიც გადაეცემა X-ქრომოსომასთან შეჭიდულად და ძირითადად ვლინდება ჰემიზიგოტურ მდგომარეობაში (16, 100, 177,189).

დადგენილია კორელაციები კარიოტიპსა და ფენოტიპს შორის, ახალშობილობის პერიოდში დამახასიათებელია ფეხის, ხელის, ტორსისა და კისრის შეშუპება (ბონევი-ულრიხის სინდრომი), რომელიც როგორც წესი ქრება სიცოცხლის პირველივე თვეებში. ახალშობილებს, რომელთაც აქვთ 45,X კარიოტიპი უფრო ხშირად აღენიშნებათ ლიმფედემა (27, 118). პაციენტთა ჯგუფში კარიოტიპით 45,X/46,XX ან 45,X/47,XXX უფრო ხშირია სპონტანური მენარხე და ფერტილურობა (183).

მოზრდილები რომელთაც აღენიშნებათ მოზაიციზმი 45,X/46,XX შედარებით მაღლები არიან. რგოლისებური და მარკერული ქრომოსომის (X ქრომოსომის

დერივატი) არსებობა განაპირობებს გონებრივ ჩამორჩენილობას და ატიპიური ფენოტიპური გამოვლინებების არსებობას (127,184).

დღეისათვის ცნობილია შემდეგი სომატური ანომალიები და ვისცეროპათიები, რომლებიც დამახასიათებელია ტერნერის სინდრომისას: ახალშობილთა მცირე მასა, როგორც წესი გესტაციის 38 კვირის შემდეგ 2900გრამი. ახალშობილობის პერიოდში დამახასიათებელი ფეხის, ხელის, ტორსისა და კისრის შეშუპება (ბონევი-ულრიხის სინდრომი), როგორც წესი ქრება სიცოცხლის პირველივე თვეებში. შემდგომ პერიოდში პაციენტთა მიმართვიანობა სამედიცინო დაწესებულებებში ძირითადად განპირობებულია სხვადასხვა ვისცერალური პათოლოგიის არსებობით, ფიზიკურ და სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენით. ტერნერის სინდრომისას დამახასიათებელია მოკლე, ფართო კისერი (74%) და ფრთისებური ნაოჭი კისერზე (46%). საშარდე ანომალიებიდან აღინიშნება ნალისებური თირკმელი, თირკმლის ცალმხრივი აპლაზია ან შარდსაწვეთის გაორმაგება (38%); საკმაოდ ხშირია ფრჩხილების ჰიპოპლაზია ან აპლაზია (66%-სმიტი), ხელის მტევნისა და მუხლის სახსრების ვალგუსური დეფორმაცია; ნეკა თითის კლინოდაქტილია, ხელის და ფეხის IV და V თითების ჰიპოპლაზია აღინიშნება პაციენტთა თითქმის ნახევარს - 48%; კანისა და ლიმფური სისტემის პათოლოგიებიდან აღინიშნება პიგმენტური ნევუსი (63%) და ლიმფედემა (38%). სახის ანომალიებიდან ხშირია მაღალი სასა (36%) და სიელმე, ზედა ქუთუთოს ფტოზი (22%). გულ-სისხლძარღვთა სისტემის სხვადასხვა თანდაყოლილი მანკი (10-16%); გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმისას აღწერილია ასევე სხვა პათოლოგიები, თუმცა მათი სიხშირე ცნობილი არ არის, ესენია: ტელეანგიექტაზიები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტსა და კანზე, კასრისებური გულმკერდი, მარმარილოსებრი კანი, ყურის ნიჟარების დეფორმაცია (18, 72).

რენტგენოგრამაზე ხშირია ოსტეოპოროზის ნიშნები მოზარდებში, რომელიც კარგად ჩანს გრძელი ლულოვანი ძვლების მეტაფიზებში, იშვიათია სკოლიოზის არსებობა (31). გონებრივი განვითარება ნორმალურია, თუმცა შესაძლოა აღქმითი უნარის დაქვეითება და ინფანტილობა (შესაძლოა მეორადად განვითარდეს) (46). ასევე ხშირია შუა ყურის მორეციდივე ანთება, რომელმაც შესაძლოა გამოიწვიოს სმენის დაქვეითება (72).

გონადების დისგენეზიის შერეული (ნაწილობრივი) ფორმა

ტერმინი “გონადების დისგენეზიის ნაწილობრივი ფორმა” გულისხმობს პაციენტებში აღნიშნული პათოლოგიით: არასრულად განვითარებულ ტესტისების, დისგენეზიურ გონადების, მიულერის და ვოლფის სადინრების შერეული სტრუქტურების და ინტერსექსუალური გენიტალიების არსებობას. ამ სინდრომს ასევე ეწოდება გონადების დისგენეზიის შერეული ფორმა და გონადების დისგენეზიის ნოზოლოგიურ ფორმად გამოყოფილია Sohlval-ის მიერ 1905წელს.

ეტიოლოგია და პათოგენეზი - გონადების დისგენეზიის შერეული (ნაწილობრივი) ფორმის ეტიოლოგია ჰეტეროგენურია. 46,XY გონადების დისგენეზიის ნაწილობრივი ფორმისას ზოგიერთ პაციენტს აღნიშნება აუტოსომური ანომალიები. სპორადულ შემთხვევებში აღწერილია WT1 გენის მუტაციები ან 9p და 10q ქრომოსომების დელეციები. მხოლოდ იშვიათ შემთხვევებშია ნანახი SRY გენის ახალი (de novo) მუტაცია, რომელიც სპორადულ ხასიათს ატარებს. გონადების დისგენეზიის ნაწილობრივი ფორმის ეტიოლოგია ბოლომდე დადგენილი არ არის, დამემკვიდრების ტიპებად განიხილება: X-ქრომოსომასთან შეჭიდული, აუტოსომურ-დომინანტური და აუტოსომურ-რეცესიული დამემკვიდრება (40,170). დღეისათვის არსებობს მოსაზრება, რომ X-ქრომოსომასთან შეჭიდული გენი DAX1, შესაძლოა მონაწილეობდეს გონადების დისგენეზიის შერეული ფორმის პათოგენეზში, ვინაიდან ის ახდენს ტესტიკულების დიფერენციაციის სუპრესიას (45,112).

გონადების დისგენეზიის შერეული ფორმისას დამახასიათებელია 45,X/46,XY კარიოტიპი და დისგენეზიური და ასიმეტრიულად განლაგებული გონადები. 46,XY უჯრედული კლონი განაპირობებს ტესტიკულების დიფერენცირებას სხვადასხვა ხარისხით. მორფოლოგიურად ერთ მხარეს არის ზონრისებური შემაერთებელქსოვილოვანი გონადა და მეორე მხარეს კი დისგენეზიური ფიბროზული ტესტისი მილაკოვანი სტრუქტურით. მიულერის სადინრების სტრუქტურების არსებობა გამოწვეულია მიულერის სადინრების მაინჰიბირებელი სუბსტანციის დეფიციტით, არასრული გენიტალური მასკულინიზაცია კი -ტესტოსტერონის დეფიციტით. დღეისათვის არ არის ბოლომდე დადგენილი გონადების დისგენეზიის შერეული ფორმის დროს გონადების ასიმეტრიის მიზეზები. სავარაუდოა, რომ ეს განპირობებულია სასქესო ქრომოსომების მოზაიციზმით. ზონრისებური გონადების

არსებობა, რომელიც ტერნერის სინდრომისათვის არის დამახასიათებელი, უკავშირდება 45,X უჯრედული კლონის არსებობას კარიოტიპში. მოზაიციზმის მექანიზმი მდგომარეობს მიტოზის ან მეიოზის დროს დაწყვილებული ქრომოსომების საპირისპირო პოლუსებისაკენ მიგრაციისას Y ქრომოსომის დაკარგვაში (170).

ითვლება, რომ დაავადების ეტიოლოგიაში გადამწყვეტ როლს ასრულებს გენური დარღვევები. გათვალისწინებული უნდა იყოს სხვა ფაქტორების გავლენაც, რომლის შედეგადაც ხდება სასქესო უჯრედების რეგრესია, არ ხდება ემბრიონალური ტესტიკულარული ფაქტორის, ჰორმონის - ანტიმიულერული ჰორმონის პროდუცირება, რომელიც ხელს უწყობს მიულერის სადინრების გაწოვას (რეგრესიას), ამდენად სასქესო ორგანოები ვითარდება ქალური ტიპით. ზოგიერთ შემთხვევაში ასეთი ტესტიკულები შესაძლოა ახდენდნენ ანდროგენების სინთეზირებას, რაც პაციენტებში მასკულინიზაციის განვითარებას იწვევს.

გონადების დისგენეზიის შერეული ფორმისას პაციენტების ფენოტიპი განსხვავებულია. ზოგიერთ შემთხვევაში დაბადებისას შესაძლოა შედარებით ნორმალური გონადების არსებობა. პაციენტები მალეები არიან, თუმცა შესაძლოა აღინიშნოს ტანდაბლობა. სომატური ანომალიები არ აღინიშნება. იშვიათია ტერნერის სინდრომისთვის დამახასიათებელი სტიგმები. გონადების დისგენეზიის ამ ფორმისთვის დამახასიათებელია სარძევე ჯირკვლების განუვითარებლობა, ბოქვენზე გამოხატული თმიანობა, ჰიპერტრიქოზი და ხმის დაბალი ტემბრი (119, 187).

გონადების დისგენეზიის შერეული ფორმისას ახალშობილები მდებარეობითი სქესის ინდივიდებად რეგისტრირდებიან. პაციენტები კლინიკას მიმართავენ ჩივილით მასკულინიზაციაზე, მოგვიანებით კი მენსტრუაციის არ არსებობასა და სარძევე ჯირკვლების განუვითარებლობაზე. ზოგიერთ შემთხვევაში შეინიშნება დამოუკიდებელი ფემინიზაცია, რიგ შემთხვევებში უკვე დაბადებისას შესაძლოა კლიტორის ჰიპერტროფიისა და უროგენიტალური სინუსის არსებობის დადგენა. ახალშობილებს მიიჩნევენ გოგონებად და ისინი იზრდებიან როგორც გოგონები. პუბერტატულ პერიოდში სასქესო ორგანოების მასკულინიზაცია ძლიერდება ან ვითარდება ისეთ პაციენტებში, რომელთაც ადრე არ აღინიშნებოდათ მსგავსი სიმპტომატიკა. მათი ფიზიკური განვითარება ზოგჯერ ნორმალურად მიმდინარეობს.

თუმცა ადრეულ ნაშრომებში აღწერილი იყო პაციენტები დაბალი ტანით და ტერნერის მსგავსი ფენოტიპით (12, 109, 149). გარეთა სასქესო ორგანოები ჩვეულებრივ ფორმირებულია ქალური ტიპით და აღინიშნება კლიტორის ჰიპერტროფია. რექტობდომინალური გამოკვლევით პალპირდება მცირე ზომის საშვილოსნო ან მის ადგილზე ზონრისებური ფორმის წარმონაქმნი. საშვილოსნოს ერთ მხარეს შესაძლოა აღინიშნებოდეს გადიდებული გონადა ან მისი სიმსივნე. ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევა ადასტურებს ობიექტური გამოკვლევის მონაცემებს. დიაგნოსტიკური ლაპარასკოპიის შედეგად ნახულობენ განუვითარებელ საშვილოსნოს და მილებს. ჰორმონული გამოკვლევით განისაზღვრება ფოლიკულმასტიმულირებელი და მალუთეინიზირებელი ჰორმონების მაღალი მაჩვენებელი, ესტროგენებისა და პროგესტერონის დაბალი დონე და ტესტოსტერონის მაღალი მაჩვენებელი (122).

თანამედროვე მონაცემებით სიმსივნე პუბერტატში ვითარდება პაციენტთა 50 %-ში, რაც განაპირობებულია გონადოტროპინების მომატებული სეკრეციით და მუცლის ღრუში ტესტიკულური ელემენტების შემცველი გონადების განლაგებით (7,20,120).

გონადების დისგენეზის სუფთა ფორმა

გონადების დისგენეზიის სუფთა ფორმა პირველად აღწერა Swayer –მა 1955წელს. პაციენტებს აღენიშნებოდათ ქალური ფენოტიპი ევნუქოიდური ტიპით. სინდრომი ფენოტიპურ ქალებში ხასიათდება გამოხატული სქესობრივი ინფანტილიზმით, პაციენტები არიან ნორმალური სიმაღლის ან მაღლები და არ აღენიშნებათ სომატური ანომალიები, სწორედ ამიტომ ეწოდა ამ ფორმას “სუფთა”.

ეტიოლოგია და პათოგენეზი - გონადების დისგენეზიის სუფთა ფორმისთვის დამახასიათებელია 46, XY კარიოტიპი. გონადების დისგენეზიის შერეული ფორმის მოლეკულური საფუძვლების შესწავლისას დადგინდა, რომ SRY გენის წერტილოვანი, ფრეიმ შიფთ მუტაციები ან დელეციები XY კარიოტიპის არსებობისას სქესის რევერსიის ყველაზე ხშირი მიზეზია. ცნობილია, რომ XY გონადების დისგენეზიის სუფთა ფორმის 10-15 % SRY გენის მუტაციით არის გამოწვეული (41,63).

განსაკუთრებით საინტერესო აღმოჩნდა კლინიკო-გენეალოგიური კვლევების მონაცემები. ამ მონაცემებით დადგინდა, რომ მუტანტური გენის გადაცემა ხდება მამის

მხრიდან. საინტერესოა ის ფაქტი, რომ დაავადებულ ინდივიდებს ჰყავთ მუტანტური SRY გენის მტარებელი ფენოტიპურად ნორმალური ძმები და ბიძები მამის მხრიდან (91,133,134).

კლინიკო-გენეალოგიური კვლევით დადგინდა, რომ 46,XY გონადების დისგენეზიის მქონე პაციენტთა დაახლოებით 28,6% ასოცირებული იყო სხვა სინდრომებთან, როგორცაა ქონდროდისპლაზია, სხვადასხვა დისმორფული სტიგმები. ასევე აღწერილია გონადების დისგენეზია, როგორც ნათესაური ქორწინების შედეგი, რაც მის შესაძლო აუტოსომურ-რეცესიული დამემკვიდრების ტიპზე მიუთითებს (41).

ზონრისებური გონადები 46,XY გონადების დისგენეზიისას არ განსხვავდება ტერნერის სინდრომის მქონე პაციენტთა გონადებისაგან, თუმცა ისინი შესაძლოა შეიცავდნენ ჰილუსური უჯრედების დიდ რაოდენობას, რომელიც ჰგავს ლეიდიგის უჯრედებს. 46,XY გონადების დისგენეზიის მქონე პაციენტთა 30 %-ს უვითარდება დისგერმინომა ან გონადობლასტომა (18, 63, 79). ეს ნეოპლაზია ვითარდება სიცოცხლის პირველი 10-20 წლის მანძილზე, ამდენად დაავადების დიაგნოსტიკებისთანავე აუცილებელად მიიჩნევენ გონადექტომიას. საშვილოსნო და საშვილოსნოს მილები შენარჩუნდება რაც იძლევა შემდგომში ორსულობის საშუალებას (კვერცხუჯრედის დონაცია) (95).

დღეისათვის არსებობს მოსაზრება, რომ პათოლოგიის მიზეზებს გარდა გენური და ქრომოსომების სტრუქტურული დარღვევებისა, შესაძლოა წარმოადგენდეს ორსულობის ადრეულ ვადებზე ქალის ორგანიზმზე გარემოს არასასურველი ზეგავლენა, რაც იწვევს პირველადი სასქესო უჯრედების (გონოციტების) დაღუპვას. როგორც 46,XY, ისე 46,XX კარიოტიპის მქონე ინდივიდებში სასქესო ორგანოები სასქესო უჯრედების გარეშე ჯერ კიდევ ემბრიონალური განვითარების ადრეულ სტადიებზე არ გამოიმუშავენ ჰორმონებს და ამდენად სასქესო ორგანოები ვითარდება ნეიტრალური, ქალური ტიპით 46, XY კარიოტიპის დროსაც კი. ასეთ ახალშობილებს მიიჩნევენ გოგონებად და ისინი იზრდებიან ქალური ფსიქოსექსუალური ორიენტაციით (63, 124).

სვაიერის სინდრომისას (46,XY კარიოტიპით) სასქესო ორგანოები ფორმირებულია ქალური ტიპით: აღინიშნება საშვილოსნოს და მილების არსებობა, ხოლო საკვერცხეების ადგილზე – ზონრისებური წარმონაქმნები, ხშირად ერთეული

პრიმორდიალური ფოლიკულებით (ხშირად განსხვავებული დეგენერაციული ცვლილებებით). სვაიერის სინდრომისას დისგენეზიურ გონადებში ხშირად წარმოიქმნება ჰორმონაქტიური სიმსივნეები, რაც პირდაპირი ჩვენებაა ამ პათოლოგიის დროს გონადექტომიის ჩატარებისთვის (9).

მეორადი სასქესო ნიშნები განუვითარებელია ან ჩამორჩება განვითარებაში: ილღის ფოსოში და ბოქვენის მიდამოში არ არსებობს ან აღინიშნება მწირი თმისა, სარძევე ჯირკვლები, გარეთა სასქესო ორგანოები ინფანტილურია, დიდი და მცირე სასირცხო ბაგეები ჰიპოპლაზიურია, საშვილოსნოს ყელი მცირე ზომისაა, საშვილოსნო მკვეთრად ჰიპოპლაზიურია, სასქესო ორგანოების ლორწოვანი ატროფიულია. ბიმანუალური რექტალური გასინჯვით საშვილოსნო პალპირდება ზონრის სახით. ულტრასონოგრაფიული კვლევით საშვილოსნო და საკვერცხეები ჩანს ზონრის სახით. დიაგნოსტიკური ლაპარასკოპიით ნახულობენ მცირე ზომის საშვილოსნოს წვრილი მილებით და საკვერცხეების ადგილზე მოთეთრო ფერის ზონრებს. ჰისტოლოგიურად გონადალური ჭიმები შედგება შემაერთებელი ქსოვილისაგან, რომელიც ჰგავს ოვარიალურ სტრომას, ზოგჯერ მასში შესაძლოა ლეიდიგის უჯრედების ტიპის ეპითელური უჯრედების ან ერთეული დეგენერაციული პრიმორდიალური ფოლიკულების არსებობა (81,170).

გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმის დიაგნოსტიკა შესაძლებელია პრენატალურად ულტრასონოგრაფიულად, ამ შემთხვევაში კისრის მიდამოში ნახულობენ ლიმფედემატოზურ გასქელებას. ითვლება, რომ ეს განაპირობებს სიცოცხლისუნარიან ნაყოფში შემდგომში კისერზე ფრთისებური ნაოჭის განვითარებას.

ანტენატალურ პერიოდში ზოგიერთი სტიგმის არსებობა მიუთითებს გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმის არსებობაზე. ახალშობილობის პერიოდში დამახასიათებელი ფეხის, ხელის, ტორსისა და კისრის შემუპება (ბონევი-ულრიხის სინდრომი), როგორც წესი ქრება სიცოცხლის პირველივე თვეებში. შემდგომ პერიოდში პაციენტთა მიმართვიანობა სამედიცინო დაწესებულებებში ძირითადად განპირობებულია სხვადასხვა ვისცერალური პათოლოგიის არსებობით, ფიზიკურ და სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენით.

მკურნალობა - გონადების დისგენეზიის ყველა ფორმის მკურნალობა მიმდინარეობს კომპლექსურად, რამოდენიმე სპეციალისტის ერთობლივი მუშაობის შედეგად: ენდოკრინოლოგი, გენეტიკოსი, ქირურგი, უროლოგი და ფსიქოლოგი. მნიშვნელოვანია კომპლექსური მიდგომა მკურნალობის ტაქტიკისა და მეთოდების შემუშავებაში (28, 166).

ვინაიდან ტერნერის სინდრომის დროს დიაგნოზის დადგენა ხდება დაბადების შემდეგ, უნდა მოხდეს ქირურგიული კორექციის გეგმის და ვადების შემუშავება, განვითარების სომატური ანომალიების კორექცია (მვლოვანი სისტემის, გულ-სისხლძარღვთა სისტემის და ა.შ.), მკურნალობის ეს ეტაპი ხორციელდება ბავშვთა ქირურგების მიერ (15).

ზრდის შეფერხების შემთხვევაში, მიზანშეწონილად თვლიან მკურნალობის დაწყებას ადრეულ ეტაპზე. ამ მიზნით რეკომენდირებულია ფარისებური ჯირკვლის ჰორმონების, ანაბოლური ჰორმონების, ზრდის ჰორმონის გამოყენება (4, 6, 7, 8, 179).

მოზარდებსა და მოზრდილებში გონადების დისგენეზიის ყველა ფორმის დროს გამოიყენება ციკლური ჰორმონალური თერაპია მეორადი სასქესო ნიშნებისა და სხეულის ფემინიზაციის მიზნით .

საჭიროდ მიიჩნევენ კონტროლს შემდეგი მიმართულებით:

- ✓ სარძევე ჯირკვლების მდგომარეობა (მათი განვითარების ხარიხი, ზომა, სიმსივნისმაგვარი წარმონაქმნის არსებობა);
- ✓ მენსტრუაციის მსგავსი გამონადენის არსებობა (მისი რაოდენობა, მენსტრუაციათაშორისი გამონადენის არსებობა);
- ✓ გონადების ზომები და სტრუქტურა (გონადების სიმსივნის განვითარების რისკი);
- ✓ საშვილოსნოს ზომები და ენდომეტრიუმის მდგომარეობა (ენდომეტრიუმის სიმსივნის განვითარების რისკი);
- ✓ სისხლის შედედების სისტემის მდგომარეობა (სისხლის შედედების სისტემაზე ესტროგენების გავლენის გათვალისწინებით) (7, 71, 180).

რეპროდუქციული პროგნოზი - ტერნერის სინდრომისას რეპროდუქციული პროგნოზი პესიმალურია. თუმცა პაციენტთა 30%-ში სპონტანურად ხდება პუბერტატის განვითარება, რაც მიუთითებს ასეთი ინდივიდების საკვერცხეებში ფოლიკულების

შესაძლო არსებობაზე (84, 146). ამავე დროს მოზაიციზმის და დელეციების შემთხვევაში, თუ აღინიშნება სპონტანური სქესობრივი მომწიფება და მენსტრუალური ფუნქცია, თეორიულად რეპროდუქციული ფუნქცია შესაძლოა არსებობდეს. არსებული ლიტერატურული მონაცემები ხშირია ორსულობის მიმდინარეობა გართულებით; თვითნებითი აბორტი შეინიშნება შემთხვევათა 50%-ში, ნაყოფის განვითარების ანომალიები კი შემთხვევათა 1/3-ში (7).

ვინაიდან, ტერნერის სინდრომის მქონე პაციენტთა ნაწილში შენარჩუნებულია ფოლიკულების გარკვეული რაოდენობა, მკურნალობის ერთ-ერთ სახედ განიხილება ახალგაზრდა ასაკში საკვერცხის ქსოვილის კრიოპრეზერვაცია და შემდგომში რეპლანტაცია ან ინ ვიტრო განაყოფიერებისთვის გამოყენება (59, 95). ლიტერატურული მონაცემებით 9 მოზარდი გოგონას საკვერცხის ქსოვილი შენახული იქნა მომავალში უნაყოფობის მკურნალობის მიზნით (84).

რეპროდუქციული პროგნოზი პესიმალურია გონადების დისგენეზიის შერეული და სუფთა ფორმისას, ამ შემთხვევაში მიმართავენ დამხმარე რეპროდუქციულ ტექნოლოგიებს- კვერცხუჯრედის დონაციას ჩანაცვლებითი ჰორმონოთერაპიის ფონზე, რომელიც ასევე გამოიყენება ტერნერის სინდრომის მქონე უმეტეს პაციენტებში გონადებში ფოლიკულების არარსებობისა და რუდიმენტული გონადების არსებობის შემთხვევებში.

1.3 ანდროგენრეზისტენტობა

ანდროგენრეზისტენტობა ანუ ანდროგენებისადმი მგრძობელობის დაქვეითების სინდრომი გულისხმობს გარეთა სასქესო ორგანოების ფემინიზაციას დაბადებისას, პუბერტატში მეორადი სასქესო ნიშნების სქესთან არაადექვატურ განვითარებას და აბსოლიტურ უნაყოფობას.

მორისმა 1953 წ. ტერმინი “ტესტიკულარული ფემინიზაცია” გამოიყენა პაციენტთა ჯგუფისათვის, რომელთაც აღენიშნებოდათ მამაკაცის ფსევდოჰერმაფროდიტიზმი. მან აღწერა 82 პაციენტი ტესტიკულარული ფემინიზაციით, რომლებიც იყვნენ

ფენოტიპური ქალები და აღენიშნებოდათ საზარდულის თიაქარი (131, 195). ლიტერატურაში ეს მდგომარეობა მოიხსენიება მორისის სინდრომის სახელწოდებით. დიდი ხნის მანძილზე ცდილობდნენ დაედგინათ ანდროგენრეზისტენტობის (ტესტიკულარული ფემინიზაციის) ენდოკრინული საფუძვლები. მას შემდეგ, ამ პაციენტებში 17-კეტოსტეროიდების ექსკრეციის ნორმალური მაჩვენებელი იქნა დადგენილი, Wilkins da Morris(131,132) თავის შრომებში მიუთითეს ამ შემთხვევებში ანდროგენების მოქმედების მიმართ რეზისტენტობაზე და არა ანდროგენის არარსებობაზე. ისინი რამოდენიმე პაციენტს ტესტოსტერონით მკურნალობდნენ, თუმცა თმისა და კლიტორის გადიდება არ შეინიშნებოდა.

კლასიფიკაცია - ანდროგენრეზისტენტობის კლასიფიკაციის შემუშავების, დიაგნოსტიკის გაუმჯობესების და რეცეპტორების გენების მუტაციების შესწავლის მიზნით უამრავი კვლევა ტარდება, განსაკუთრებით სარწმუნო გახდა მონაცემები მოლეკულური გენეტიკის მეთოდების გაუმჯობესებასთან ერთად.

ანდროგენრეზისტენტობის კლასიფიკაციის შემუშავების მიზნით კვლევა ჩატარდა ანდროგენრეზისტენტობის სავარაუდო დიაგნოზის მქონე პაციენტებზე (36, 110) პაციენტთა ამ ჯგუფში ანაბოლური ანდროგენული სტეროიდის- სტანოზოლოლის (სტრომბა) შეყვანა ხდებოდა 3 დღის მანძილზე (0,2მგ/კგ/დღეში ერთჯერადად, საღამოს). სისხლის აღება ხდებოდა ტესტის დაწყებიდან მე-5, მე-6 მე-7 და მე-8 დღეს. ახდენდნენ სექსტეროიდშემბოჭველი გლობულინის დონის (სსშგ) განსაზღვრას შრატში I დღეს და მონაცემების შედარებას შემდეგი დღეების მონაცემებთან. ანდროგენდამოკიდებული სსშგ-ის შემცირების მიხედვით ხდებოდა ანდროგენრეზისტენტობის ფორმების განსაზღვრა.

სრული ანდროგენრეზისტენტობისას სტანოზოლოლ-დამოკიდებული სსშგ-ის შემცველობა არ იცვლებოდა. ნაწილობრივი ანდროგენრეზისტენტობისას ქალური ტიპის გენიტალიებით სსშგ-ის კონცენტრაცია აქაც უმნიშვნელოდ ქვეითდებოდა, საშუალოდ 83%-ს შეადგენდა (ნორმა < 53%). ნაწილობრივი ანდროგენრეზისტენტობისას (ინტერსექსუალური გენიტალიებით) – სსშგ –ს კონცენტრაცია საშუალოდ ხდებოდა 82,1%, ნაწილობრივი ანდროგენრეზისტენტობისას მამაკაცური ტიპის გენიტალიებით

სსშგ-ის შემცველობა უფრო მეტად ქვეითდებოდა და შეადგენდა საშუალოდ 65,6%. ავტორთა ამავე ჯგუფის მიერ შემოთავაზებული იქნა კლასიფიკაცია, რომელსაც ეყრდნობა ანდროგენრეზისტენტობის თანამედროვე კლინიკური დიაგნოსტიკა. (ცხრილი ¹¹)

ეტიოლოგია და პათოგენეზი - 46, XY ინდივიდებში ემბრიოგენეზში ანდროგენები ურთიერთქმედებენ ანდროგენების რეცეპტორებთან სამიზნე უჯრედებში, განაპირობებენ უროგენიტალური სისტემის ზრდას, ფუნქციონირებას და დიფერენცირებას მამაკაცური (მასკულინური) ტიპით და პუბერტატში მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარებას. X-ქრომოსომასთან შეჭიდული ანდროგენრეზისტენტობა ჰეტეროგენულ მდგომარეობათა ჯგუფია, რომელიც განაპირობებს 46, XY ინდივიდებში მასკულინიზაციის სხვადასხვა ხარისხის დეფექტს. პაციენტთა დაახლოებით 60%-ს ჰყავს დაავადებული ნათესავები (84).

ანდროგენრეზისტენტობა მოიცავს სამი ტიპის ფენოტიპს: სრული ანდროგენრეზისტენტობა, ნაწილობრივი და მსუბუქი ანდროგენრეზისტენტობა X ქრომოსომასთან შეჭიდული რეცესიული დაავადებაა, მისი გენი ლოკალიზებულია X ქრომოსომის გრძელ მხარში- Xq11- q12. სიხშირეა 1: 20 000 ინდივიდზე. ადრე არსებული მოსაზრება ანდროგენრეზისტენტობის დამემკვიდრების შესახებ გულისხმობდა როგორც X-თან შეჭიდულ რეცესიული დამემკვიდრების ტიპს, ასევე სქესით განსაზღვრულ აუტოსომურ-დომინანტურს, თუმცა დღეისათვის ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომს მხოლოდ X-თან შეჭიდულ მდგომარეობად განიხილავენ.

მოლეკულური გამოკვლევებით დადგინდა, რომ ფენოტიპურ ვარიაციებს სხვადასხვა ეტიოლოგიური საფუძველი აქვთ. დღეისათვის ანდროგენრეზისტენტობის გამომწვევი 300-ზე მეტი მუტაციაა ცნობილი (44, 58, 93).

რეცეპტორები - Ahmed S.F. და თანაავტორებმა 2000 წელს ანდროგენრეზისტენტობისას ანდროგენის რეცეპტორის მუტაციები 278 კლინიკური შემთხვევის საფუძველზე შეისწავლეს მუტაციების დადგენისათვის გამოიკვლიეს ანდროგენების ანდროგენის რეცეპტორთან შეკავშირების უნარი და რეცეპტორების აფინიტეტი. ნაწილობრივი ანდროგენრეზისტენტობის დროს ყველა მუტაცია მისენს მუტაციის ტიპის აღმოჩნდა,

მაშინ როდესაც სრული ანდროგენრეზისტენტობის შემთხვევებში მუტაციები უფრო მრავალფეროვანი იყო. დადგენილი იქნა, რომ ანდროგენრეზისტენტობის კლინიკური დიაგნოსტიკისათვის მნიშვნელოვანია ანდროგენის შეკავშირების და მუტაციების ანალიზი. დადგენილია კორელაცია ფენოტიპსა და ანდროგენის რეცეპტორის გენის მუტაციებს შორის. ანდროგენრეზისტენტობის ფენოტიპური პოლიმორფიზმის დიაგნოსტიკისათვის მნიშვნელოვანია დიაგნოსტიკის მოლეკულური მეთოდების გამოყენება (25, 138, 174).

X-ქრომოსომაზე ლოკალიზებული ანდროგენის რეცეპტორის გენი შეიცავს 8 ეგზონს. ანდროგენის რეცეპტორის პროტეინი შედგება დაახლოებით 919 ამინომჟავისაგან და წარმოდგენილია ნუკლეარული რეცეპტორის კარგად ორგანიზებული სტრუქტურით. I ეგზონი აკოდირებს NN –ტრანსაქტივაციურ დომენს; ცენტრალური დნმ-შემაკავშირებელი დომენი (DBD) კოდირდება მე-2 და მე-3 ეგზონით, C-ტერმინალური ლიგანდ-შემაკავშირებელი დომენი (LBD) კოდირდება მე-4 - მე-8 ეგზონებით. ანდროგენის რეცეპტორის გენს აქვს 2 ძირითადი ტრანსკრიპციული აქტივობა: კონსტიტუციური აქტივაციური ფუნქცია (AF-1) N-ტერმინალურ ტრანსაქტივაციურ დომენში და ჰორმონდამოკიდებული აქტივაციური ფუნქცია (AF-2) C –ტერმინალურ ლიგანდ-შემაკავშირებელ დომენში (LBD) (67,104, 52).

ანდროგენრეზისტენტობა განპირობებულია ანდროგენის რეცეპტორის გენში მუტაციით და ვლინდება ანდროგენის-რეცეპტორთან შეკავშირების დარღვევით.

გამოკვლევებით დადგინდა, რომ ეპიდიდიმუსი და თესლის გამომტანი მილაკი აღინიშნება იმ პაციენტებში რომელთაც დაუდგინდათ მუტაცია ლიგანდ-შემაკავშირებელ დომენში (LBD) , ხოლო უფრო რთული მუტაციები, როგორცაა premature stop codons ასოცირებულია ეპიდიდიმუსის და თესლის გამომტანი მილაკის არ არსებობასთან (76, 202).

ანდროგენრეზისტენტობის კლასიფიკაცია Sinnecker-ის მიხედვით, 1997წ.

ცხრილი №1

ტიპი	გენიტალიები	ქვეტიპი	სხვა კლინიკური გამოვლინებები
1	მამაკაცური ტიპის	1a	სპერმატოგენეზის დარღვევა;
		1b	1a (სპერმატოგენეზის დარღვევა) და/ან პუბერტატში ვირილიზაციის დარღვევა.
2	უპირატესად მამაკაცური ტიპის	2a	იზოლირებული ჰიპოსპადია;
		2b	მიკროპენისი და ჰიპოსპადიის მძიმე ფორმები, bifid scrotum.
3	ინტერსექსუალური ტიპის	3a	მიკროფალოსი - კლიტორის მსგავსი განუვითარებელი თავით, დიდი სასქესო ბაგეები bifid scrotum-ის მსგავსი, პერინეოსკროტალური ჰიპოსპადია;
		3b	3a, მაგრამ უროგენიტალური სინუსი და მოკლე, ბრმად დამთავრებული საშო.
4	უპირატესად ქალური ტიპის	4a	კლიტრომეგალია და სასქესო ბაგეების შერწყმა, უროგენიტალური სინუსი, საშო ბრმა პარკის სახით;
		4b	მსუბუქი ანდროგენული ეფექტი: მსუბუქად გამოხატული კლიტრომეგალია და სასქესო ბაგეების ნაწილობრივი შერწყმა, განცალკევებული ურეთრალური და ვაგინალური შესასვლელები (ხვრელები).
5	ქალური ტიპის	5a	პუბერტატში ქალისათვის დამახასიათებელი მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარება (მკერდი, ბოქვენისა და აქსილარული მწირი თმინობა) ვირილიზაციის გარეშე (კლიტრომეგალია, ხმის დაბოხება და ჰირსუტიზმი);
		5b	იგივე, რაც 5a, მაგრამ თმინობის სრული არარსებობა

E ეპიდდიმუსისა და თესლის გამომტანი მილაკის აღმოჩენა სრული ანდროგენრეზისტენტობის მქონე პაციენტებში პრობლემას ქმნის ანდროგენრეზისტენტობის კლასიფიცირებაში, ამ შემთხვევაში ანდროგენის რეცეპტორის აქტივობა in vivo ეწინააღმდეგება ტერმინს - სრული ანდროგენრეზისტენტობა, ხოლო ტერმინი ნაწილობრივი ანდროგენრეზისტენტობა დაკავშირებულია გარეთა სასქესო ორგანოების ნაწილობრივ მასკულინიზაციასთან.

ზოგიერთი ავტორი თვლის, რომ ტერმინი- მძიმე ანდროგენრეზისტენტობა უკეთ ასახავს ამ პაციენტების ფენოტიპს: ქალის ნორმალური გარეთა სასქესო ორგანოები, მაგრამ მამაკაცისათვის დამახასიათებელი შინაგანი სასქესო ორგანოები (76, 173).

გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ სხვადასხვა ფენოტიპები დაკავშირებულია ერთი და იმავე ამინომჟავას სხვადასხვა ამინომჟავებით ჩანაცვლებასთან, რაც შესაბამისად იწვევს რეცეპტორის ფუნქციონირების სხვადასხვა სახის დარღვევებს. ცისტეინით ჩანაცვლება იწვევს სრული ანდროგენრეზისტენტობის განვითარებას ანდროგენის რეცეპტორთან შეკავშირების ცვლილებით, ჰისტიდინით ჩანაცვლება კი ნაწილობრივ ანდროგენრეზისტენტობას, ანდროგენის რეცეპტორის N/C ტერმინალურ მიდამოში ურთიერთქმედების და რეცეპტორის ტრანსაქტივაციური აქტივობის დაქვეითების, შეკავშირების ფუნქციის დარღვევის გარეშე (52).

ანდროგენის რეცეპტორის ტრანსკრიპციული აქტივობა დამოკიდებულია კორეგულატორებზე, რომლებიც განაპირობებენ ანდროგენის რეცეპტორის ფუნქციური ერთეულების რაოდენობას, მათ შორის ლიგანდ-შემაკავშირებელ და დნმ-შემაკავშირებელ უნარს (LBD და DBD). როგორც სამიზნე უჯრედების აქტივატორი-კორეგულატორი მონაწილეობს დნმ-ის მოდიფიცირებაში. მოქმედებს ან პირდაპირი გზით და ახდენს ჰისტონების მოდიფიცირებას ან მოქმედებს არაპირდაპირ - ქრომატინ-მოდიფიცირებულ კომპლექსებსა და ბაზალური ტრანსკრიპციული აპარატის ფუნქციონირებაზე მოქმედების გზით (77).

ცნობილია, რომ ანდროგენის რეცეპტორის, ისევე როგორც სხვა ნუკლეარული რეცეპტორების ოჯახის ტრანსკრიპციული აქტივობა მოდულირდება კორეგულატორული პროტეინებით. კორეგულატორები წარმოადგენენ პროტეინებს, რომლებიც ურთიერთქმედებენ ნუკლეარულ რეცეპტორებთან და იწვევენ მათ ტრანსაქტივაციას. დადგენილია, რომ ანდროგენის რეცეპტორი ურთიერთქმედებს ტრანსკრიპციულ ფაქტორებთან, მათ შორის: AP-1, Smad3, ნუკლეარული ფაქტორ κ B (NF κ B), სექსმადეტერმინირებელ რეგიონთან Y ქრომოსომაზე (SRY) და ტრანსკრიპციული ფაქტორის Ets ჯგუფთან (25, 77, 198).

მუცლადყოფნის პერიოდში ტესტისების მიერ ხდება ანტიმიულერული ფაქტორების გამომუშავება, რაც შესაბამისად იწვევს მიულერის სადინრების

განვითარების სუპრესიას, თუმცა შესაძლოა რუდიმენტული საშვილოსნოს და მილების არსებობა. ანდროგენრეზისტენტობის დროს ტესტისების ფუნქცია თითქმის ნორმალურია. საშო ამ დროს მოკლეა და ბრმად ბოლოვდება. საშოს ზედა მესამედი მიუღერის სადინრის სტრუქტურული წარმონაქმნია და ამიტომ ანდროგენრეზისტენტობის დროს მისი ფორმირება არ ხდება. ვოლფის სადინრების წარმოქმნის სტიმულაციისა და გარეთა სასქესო ორგანოების ვირილიზაციისათვის აუცილებელია ანდროგენების ეფექტური ზემოქმედება. ზოგიერთ პაციენტში თესლის გამომტანი მილაკი არსებობს მაგრამ ვოლფის სადინრების განვითარება არ ხდება ანდროგენრეზისტენტობის გამო. მკერდის განვითარება პუბერტატში აიხსნება ანდროგენების ესტროგენებად კონვერსიით (56).

კლინიკა - ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმისას (ტესტიკულარული ფემინიზაცია) პაციენტებს აღენიშნებათ ქალისათვის დამახასიათებელი გარეთა სასქესო ორგანოები, საშო ბრმა პარკის სახით. კარიოტიპში Y ქრომოსომის არსებობა განაპირობებს სათესლე ჯირკვლების არსებობას, რომელიც გამოიმუშავებს ანტიმიულერულ ფაქტორს და განაპირობებს მიუღერის სადინრების რეგრესიას, ამის გამო საშვილოსნო და საშვილოსნოს დანამატები არ ვითარდება, ვლინდება ამენორეა. სათესლე ჯირკვლები განლაგებულია საზარდულის არხში ან მუცლის ღრუში, სათესლე ჯირკვალი ჩვეულებრივი ზომისაა, ჰისტოლოგიური გამოკვლევებით ნანახია დაუსრულებელი სპერმატოგენეზი ან მისი არ არსებობა, თუმცა ლეიდიგის უჯრედები მრავალრიცხოვანია. სათესლე ჯირკვალი შესაძლოა განლაგებული იყოს მუცლის ღრუში, საზარდულის არხში ან დიდი სასქესო ბაგეების სისქეში. ხშირია საზარდულის თიაქრის არსებობა. ობიექტური გამოკვლევის შედეგებით ვლინდება ბრმად დამთავრებული და მოკლე საშო, ზოგჯერ მისი ზომები 1-2 სმ-ია, მწირი აქსილარული და ბოქვენის თმთანობა. სარძევე ჯირკვლები ნორმალურად ვითარდება ჯირკვლოვანი ქსოვილითა და სადინრებით. დამახასიათებელია არასრული ტელარხე (ძუძუს დვრილები ფორმირებული არ არის), მკერდი ნორმალურად ვითარდება. კერტები ჩვეულებრივ მცირე ზომისაა და ორეოლები ღია ვარდისფერია, გალაქტორეა არ შეინიშნება. ტანწყობა და სიმაღლე ნორმალურია ან აღემატება ნორმალური ქალის სიმაღლეს (საშუალოდ 175 სმ), ძვლოვანი ასაკი შეესაბამება ქრონოლოგიურს.

ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმის დროს პაციენტებს აქვთ ქალური აღნაგობა, ზოგიერთ შემთხვევაში შეიძლება იყოს სპორტული აღნაგობა. პაციენტებს ფსიქოსექსუალური განწყობა აქვთ ქალური ტიპის. ესტროგენები, რომელიც აუცილებელია ტელარხეს განვითარებისათვის წარმოიქმნება ანდროგენებისგან პერიფერიულ ქსოვილებში (6, 18).

ფენოტიპური სპექტრი ვარირებს ქალური ფენოტიპიდან ტესტისებით, მაგრამ ვოლფისა და მიულერის სადინრების დერივატების არ არსებობით, ინფერტილური და არავირილიზებული მამაკაცის ფენოტიპამდე. შუალედური ფენოტიპია ქალური ფენოტიპი კლიტრომეგალიით და სასქესო ბაგეების შერწყმით, ინტერსექსუალური ტიპის გარეთა სასქესო ორგანოებით და მამაკაცის ფენოტიპი მიკროპენისით ან ჰიპოსპადიით და გინეკომასტიით (158, 171, 196).

პაციენტთა სქესობრივი მიკუთვნება ნაწილობრივი ანდროგენრეზისტენტობის დროს დამყარებულია დაბადებისას გარეთა სასქესო ორგანოების ვირილიზაციის ხარისხზე. პაციენტების ტესტისებში ტესტოსტერონის ბიოსინთეზის დეფიციტი ნანახი არ იქნა, ამ პაციენტების სისხლსა და შარდში ტესტოსტერონის მაჩვენებელი ნორმალური მოზრდილი მამაკაცის დონეს შეესაბამებოდა და აღემატებოდა ქალისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებს. ესტროგენების მაჩვენებლები სისხლსა და შარდში ნორმალური ქალის მაჩვენებელზე დაბალია. გონადოტროპინების, განსაკუთრებით მალუთეინიზირებელი ჰორმონის ექსკრეცია მატულობს პოსტმენოპაუზალურ მაჩვენებლამდე.

ანდროგენრეზისტენტობისას გენოტიპ-ფენოტიპური კორელაციის უკეთ შესწავლისთვის აუცილებელია ანდროგენის რეცეპტორის მუტაციების დადგენა, ვინაიდან გენოტიპ-ფენოტიპის შესწავლაში ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი სირთულეა სომატური მოზაიციზმის არსებობა ანდროგენის რეცეპტორის გენის მუტაციის მიმართ, რომელმაც შესაძლოა გამოიწვიოს ფენოტიპის მოდულირება (36).

ჰოლანდიაში სპეციალური კვლევები მიედგნა ანდროგენრეზისტენტობის სხვადასხვა ფორმების დამემკვიდრების შესწავლას (36). ანდროგენრეზისტენტობის მქონე პაციენტთა 59%-ს ჰყავდა დაავადებული ნათესავები. სრული ანდროგენრეზისტენტობის მქონე ოჯახებში ფენოტიპური ვარიაციები არ შეინიშნება,

განსხვავებით ნაწილობრივი ანდროგენრეზისტენტობის მქონე ოჯახებისაგან (ოჯახების 1/3), ეს განპირობებულია ამ ჯგუფის პაციენტთა სხვადასხვა სქესობრივი კუთვნილებით და რეკონსტრუქციული ოპერაციების აუცილებლობით.

ანდროგენრეზისტენტობის დროს ფსიქოსექსუალური სტატუსის შესწავლის მიზნით ანკეტირების საფუძველზე გამოკვლეული იქნა სრული ანდროგენრეზისტენტობის მქონე 20-60 წლის ასაკის მქონე 14 პაციენტი. ყველა მათგანს ჰქონდა ქალური ფსიქოსექსუალური განწყობა (ორიენტაცია). 7 მათგანი (50%) იმყოფებოდა ქორწინებაში, 5 მათგანს და ერთ დაუქორწინებელ ქალს (43%) ჰყავდათ აყვანილი შვილი. 7 დაუქორწინებლიდან 1 დანიშნული იყო, 1 ჰომოსექსუალი, ერთს ქორწინება არ სურდა, ხოლო 4 მათგანი ეძებდა შესაბამის პარტნიორს (193).

უკანასკნელ წლებში გაჩნდა მონაცემები ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომის და სხვადასხვა გენეტიკური პათოლოგიების ერთობლივად არსებობის შესახებ. კალმანის სინდრომისა და ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომის ერთდროული არსებობა დადგინდა 13 და 12 წლის ორ ლიბანელ სიბისში, რომლების იყვნენ ნათესაური ქორწინების შედეგად დაბადებულები. მათ ჰქონდათ სრული ანდროგენრეზისტენტობა (ფემინური გარეგნობა და 46, XY კარიოტიპი). უფროს დას აღენიშნებოდა კალმანის სინდრომი (ჰიპოგონადოტროპული ჰიპოგონადიზმი, ანოსმია/ჰიპოსმია), სინკინეზია, ჩონჩხის განვითარების მრავლობითი ანომალიები, მათ შორის კიფოზი, ხერხემლის პათოლოგიები, მოკლე მარჯვენა კიდურები (ხელ-ფეხი). ტესტოსტერონის, ფოლიკულმასტიმულირებელი და მალუთეინიზირებელი ჰორმონების დონე სისხლის შრატში უფრო ნაკლები იყო, ვიდრე მის უმცროს დას აღენიშნებოდა. მუტაციები ნანახი არ იქნა KAL1 და FGFR1/KAL2 გენებში (64).

ვარაუდობენ, რომ დელეცია ანდროგენის რეცეპტორის გენის გარდა შესაძლოა მოიცავდეს მეზობელ გენებსაც, რომელიც შესაძლოა იყოს არასპეციფიური გონებრივი რეტარდაციის განმაპირობებელიც.

დიაგნოსტიკა - სრული ანდროგენრეზისტენტობის დიაგნოზი ემყარება კლინიკური და ლაბორატორიული გამოკვლევების მონაცემებს, ნაწილობრივი და მსუბუქი ანდროგენრეზისტენტობის დიაგნოსტიკისათვის კი დამატებით მნიშვნელოვანია კლინიკო-გენეალოგიური გამოკვლევა X-ქრომოსომასთან შეჭიდული

დამემკვიდრების დადგენის მიზნით. დაავადება შეიძლება გამოვლინდეს, როგორც 46, XY ინდივიდებში, ასევე შესაძლოა მუტანტური გენის მტარებლობის დადგენა 46,XX ინდივიდებში. მტარებელი ქალების დაახლოებით 10% მანიფესტირებული მტარებელია და მათში ვლინდება შემდეგი კლინიკური ნიშნები: ბოქვენისა და აქსილარული თმის მწირი ან გვიანი განვითარება, შესაძლოა გვიანი მენარხე (15-16 წელი და ზემოთ).

გენეტიკური კონსულტირებისას მნიშვნელოვანია შემდეგი:

- ✓ დაავადებული ინდივიდის მამა არც მტარებელია და არც დაავადებული;
- ✓ ქალი, რომელსაც ჰყავს დაავადებული შვილი, ან შვილები, ან ერთი დაავადებული ნათესავი მაინც არის ობლიგატური ჰეტეროზიგოტა;
- ✓ თუ კლინიკო-გენეალოგიური კვლევით დადგინდა, რომ პრობანდი ერთადერთი დაავადებულია, მაშინ არსებობს რამოდენიმე ვარიანტი, რომელიც ხსნის მასში ანდროგენრეზისტენტობის არსებობას:
- ✓ დაავადებულ ინდივიდს აქვს ახლად (დე-ნოვო) წარმოქმნილი ანდროგენის რეცეპტორის გენის მუტაცია;

ანდროგენრეზისტენტობისას ჰორმონული მონაცემების კვლევას ატარებდნენ 46, XY კარიოტიპის მქონე ინდივიდებში ანდროგენის რეცეპტორის გენის მუტაციით (37). პოსტპუბერტულ პაციენტებში სრული ანდროგენრეზისტენტობით მალუთეინიზირებული ჰორმონის დონე საგრძნობლად იყო მომატებული, ხოლო ტესტოსტერონის კონცენტრაცია - ზომიერად მომატებული. ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონის მონაცემები უფრო ვარიაბელურია იყო, რაც მიუთითებს გონადალური პროდუქტის, მათ შორის ინჰიბინის ნორმალურ კონტროლზე. პოსტპუბერტატულ პაციენტებში ნაწილობრივი ანდროგენრეზისტენტობით ასევე მომატებული იყო მალუთეინიზირებული ჰორმონის მაჩვენებელი (37).

მკურნალობა - სრული ანდროგენრეზისტენტობის დროს გონადექტომიას მიმართავენ პოსტპუბერტატულ პერიოდში, მას შემდეგ რაც დასრულდება პაციენტის ფემინიზაცია, რომელიც ვითარდება ნაწილობრივ ტესტიკულარული ესტროგენების და ნაწილობრივ პერიფერიულად ანდროგენების ესტროგენებად კონვერსიის ხარჯზე.

პოსტპუბერტატული გონადექტომია მნიშვნელოვანია გონადობლასტომის განვითარების თავიდან აცილების მიზნით, რომელიც იშვიათად ვითარდება პრეპუბერტატში. პრეპუბერტატულ გონადექტომიას მიმართავენ მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ საზარდულის არხში განლაგებული ტესტისები ფიზიკურ და ემოციურ დისკომფორტს იწვევს, ან თუ აუცილებელია საზარდულის ჰერნიორაფია. ამ დროს ესტროგენებით ჩანაცვლებითი თერაპია მნიშვნელოვანია პუბერტატის ინიცირებისთვის, ფემინიზაციისათვის და უნდა გაგრძელდეს შემდგომ ოსტეოპოროზის პროფილაქტიკისათვის. ზოგიერთ შემთხვევაში საშოს მცირე ზომების გამო საჭირო ხდება ვაგინოპლასტიკა დისპარეუნის თავიდან აცილების მიზნით.

ნაწილობრივი ანდროგენრეზისტენტობის დროს ქალური ტიპის გენიტალიებით (არასრული ანდროგენრეზისტენტობა, არასრული ტესტიკულარული ფემინიზაცია), მკურნალობის ტაქტიკა მსგავსია ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმისა, განსხვავებას წარმოადგენს ის, რომ პრეპუბერტატული გონადექტომია ხელს უწყობს ემოციური დისკომფორტის თავიდან აცილებას რომელსაც იწვევს კლიტორომეგალიის განვითარება.

ლიტერატურაში არსებული მონაცემების თანახმად პრენატალური დიაგნოსტიკის მეთოდების გამოყენება ანდროგენრეზისტენტობის დროს აღწერილი არ არის, მაგრამ ამასთან თუ უკვე დადგენილია მუტაციის ტიპის ოჯახი ეს სრულიად რეალურია. პრენატალური დიაგნოსტიკა მიზანშეწონილია იმ ქალებში, რომლებიც არიან ანდროგენის რეცეპტორის გენის მუტაციის მტარებლები. შესაძლებელია შემდეგი მეთოდების გამოყენება: ულტრასონოგრაფია, CVS –ქორიონის ბუსუსების გამოკვლევა-გესტაციის მე-10-12 კვირის ვადაზე და ამნიოცენტუზი მე-16-18 კვირის ვადაზე (52).

1.4 მიუღერის დისპლაზიები, მიუღერის აპლაზია, ჰიმენისა და საშოს განვითარების ანომალიები

რეპროდუქციულ დარღვევათა სტრუქტურაში საკმაოდ დიდ ჯგუფს შეადგენს მიუღერის დისპლაზიები და აპლაზია, ჰიმენის და საშოს განვითარების ანომალიები.

უკანასკნელ წლებში შეინიშნება გოგონებში სასქესო ორგანოების განვითარების ანომალიების ზრდის ტენდენცია. გინეკოლოგიური პათოლოგიების მქონე გოგონათა 6,5 %-ს აღენიშნება გენიტალური სისტემის სხვადასხვა სახის მალფორმაციები (7).

საშვილოსნოს თანდაყოლილი ანომალიების სიხშირე ქალთა შორის შეადგენს 5-ს 1000 ქალზე, უფრო ხშირია უნაყოფო ქალებში (სელექციურ ჯგუფებში) - 35-63: 1000 ქალზე (159, 136). იშვიათად გამოვლენილ ანომალიათა ჯგუფს განეკუთვნება საშოს და საშვილოსნოს ანუ მიულერის აპლაზია, რომელიც დამახასიათებელია მაიერ-როკიტანსკი-კიუსტერ-ჰაუზერის სინდრომისათვის, მოზარდებში სქესობრივი განვითარების ანომალიათა სტრუქტურაში მისი ხვედრითი წილი 1,8%-ს შეადგენს (7).

დღეისათვის ცნობილი არ არის ჰიმენისა და საშოს განვითარების ანომალიათა სიხშირე, თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ეს ჯგუფი საკმაოდ გავრცელებულ პათოლოგიას წარმოადგენს მოზარდთა რეპროდუქციულ დარღვევათა შორის.

კლასიფიკაცია - სქესობრივი განვითარების ანომალიათა თანამედროვე კლასიფიკაციათა შორის პოპულარულად ითვლება V. Buttram და W. Gibbons (1) მიერ შემუშავებული კლასიფიკაცია.

I კლასი : მიულერის სადინრების ნაწილობრივი აგენეზია (ჰიპოპლაზია):

Iა- საშოსი;

Iბ- საშვილოსნოს ყელის;

Iგ- საშვილოსნოსი;

Iდ- საშვილოსნოს მილების;

Iე- კომბინირი.

II კლასი. ერთრქიანი საშვილოსნო:

Iა- რუდიმენტული რქით:

II.ა.I- ენდომეტრიუმით;

II.ა.II- მეორე რქასთან დაკავშირებული;

II.ა.III- არ უკავშირებული მეორე რქას;

II.ა.2- ენდომეტრიუმის გარეშე;

IIბ- რუდიმენტული რქის გარეშე.

III კლასი. საშვილოსნოს გაორმაგება.

IV კლასი. ორრქიანი საშვილოსნო:

IVა- სრულად განცალკევებული- დამოუკიდებელი ორი რქით;

IVბ- ნაწილობრივ გაყოფილი;

IVგ-უნაგირა საშვილოსნო.

V კლასი. ტიხრიანი საშვილოსნო:

Vა- სრული ტიხარი;

Vბ-არასრული ტიხარი.

VI კლასი- საშვილოსნოს ღრუს სხვადასხვა სახის ცვლილებები (4, 6, 7).

დღეისათვის ასევე მიღებულია American Fertility Society_ის მიერ 1988 წელს

შემუშავებული კლასიფიკაცია:

- 1) ჰიპოპლაზია/აგენეზია ა) საშოსი; ბ) საშვილოსნოს ყელის; გ) საშვილოსნოს ფუძის; დ) ფალოპის მილების; ე) კომბინირებული;
- 2) ერთრქიანი საშვილოსნო: ა) კომუნიკაციური; ბ) არაკომუნიკაციური; გ) ღრუს გარეშე; დ) რქის გარეშე;
- 3) დიდელფური საშვილოსნო;
- 4) ორრქიანი საშვილოსნო: ა) სრული; ბ) ნაწილობრივი;
- 5) მგიდიანი საშვილოსნო: ა) სრული; ბ) ნაწილობრივი;
- 6) უნაგირა საშვილოსნო;
- 7) DES ტიპის მედიკამენტებთან დაკავშირებული (188) .

ეტიოლოგია და პათოგენეზი - დღეისათვის არსებობს მოსაზრება, რომ მიუღერის აპლაზია გამოწვეულია გენეტიკური ფაქტორებით, მიუღერის მალფორმაციების დამემკვიდრების ბუნებად განიხილება მულტიფაქტორული დამემკვიდრება, ხოლო რაც შეეხება ჰიმენისა და საშოს ატრეზიებს, მათი ეტიოლოგია ბოლომდე დადგენილი არ არის. სავარაუდოდ საშოს ატრეზიის განვითარება განპირობებულია ვაგინალური ფირფიტის არასწორი განვითარებით, ხოლო ჰიმენის ატრეზიის განვითარება კი

შეიძლება იყოს ვაგინალური ფირფიტის უროგენიტალური სინუსთან შერწყმის შედეგი (6, 169).

ემბრიოლოგია და გენეტიკა - ანტიმიულერული ჰორმონის (ამჰ) გენი ლოკალიზებულია მე-19 ქრომოსომის მოკლე მხარზე- 19q13.3. ამჰ სეკრეტირდება სერტოლის უჯრედების მიერ სქესობრივი დიფერენციაციის დაწყებისას და ინარჩუნებს მაღალ დონეს პუბერტატამდე (92, 112). ამჰ გესტაციის მე-6 კვირაზე მამრობითი სქესის ემბრიონებში ახდენს მიულერის სადინრების რეგრესიას და იწვევს აპოპტოზის განვითარებას. ქალებში, სადაც ამჰ-ის ექსპრესია არ ხდება მუცლადყოფნის პერიოდში პარამეზონეფრალური ანუ მიულერის სადინრებიდან ვითარდება საშოს ზედა 3/4, საშვილოსნოს ყელი, საშვილოსნო და საშვილოსნოს მილები (23).

ტესტოსტერონის ზემოქმედებით ყალიბდება მეზონეფრული ანუ ვოლფის სადინრები და ფორმირდება თესლის გამომტანი მილაკები (vas deferens), სათესლე ბუშტუკები (seminal vesicles) და ეპიდდიმუსი (სათესლე ჯირკვლის დანამატი). ტრანსკრიპციული ფაქტორის გენი, რომელიც განაპირობებს ორივე სადინრის: მიულერის და ვოლფის სადინრების განვითარებას არის PAX2-გენი. PAX2-გენის მუტაცია 46,XX ქალებში განაპირობებს მაიერ-როკიტანსკი-კიუსტერ-ჰაუზერის სინდრომის განვითარებას, რომელიც ხასიათდება საშოს ან მიულერის სადინრების სრული აგენეზიით და თირკმლების განვითარების ანომალიებით, მათ შორის თირკმლის აგენეზიით. Wnt-4 პროტეინი სეკრეტირდება მიულერის სადინრების ეპითელიუმში და იწვევს მიულერის მეზენქიმის განვითარებას. Wnt-4 ადრეული ინაქტივაცია ვლინდება მიულერის სადინრების განვითარების პათოლოგიით ორივე სქესში, თუმცა ფუნქციური ეფექტი ვლინდება მხოლოდ ქალებში (96).

“Homeobox” ანუ Hox ტრანსკრიპციული ფაქტორები: 9,10,11 და 13 აუცილებელია საშოს და საშვილოსნოს ნორმალური განვითარებისათვის, ამ გენის ექსპრესიის ცვლილება განაპირობებს საშოს და საშვილოსნოს ატრეზიების განვითარებას. (29, 112, 156).

მაიერ-როკიტანსკი-კიუსტერ-ჰაუზერის სინდრომის ეტიოლოგიის დასადგენად შეისწავლეს აღნიშნული სინდრომის მქონე 6 პაციენტის კლინიკური და ლაბორატორიული მონაცემები. გენიტალური სისტემის ანომალიები შეისწავლეს

ულტრასონოგრაფიული, მაგნიტურ-რეზონანსული და ლაპარასკოპიული მეთოდებით. კარიოტიპის გამოკვლევისას Y ქრომოსომის მასალის აღმოჩენის შემთხვევაში გამოყენებული იქნა პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის მეთოდი. ენდოკრინული გამოკვლევისას ნორმალური მაჩვენებლები მიღებული იქნა 5 შემთხვევაში. ერთ პაციენტს აღენიშნებოდა ჰიპერგონადოტროპული ჰიპოგონადიზმი. ყველა პაციენტის კარიოტიპი შეესაბამებოდა 46,XX-ს, პჯრ-ით 2 პაციენტში დადგინდა პროტეინ-1 –Y- შეჭიდული გენი. ჩონჩხისა და თირკმლის განვითარების ანომალიები აღენიშნებოდა ყველა პაციენტს, ეს იყო პირველი შემთხვევა, როდესაც როკიტანსკი-მაიერ-კიუსტერ-ჰაუზერის სინდრომის დროს კარიოტიპში ნანახი იქნა Y ქრომოსომის გენი (94, 114, 154).

კლინიკა - ჰიმენის და საშოს განვითარების ანომალიებისას, მიუღერის აპლაზიისა და დისპლაზიებისას პაციენტებს აქვთ ქალური ფენოტიპი, ფემინური აღნაგობა, კარგად განვითარებული მეორადი სასქესო ნიშნები, გარეთა სასქესო ორგანოები პათოლოგიური ცვლილებების გარეშე. ჰორმონული მაჩვენებლები შეესაბამება ნორმალური ქალისათვის დამახასიათებელ სეკრეციას, როგორც წესი ციტოგენეტიკური კვლევით აღინიშნება ნორმალური ქალისათვის დამახასიათებელი კარიოტიპი-46,XX.

ჰიმენის ატრეზიის დიაგნოსტიკა რთული არ არის, ხშირია ჩივილები პერიოდული ტკივილსა და სიმძიმის შეგრძნებაზე მენჯის ქვემო ნაწილში, ზოგჯერ შარდვისა და დეფეკაციის გაძნელებაზე.

გინეკოლოგიური გამოკვლევით აღინიშნება გამოხერხილი არაპერფორირებული ჰიმენი, ან აღინიშნება ჰიმენის ატრეზია და ამ ფონზე ვითარდება ჰემატოკოლპოსი, ხოლო შემდგომ ჰემატომეტრა (4,7, 155).

საშოს ქვედა ნაწილის აპლაზიისას ვლინდება ყოველთვიური ტკივილები, რომლის ინტენსივობა პროგრესირებს, ზოგჯერ აღინიშნება შარდის გამოყოფისა და დეფეკაციის გაძნელება, რაც ჰემატოკოლპოსის დიდი მოცულობით აიხსნება. გინეკოლოგიური გამოკვლევით საშოში შესასვლელი არ აღინიშნება.

ჰიმენის და საშოს ატრეზიებისას რექტობდომინალური გამოკვლევით აღინიშნება მკვრივი ელასტიური კონსისტენციის, უძრავი წარმონაქმნი, რომელიც მდებარეობს

მცირე მენჯის ღრუში, ზედა პოლუსი შეიძლება გასცდეს მცირე მენჯის ღრუს საზღვრებს და მდებარეობდეს ჭიპის დონეზე (4,7,160).

საშოს ზედა მესამედისა და საშვილოსნოს აპლაზიისას (მაიერ-როკიტანსკი-კიუსტერ-ჰაუზერის სინდრომი) გინეკოლოგიური გამოკვლევით საშოში შესასვლელი არ აღინიშნება, ან ჰიმენის არსებობისას საშოს სიგრძე ზონდით არ აღემატებოდა 0,5-1 სმ-ს. რექტობადომინალური გამოკვლევით საშვილოსნო არ პალპირდება, მცირე მენჯის ღრუს ულტრასონოგრაფიული კვლევით საშვილოსნო არ ვიზუალიზდება, მაგრამ აღინიშნება ნორმალური ზომისა და სტრუქტურის საკვერცხეები. ლიტერატურაში აღწერილია მაიერ-როკიტანსკი-კიუსტერ-ჰაუზერის სინდრომისას ულტრასონოგრაფიულად პოლიცისტოზური საკვერცხეების არსებობა (147). მიუღერის აპლაზია ხშირად ასოცირებულია თირკმლის, ჩონჩხის და სხვა ანომალიებთან (76,147). პაციენტთა 40%-ს აღინიშნება შარდსაწვეთის გაორმაგება, 5-12%-ს ჩონჩხის განვითარების ანომალიები, 15%-ს თირკმლის ცალმხრივი აგენეზია (6).

მიუღერის დისპლაზიების ფორმებს შორის კლინიკურ-პრაქტიკაში ყველაზე ხშირად გვხვდება ტიხრიანი, ორრქიანი, უნაგირა, დიდელფური საშვილოსნოები. ეს ფორმები ზოგჯერ უსიმპტომოა და შემთხვევით ვლინდება პროფილაქტიკური შემოწმებების დროს, ზოგჯერ კი განაპირობებს პირველად ან მეორად უნაყოფობას და I-II ტრიმესტრის ნაყოფისმიერ რეპროდუქციულ დანაკარგებს (1,3,6,48).

მიუღერის დისპლაზიებისას გოგონებს აღინიშნებათ დროული მენარხე, მიუღერის დისპლაზიის ზოგიერთი ფორმისას (ორრქიანი საშვილოსნოს შემთხვევაში ერთ-ერთი საშოს ატრეზიით) შესაძლოა პაციენტებს აღინიშნებოდეთ მენსტრუაციების ფონზე ძლიერი ტკივილი მცირე მენჯის ღრუს ქვედა მიდამოში (4, 7, 48).

დიაგნოსტიკა - ჰიმენისა და საშოს ატრეზიებისას დიაგნოსტიკა შესაძლებელია კლინიკური და ულტრასონოგრაფიული მონაცემების საფუძველზე. ულტრასონოგრაფიული კვლევით ვიზუალიზდება საშვილოსნოს ყელის არხი გაფართოებული, ჰიპოექოგენური შიგთავსით და ყელის წინ საშოში ფიქსირდება ჰიპოექოგენური მოცულობითი სტრუქტურა- ჰემატოკოლპოსი, რიგ შემთხვევებში კი საშვილოსნო გადიდებულია და მსხლისებური ფორმისაა, ღრუში შეინიშნება ბლანტი

არაჰომოგენური შიგთავსი-ჰემატომეტრა. თანამედროვე ლიტერატურაში მიუთითებენ ჰიმენისა და საშოს ატრეზიებისას მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევის მაღალ ინფორმატიულობაზე (101,102,128, 150, 182).

მიუღერის აპლაზიისას (მაიერ-როკიტანსკი-კიუსტერ-ჰაუზერის სინდრომი) დიაგნოსტიკა ემყარება კლინიკური და ინსტრუმენტული გამოკვლევის მონაცემებს, მცირე მენჯის ღრუს ულტრასონოგრაფიით საშოს ზედა ნაწილი, საშვილოსნო ყელი და საშვილოსნო არ ვიზუალიზდება (48, 94,101,141).

მიუღერის დისპლაზიების დიაგნოსტიკაში ულტრასონოგრაფიულ კვლევასთან ერთად მნიშვნელოვანი როლი ეკუთვნის კვლევის რენტგენოლოგიურ, მაგნიტურ-რეზონანსულ და ენდოსკოპიურ მეთოდებს (152, 164).

მიუღერის დისპლაზიებისას და განსაკუთრებით ტიხრიანი საშვილოსნოს დროს ხშირია ენდომეტრიოზის განვითარება (135, 145, 204).

მკურნალობა - ჰიმენის, საშოს და საშვილოსნოს განვითარების ანომალიების სხვადასხვა ფორმებისას გამოიყენება მკურნალობის ქირურგიული მეთოდი. ჰიმენის ატრეზიისას ახდენენ ჰიმენის გაკვეთას და შიგთავსის ევაკუირებას, საშოს ატრეზიისას – კოლპოელონგაციას ან ნეოვაგინის შექმნას (15, 43).

მიუღერის დისპლაზიის სხვადასხვა ფორმებისას ლაპაროსკოპიასთან ერთად გამოიყენება ჰისტეროსკოპიული მეთოდი (102, 145, 203).

მიუღერის აპლაზიისას არაოპერაციული (კოლპოელონგაცია) ან ოპერაციული მეთოდებით (კოლპოპოეზი) ხდება ნეოვაგინის შექმნა (179).

რეპროდუქციული პროგნოზი - რეპროდუქციული პროგნოზი კეთილსაიმედოა ჰიმენისა და საშოს ქვედა ნაწილის ატრეზიების შემთხვევაში, მიუღერის დისპლაზიის სხვადასხვა ფორმებისას ორსულობა შესაძლებელია სპონტანურად, საშვილოსნოს რეკონსტრუქციული ოპერაციებით ან სუროგატული დედის ფენომენით (43, 65, 69, 162).

მიუღერის აპლაზიისას ორსულობა შესაძლებელია ინ-ვიტრო განაყოფიერების მეთოდით- სუროგატული დედის ფენომენის გამოყენებით (2,204).

თავი 2. გამოკვლევის მასალა და მეთოდები

რეპროდუქციული სისტემის დარღვევათა სტრუქტურაში სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ხვედრითი წილის განსაზღვრის მიზნით გაანალიზებული იქნა 2000-2005 წლებში ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის რეპროდუქციული გენეტიკის, კლინიკურ და პოლიკლინიკურ განყოფილებებში შემოსულ პაციენტთა სამედიცინო დოკუმენტაცია.

ქალური ფენოტიპის მქონე პაციენტებში სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების სხვადასხვა სახეების ხვედრითი წილი განისაზღვრა სხვადასხვა ასაკობრივი კატეგორიების მიხედვით, როგორც მოზარდ, ისე მოზრდილ პაციენტებში. სულ გაანალიზებული იქნა 4919 ისტორია.

სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების კლინიკო-გენეტიკური თავისებურებების დადგენის მიზნით პროსპექტული კვლევა ჩატარდა 11-42 წლამდე ასაკის, ქალური ფენოტიპის მქონე 166 პაციენტზე.

ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტში არსებული სამედიცინო დოკუმენტაციით 2000-2005 წლების მანძილზე პოლიკლინიკურ განყოფილებას მომართა 4919 პაციენტმა, აქედან მოზარდობის პერიოდში- 1114 (22,6 %) პაციენტმა, ხოლო მოზრდილობის პერიოდში – 3805 (77,4 %).

ჩვენს მიერ შესწავლილ ყველა პაციენტს უტარდებოდა კლინიკური (ფენოტიპის აღწერა, ანთროპომეტრიული, ზოგადი გინეკოლოგიური), ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული გამოკვლევები: ა) მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების, საჭიროების მიხედვით თირკმელზედა ჯირკვლების და შარდ-სასქესო სისტემის ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევა; რენტგენოლოგიური გამოკვლევა, ჰისტეროსალპინგოგრაფია; მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების და თირკმელზედა ჯირკვლის მაგნიტურ-რეზონანსული გამოკვლევა; ლაპაროსკოპია და ოპერაციული მასალის ჰისტომორფოლოგიური კვლევა საჭიროებისამებრ; ჰორმონული გამოკვლევით ისაზღვრებოდა პროლაქტინის, ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონის, მალუთეინიზირებელი ჰორმონის, ესტრადიოლის, ტესტოსტერონის

სეკრეციის დონე. გენეტიკური გამოკვლევა ჩატარდა ყველა პაციენტს (კლინიკო-გენეალოგიური; ციტოგენეტიკური- G,C შეღებვა); ერთ შემთხვევაში ჩატარდა FISH მეთოდით გამოკვლევა, ერთ შემთხვევაში მოლეკულური გენეტიკის მეთოდით - PCR SRY გენის იდენტიფიცირება.

მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარების შეფასებას ვახდენდით Tanner-ის მიხედვით (1955 წელი). მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარების შეფასების მიზნით მეორადი სასქესო ნიშნები აღინიშნება ლათინური ანბანის ასოებით, ბოქვენის თმთანობა- P, აქსილარული თმთანობა- Ax, სარძევე ჯირკვლების განვითარება- Ma, მენსტრუაციები Me. თითოეული მათგანის შეფასების მიზნით გამოიყენებოდა განვითარების 4 ხარისხი: 0,1,2,3.

სისხლის შრატში რადიოიმუნოლოგიური მეთოდით ფრანგულ-ჩეხური ფირმა "IIMMUNOTECH", გერმანული "IBL", "HUMAN" და "DRG", ამერიკული "NUBECO" ნაკრებების გამოყენებით შეფასდა ფოლიკულმასტიმულირებელი (ფმჰ) და მალუთეინიზირებელი (მლჰ) ჰორმონის, ესტრადიოლის, ტესტოსტერონის, პროლაქტინის სეკრეციის დონეები.

მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების ულტრაბგერითი გამოკვლევა ტარდებოდა აბდომინალური ან ვაგინალური მრიცხველებით "Ausonics" და "Siemens"-ის ფირმის აპარატების გამოყენებით. ისაზღვრებოდა საშვილოსნოს და გონადების ზომები (სიგრძე, წინა-უკანა ზომა, სიგანე) და სტრუქტურა.

ციტოგენეტიკური კვლევის მასალად გამოყენებული იყო ქრომოსომული პრეპარატები, რომლებიც მიღებული იქნა პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტების კულტივირების შედეგად Hangerford- ის (1965) ნახევრად მიკრო-მეთოდით. სტერილურ პირობებში 0,5 მლ სისხლს ვუმატებდით 0,15 მლ ფჰა-ს (ფიტოჰემაგლუტინინს) SIGMA - ს ფირმის, 6 მლ საკვებ ნიადაგ "იგლა"-ს გლუტამინით, 1,5 მლ AB ჯგუფის სისხლის შრატი. კულტივირებას ვახდენდით 72 სთ-ის განმავლობაში +37°C-მდე. ფიქსაციის დაწყებამდე 1,5სთ-ით ადრე შეგვყავდა კოლხიცილის ხსნარი კონცენტრაციით 0,5მკგ/მლ. მეტაფაზის სტადიაში უჯრედების დასაგროვებლად. ჰიპოტონურ ხსნარად გამოიყენებოდა +37°C-მდე შემთბარი 0,55% -იანი KCl-ის ხსნარი. ჰიპოტონური ხსნარით დამუშავება მიმდინარეობდა 20წთ-ის განმავლობაში. ამის შემდეგ უჯრედების

ფიქსაცია ხორციელდებოდა ფიქსატორით, რომელიც მზადდებოდა ex tempore მეთანოლისა და ყინულოვანი ძმარმჟავას ნარევით (3 : 1). ფიქსატორის გამოცვლას ვახდენდით 3-ჯერადად. მიღებული პრეპარატს ვაშრობდით ოთახის ტემპერატურაზე. ამის შემდეგ პრეპარატებს ვათავსებდით თერმოსტატში +37°C-ზე არა ნაკლები 3-4 დღე-ღამისა.

ქრომოსომების დიფერენციალურ შეღებვას ვაწარმოებდით G (Seabight, 1971) და C (Summer et al., 1972) მეთოდებით. G – მეთოდით შესაღებად ვიყენებდით გიმზას საღებავს, რომელსაც ვამზადებდით ფოსფატური ბუფერის ხსნარში (pH-6,8). ვაანალიზებდით 29 უჯრედს თითოეული ინდივიდიდან მოზაიციზმის დიაგნოსტიკის აუცილებლობის გათვალისწინებით (Кулешов Н., Алехин, 1974). ქრომოსომული ანომალიების შემთხვევებში ფორმულის ჩაწერას ვაწარმოებდით პარიზის ნომენკლატურის მიხედვით (172).

1 პაციენტს ჩაუტარდა მოლეკულური ციტოგენეტიკური გამოკვლევა ფლუორესცენტული in-situ ჰიბრიდიზაციის (FISH) მეთოდის გამოყენებით. 2 პაციენტი გამოკვლეული იქნა მოლეკულური გენეტიკის მეთოდის პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის (პჯრ) საშუალებით Y ქრომოსომაზე არსებული სექს-მარეგულირებელი გენის (SRY) არსებობაზე.

კლინიკო-გენეალოგიური ანალიზი ტარდებოდა სტანდარტული მეთოდის თანახმად. შეისწავლებოდა ოთხი თაობა. ყურადღებას ვამახვილებდით პრობანდის ნათესავებში მენარხეს და სქესობრივი განვითარების არ არსებობაზე, ან ჩამორჩენაზე სქესობრივ განვითარებაში, უნაყოფო ქორწინებაზე, I-II ტრიმესტრის რეპროდუქციულ დანაკარგებზე.

თავი 3- საკუთარი გამოკვლევების შედეგები

რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევათა სტრუქტურაში სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ხვედრითი წილის განსაზღვრის მიზნით გაანალიზებული იქნა 2000-2005 წლებში ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტის, კლინიკურ და პოლიკლინიკურ

განყოფილებებში შემოსულ პაციენტთა სამედიცინო დოკუმენტაცია და 1997-2005 წლებში რეპროდუქციული გენეტიკის ლაბორატორიაში გამოკვლეული 773 შემთხვევა.

ქალური ფენოტიპის მქონე პაციენტებში სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების სხვადასხვა სახეების ხვედრითი წილის განისაზღვრა სხვადასხვა ასაკობრივი კატეგორიების მიხედვით, როგორც მოზარდ, ისე მოზრდილ პაციენტებში (ცხრილი №1, №2).

ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტში არსებული სამედიცინო დოკუმენტაციით 2000-2005 წლების მანძილზე პოლიკლინიკურ განყოფილების მომართა 4919 პაციენტმა, მათგან 1114 მოზარდმა პაციენტმა (22,6 %) და 3805 მოზრდილმა პაციენტმა (77,4 %). სქესობრივი განვითარების ანომალიათა ხვედრითმა წილმა პაციენტთა მომართვიანობის სტრუქტურაში 3,4% შეადგინა (დიაგრამა №1), მოზარდ პაციენტებში - 4 % (45 პაციენტი) (დიაგრამა №2), ხოლო მოზრდილებში – 2,5% (94 პაციენტი) (დიაგრამა 13).

სქესობრივი განვითარების ანომალიათა ხვედრითი წილი განისაზღვრა რეპროდუქციულ დარღვევათა საერთო სტრუქტურაში და შეადგინა 7,4 % (დიაგრამა 14). სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ხვედრითი წილი განისაზღვრა ასევე მოზარდ და მოზრდილ პაციენტებში ცალ-ცალკე და შეადგინა შესაბამისად 4,2% და 11,8% (დიაგრამა №5 და დიაგრამა №6).

სქესობრივი განვითარების ანომალიათა ხვედრითი წილი განისაზღვრა პირველადი ამენორეის სტრუქტურაში, როგორც მოზარდ და მოზრდილ პაციენტებში ერთად, ასევე ცალ-ცალკე. პირველადი ამენორეის საერთო სტრუქტურაში სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ხვედრითი წილი საკმაოდ დიდი აღმოჩნდა- 80% (დიაგრამა 17), მოზარდ პაციენტებს შორის უფრო მეტი- 85% (დიაგრამა №8), მოზრდილ პაციენტებთან შედარებით- 68% (დიაგრამა №9).

მოზარდ პაციენტთა დიაგნოზების სტრუქტურა 2000-2005 წლებში
ცხრილი №1

ნოზოლოგია	პაციენტთა რაოდენობა წლების მიხედვით						
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	სულ

1. საკვერცხის პირველადი პოლიკისტოზი	29	27	31	33	20	33	173
2. ადრენოგენიტალური სინდრომი	21	21	24	12	11	23	112
3. ნაადრევი სქესობრივი მომწიფება	3	1	2	-	2	1	9
4. ჰიპოთალამური სინდრომი	59	62	66	57	48	57	349
5. ჰიპერპროლაქტინემია	5	4	7	7	8	18	49
6. მეტაბოლური სინდრომი	-	-	-	-	1	3	4
8. საკვერცხეების დისფუნქცია	31	21	16	6	7	9	90
9. ნერვული ანორექსია	1		1	-	-	1	3
10. სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიები	3	7	6	6	11	12	45
11. პუბერტატული პერიოდის დისფუნქციური სისხლდენები საშვილოსნოდან	3	2	-	1	1	1	8
13. ენდომეტრიოზი	-	3	-	2	2	2	9
14. საკვერცხეების დისფუნქცია მენომეტრორაგიის ტიპით	9	19	22	13	18	22	103
15. უცნობი გენეზის ჰირსუტიზმი	-	8	4	1	2	2	17
16. საკვერცხის კისტა	3	5	2	4	9	9	32
17. ჰიპოფიზარული ჰიპოგონადიზმი	-	2	2	-	2	2	8
18. ტოტალური ალოპეცია, ჰიპოკორტიციზმი	-	1	-	-	-	-	1
19. იცენკო-კუშინგის სინდრომი	-	-	-	-	-	1	1
20. ვულვოვაგინიტი	16	18	14	17	19	17	101
მოზარდი პაციენტები	183	201	197	159	161	213	1114

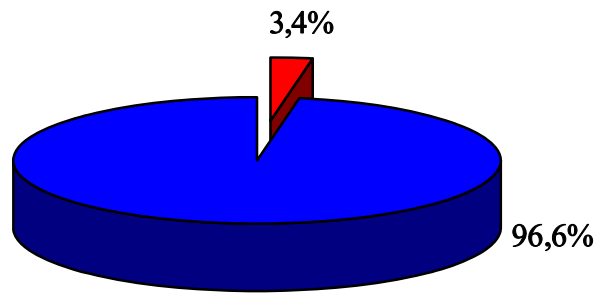
**მოზარდი პაციენტთა დიაგნოზების სტრუქტურა 2000-2005წლებში
ცხრილი №2**

ნოზოლოგია	პაციენტთა რაოდენობა წლების მიხედვით						
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
1. საკვერცხის პირველადი პოლიკისტოზი	55	40	29	34	44	42	244
2. ადრენოგენიტალური სინდრომი	14	49	30	30	24	11	158
3. ნაადრევი სქესობრივი მომწიფება	3	1	-	-	1	1	6
4. ჰიპოთალამური სინდრომი	15	28	2	9	41	3	98
5. ჰიპერპროლაქტინემია	13	17	25	25	38	12	130
6. მეტაბოლური სინდრომი	1	1	5	3	14	13	37
7. ჰიპოფიზარული ჰიპოგონადიზმი	-	-	2	-	2	2	6
8. II ამენორეა	1	-	4	6	5	8	24
9. ნერვული ანორექსია	1		1	-	-	1	3

10. სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიები	14	13	12	19	17	21	96
17. შეხორცებითი პროცესი მცირე მენჯის ღრუში	1	14	11	12	12	21	71
18. ენდომეტრიოზი, ადენომიოზი	65	59	40	39	51	55	263
19. სასქესო ორგანოები ანთებითი დაავადებები	232	179	112	107	139	113	882
20. ტუბოპერიტონეალური უნაყოფობა	9	7	8	2	7	7	40
21. პირველადი უნაყოფობა	102	60	60	45	73	81	421
22. მეორადი უნაყოფობა	35	26	18	16	36	37	168
23. საკვერცხის კისტა	9	14	12	11	9	8	63
24. კისტომა	-	1	-	-	1	-	2
25. საკვერცხის აპოპლექსია	1	-	-	-	-	-	1
26. საკვერცხეების დისფუნქცია	66	75	53	18	21	20	253
27. დისფუნქციური სისხლდენები საშვილოსნოდან	7	3	2	12	26	23	73
28. საკვერცხეების ნაადრევი განლევის სინდრომი	3	1	1	-	-	3	8
29. საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი სიმსივნეები	47	58	28	30	34	53	250
30. ანტენატალური ვიზიტი	23	20	27	45	31	31	177
31. თვითნებითი აბორტი	40	40	20	27	16	14	157
32. მოსალოდნელი აბორტი	22	13	2	5	4	2	48
33. პრემენსტრუალური სინდრომი	6	7	3	3	1	1	21
35. პოსტკასტრაციული სინდრომი	3	3	-	3	2	1	12
37. საშვილოსნოსგარე ორსულობა	4	5	4	3	2	2	20
39. სარძევე ჯირკვლის პათოლოგიები	2	-	-	-	-	-	2
41. საშვილოსნოს ამპუტაციის შემდგომი მდგომარეობა	3	-	-	-	-	1	4
42. სალპინგექტომია	1	-	-	-	-	-	1
44. უცნობი გენეზის ჰირსუტიზმი	-	-	2	1	5	7	15
46. გენიტალური ტუბერკულოზი	-	-	-	1	-	2	3
რეპროდუქციული ასაკის პაციენტები	798	736	513	506	657	595	3805
სულ	981	937	712	665	816	808	4919

სქესობრივი განვითარების ანომალიათა ხვედრითი წილი პაციენტთა საერთო მომართვიანობის სტრუქტურაში

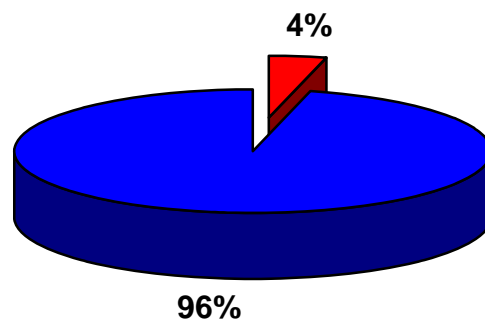
დიაგრამა №1



- პაციენტები სქესობრივი განვითარების ანომალიებით
- პაციენტები სქესობრივი განვითარების ანომალიების გარეშე

სქესობრივი განვითარების ანომალიათა ხვედრითი წილი მოზარდ პაციენტთა მომართვიანობაში

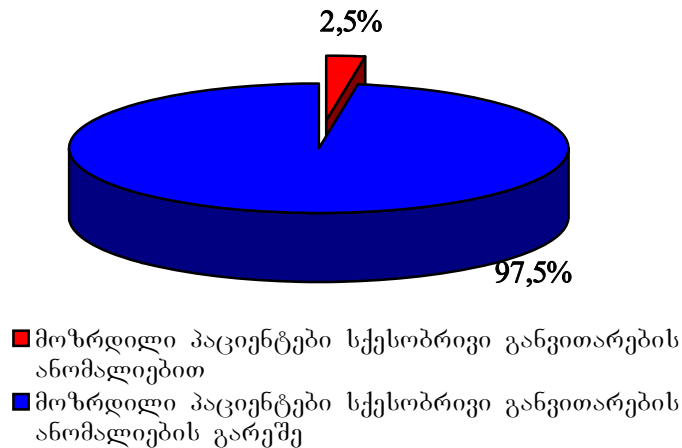
დიაგრამა №2



- მოზარდი პაციენტები სქესობრივი განვითარების ანომალიებით
- მოზარდი პაციენტები სქესობრივი განვითარების ანომალიების გარეშე

სქესობრივი განვითარების ანომალიათა ხვედრითი წილი მოზრდილ პაციენტთა
მომართვიანობაში

დიაგრამა №3

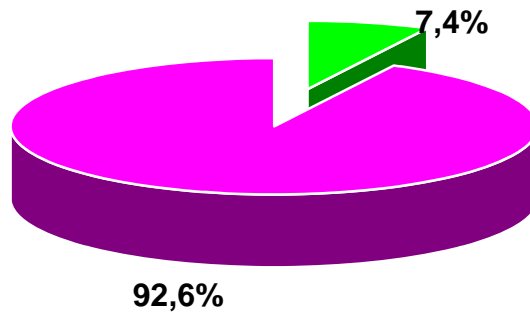


ინსტიტუტში მომართვიანობის მიხედვით მოზარდებში სქესობრივი განვითარების ანომალიათა სტრუქტურაში ყველაზე დიდი წილი შეადგინა ჰიმენისა და საშოს ქვედა მესამედის ატრეზიებმა- 37,8% (17 პაციენტი), შედარებით მცირე სიხშირით იყო წარმოდგენილი გონადების დისგენეზია- 28,9% (13 პაციენტი), მიუღერის დისპლაზიები მოზარდ პაციენტთა შორის აღენიშნებოდა 8 პაციენტს (17,8%), ანდროგენრეზისტენტობა და მიუღერის აპლაზია აღენიშნებოდა პაციენტთა უფრო მცირე რაოდენობას- 4 (8,8%) და 3 (6,7%) პაციენტს შესაბამისად (დიაგრამა №10).

მოზრდილ პაციენტთა შორის სქესობრივი განვითარების ანომალიათა სტრუქტურა განსხვავებული აღმოჩნდა (96 პაციენტი). დიდი წილით იყო წარმოდგენილი მიუღერის დისპლაზიები – 81,3% (78 პაციენტი) გონადების დისგენეზიის სხვადასხვა ფორმა აღენიშნებოდა 13 პაციენტს (13,5%), 4 პაციენტს აღენიშნებოდა მიუღერის აპლაზია (4,2 %) და მხოლოდ ერთი პაციენტში იქნა დიაგნოსტირებული ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომი (1%) (დიაგრამა №11).

სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ხვედრითი წილი პაციენტებში
რეპროდუქციული დარღვევებით

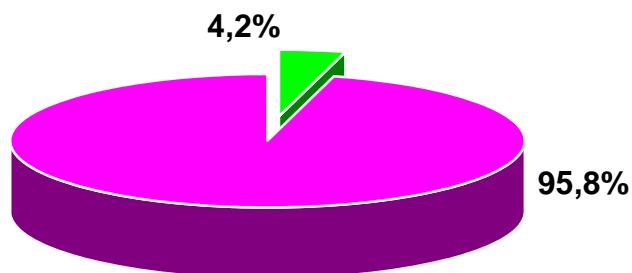
დიაგრამა №4



- პაციენტები სქესობრივი განვითარების ანომალიებით
- პაციენტები სქესობრივი განვითარების ანომალიების გარეშე

სქესობრივი განვითარების ანომალიების ხვედრითი წილი მოზარდ პაციენტებში
რეპროდუქციული დარღვევებით

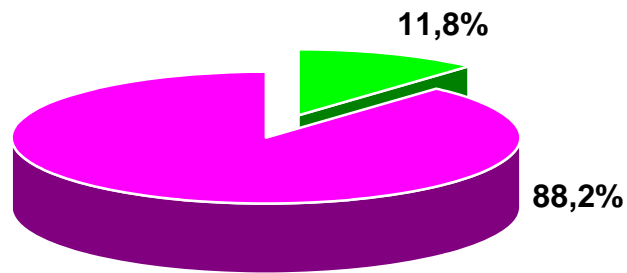
დიაგრამა № 5



- მოზარდი პაციენტები სქესობრივი განვითარების ანომალიებით
- მოზარდი პაციენტები სქესობრივი განვითარების ანომალიების გარეშე

სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ხვედრითი წილი მოზრდილ პაციენტებში რეპროდუქციული დარღვევებით

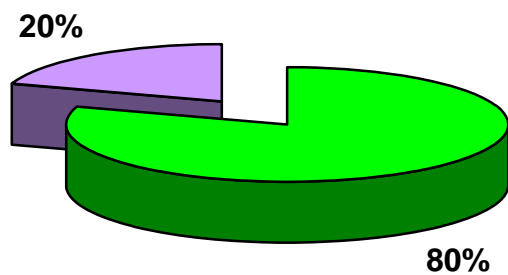
დიაგრამა №6



- მოზრდილი პაციენტები სქესობრივი განვითარების ანომალიებით
- მოზრდილი პაციენტები სქესობრივი განვითარების ანომალიების გარეშე

სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ხვედრითი წილი პირველადი ამენორეის სტრუქტურაში

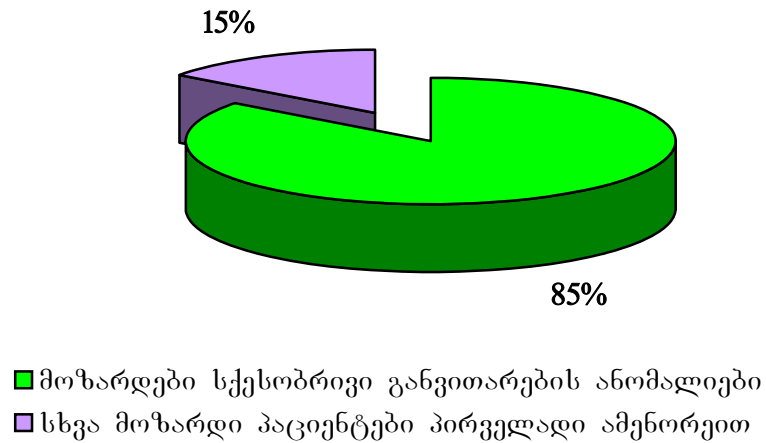
დიაგრამა №7



- სქესობრივი განვითარების ანომალიები
- პაციენტები პირველადი ამენორეით

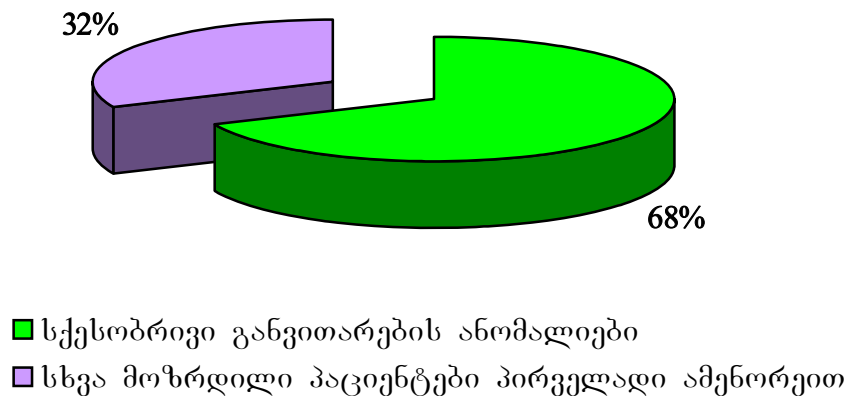
სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ხვედრითი წილი პირველადი ამენორეის სტრუქტურაში მოზარდ პაციენტთა შორის

დიაგრამა №8

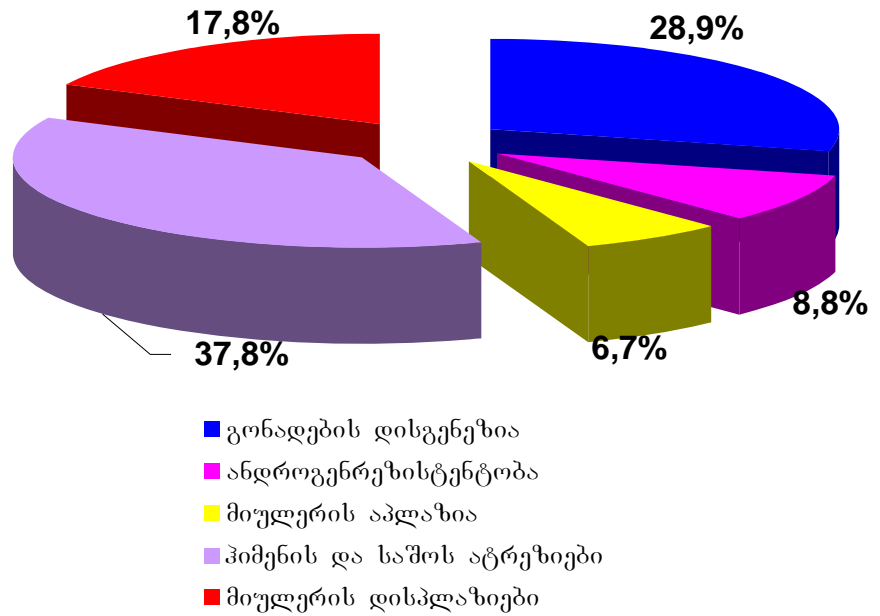


სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ხვედრითი წილი პირველადი ამენორეის სტრუქტურაში მოზარდილ პაციენტთა შორის

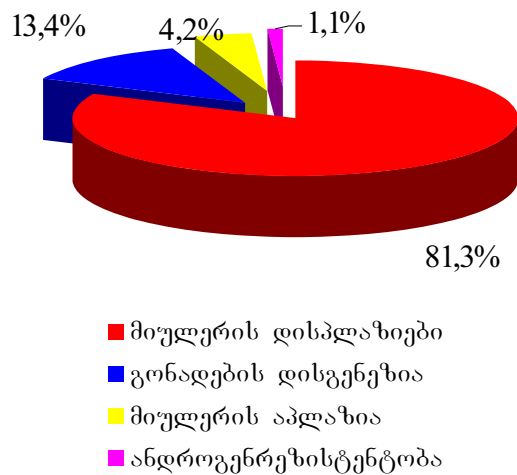
დიაგრამა №9



სქესობრივი განვითარების ანომალიათა სტრუქტურა მოზარდ პაციენტებში
 დიაგრამა №10



სქესობრივი განვითარების ანომალიათა სტრუქტურა მოზრდილ პაციენტებში
 დიაგრამა № 11



სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების კლინიკო-გენეტიკური თავისებურებების დადგენის მიზნით ასევე გაანალიზებული იქნა ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტის რეპროდუქციული გენეტიკის ლაბორატორიაში შემოსულ პაციენტთა დიაგნოზების სტრუქტურა 1997-2005 წლებში (ცხრილი №3). სტრუქტურის გაანალიზების საფუძველზე გამოიკვეთა, რომ რეპროდუქციული გენეტიკის ლაბორატორიაში მომართვიანობის სტრუქტურაში გონადების დისგენეზია საკმაოდ ფართოდ არის წარმოდგენილი (80,3%), სქესობრივი განვითარების ანომალიებიდან სიხშირით მეორე ადგილზეა ანდროგენრეზისტენტობა (13,7%). მიუღერის აპლაზიები და დისპლაზიები, ასევე ჰიმენისა და საშოს ქვედა მესამედის ატრეზიები გენეტიკური დარღვევათა სპექტრში წარმოდგენილია მცირედ, ვინაიდან ამ დროს კარიოტიპის ცვლილება არ ხდება და ის ნორმალური ქალისთვის დამახასიათებელ კარიოტიპს შეესაბამება- 46,XX.

**1997-2005 წლებში რეპროდუქციული გენეტიკის ლაბორატორიაში პაციენტთა
მომართვიანობის ნოზოლოგიური სტრუქტურა
ცხრილი №3**

ნოზოლოგია	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	სულ
გონადების დისგენეზია	6	3	17	7	9	16	12	9	15	94
ანდროგენრეზისტენტობა	3	2	3	1	1		2	1	3	16
მიუღერის აპლაზია	2	3								5
მიუღერის დისპლაზია	1								1	2
I ამენორეა	1	8	2	3	4	3	7	7	3	38
II ამენორეა	2	2								4
ფიზიკურ და სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენა	2									2
ადრენოგენიტალური სინდრომი		4	2	1					1	8
სულ პაციენტთა რაოდენობა	17	22	24	12	14	19	21	17	23	169
ქალური ფენოტიპის მქონე პაციენტთა რაოდენობა	90	124	108	93	102	64	60	51	81	773

**1997-2005 წლებში რეპროდუქციული გენეტიკის ლაბორატორიაში სქესობრივი
განვითარების სხვადასხვა ანომალიების დიაგნოზების სტრუქტურა
ცხრილი №4**

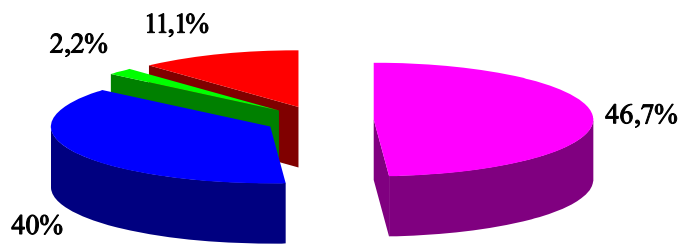
	პაციენტთა რაოდენობა წლების მიხედვით									
	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	სულ სიხშირე
გონადების დისგენეზია	6	3	17	7	9	16	12	9	15	94 (80,3%)
ანდროგენრეზისტენტობა	3	2	3	1	1	-	2	1	3	16 (13,7%)
მიულერის აპლაზია	2	3	-	-	-	-	-	-	-	5 (4,3%)
მიულერის დისპლაზია	1	-	-	-	-	-	-	-	1	2 (1,7%)
პათოლოგიათა რაოდენობა სულ	12	8	20	8	10	16	14	10	19	117

3. 1 გონადების დისგენეზიის მქონე პაციენტთა კვლევის შედეგები

პროსპექტულ მასალაზე ჩვენს მიერ გამოკვლეულ 4919 პაციენტთა შორის გონადების დისგენეზიის სხვადასხვა ფორმით შესწავლილი იქნა 45 პაციენტი (27,1%), მათგან გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმით 21 პაციენტი (46,7%), არაკლასიკური ფორმით (საკვერცხეების დისგენეზია)- 18 პაციენტი (40%), გონადების დისგენეზიის “შერეული” ფორმით- 1 პაციენტი (2,2%), გონადების დისგენეზიის “სუფთა” ფორმით- 5 პაციენტი (11,1%) (დიაგრამა №12).

**გონადების დისგენეზიის სხვადასხვა ფორმების სტრუქტურა ჩვენს მიერ გამოკვლეულ
პაციენტებში**

დიაგრამა №12



- გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმა-ტერნერის სინდრომი
- გონადების დისგენეზიის არაკლასიკური ფორმა
- გონადების დისგენეზიის შერეული ფორმა
- გონადების დისგენეზიის სუფთა ფორმა

ციტოგენეტიკური კვლევის შედეგებით 45,X კარიოტიპი გამოუვლინდა გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმის (ტერნერის სინდრომი) მქონე 9 პაციენტს (20%), გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმის (ტერნერის სინდრომი) მოზაიკური ფორმა 46,XX უჯრედული კლონის შემცველობით დადგინდა 11 შემთხვევაში, კარიოტიპი - 45,X/46,XX (24,4%). ხოლო 1 პაციენტში გამოვლენილი იქნა მოზაიციზმი 47,XXX უჯრედული კლონის შემცველობით, კარიოტიპი 45,X/47,XXX (2,2%).

გონადების დისგენეზიის არაკლასიკური ფორმა (საკვერცხეების დისგენეზია) 46,XX/45,X მოზაიკური კარიოტიპით აღინიშნებოდა 18 შემთხვევაში (40%).

გონადების დისგენეზიის “შერეული” ფორმა 46,XY უჯრედული კლონის შემცველობით და მოზაიკური კარიოტიპით 45,X/46,XY გამოვლინდა ერთ შემთხვევაში (2,2%).

გონადების დისგენეზიის “სუფთა” ფორმა დაუდგინდა 5 პაციენტს, მათგან 46,XY კარიოტიპი აღინიშნებოდა 4 შემთხვევაში, ხოლო 45,X კარიოტიპი ერთ შემთხვევაში. (ცხრილი 15).

პაციენტთა მორფოტიპი გონადების დისგენეზიის სხვადასხვა ფორმის დროს განსხვავებული აღმოჩნდა: გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმის მქონე პაციენტთა შორის 16 შემთხვევაში აღინიშნებოდა დისპლაზიური აღნაგობა, 5

შემთხვევაში- ფემინური. გონადების დისგენეზიის არაკლასიკური ფორმისას (საკვერცხეების დისგენეზია) ყველა შემთხვევაში (18 პაციენტი) აღინიშნებოდა ფემინური აღნაგობა, გონადების დისგენეზიის “შერეული” ფორმისას პაციენტი იყო დისპლაზიური აღნაგობის, ხოლო გონადების დისგენეზიის “სუფთა” ფორმისას 4 შემთხვევაში აღინიშნებოდა ევნუქოიდური, ხოლო ერთ შემთხვევაში სპორტული აღნაგობა (ცხრილი №6).

გონადების დისგენეზიის მქონე პაციენტები სიმაღლის მიხედვით დავყავით შემდეგ კატეგორიებად: 130-134 სმ სიმაღლით, 135-139 სმ სიმაღლით, 140-144 სმ სიმაღლით, 145-149 სმ სიმაღლით, 150-160 სმ სიმაღლით და 160სმ-ზე მაღალი პაციენტები. პაციენტთა გაანალიზება ჩატარდა ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით: 14 წელზე ნაკლები ასაკის, 14-18 წლამდე და 18 წელზე მეტი ასაკის პაციენტები (ცხრილი 17). პაციენტთა სიმაღლის მიხედვით განაწილებიდან ჩანს, რომ პაციენტთა სიმაღლე არ კორელირებს ასაკთან, ძალიან დაბალი პაციენტები 130-139სმ-ის სიმაღლის, თანაბრად ნაწილდებიან პაციენტთა ყველა ასაკობრივ ჯგუფში. მსგავსი ტენდენცია ვლინდება 140-149 სმ-ის სიმაღლის პაციენტებშიც. რაც შეეხება პაციენტებს 150სმ-ზე მეტი სიმაღლით, მათ შორის ჭარბობენ 18 წელზე უფროსი პაციენტები. დასაშვებია, რომ პაციენტები ზრდაში მკვეთრი ჩამორჩენით უფრო ადრე მიმართავენ სამედიცინო დაწესებულებებში, ვიდრე პაციენტები ზრდაში მკვეთრი ჩამორჩენის გარეშე, ნორმალური სიმაღლის ან მაღალი პაციენტები. ამ უკანასკნელთა მომართვიანობის მიზეზს ძირითადად სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენა და მენარხეს დაგვიანება წარმოადგენს, ამდენად ისინი აგვიანებენ მიმართვას ექიმთან.

ციტოგენეტიკური გამოკვლევის შედეგები გონადების დისგენეზიის მქონე პაციენტებში

ცხრილი №5

კარიოტიპი	45,X	45,X/46,XX	45,X/47,XXX	45,X/46,XY	46,XY
გონადების დისგენეზიის ფორმა					
გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმა (ტერნერის სინდრომი) n=21	9	11	1		
გონადების დისგენეზიის არაკლასიკური ფორმა n=18		18			

გონადების დისგენეზიის "შერეული" ფორმა n=1				1	
გონადების დისგენეზიის "სუფთა" ფორმა n=5	1				4

პაციენტთა მორფოტიპი გონადების დისგენეზიისას

ცხრილი № 6

ფორმა (პაციენტთა რაოდენობა)	გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმა (ტერნერის სინდრომი) (N=21)	გონადების დისგენეზიის არაკლასიკური ფორმა (N= 18)	გონადების დისგენეზიის "შერეული" ფორმა (N= 1)	გონადების დისგენეზიის "სუფთა" ფორმა (N= 5)
მორფოტიპი				
დისპლაზიური	16		1	
ფემინური	5	18		
ევნუქოიდური				4
სპორტული				1

გონადების დისგენეზიის მქონე პაციენტთა განაწილება სიმაღლის მიხედვით
ცხრილი №7

სიმაღლე სმ-ში	130-134 სმ			135-139 სმ			140-144სმ		145-149სმ		150-160სმ			160სმ <		
ასაკი წლებში	≤14	15-18	>18	≤14	15-18	>18	≤14	15-18	15-18	>18	≤14	15-18	>18	≤14	15-18	>18
პაციენტთა რაოდენობა	3	3	2	2	2	1	1	2	2	3	1	4	7	1	4	7

მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარება გონადების დისგენეზიის მქონე პაციენტებში
Tanner-ის მიხედვით

ცხრილი №8

მეორადი სასქესო ნიშნების ფორმა (პაციენტთა რაოდენობა)	ბოქვენის თმთანობა (P)				აქსილარული თმთანობა (Ax)				სარძევე ჯირკვლის განვითარება (Ma)			
	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	Ax ₀	Ax ₁	Ax ₂	Ax ₃	Ma ₀	Ma ₁	Ma ₂	Ma ₃
ტერნერის სინდრომი n= 21	17	4			21				21			
ტერნერის სინდრომის არაკლასიკური ფორმა n= 18		6	9	3		6	9	3		7	11	
გონადების დისგენეზიის "შერეული" ფორმა n= 1		1				1			1			
გონადების დისგენეზიის "სუფთა" ფორმა n=5		2	2	1		4	1		4	1		

ჩვენს მიერ გამოკვლეულ პაციენტებში გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმის (ტერნერის სინდრომი) მქონე პაციენტთა უმრავლესობას (17 პაციენტი) ბოქვენზე თმთანობა არ აღენიშნებოდა (P₀) და მხოლოდ მცირე რაოდენობას (4 პაციენტი) აღენიშნებოდა ბოქვენის თმთანობის მწირი განვითარება (P₁). აქსილარული თმთანობის და სარძევე ჯირკვლების განვითარება არ აღინიშნა არც ერთ პაციენტში (Ax₀, Ma₀) (ცხრილი № 8).

მეორადი სასქესო ნიშნები ყველაზე მეტად გამოხატული იყო გონადების დისგენეზიის არაკლასიკური ფორმისას (საკვერცხეების დისგენეზია). პაციენტთა ამ ჯგუფში 6 მათგანს აღენიშნებოდა ბოქვენის თმიანობის მწირი განვითარება (P_1), 9 შემთხვევაში ბოქვენის თმიანობის განვითარების საშუალო მაჩვენებელი იქნა ნანახი (P_2), ხოლო 3 პაციენტს ბოქვენის თმიანობა განვითარებული ჰქონდა ნორმალურად (P_3).

აქსილარული თმიანობა წარმოდგენილი იყო ბოქვენის თმიანობის განვითარების პარალელურად Ax_1 -6 პაციენტში, Ax_2 - 9 პაციენტში, Ax_3 - 3 პაციენტში. სარძევე ჯირკვლების განვითარება გონადების დისგენეზიის არაკლასიკური ფორმისას შემდეგნაირად განაწილდა: 7 პაციენტს აღენიშნა შესიებული სარძევე ჯირკვლები გადიდებული არეოლებით- Ma_1 და 11 პაციენტს კონუსისებური ფორმის სარძევე ჯირკვლები მკრთალი ვარდისფერი არეოლებით- Ma_2 .

გონადების დისგენეზიის “შერეული” ფორმის მქონე პაციენტს აღენიშნებოდა ერთეული სწორი თმები ბოქვენის მიდამოში, მცირედ გამოხატული თმიანობა ილლიის ფოსოში და განუვითარებელი სარძევე ჯირკვლები (P_1 , Ax_1 Ma_0).

გონადების დისგენეზიის “სუფთა” ფორმის მქონე პაციენტთა ჯგუფში ერთ შემთხვევაში აღენიშნებოდა ბოქვენის თმიანობის მწირი განვითარება (P_1), ორ პაციენტს აღენიშნებოდა საშუალოდ გამოხატული თმიანობა ბოქვენის მიდამოში (P_2), ხოლო ერთ პაციენტს კი კარგად გამოხატული თმიანობა ბოქვენის მიდამოში (P_3). აქსილარული თმიანობა პაციენტთა ამ ჯგუფში შემდეგი სახით განაწილდა 3 პაციენტს აღენიშნებოდა ილლიის ფოსოში მწირი თმიანობა (Ax_1), ხოლო ერთ მათგანს კი საშუალოდ გამოხატული თმიანობა (Ax_2).

სარძევე ჯირკვლების განვითარება გონადების დისგენეზიის “სუფთა” ფორმის დროს არ აღენიშნებოდა 4 პაციენტს (Ma_0), ხოლო ერთ პაციენტის სარძევე ჯირკვლების განვითარება შეესაბამებოდა Ma_1 . აღსანიშნავია, რომ მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარება არ კორელირებდა ასაკთან.

გონადების დისგენეზიის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტთა გენიტალური სტატუსის შესწავლისას (ცხრილი №9) ყურადღებას ექცეოდა დიდი და მცირე სასქესო ბაგეების განვითარების ხარისხს და კლიტორომეგალიის არსებობას, რომელიც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი იყო გონადების დისგენეზიის “შერეული” და “სუფთა”

ფორმების მქონე პაციენტთა შემთხვევაში. გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმისას ყველა შემთხვევაში (21 პაციენტი) დიდი და მცირე სასქესო ბაგეები ჰიპოპლაზიური იყო, გონადების დისგენეზიის არაკლასიკური ფორმისას დიდი სასქესო ბაგეები ნორმალური განვითარების იყო 11 შემთხვევაში, ხოლო ჰიპოპლაზიური –7 შემთხვევაში, მცირე სასქესო ბაგეები ნორმალურად იყო განვითარებული 6 შემთხვევაში, ხოლო ჰიპოპლაზიური – 12 შემთხვევაში. გონადების დისგენეზიის “შერეული” ფორმისას (ერთი შემთხვევა), აღინიშნებოდა დიდი და მცირე სასქესო ბაგეების ჰიპოპლაზია, ხოლო ამ პათოლოგიისთვის დამახასიათებელი კლიტორის ჰიპერტროფია არ აღინიშნებოდა, რაც სავარაუდოდ პაციენტის მცირე ასაკით იყო განპირობებული (11 წელი). გონადების დისგენეზიის “სუფთა” ფორმისას დიდი სასქესო ბაგეები ნორმალური განვითარების იყო 4 შემთხვევაში, ჰიპოპლაზიური-1 შემთხვევაში, მცირე სასქესო ბაგეების ჰიპოპლაზიური განვითარება აღინიშნებოდა ყველა შემთხვევაში, კლიტორომეგალია აღინიშნებოდა ერთ შემთხვევაში.

ამგვარად, ტერნერის სინდრომისათვის, ისევე როგორც შერეული ფორმებისათვის, როგორც წესი დამახასიათებელია როგორც დიდი, ასევე მცირე სასქესო ბაგეების ჰიპოპლაზია, სუფთა ფორმისას უფრო ხშირად ვლინდება მცირე სასქესო ბაგეების ჰიპოპლაზია ნორმალურად განვითარებული დიდი სასქესო ბაგეების ფონზე. ეს უკანასკნელი ტენდენცია ნაკლებად სისტემატიურია არაკლასიკური ფორმის შემთხვევებში.

გენიტალური სტატუსი პაციენტებში გონადების დისგენეზიით

ცხრილი №9

გონადების დისგენეზიის ფორმები გარეთა სასქესო ორგანოების მდგომარეობა	გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმა (ტერნერის სინდრომი) (N= 21)	გონადების დისგენეზიის არაკლასიკური ფორმა (N= 18)	გონადების დისგენეზიის “შერეული” ფორმა (N= 1)	გონადების დისგენეზიის “სუფთა” ფორმა (N= 5)
ნორმალურად განვითარებული დიდი სასქესო ბაგეები		11		4
ჰიპოპლაზიური დიდი სასქესო ბაგეები	21	7	1	1
ნორმალურად განვითარებული მცირე სასქესო ბაგეები		6		

ჰიპოპლაზიური მცირე სასქესო ბაგეები	21	12	1	5
კლიტორომეგალია				1

გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმისას (ტერნერის სინდრომი) შეინიშნებოდა სხვადასხვა სომატური ანომალიები (ცხრილი №10). კისრის პათოლოგიებიდან, რომელიც დამახასიათებელია გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმის მქონე პაციენტთათვის, ყველაზე ხშირად აღინიშნებოდა ფართო და დაბალი კისერი – 19 პაციენტი (90,5%), ხოლო სხვადასხვა ინტენსივობის, უხშირესად არამკვეთრად გამოხატული ფრთისებური ნაოჭები კისერზე აღენიშნებოდა 8 პაციენტს (38,1 %). თმის ზრდის დაბალი ზოლი კისერზე და მიკროგნათია აღენიშნებოდა – 11 პაციენტს (52,4%). რაც შეეხება გულმკერდის პათოლოგიებს, მათგან კასრისებური გულმკერდი გამოუვლინდა 9 პაციენტს (42,9%), ხოლო მეწადის გულმკერდი – 5 პაციენტს (23,8%). მაღალი სასის არსებობა შეინიშნებოდა 7 შემთხვევაში (33,3%). ვალგუსური დევიაცია აღინიშნებოდა 5 შემთხვევაში (23,8 %), კიდურების შეშუპება, მარმარილოსებური კანი და მრავლობითი პიგმენტური ლაქები (მრავლობითი ხალის არსებობა) აღინიშნებოდა ერთნაირი რაოდენობით – 4-4 პაციენტს (19%). ეპიკანტუსი, დეფორმირებული და დაბლა განლაგებული ყურის ნიჟარები და ფრჩხილების ჰიპოპლაზია აღენიშნებოდა 3 პაციენტს (14,3 %), ფტოზი აღენიშნებოდა მხოლოდ 2 პაციენტს (9,5%).

გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმისას (ტერნერის სინდრომი) ვისცეროპათიები აღენიშნებოდა 9 პაციენტს (42,9%) (დიაგრამა № 13). მათგან ყველაზე ხშირად აღინიშნებოდა აორტის კოარქტაცია – 3 პაციენტი (14,3%), თანაბარი რაოდენობით იყო წარმოდგენილი ნალისებური თირკმელი და აორტის სარქველების მანკი – ორ-ორი პაციენტი (9,5%), თითო-თითო პაციენტს აღენიშნებოდა თირკმელის ცალმხრივი აპლაზია და აორტის რკალის სტენოზი (4,8%).

სომატური ანომალიების სიხშირე პაციენტებში ტერნერის სინდრომით (n=21)

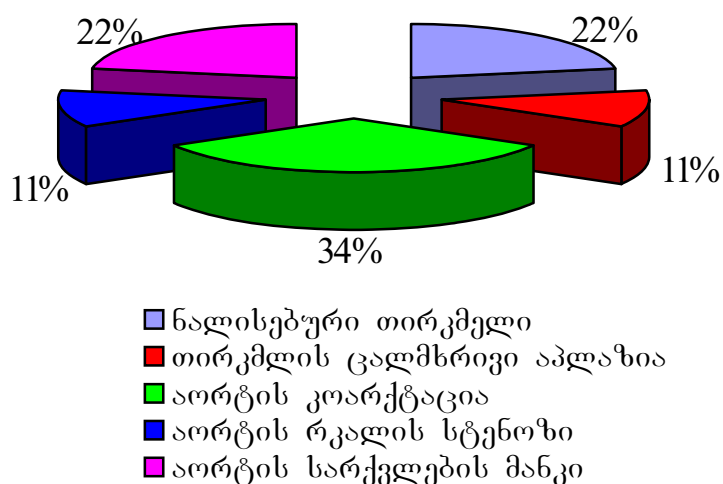
ცხრილი №10

სომატური პათოლოგიები	რაოდენობა
----------------------	-----------

1. ფრთისებრი ნაოჭები კისერზე	8 (38,1%)
2. ფართო და დაბალი კისერი	19 (90,5%)
3. თმის ზრდის დაბალი ზოლი კისერზე	11 (52,4%)
4. დეფორმირებული და დაბლა განლაგებული ყურის ნიჟარები	3 (14,3%)
5. მაღალი სასა	7 (33,3%)
6. ეპიკანტუსი	3 (14,3%)
7 მიკროგნათია	11 (52,4%)
8. “მეწაღის” გულმკერდი	5 (23,8%)
9. კასრისებური გულმკერდი	9 (42,9%)
10. კიღურების შეშუპება	4 (19%)
11. ვალგუსური დევიაცია	5 (23,8%)
12. ფრჩხილების ჰიპოპლაზია	3 (14,3%)
13. მარმარილოსებრი კანი	4 (19%)
14. მრავლობითი პიგმენტური ლაქები	4 (19%)
15. ფტოზი	2 (9,5%)

ვისცეროპათიების სტრუქტურა ტერნერის სინდრომისას (n=9)

დიაგრამა №13



გონადების დისგენეზიის სხვადასხვა ფორმის დროს განაალიზებული იქნა ჰორმონული გამოკვლევის მაჩვენებლები (ცხრილი №11). სისხლში განისაზღვრა შემდეგი ჰორმონების სეკრეციის დონე: ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონი, მალუთენინიზირებელი ჰორმონი, ესტრადიოლი და ტესტოსტერონი. გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმისას (ტერნერის სინდრომი) (21 პაციენტი) ფოლიკულმასტიმულირებელი და მალუთენინიზირებელი ჰორმონის მატება ერთდროულად ხდებოდა, უფრო მეტად ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონისა და აღენიშნებოდა 9 პაციენტს (42,9%), ამავე ჰორმონების მაჩვენებელი დაქვეითებული იყო 7 პაციენტის შემთხვევაში (33,3%), ხოლო ნორმალური მაჩვენებელი დაფიქსირდა 5 შემთხვევაში (23,8%). პაციენტთა ამ ჯგუფში ესტრადიოლის განსაზღვრისას აღმოჩნდა, რომ ჰორმონის მომატებული სეკრეცია აღენიშნებოდა 7 პაციენტს (33,3%), დაქვეითებული 9 პაციენტს (42,9%), ხოლო ნორმალური მაჩვენებელი აღინიშნა 5 პაციენტის კვლევისას (23,8%). ტესტოსტერონის განსაზღვრისას მისი ნორმალური სეკრეცია აღინიშნა 16 (76,2%) შემთხვევაში, ხოლო დაქვეითებული კი- 5 (23,8%) შემთხვევაში.

გონადების დისგენეზიის არაკლასიკური ფორმისას (18 პაციენტი) გონადოტროპინების მაჩვენებელი მომატებული იყო 5 შემთხვევაში (27,8 %), დაქვეითებული 6 შემთხვევაში (33,3%), ხოლო ნორმალური სეკრეცია აღენიშნებოდა 7 (38,9%) პაციენტს. ესტრადიოლის სეკრეციის მატება შეინიშნებოდა 6 (33,3%) პაციენტში, ხოლო დაქვეითება 5 პაციენტში (27,8 %), ნორმალური ქალისათვის დამახასიათებელი მაჩვენებლები დაფიქსირდა 7 შემთხვევაში (38,9%). ტესტოსტერონის განსაზღვრისას პაციენტთა უმრავლესობას მისი ცვლილება არ აღენიშნებოდა – 15 პაციენტი (83,3%), პაციენტთა მხოლოდ მცირე რაოდენობას აღენიშნებოდა ტესტოსტერონის სეკრეციის დაქვეითება – 3 პაციენტი (16,7%). გონადების დისგენეზიის “შერეული” ფორმისას მომატებული იყო გონადოტროპინების მაჩვენებელი და შესაბამისად ესტრადიოლის მაჩვენებელი კი- დაქვეითებული, რაც შეეხება გონადების დისგენეზიის “სუფთა” ფორმას, ყველა შემთხვევაში აღინიშნებოდა გონადოტროპინების სეკრეციის მატება და ესტრადიოლის სეკრეციის დაქვეითება, ხოლო ერთ შემთხვევაში, პაციენტში კლიტორომეგალიით - აღინიშნებოდა ტესტოსტერონის სეკრეციის დონის მომატება.

ჰორმონული მაჩვენებლები გონადების დისგენეზიის სხვადასხვა ფორმისას

ცხრილი №11

გონადების დისგენეზიის ფორმა		გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმა (ტერნერის სინდრომი) n=21	გონადების დისგენეზიის არაკლასიკური ფორმა n=18	გონადების დისგენეზიის "შერეული" ფორმა n=1	გონადების დისგენეზიის "სუფთა" ფორმა n=5	ნორმა მოზარდ გოგონებში და ქალებში
ჰორმონი						
	ფოლიკულმასტიმული რეგული ჰორმონის სეკრეციის დონე	□ 9 N 5	5 7	1	5	3-12 IU/l
		□ 7	6			
მალუთეინიზირებული ჰორმონის სეკრეციის დონე	□ 9 N 5	5 7	1	5	0,8-10,5 IU/l	
	□ 7	6				
ესტრადიოლის სეკრეციის დონე	□ 7 N 5	6 7				30-120 pg/ml
	□ 9	5	1	5		
ტესტოსტერონის სეკრეციის დონე	□ N 16		15	1	1	
	□ 5		3			

ამგვარად, პირველადი გონადალური ჰიპოგონადიზმისას, ზოგადად აღიარებული მახასიათებლები ჰიპერგონადოტროპინემია და ჰიპოესტროგენემია, არ გამოვლინდა ჩვენს მასალაზე გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმისას, რაც შეიძლება აიხსნას ერთის მხრივ ჰიპოფიზის გამოფიტვით, მეორეს მხრივ ესტროგენების პროდუქციის სხვა წყაროების არსებობით (თირკმელზედა ჯირკვალი, ან ტესტოსტერონის პერიფერიული კონვერსია ესტროგენად). ჰიპერგონადოტროპინემია ჰიპოესტროგენემიის ფონზე კლასიკური ვარიანტით გამოვლინდა მხოლოდ "სუფთა" ფორმების შემთხვევაში.

ქვემოთ მოყვანილია პაციენტების აღწერა გონადების დისგენეზიის სხვადასხვა ფორმით:

1. 18 წლის პაციენტმა კლინიკას მომართა ჩივილებით მენსტრუაციის არ არსებობაზე, ზრდაში ჩამორჩენასა და ოფლიანობის მატებაზე.

კლინიკური გამოკვლევით:

სიმაღლე- 141 სმ, სხეულის მასა-39 კგ, დისპლაზიური აღნაგობით.

პაციენტს აღენიშნებოდა ფართე და დაბალი კისერი თმის ზრდის დაბალი ზოლით, მაღალი სასა, მიკროგნათია.

აქსილარული თმიანობა არ აღინიშნებოდა, ხოლო ბოქვენზე თმიანობა სუსტად იყო გამოხატული, სარძევე ჯირკვლები განუვითარებელი იყო (**P1 Axo Mao**).

გინეკოლოგიური გამოკვლევით დადგინდა: ჰიპოპლაზიური დიდი და მცირე სასქესო ბაგეები, საშოს სიგრძე ზონდით-7სმ, ბიმანუალური რექტალური გასინჯვით პალპირდებოდა თასმისებური საშვილოსნო.

მცირე მენჯის ღრუს ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევით, ნანახი იქნა: თასმისებური საშვილოსნო- 25 X 4მმ.

მარჯვენა გონადა: 14 X 8 მმ, სითხური ჩანართების გარეშე;

მარცხენა გონადა: 12,5 X 8 მმ, სითხური ჩანართების გარეშე.

თირკმელზედა ჯირკვლის ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევით აღინიშნებოდა:

მარჯვენა თირკმელზედა ჯირკვალი ზომით- 16 X 14 მმ, სამკუთხედის ფორმის, ერთგვაროვანი სტრუქტურის, ნორმალური ექოგენობის.

მარცხენა თირკმელზედა ჯირკვალი ზომით- 16 X 14 მმ, სამკუთხედის ფორმის, ერთგვაროვანი სტრუქტურის, ნორმალური ექოგენობის.

ჰორმონული გამოკვლევის შედეგად აღინიშნებოდა ფოლიკულმასტიმულირებელი და მალუთენიზირებელი ჰორმონების სეკრეციის დონის მატება და ესტრადიოლის სეკრეციის დონის დაქვეითება.

ციტოგენეტიკური გამოკვლევით დადგინდა კარიოტიპი-45,X.

კლინიკური, გინეკოლოგიური, ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული მონაცემების საფუძველზე დადგინდა დიაგნოზი- **გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმა-ტერნერის სინდრომი.**

2. 15 წლის ქალური ფენოტიპის მქონე პაციენტმა კლინიკას მომართა ჩივილით მენსტრუალური ციკლის დარღვევაზე აციკლური სისხლდენების სახით. პაციენტს მენარხე აღენიშნა 13 წლის ასაკში, პაციენტს 10 თვის მანძილზე აღენიშნებოდა

თავიდანვე არარეგულარული მენსტრუაციები, გახანგრძლივებული სისხლდენის სახით, ჭარბი რაოდენობით, მუქი ფერის გამონადენით.

კლინიკური გამოკვლევით აღინიშნებოდა: სიმაღლე 140სმ, სხეულის მასა-50კგ. სხეულის ნაწილთა პროპორცია დარღვეული, კიდურები მოკლე, კისერი მოკლე და ფართე, “მეწადისებური” გულმკერდი, მეორადი სასქესო ნიშნები ჩამორჩებოდა განვითარებაში $P_2Ax_2Ma_2$, ღია ვარდისფერი ორეოლებით (ფოტო №1). გინეკოლოგიური გამოკვლევით: დიდი და მცირე სასქესო ბაგეები ჰიპოპლაზიური, კლიტორი არავირილიზებული, სისხლიანი გამონადენი საშოდან საშუალო რაოდენობით. რექტო-აბდომინალური გამოკვლევით ისინჯებოდა ასაკობრივ ნორმაზე დიდი საშვილოსნო, ოდნავ გადახრილი მარცხნივ, სწორი კონტურებით, მოძრავი. დანამატები პალპაციით უმტკივნეულო. მცირე მენჯის ღრუს ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევით საშვილოსნოს ზომები: 6,0X3,4X4,5 მმ, ენდომეტრიუმის სისქე-12 მმ. მარჯვენა გონადა ზომით-3,3 X 1,6 X 3,2 სმ, მარცხენა- 3,1 X 1,8 X 3,3 სმ, ორივე საკვერცხეში მცირე ზომის წვრილკისტოზური ჩანართები. ჰორმონული გამოკვლევით აღინიშნებოდა გონადოტროპინებისა და სასქესო ჰორმონების სეკრეციის ნორმალური მაჩვენებელი.

ციტოგენეტიკური კვლევით აღინიშნა 45,X კარიოტიპი. პაციენტში სპონტანური მენარხე და მენსტრუაციები 45,X კარიოტიპის ფონზე ბადებდა ეჭვს ფარული მოზაიციზმის არსებობაზე. შევიცარიაში, ქ. ციურიხის ადამიანის გენეტიკის ინტიტუტში მოლეკულური ციტოგენეტიკის მეთოდით გამოკვლევის საშუალებით, კერძოდ ფლუორესცენტული ინ-სიტუ ჰიბრიდიზაციით (FISH), გამოვლინდა მოზაიციზმი 45,X/47,XXX.

კლინიკური, გინეკოლოგიური, ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული მონაცემების საფუძველზე დადგინდა დიაგნოზი- *გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმა-ტერნერის სინდრომის მოზაიკური ფორმა.*



ფოტო № 1. პაციენტის ფენოტიპი ტერნერის სინდრომის მოზაიკური ფორმით 45,X/47,XXX

3. 17 წლის პაციენტმა კლინიკას მომართა ჩივილებით მენსტრუაციის არ არსებობაზე, პერიოდულად თავის ტკივილზე, სიმძიმის შეგრძნებაზე მუცლის ქვედა მიდამოში, მილიანობაზე.

კლინიკური გამოკვლევით:

სიმაღლე: 152 სმ, სხეულის მასა – 50 კგ, ფემინური აღნაგობით.

აღინიშნებოდა კარგად განვითარებული Yმეორადი სასქესო ნიშნები (P₂ Ax₂ Ma₂).

გინეკოლოგიური გამოკვლევით: დიდი და მცირე სასქესო ბაგეები ჩამორჩებოდა განვითარებაში, ჰიმენი მთელი, საშოს სიგრძე ზონდით 5 სმ.

ბიმაწულური რექტალური გასინჯვით საშვილოსნო მკვეთრად ჰიპოპლაზიური და დანამატები არ ისინჯებოდა.

მცირე მენჯის ღრუს ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევით აღინიშნებოდა:

საშვილოსნო ზომით: 24 X 6 X 13 მმ, ენდომეტრიუმი არ ისახებოდა. საშვილოსნო სადა კონტურებით, ნორმალური ექოგენობის, ერთგვაროვანი მიომეტრიუმით.

მარჯვენა გონადა ზომით- 16 X 12მმ, მასში 2 სითხური ჩანართი, ზომით 3მმ-მდე;

მარცხენა გონადა ზომით –17 X 11მმ, მასში 3 სითხური ჩანართი, ზომით 2-3მმ-მდე .

ჰორმონული გამოკვლევით გონადოტროპინების და ესტრადიოლის სეკრეციის ნორმალური მაჩვენებელი.

ციტოგენეტიკური კვლევით დადგინდა კაროტიპი- 46,XX/45,X.

კლინიკური, გინეკოლოგიური, ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული მონაცემების საფუძველზე დადგინდა დიაგნოზი- *გონადების დისგენეზის არაკლასიკური ფორმა.*

4. 11 წლის პაციენტმა კლინიკას მომართა ჩივილით სქესობრივ და ფიზიკურ განვითარებაში ჩამორჩენაზე.

ობიექტურად: სიმაღლე- 131 სმ, სხეულის მასა- 34 კგ. პაციენტი იყო დისპლაზიური აღნაგობის, მხრის სარტყელი ფართე იყო მენჯის სარტყელთან შედარებით, აღენიშნებოდა მოკლე ფართო კისერი, თმის ზრდის დაბალი ზოლი კისერზე.

სასქესო თმიანობა გამოხატული იყო მწირად, ხოლო სარძევე ჯირკვლები – განუვითარებელი (P₁, Ax₁ Ma₀).

გინეკოლოგიური გამოკვლევით: დიდი და მცირე სასქესო ბაგეები ჰიპოპლაზიური. კლიტორომეგალია არ აღინიშნებოდა. რექტალურად ბიმანუალური გასინჯვით საშვილოსნო თასმისებური იყო.

ულტრასონოგრაფიულად: თასმისებური საშვილოსნო, გონადები ერთგვაროვანი სტრუქტურის სითხური ჩანართების გარეშე, ზომით-მარჯვენა 12 X 6მმ, მარცხენა- 11 X 7მმ.

ჰორმონული გამოკვლევით აღინიშნებოდა გონადოტროპინების და ტესტოსტერონის სეკრეციის მატება, ესტრადიოლის სეკრეციის დონის დაქვეითება.

ციტოგენეტიკური კვლევით გამოვლინდა კარიოტიპი- **45,X/46, XY.**

კლინიკური, გინეკოლოგიური, ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული მონაცემების საფუძველზე დადგინდა დიაგნოზი - *გონადების დისგენეზის შერეული ფორმა.*

5. კლინიკას მომართა 16 წლის ქალური ფენოტიპის და ფსიქოსექსუალური განწყობის პაციენტმა ჩვილით მეორადი სასქესო ნიშნების განუვითარებლობასა და მენსტრუაციის არარსებობაზე.

ობიექტურად: აღნაგობა სპორტული, სიმაღლე-164 სმ, სხეულის მასა – 54 კგ, მეორადი სასქესო ნიშნები: $Ma\cdot P_1Ax_1$. გინეკოლოგიური გამოკვლევით: გარეთა სასქესო ორგანოები ჰიპოპლაზიური, ჰიმენი მთელი, რექტო-აბდომინალური გასინჯვით- საშვილოსნო თასმისებური, დანამატები არ ისინჯებოდა. მცირე მენჯის ღრუს ულტრასონოგრაფიით: საშვილოსნო თასმისებური, მარჯვენა გონადა ზომით: 8 X 6 მმ, მარცხენა- 10 X 7მმ, მასში ორი სითხური ჩანართი დიამეტრით 2 და 3 მმ. ჰორმონული გამოკვლევით: ფოლიკულმასტიმულირებელი და მალუთენინზირებელი ჰორმონების სეკრეცია მომატებული, ესტრადიოლის სეკრეცია დაქვეითებული, ტესტოსტერონის- ნორმის ფარგლებში. ციტოგენეტიკური კვლევით განისაზღვრა კარიოტიპი- 46, XY. დაისვა დიაგნოზი- გონადების დისგენეზის სუფთა ფორმა-სვაიერის სინდრომი. კარიოტიპში Y ქრომოსომის არსებობისას გონადობლასტომის თავიდან აცილების მიზნით ჩატარებული იქნა ლაპარასკოპიული ოპერაცია-გონადექტომია, დათვალა და მუცლის ღრუ და მცირე მენჯის ღრუს ორგანოები, ნანახი იქნა თასმისებური საშვილოსნო, მარჯვენა გონადა ზომით-2,5 X 1,5 სმ, მარცხენა- 2,0 X 1,5 სმ. საოპერაციო მასალა გაიგზავნა ჰისტომორფოლოგიურ გამოკვლევაზე, რომლის შედეგებითაც: პრეპარატში აღინიშნებოდა, როგორც საკვერცხის სტრომის ნაწილები ერთეული ფოლიკულებით, ასევე სათესლე მილაკები.

კლინიკური, გინეკოლოგიური, ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული მონაცემების საფუძველზე დადგინდა დიაგნოზი - *გონადების დისგენეზის სუფთა ფორმა.*

6. 23 წლის პაციენტმა ქალური ფენოტიპით და ფსიქოსექსუალური განწყობით, მომართა კლინიკას ჩვილით, მენსტრუაციის არ არსებობაზე. ობიექტურად: სიმაღლე 168სმ, სხეულის მასა 58 კგ. პაციენტი იყო ევზუქოიდური აღნაგობის, აღენიშნებოდა სუსტად განვითარებული კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილი, სახეზე – acne vulgaris, სახესა და კიდურებზე აღინიშნებოდა პათოლოგიური თმიაწოლა (ჰირსუტიზმი). მეორადი სასქესო ნიშნები ჩამორჩებოდა განვითარებაში, სარძევე ჯირკვლები გამოხატული იყო სუსტად

(Ma1), სუსტად პიგმენტირებული არეოლებით, სასქესო თმინობა ქალური ტიპით განვითარებული და მწირი რაოდენობით P1Ax1 . გინეკოლოგიური გამოკვლევით : დიდი სასირცხო ბაგეები ნორმალურად განვითარებული, კლიტორი მცირედ ვირილიზებული, მცირე სასირცხო ბაგეები- განუვითარებული. რექტო-აბდომინალური გასინჯვით საშვილოსნო და დანამატები არ ისინჯებოდა.

მცირე მენჯის ღრუს ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევით - საშვილოსნო ზომით: 15 X 4 X 12 მმ, მარჯვენა გონადა: 14X11მმ, მარცხენა - 12X7 მმ. ციტოგენეტიკური კვლევით აღინიშნებოდა 45,X კარიოტიპი. პაციენტის კლინიკური, გინეკოლოგიური, ულტრასონოგრაფიული და ციტოგენეტიკური კვლევის შედეგები მიუთითებდა კარიოტიპში Y ქრომოსომის მასალის არსებობას, რაც მოითხოვდა გონადექტომიას. ჩატარდა ლაპაროსკოპია, ნანახი იქნა საშვილოსნო ზონრის სახით, 1,5 X0,5სმ, მარჯვენა გონადა ზონრის სახით - 1,5 X1,0სმ, მარცხენა გონადა ზონრის სახით, ზომით 1,4 X0,8სმ. ჩატარდა ორმხრივი გონადექტომია.

ჰისტომორფოლოგიური გამოკვლევით, გონადის სკლეროზულ ქსოვილში ალაგ-ალაგ აღინიშნებოდა სათესლე ჯირკვლის და ჩანასახოვანი ქსოვილის მსგავსი სტრუქტურები, ერთგვაროვანი უჯრედებით ამოფენილი სათესლე ჯირკვლის მილაკოვანი არხები.

კლინიკური, გინეკოლოგიური, ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული მონაცემების საფუძველზე დადგინდა დიაგნოზი - *გონადების დისგენეზიის სუფთა ფორმა.*

საკუთარი და ლიტერატურის მონაცემების ანალიზის საფუძველზე ჩვენს მიერ გამოიყო ინფორმაციული კლინიკურ-ლაბორატორიულ- ინსტრუმენტული მაჩვენებლები გონადების დისგენეზიის სხვადასხვა ფორმისათვის.

ინფორმაციული კლინიკურ-ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული მაჩვენებლები გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმისას (ტერნერის სინდრომი):

დისპლაზიური აღნაგობა;

- ჩამორჩენა ზრდაში;
- სომატური ანომალიები და ვისცეროპათიები;
- სქესობრივი განვითარების არარსებობა ან მკვეთრი ჩამორჩენა;

- მენარხეს დაგვიანება ან პირველადი ამენორეა (ასაკის მიხედვით), ვიწრო გრძელი საშო;
- გინეკოლოგიური გამოკვლევით და ულტრასონოგრაფიულად: თასმისებური საშვილოსნო და გონადები, ფოლიკულური აპარატის გარეშე;
- კარიოტიპი 45,X ან 45,X/46,XX მოზაიციზმი ან სხვა ტიპის მოზაიციზმი 45,X კლონის პრევალირებით, ან X ქრომოსომის სტრუქტურული ანომალიები, უხშირესად იზოქრომოსომა X.

ინფორმაციული კლინიკურ-ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული მაჩვენებლები გონადების დისგენეზიის შერეული ფორმისას:

- დისპლაზიური აღნაგობა;
- ჩამორჩენა ზრდაში;
- სომატური ანომალიები და ვისცეროპათიები;□
- პუბერტატში სასქესო თმიანობის გაჩენა, კლიტორომეგალია, განუვითარებელი მკერდის ჯირკვლები, მენარხეს დაგვიანება ან პირველადი ამენორეა (ასაკის მიხედვით);
- ვიწრო, გრძელი საშო;
- გინეკოლოგიური გამოკვლევით და ულტრასონოგრაფიულად: თასმისებური საშვილოსნო და გონადები, ან ცალმხრივად გადიდებული გონადა;
- კარიოტიპი 45,X/46,XY.

ინფორმაციული კლინიკო-ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული მაჩვენებლები გონადების დისგენეზიის სუფთა ფორმისას:

- ფემინური ან ევნუქოიდური აღნაგობა;
- ნორმალური სიმაღლე;
- სომატური ანომალიების და ვისცეროპათიების არარსებობა;□
- სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენა ან მისი არარსებობა;

- სომატური და ვიცეროპათიების არარსებობა;
 - მენარხეს დაგვიანება ან პირველადი ამენორეა (ასაკის მიხედვით), გრძელი, ვიწრო საშო;
 - გინეკოლოგიური გამოკვლევით და ულტრასონოგრაფიულად: თასმისებური საშვილოსნო და გონადები ფოლიკულური აპარატის გარეშე;
- კარიოტიპი 46,XY an 45,X (Y ქრომოსომის ფრაგმენტის არსებობით გენომში)

ინფორმაციული კლინიკურ-ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული მაჩვენებლები გონადების დისგენეზის არაკლასიკური ფორმისას:

- ფემინური აღნაგობა, ან არამკვეთრად გამოხატული დისპლაზიური აღნაგობა;
- არამკვეთრად გამოხატული სომატური ანომალიები ან მათი არ არსებობა;
- არამკვეთრი ჩამორჩენა ზრდაში და სქესობრივ განვითარებაში;
- მენარხეს დაგვიანება ან ამენორეა- პირველადი ან მეორადი;
- გინეკოლოგიური გამოკვლევით და ულტრასონოგრაფიულად: ჰიპოპლაზიური საშვილოსნო და საკვერცხეები მწირი ფოლიკულური აპარატით;
- კარიოტიპი 46,XX/45,X, 46,XX უჯრედული კლონის პრევალირებით, ან სხვა მოზაციზმი, ან X ქრომოსომის სტრუქტურული ანომალიები.

3.2 ანდროგენრეზისტენტობის მქონე პაციენტთა კვლევის შედეგები

ჩვენს მიერ გამოკვლეული პაციენტთა შორის ანდროგენრეზისტენტობის დიაგნოზი დაუდგინდა 17 პაციენტს. მათგან ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმით- 16 პაციენტი, არასრული ფორმით- ერთი პაციენტი.

ციტოგენეტიკური კვლევით ყველა მათგანს დაუდგინდა ნორმალური მამაკაცისათვის დამახასიათებელი კარიოტიპი- 46, XY.

Tanner-ის მიხედვით ანდროგენრეზისტენტობის მქონე პაციენტებში მეორადი სასქესო ნიშნების შეფასებისას დადგინდა (ცხრილი №12), რომ

ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმის მქონე პაციენტთა უმრავლესობას- 13 პაციენტი (75%) ბოქვენის და აქსილარული თმთანობა არ აღენიშნებოდა (P_0, Ax_0), პაციენტთა მხოლოდ მცირე რაოდენობას- 3 პაციენტი (18,8%) აღენიშნებოდა ბოქვენის თმთანობის მწირი განვითარება (P_1), აქსილარული თმთანობა შეესაბამებოდა ბოქვენის თმთანობის განვითარების ხარისხს ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმის შემთხვევაშიც (აქსილარული თმთანობა განვითარებული იყო ბოქვენის თმთანობის განვითარების პარალელურად), Ax_0 - 13 პაციენტი, Ax_1 - 3 პაციენტი. ანდროგენრეზისტენტობის არასრული ფორმით დიაგნოსტირებულ პაციენტს კი ბოქვენის თმთანობა, ისევე როგორც აქსილარული თმთანობა ნორმალურად განვითარებული ჰქონდა (P_3, Ax_3).

ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმის მქონე ყველა პაციენტს (16 პაციენტი) აღენიშნებოდა კარგად განვითარებული სარძევე ჯირკვლები პიგმენტირებული არეოლებით (Ma_3), ხოლო პაციენტს ანდროგენრეზისტენტობის არასრული ფორმით ჰქონდა შესიებული სარძევე ჯირკვლები გადიდებული არეოლებით (Ma_1).

ანდროგენრეზისტენტობის მქონე პაციენტთა გინეკოლოგიური კვლევისას გამოვლინდა, რომ ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმის მქონე ყველა პაციენტს (16 პაციენტი), აღენიშნებოდა კარგად გამოხატული დიდი სასქესო ბაგეები და ჰიპოპლაზიური მცირე სასქესო ბაგეები. კლიტორი არავირილიზებული იყო (ცხრილი № 13). საშო ზონდირებით უხშირესად 3-4 სმ-ს შეესაბამებოდა. სქესობრივად აქტიურ პაციენტებში საშო იყო უფრო გრძელი - 6სმ-მდე და წარმოდგენილი იყო ბრმა პარკის სახით, საშვილოსნოს ყელი არ ვიზუალიზდებოდა. ბიმანუალური რექტალური გასინჯვით საშვილოსნო არ პალპირდებოდა. ანდროგენრეზისტენტობის არასრული ფორმის მქონე პაციენტის გარეთა სასქესო ორგანოების განვითარება მსგავსი იყო სრული ფორმის მქონე პაციენტებისა (ჰიპოპლაზიური მცირე სასქესო ბაგეები, კარგად განვითარებული დიდი სასქესო ბაგეების ფონზე), განსხვავება გამოვლინდა არასრული ფორმის მქონე პაციენტში კლიტორომეგალიის არსებობით (4 სმ), საშოს სიგრძე ზონდირებით იყო 4 სმ. ბიმანუალური რექტალური გასინჯვით საშვილოსნო არ პალპირდებოდა, უროგენიტალური სინუსის არსებობა ანდროგენრეზისტენტობის არც ერთი ფორმის არსებობისას არ აღინიშნებოდა.

**მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარება პაციენტებში ანდროგენრეზისტენტობის
სინდრომით (არს)**

ცხრილი №12

მეორადი სასქესო ნიშნები ფორმა (პაციენტთა რაოდენობა)	ბოქვენის თმთანობა (P)				აქსილარული თმთანობა (Ax)				სარმევე ჯირკვლების განვითარება			
	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	Ax ₀	Ax ₁	Ax ₂	Ax ₃	Ma ₀	Ma ₁	Ma ₂	Ma ₃
ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმა (15)	13	3			13	3						16
ანდროგენრეზისტენტობის არასრული ფორმა (1)				1				1		1		

**გენიტალური სტატუსი პაციენტებში ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომით
ცხრილი №13**

	ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმა	ანდროგენრეზისტენტობის არასრული ფორმა
დიდი სასქესო ბაგეები	კარგად გამოხატული	კარგად გამოხატული
მცირე სასქესო ბაგეები	ჰიპოპლაზიური	ჰიპოპლაზიური
კლიტორომეგალია	არ აღინიშნება	აღინიშნება
საშოს სიგრძე ზონდით	3-7სმ	4სმ
საშვილოსნო პალპაციით	არ პალპირდება	არ პალპირდება
უროგენიტალური სინუსი	არ აღინიშნება	არ აღინიშნება

ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომით ჩვენს მიერ გამოკვლეულ პაციენტებიდან 6 მათგანი ანამნეზში აღნიშნავდა ბავშვობაში გადატანილ თიაქარკვეთის ოპერციას, 3 პაციენტს ცალმხრივი, 2 პაციენტს – ორმხრივი, ხოლო ერთი პაციენტის შემთხვევაში თიაქრის შიგთავსი ჩაბრუნებული იქნა მუცლის ღრუში .

გონადების ლოკალიზაციის განსაზღვრისას დადგინდა, რომ ყველაზე ხშირი იყო გონადების ცალმხრივი მდებარეობა მცირე მენჯის ღრუში ზევით და ლატერალურად- 7 პაციენტი (41,2%), ან მუცლის ღრუში საზარდულის არხის შიგნითა რგოლთან. შედარებით იშვიათად გონადები ულტრასონოგრაფიულად ვიზუალიზდებოდა ორმხრივად - 5 შემთხვევაში (29,4%), 4 შემთხვევაში გონადების პალპირდებოდა

საზარდულის არხის გარეთა რგოლთან და დიდ სასქესო ბაგეებში და მათი ულტრასონოგრაფიული ვიზუალიზაცია მუცლის ღრუში ვერ ხერხდებოდა (23,5%). მათგან 3 პაციენტს გონადების მდებარეობა აღენიშნებოდა საზარდულის არხის გარეთა რგოლთან (17,6%), ხოლო ერთი პაციენტის შემთხვევაში გონადა პალპირდებოდა დიდი სასქესო ბაგეების სისქეში (5,9%) (ცხრილი №14).

**გონადების ლოკალიზაცია პაციენტებში ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომით
ცხრილი №14**

გონადების ლოკალიზაცია	ორმხრივად	ცალმხრივად
მცირე მენჯის ღრუში ზევით და ლატერალურად	5	6
საზარდულის არხის გარეთა რგოლთან		3
დიდი სასქესო ბაგის სისქეში		1
ჰერნიორაფია და გონადექტომიის შემდგომი მდგომარეობა	4	

საშოს სიგრძის განსაზღვრას ვახდენდით საშოს ზონდირებით. სქესობრივად აქტიური 3 პაციენტიდან ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომით, საშოს სიგრძე ზონდით 2 შემთხვევაში (11,8%) შეესაბამებოდა 4-6 სმ-ს, ერთ პაციენტში კი 7 სმ-ს აღწევდა. სქესობრივად არააქტიურ პაციენტებს (14 პაციენტი) უმრავლეს შემთხვევაში (12 პაციენტი- 70,5%) აღენიშნებოდათ 2-დან - 4სმ-მდე სიგრძის საშო, ხოლო პაციენტთა მცირე რაოდენობას (2 პაციენტი 11,8%), საშოს სიგრძე 2 სმ-მდე ჰქონდა (ცხრილი 15).

**საშოს სიგრძე პაციენტებში ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომით
ცხრილი №15**

პაციენტთა ჯგუფები	საშოს სიგრძე ზონდით			
	< 2სმ	2-4 სმ	4-6 სმ	>6 სმ
			2	1

სქესობრივად პაციენტები (n=3)	აქტიური				
სქესობრივად პაციენტები (n=14)	არააქტიური	2	12		

ანდროგენრეზისტენტობის სხვადასხვა ფორმის მქონე პაციენტებში ჰორმონული მაჩვენებლების განსაზღვრისას (ცხრილი №16) გამოვლინდა, რომ 12 შემთხვევაში მალუთენინიზირებული ჰორმონის სეკრეცია მომატებული იყო მამაკაცის ნორმასთან შედარებით, ხოლო 4 შემთხვევაში ნორმალური მაჩვენებელი აღინიშნებოდა. ტესტოსტერონის სეკრეციის დონე მომატებული (5) ან ნორმალური მამაკაცისათვის დამახასიათებელი (11) მაჩვენებლის შესაბამისი იყო. ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონის და ესტრადიოლის სეკრეციის მაჩვენებლები ასევე შეესაბამებოდა მამაკაცის ნორმალურ მაჩვენებლებს.

**ჰორმონული მაჩვენებლები პაციენტებში ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომის (არს)
სხვადასხვა ფორმისას**

ცხრილი №16

არს-ის ფორმა ჰორმონი	ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმა (n=16)	ანდროგენრეზისტენტობის არასრული ფორმა (n=1)	ნორმა მამაკაცებში
FSH	N	□	1-14 IU/l
LH	□□(12), N (4)	□	0,7-7,4 IU/l
ესტრადიოლი	N	□	15-60 pg/ml
ტესტოსტერონი	□□(12), N (4)	N	3,5-8,6 ng/ml

ანდროგენრეზისტენტობის მქონე ყველა პაციენტს უტარდებოდა კლინიკო-გენეალოგიური კვლევა, X-ქრომოსომასთან შეჭიდული დამემკვიდრების დადგენის მიზნით. დაავადება ვლინდება 46, XY ინდივიდებში, შესაძლოა ასევე მუტანტური გენის მტარებლობა გამოვლინდეს 46, XX ინდივიდებშიც. მტარებელი ქალების დაახლოებით 10% მანიფესტირებული მტარებელია და მათში ვლინდება შემდეგი კლინიკური

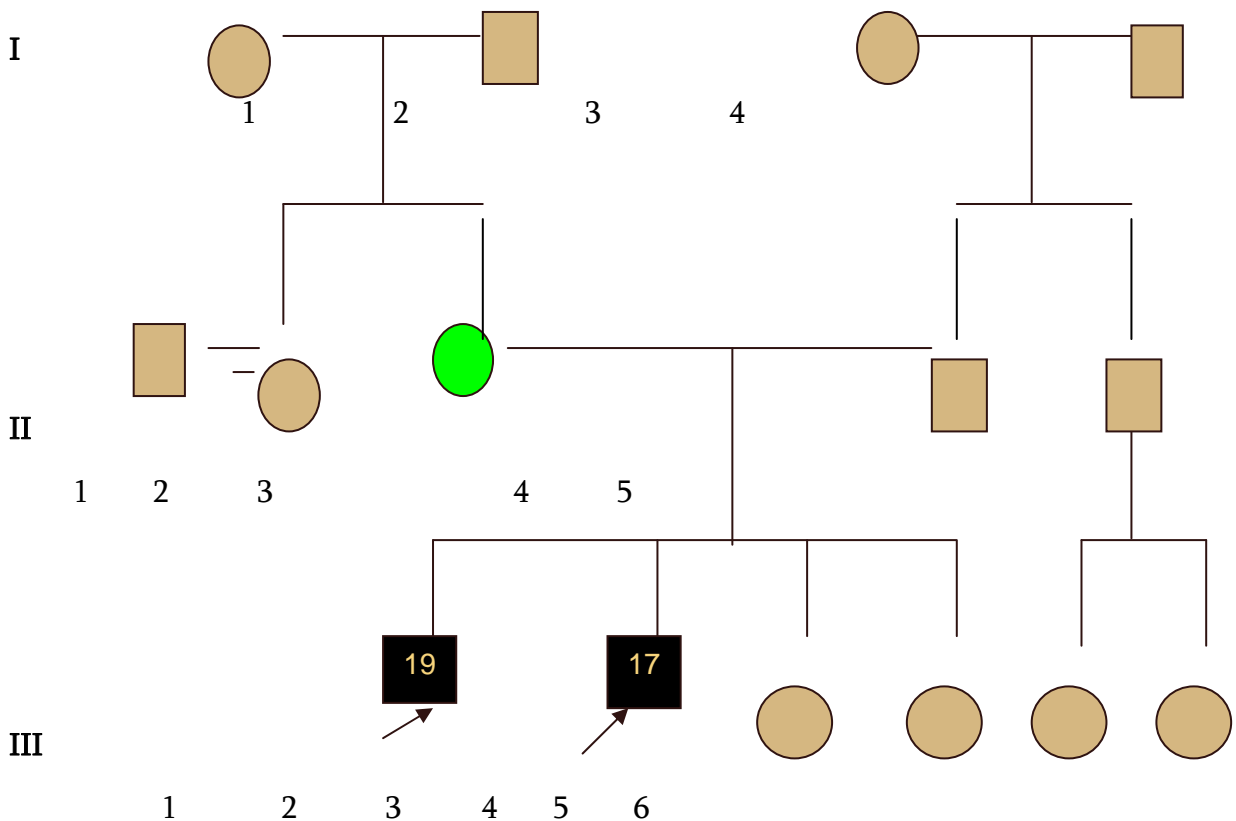
ნიშნები: ბოქვენისა და აქსილარული თმისა და გვიანი განვითარება, შესაძლოა გვიანი მენარხე (15-16 წელი და ზემოთ).

ჩვენს შემთხვევაში 3 პაციენტს ჰყავდა სიბისი ანდროგენრეზისტენტობით (21,4%), 2 მათგანის დედას აღნიშნებოდა გვიანი მენარხე, ხოლო ერთ შემთხვევაში სიბისებს ჰყავდათ დეიდა და დედის დეიდა პირველადი ამენორეით (სქემა 12).

აღსანიშნავია, რომ ყველა ოჯახური შემთხვევა გამოვლინდა ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმისას, ხოლო რაც შეეხება ანდროგენრეზისტენტობის არასრული ფორმის მქონე პაციენტს, ამ შემთხვევაში კლინიკო-გენეალოგიური კვლევა არაინფორმატიული აღმოჩნდა, რაც ამ პაციენტში ახლად წარმოქმნილი მუტაციის არსებობაზე მიუთითებს.

ანდროგენრეზისტენტობის ოჯახური შემთხვევის საგვარტომო სქემა

სქემა №2



III-1, III-2- სიბსები ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმით;

II-3 -სიბსების დედა მენარხეს გვიანი ასაკით.

ქვემოთ მოყვანილია ანდროგენრეზისტენტობის ოჯახური შემთხვევის და ანდროგენრეზისტენტობის არასრული ფორმის მქონე პაციენტის სამედიცინო აღწერა.

1. 17 წლის პაციენტმა კლინიკას მომართა ჩივილებით: მენსტრუაციის არ არსებობასა და ტკივილზე მუცლის მიდამოში.

ობიექტურად: სიმაღლე-173 სმ, სხეულის მასა- 72 კგ, სპორტული აღნაგობის და ქალური ფსიქოსექსუალური განწყობით.

ბოლო 2 წლის მანძილზე, ყოველ თვე 4-5 დღის განმავლობაში აღნიშნავდა ყრუ ხასიათის ტკივილზე მუცლის და წელის მიდამოში.

აღინიშნებოდა სასქესო თმის მცირე განვითარება კარგად გამოხატული მკერდი ჯირკვლების ფონზე- **P1Ax1Mas**.

გინეკოლოგიური გამოკვლევით: დიდი სასქესო ბაგეები განვითარებული, მცირე-ატროფიული, საშო ზონდირებით-3 სმ და ბრმად დახურული. რექტო-აბდომინალური გამოკვლევით საშვილოსნო და დანამატები არ პალპირდება

მცირე მენჯის ღრუს ულტრასონოგრაფიული კვლევით: საშვილოსნო- არ ვიზუალიზდებოდა, მარჯვენა გონადა- 2,1 X 1,6 სმ, მარცხენა- 2,0 X 1,7 სმ და მდებარეობდა მცირე მენჯის ღრუში ზევით და ლატერალურად.

ჰორმონული გამოკვლევით: ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონის სეკრეციის დონე შეესაბამებოდა ნორმალურ მაჩვენებელს, მალუთეინიზირებელი ჰორმონის და ტესტოსტერონის სეკრეცია მომატებული იყო მამაკაცის ნორმალურ მაჩვენებლებთან შედარებით, აღინიშნებოდა ესტრადიოლის სეკრეციის დაქვეითება.

ციტოგენეტიკური კვლევით დადგინდა კაროტიპი: 46,XY.

კლინიკო-გენეალოგიური კვლევით აღმოჩნდა, რომ პაციენტს ჰყავდა 16 წლის და პირველადი ამენორეით, დეიდა და დედის დეიდა ასევე პირველადი ამენორეით (სქემა 12).

კლინიკური, გინეკოლოგიური, ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული მონაცემების საფუძველზე დადგინდა დიაგნოზი- *ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმა (ტესტიკულარული ფემინიზაცია)*.

გამოკვლეული იქნა პრობანდის და. ობიექტურად აღინიშნებოდა: სიმაღლე-168სმ, სხეულის მასა-57 კგ, სპორტული აღნაგობით და ქალური ფსიქოსესუალური განწყობით. აღსანიშნავი იყო, რომ პაციენტს გაკეთებული ჰქონდა საზარდულის თიაქრის გამო ორმხრივი ოპერაცია 12 წლის ასაკში. აღინიშნებოდა კარგად განვითარებული მკერდის ჯირკვლები მწირი სასქესო თმთანობის ფონზე **PiAx1Ma3**.

გინეკოლოგიური გამოკვლევით: დიდი სასირცხო ბაგეები გაბრტყელებული, მცირე ატროფიული, კლიტორი არავირილიზებული, საშოს სიგრძე ზონდით 2,5 სმ და ბოლოვდებოდა ბრმად. ბიმანუალური რექტალური გასინჯვით საშვილოსნო და დანამატები არ ისინჯებოდა.

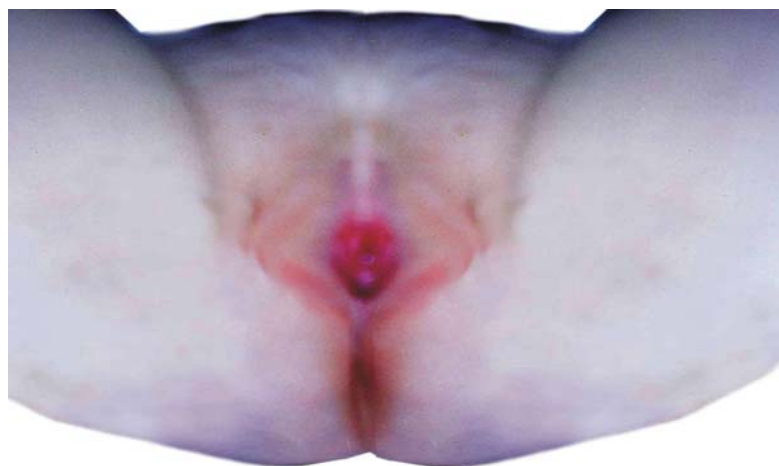
მცირე მენჯის ღრუს ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევით საშვილოსნო და საკვერცხეები არ ვიზუალიზდებოდა. ჰორმონული გამოკვლევით: ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონის სეკრეციის დონე შეესაბამებოდა ნორმალურ მაჩვენებელს, მალუთეინიზირებელი ჰორმონის და ტესტოსტერონის სეკრეცია მომატებული იყო მამაკაცის ნორმალურ მაჩვენებლებთან შედარებით, აღინიშნებოდა ესტრადიოლის სეკრეციის დაქვეითება.

ციტოგენეტიკური კვლევით დადგინდა კარიოტიპი - 46,XY.

კლინიკური, გინეკოლოგიური, ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული მონაცემების საფუძველზე დადგინდა დიაგნოზი - *ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმა (ტესტიკულარული ფემინიზაცია)*. (ფოტო № 1,2).



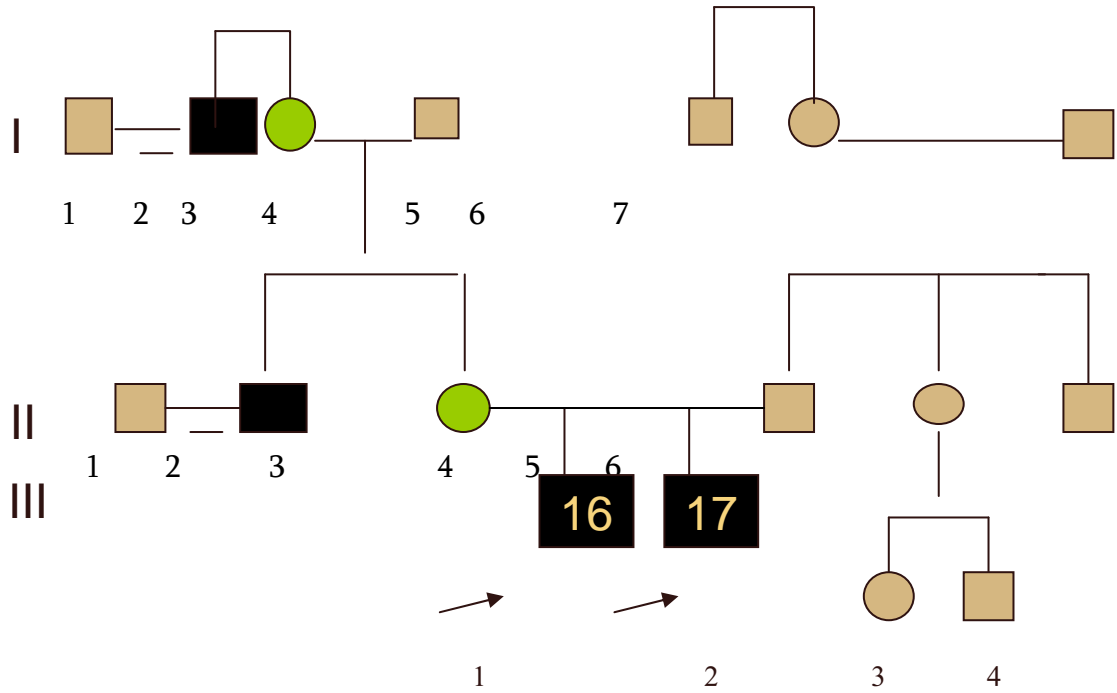
ფოტო №1, სიბსები ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმით.



ფოტო №2. ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომის სრული ფორმის მქონე პაციენტის გენიტალიები

ანდროგენრეზისტენტობის ოჯახური შემთხვევის საგვარტომო სქემა

სქემა №3



I-2 პრობანდის დედის დეიდა პირველადი ამენორეით და უნაყოფობით;
 II-2 პრობანდის დეიდა პირველადი ამენორეით და უნაყოფობით;
 III-1, III-2- სიბსები ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმით.

2. 15 წლის პაციენტმა კლინიკას მომართა ჩივილებით: მენსტრუაციის არარსებობაზე, პათოლოგიური თმის გაჩენაზე, ხმის ტემბრის შეცვლაზე, სახეზე გამონაყრის არსებობაზე, სარძევე ჯირკვლების განუვითარებლობაზე და წონაში მატებაზე.

ობიექტურად: სიმაღლე- 174 სმ, სხეულის მასა – 72 კგ. ანდროიდული მორფოტიპის, მხრის სარტყელი მენჯის სარტყელზე ფართე. სასქესო თმის კარგად განვითარებული, სარძევე ჯირკვლები განვითარებული ჯირკვლოვანი ქსოვილის ხარჯზე, **P₃Ax₂Ma₁** (ფოტო №3).

გინეკოლოგიური გამოკვლევით აღინიშნებოდა კარგად განვითარებული დიდი სასირცხო ბაგეები, რომლებიც ქვემო ნაწილში არ იყო ერთმანეთთან შეერთებული. მცირე სასირცხო ბაგეები - განუვითარებელი. კლიტორის სიგრძე-4 სმ, სიგანე-2სმ, გამოხატული პრეპუციალური ნაოჭებით. კლიტორის ფუძიდან შარდსადენის გარეთა ხვრელამდე მანძილი 3 სმ, შარდსადენსა და საშოს შესავალს შორის მანძილი-0,5სმ, საშოს სიგრძე ზონდით - 4 სმ და წარმოდგენილი იყო ბრმა პარკის სახით, საშვილოსნოს ყელი არ ჩანდა. დიდი სასირცხო ბაგეების სისქეში ტესტიკულები არ პალპირდებოდა. ბიძანუალური რექტალური გასინჯვით საშვილოსნო და დანამატები არ პალპირდებოდა (ფოტო №4).

მცირე მენჯის ღრუს ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევის მონაცემებით: მცირე მენჯის ღრუში საზარდულის მიდამოში, როგორც მარჯვნივ, ისე მარცხნივ ისახებოდა ქსოვილოვანი სტრუქტურა, მარჯვენა გონადა დიამეტრით - 25 მმ, მარცხენა- დიამეტრით 27 მმ.

თირკმელზედა ჯირკვლის ულტრასონოგრაფიით ცვლილებები არ აღინიშნა, მარჯვენა თირკმელზედა ჯირკვალი 25 X 17 მმ, სამკუთხედის ფორმის, ერთგვაროვანი, ნორმალური ექოგენობის; მარცხენა- 23 X 16 მმ, სამკუთხედის ფორმის, ერთგვაროვანი, ნორმალური ექოგენობის.

მაგნიტურ – რეზონანსული გამოკვლევით: შარდის ბუშტის კედლები სადა, შიგთავსი ჰომოგენური. საშვილოსნოსა და საკვერცხეების დიფერენცირება არ ხერხდებოდა, საშვილოსნოს ყელის საპროექციო არეში ისახებოდა ცხიმოვან-ფიბროზული სტრუქტურის ჭიმი. მუცლის წინა კედელზე ორივე მხარეს, საზარდულის მიდამოში, სათესლე ბაგირაკების შუა მესამედის საპროექციო არეში ისახებოდა 2,3-2,0

სმ-ის ჯირკვლოვანი, ჰომოგენური სწორკონტურებიანი წარმონაქმნები, რომელიც საფიქრებელს ხდიდა ორივე მხარეს სათესლე ჯირკვლების არსებობას.

ჩატარდა მამოლოგის კონსულტაცია: სარძევე ჯირკვლები ავასკულარული ტიპის, სიმეტრიული, პალპაციით ორივე მკერდის ჯირკვალი ზომიერად განვითარებული, ცენტრალურად ჯირკვლოვანი ქსოვილის ხარჯზე- პათოლოგიის გარეშე. ილიის ფოსოში ლიმფური კვანძები არ ისინჯებოდა, დვრილებზე ხელის მიჭერით გამონადენი არ აღინიშნებოდა.

ჰორმონული გამოკვლევით: აღინიშნებოდა ფოლიკულმასტიმულირებელი და მალუთეინიზირებელი ჰორმონების სეკრეციის მატება, ესტრადიოლის სეკრეციის დაქვეითება, ტესტოსტერონის სეკრეციის მაჩვენებელი მამაკაცისათვის დამახასიათებლის ნორმის შესაბამისი იყო.

ციტოგენეტიკური კვლევით, დადგინდა მამაკაცისათვის დამახასიათებელი კარიოტიპი: **46, XY**.

მუცლის ღრუში განლაგებული გონადების მალიგნიზაციის პრევენციის მიზნით ჩატარდა ლაპაროსკოპია, რომლის საფუძველზე: საშვილოსნო და დანამატები არ ვიზუალიზდებოდა. ჩატარდა ლაპარატომია საზარდულის საპროექციო არეში ორივე მხარეს გაკეთდა 5 სმ სიგრძის განაკვეთი. ჩატარდა ორმხრივი ორხეექტომია, კლიტორის რეზექცია, ოპერაცია- პლასტიკური ფემინიზაცია.

საოპერაციო მასალა გაიგზავნა ჰისტომორფოლოგიურ გამოკვლევაზე: სათესლე ჯირკვალში აღინიშნებოდა მილაკოვანი სტრუქტურები, რომლებიც იდენტიფიცირებული იქნა, როგორც სათესლე მილაკები, კლიტორი- აღინიშნებოდა კუნთოვანი ელემენტები, შემაერთებული ქსოვილი: მაკროსკოპულად: წანაზარდი სადაც იდენტიფიცირდებოდა ასოს სტრუქტურები.

კლინიკური, გინეკოლოგიური, ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული მონაცემების საფუძველზე დადგინდა დიაგნოზი - *ანდროგენრეზისტენტობის არასრული (ნაწილობრივი) ფორმა*.



ფოტო №3. პაციენტის ფენოტიპი ანდროგენრეზისტენტობის არასრული ფორმით.



ფოტო № 4. პაციენტის გენიტალიები ანდროგენრეზისტენტობის არასრული ფორმით საკუთარი და ლიტერატურის მონაცემების საფუძველზე გამოყოფილი იყო კლინიკურ-ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული ინფორმაციული მაჩვენებლები ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმისას:

- ფემინური ან სპორტული აღნაგობა;
- მწირი სასქესო თმინაობა ან მისი არ არსებობა, კარგად განვითარებული მკერდის ჯირკვლები;
- მენარხეს დაგვიანება ან პირველადი ამენორეა (ასაკის მიხედვით) ;
- ანამნეზში თიაქარკვეთა ბავშვობის ასაკში;
- გინეკოლოგიური გამოკვლევით: მოკლე საშო ბრმა პარკის სახით, ბიმანუალური გამოკვლევით საშვილოსნო და დანამატები არ პალპირდება, შესაძლებელია გონადების არსებობა საზარდულის მიდამოში ან დიდი სასქესო ბაგეების სისქეში;
- ულტრასონოგრაფიულად: საშვილოსნო არ ვიზუალიზდება, ატიპურად განლაგებული გონადები ცალმხრივ ან ორმხრივ ფოლიკულური აპარატის გარეშე, ან გონადების არარსებობა;
- კარიოტიპი 46,XY.

კლინიკურ-ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული ინფორმაციული მაჩვენებლები ანდროგენრეზისტენტობის არასრული ფორმისას:

- სპორტული ან ანდროიდული აღნაგობა;
- სასქესო თმის განვითარება პუბერტატში, მკერდის ჯირკვლების არასრულყოფილი განვითარება;
- მენარხეს დაგვიანება ან პირველადი ამენორეა (ასაკის მიხედვით);
- ანამნეზში თიაქარკვეთა ბავშვობის ასაკში;
- გინეკოლოგიური გამოკვლევით: კლიტორომეგალია, მოკლე საშო ბრმა პარკის სახით, ბიმანუალური გამოკვლევით საშვილოსნო და დანამატები არ პალპირდება, შესაძლებელია გონადების არსებობა საზარდულის მიდამოში ან დიდი სასქესო ბაგეების სისქეში;
- ულტრასონოგრაფიულად: საშვილოსნო არ ვიზუალიზდება, ატიპიურად განლაგებული გონადები მცირე მენჯის ღრუში ზემოთ და ლატერალურად, ცალმხრივ ან ორმხრივ, ფოლიკულური აპარატის გარეშე ან მათი არარსებობა;
- კარიოტიპი 46,XY.

3.3 მიულერის დისპლაზიების, მიულერის აპლაზიის, ჰიმენისა და საშოს განვითარების ანომალიების მქონე პაციენტთა კვლევის შედეგები

ჰიმენისა და საშოს ქვედა მესამედის ატრეზიების, მიულერის აპლაზიისა და დისპლაზიების სხვადასხვა ფორმის, დიაგნოზით გამოკვლეული იქნა 104 პაციენტი. მათ შორის ყველაზე ხშირი იყო ორრქიანი საშვილოსნოს არსებობა- 63 პაციენტი (60,6%), შედარებით ხშირი იყო უნაგირა საშვილოსნო- 13 პაციენტი (12,5%). ჰიმენის ატრეზია გამოვლინდა 8 შემთხვევაში (7,7%), საშოს ქვედა მესამედის ატრეზია 7 შემთხვევაში (6,7%), იგივე სიხშირით იყო წარმოდგენილი მაიერ-როკიტანსკი-კიუსტერ-ჰაუზერის სინდრომის (მიულერის აპლაზიის) მქონე პაციენტები- 7 პაციენტი (6,7%), დიდელფური და ტიხრიანი საშვილოსნოს არსებობა აღინიშნა თანაბარი რაოდენობით – 2-2 პაციენტი (1,9%), თითო პაციენტში აღინიშნა საშოს ზემო ნაწილის და საშვილოსნოს ყელის ატრეზია და ერთრქიანი საშვილოსნო (1%).

რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციონირების სხვადასხვა პერიოდში სქესობრივი განვითარების ანომალიების სტრუქტურიდან (ცხრილი 117) ჩანს, რომ პუბერტატულ პერიოდში პაციენტებმა ძირითადად მოგვმართეს ჰიმენის, საშოს ქვემო მესამედის, საშოს ზემო ნაწილისა და საშვილოსნოს ყელის ატრეზიის მიზეზით, ჩვენს შემთხვევაში სულ 16 პაციენტი (15,4%).

რაც შეეხება პაციენტთა მომართვიანობის სტრუქტურას პოსტპუბერტატულ პერიოდში, ეს ჯგუფი ძირითადად წარმოდგენილია მიულერის აპლაზიებისა და დისპლაზიების მქონე პაციენტებით, სულ 77 პაციენტი (74%).

პაციენტები მიულერის აპლაზიებით (მაიერ-როკიტანსკი-კიუსტერ-ჰაუზერის სინდრომი), თითქმის თანაბარი სიხშირით იყვნენ წარმოდგენილი როგორც პუბერტატულ, ისე პოსტპუბერტატულ პერიოდში.

სქესობრივი განვითარების სხვადასხვა ანომალიებისას პაციენტთა მომართვიანობის მიზეზი შემდეგნაირად გამოიყურება (ცხრილი №18).

სქესობრივი განვითარების ანომალიების სტრუქტურა რეპროდუქციული სისტემის ფუნქციონირების სხვადასხვა პერიოდში

ცხრილი № 17

მიულერის დისპლაზიის ფორმა	სულ პაციენტთა რაოდენობა	პაციენტთა რაოდენობა პუბერტატში	პაციენტთა რაოდენობა პოსტპუბერტატში
ჰიმენის ატრეზია	8	8	
საშოს ქვედა მესამედის ატრეზია	7	7	
მაიერ-როკიტანსკი-კიუსტერ-ჰაუზერის სინდრომი	7	3	4
საშოს ზემო ნაწილისა და საშვილოსნოს ყელის ატრეზია	1	1	-
ერთქიანი საშვილოსნო	1		1
ორქიანი საშვილოსნო	63	8	55
დიდელფური საშვილოსნო	2		2
ტიხრიანი საშვილოსნო	2		2
უნაგირა საშვილოსნო	13		13
სულ პაციენტთა რაოდენობა სხვადასხვა ანომალიებით	104	27	77

**პაციენტთა მომართვიანობის მიზეზი საშვილოსნოს, საშოს და ჰიმენის ანომალიებისას
ცხრილი №18**

სქესობრივი ანომალიის სახე	განვითარების	პირველადი ამენორეა	ტკივილი მენჯის მიდამოში	მცირე ღრუს	პირველადი უნაყოფობა	მეორადი უნაყოფობა
ჰიმენის ატრეზია (n= 8)			8			
საშოს ქვედა მესამედის ატრეზია (n=7)			7			
მაიერ-როკიტანსკი-კიუსტერ-ჰაუზერის სინდრომი (n= 7)		7				
საშოს ზემო ნაწილისა და საშვილოსნოს ყელის ატრეზია (n= 1)			1			
ორრქიანი საშვილოსნო (n= 63)			2		15	46
უნაგირა საშვილოსნო (n=13)					4	9
ტიხრიანი საშვილოსნო (n= 2)						2
დიდელფური საშვილოსნო (n= 2)					1	1
ერთრქიანი საშვილოსნო (n= 1)					1	

მცირე მენჯის მიდამოში არსებული ტკივილი - ჰიმენის (8 პაციენტი), საშოს (7 პაციენტი), საშოს ზემო ნაწილისა და საშვილოსნოს ყელის (ერთი პაციენტი) ატრეზიების მქონე პაციენტთა მომართვიანობის მიზეზს წარმოადგენდა, ჩივილით პირველად ამენორეაზე მოგვმართეს მხოლოდ მაიერ-როკიტანსკი-კიუსტერ-ჰაუზერის სინდრომით დიაგნოსტირებულმა პაციენტებმა (7 პაციენტი). რაც შეეხება მიუღერის დისპლაზიებს, ჩივილებს ამ შემთხვევებში პირველადი და მეორადი უნაყოფობა წარმოადგენდა. კერძოდ, პირველადი უნაყოფობის მიზეზით სულ მოგვმართა 29 პაციენტმა: ორრქიანი საშვილოსნოს შემთხვევებში - 23 პაციენტმა (79,3%), უნაგირა საშვილოსნოს შემთხვევაში- 4 (13,8%), ხოლო ტიხრიანი და ერთრქიანი საშვილოსნოს შემთხვევებში – თითო პაციენტმა (თითოეული 3,4% სიხშირით). მეორადი უნაყოფობა 50 პაციენტის მომართვიანობის მიზეზი გახდა, აქედან 38 პაციენტი (76%) იყო ორრქიანი საშვილოსნოს, 9 პაციენტი უნაგირა საშვილოსნოს (18%) , 2 პაციენტი ტიხრიანი (4%), ხოლო ერთი (2%) კი - დიდელფური საშვილოსნოს დიაგნოზით.

განალიზებული იქნა ანამნეზის თავისებურებანი მიუღერის დისპლაზიების სხვადასხვა ფორმისას (ცხრილი 119). ნანახი იქნა, რომ რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევებიდან ყველაზე ხშირად მიუღერის მალფორმაციებისას აღინიშნებოდა სხვადასხვა ნეირო-ენდოკრინული პათოლოგიები (32 შემთხვევა), პაციენტთა ამ ჯგუფში ხშირი იყო პირველადი უნაყოფობა (15 პაციენტი). თვითნებითი აბორტები და რეპროდუქციული ფუნქციის სხვადასხვა თანმხლები პათოლოგიები ნანახი იქნა 19 პაციენტში. ამ შემთხვევებში ძნელია იმის განსაზღვრა, კერძოდ რომელი პათოლოგია იყო რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევის უშუალო მიზეზი.

სქესობრივი განვითარების სხვადასხვა ანომალიებისას ნანახი იქნა საშოს სიგრძე ზონდირებით. საშოს ზონდირება შეუძლებელი იყო 15 შემთხვევაში, საშოს სიგრძე ზონდით 1-2 სმ-ს შეესაბამებოდა 4 , ხოლო 3-4 სმ-ს 3 შემთხვევაში

ანამნეზის თავისებურებანი პაციენტებში მიუღერის დისპლაზიებით

ცხრილი №19

მიუღერის დისპლაზიის ფორმა	რეპროდუქციული დარღვევის სახეები		
	პირველადი უნაყოფობა	თვითნებითი აბორტები	სხვადასხვა დაავადებები, რომლების არ უკავშირდებოდა საშვილოსნოს ანომალიებს
1. ორქიანი საშვილოსნო	15	14	32
2. დიდელფური საშვილოსნო	2		1
3. უნაგირა საშვილოსნო	4	5	4

სქესობრივი განვითარების სხვადასხვა ანომალიებისას ჰემატომეტრას და ჰემატოკოლპოსის არსებობა აღინიშნებოდა იმ 16 პაციენტში, რომელთაც ჰქონდათ მექანიკური დაბრკოლება მენსტრუალური გამონადენისათვის, კერძოდ ჰიმენისა და საშოს ქვემო ნაწილის ატრეზიებისას (15 შემთხვევა) და ერთ შემთხვევაში საშოს ზემო ნაწილისა და საშვილოსნოს ყელის ატრეზიისას.

მიუღერის აპლაზიისა და დისპლაზიებისას ულტრასონოგრაფიული კვლევით საკვერცხეების მდგომარეობა შემდეგნაირად შეფასდა (ცხრილი №20), სქესობრივი განვითარების ანომალიების სხვადასხვა ფორმის 22 შემთხვევაში (50%)

ულტრასონოგრაფიული კვლევით აღინიშნა ნორმალური ზომისა და სტრუქტურის საკვერცხეების არსებობა, 21 პაციენტს (47,7%)- პოლიცისტოზური საკვერცხეები, ხოლო ერთ პაციენტს (2,3%) მაიერ-როკიტანსკი-კიუსტერ-ჰაუზერის სინდრომით-საკვერცხეები მწირი ფოლიკულარული აპარატით.

საკვერცხეების მდგომარეობა ულტრასონოგრაფიულად სქესობრივი განვითარების ანომალიებისას

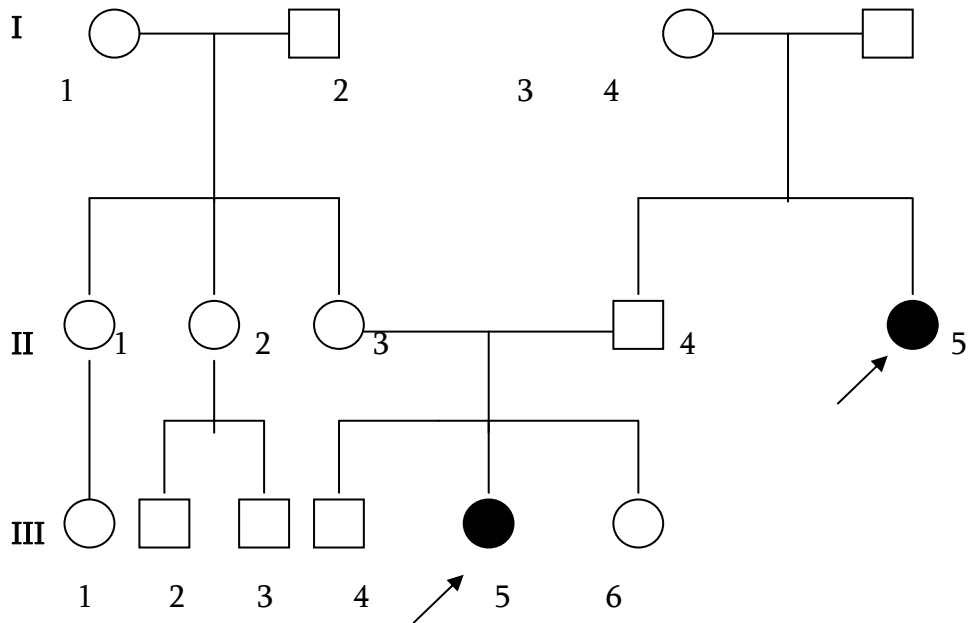
ცხრილი №20

სქესობრივი განვითარების ანომალია	ნორმალური ზომის და სტრუქტურის საკვერცხეები	პოლიცისტოზური საკვერცხეები	საკვერცხეები მწირი ფოლიკულარული აპარატით
ჰიმენის ატრეზია (n=8)	5	3	
საშოს ქვედა მესამედის ატრეზია (n= 7)	6	1	
მაიერ-როკიტანსკი-კიუსტერ-ჰაუზერის სინდრომი (n= 7)	2	4	1
საშოს ზემო ნაწილისა და საშვილოსნოს ყელის ატრეზია (n= 1)	1		
ორრქიანი საშვილოსნო (n= 63)	38	25	
უნაგირა საშვილოსნო (n= 13)	9	4	
ტიხრიანი საშვილოსნო (n= 2)	1	1	
დიდელფური საშვილოსნო (n= 2)	2		
ერთრქიანი საშვილოსნო (n=1)		1	

აღსანიშნავია, რომ ჩვენს შემთხვევაში, ერთ-ერთ პაციენტს, რომელსაც აღენიშნებოდა ორრქიანი საშვილოსნო საშოს სიგრძივი ტიხრით და ერთი-ერთი საშოს ატრეზიით ზემო და შუა მესამედის საზღვარზე, ჰყავდა მამიდა, რომელსაც ჰქონდა ორრქიანი საშვილოსნო (სქემა №3).

ორრქიანი საშვილოსნოს მქონე პაციენტის საგვარტომო სქემა

სქემა №4



III-5 პაციენტი ორრქიანი საშვილოსნოთი;

II-5- პაციენტის მამიდა ორრქიანი საშვილოსნოთი.

კლინიკური შემთხვევების აღწერა:

1. 15 წლის პაციენტმა კლინიკას მომართა ჩვილით მენსტრუაციის არარსებობაზე, acne vulgaris სახის მიდამოში, პერიოდულად თავის ტკივილზე.

კლინიკური გამოკვლევით: სიმაღლე 156 სმ, სხეულის მასა- 60კგ, კანქვეშა ცხიმის ანდროიდული გადანაწილებით, მხრების სარტყელი ფართე მენჯის სარტყელზე. აღინიშნებოდა კარგად განვითარებული მეორადი სასქესო ნიშნები $P_3Ax_3Ma_3$.

ულტრასონოგრაფიულად საშვილოსნოს ვიზუალიზება ვერ ხერხდებოდა, მარჯვენა გონადა ზომით- 1,6 X 0,9სმ, მარცხენა- 2,0 X 1,8სმ. ჰორმონული გამოკვლევით გონადოტროპინების და სასქესო ჰორმონების სეკრეცია ქალისათვის დამახასიათებელი ნორმის ფარგლებში იყო, ციტოგენეტიკური კვლევით აღინიშნა მოზაიკური კარიოტიპი - 45,X/46,XX, 45,X უჯრედული კლონის პრევალირებით.

კლინიკური, გინეკოლოგიური, ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული მონაცემების საფუძველზე დადგინდა დიაგნოზი- *როკიტანსკი-მაიერ-კიუსტერ-ჰაუზერის სინდრომი - მიულერის აპლაზია*.

2. 16 წლის ქალური ფენოტიპის პაციენტმა კლინიკას მომართა ჩივილით მენსტრუაციის არ არსებობასა და ტკივილზე მუცლის ქვემო მიდამოში. ობიექტურად: სიმაღლე: 158 სმ, სხეულის მასა- 64 კგ. აღინიშნებოდა კანქვეშა ცხიმის გადანაწილება ანდროიდული ტიპით, მოწითალო-იისფერი სტრიები. მეორადი სასქესო ნიშნები იყო ნორმალურად განვითარებული- $P_3Ax_3Ma_3$. გინეკოლოგიური გამოკვლევით: გარეთა სასქესო ორგანოები კარგად განვითარებული, კლიტორი არავირილიზებული, ჰიმენი მთელი. საშოს სიგრძე ზონდით- 3 სმ. რექტალური გამოკვლევით საშვილოსნო ნორმალური ზომის და სიდიდის, დანამატები არ ისინჯება.

მცირე მენჯის ღრუს ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევით, საშვილოსნო: 49 X 30 X 40 მმ, საშვილოსნო სადა კონტურებით, ნორმალური ექოგენობის, მიომეტრიუმი-ერთგვაროვანი.

მარჯვენა საკვერცხე- 35 X 23 X 23 მმ, მარცხენა საკვერცხე- 32 X 20 X 28 მმ, მათში მცირე რაოდენობით წვრილკისტური ჩანართებით. აღინიშნებოდა ნორმალური ქალისათვის დამახასიათებელი ჰორმონების სეკრეციის მაჩვენებლები. ციტოგენეტიკური კვლევით დადგინდა კარიოტიპი- 46,XX. ჩატარდა ოპერაცია, ლაპარასკოპია- საკვერცხეების ელექტროკაუტერიზაცია, ენდომეტრიალური ჰეტეროტოპიების ელექტროკაუტერიზაცია, საშოს პლასტიკა.

კლინიკური, გინეკოლოგიური, ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული მონაცემების საფუძველზე დადგინდა დიაგნოზი - *საშოს ზედა 2/3-ის და საშვილოსნოს ყელის ატრეზია, ჰიპოთალამური სინდრომი.*

3. 26 წლის პაციენტმა კლინიკას მომართა ჩივილით პირველად უნაყოფობაზე. კლინიკური გამოკვლევით აღინიშნებოდა, სიმაღლე: 150სმ, სხეულის მასა-50კგ. ფემინური აღნაგობით.

მენსტრუალური ფუნქცია: მენარხე 12 წლის ასაკში, მენსტრუალური ციკლი 28 დღიანი, 5 დღის ხანგრძლივობით, უმტკივნეულო. აღენიშნებოდა კარგად განვითარებული მეორადი სასქესო ნიშნები (P₃Ax₃Ma₃).

გინეკოლოგიური გამოკვლევით: გარეთა სასქესო ორგანოები ფორმირებული იყო სწორად, ქალური ტიპით. საშო არანამშობიარები ქალის, დადგინდა საშვილოსნოს ორი ყელის არსებობა, საშვილოსნო ნორმალური ზომის და სიმკვრივის.

მცირე მენჯის ღრუს ულტრასონოგრაფიით აღინიშნებოდა ორრქიანი საშვილოსნო. მარჯვენა საშვილოსნოს რქა ზომებით: 49 X 29 X 30მმ, მარცხენა- 54 X 27 X 31 მმ (*ფოტო № 5*).

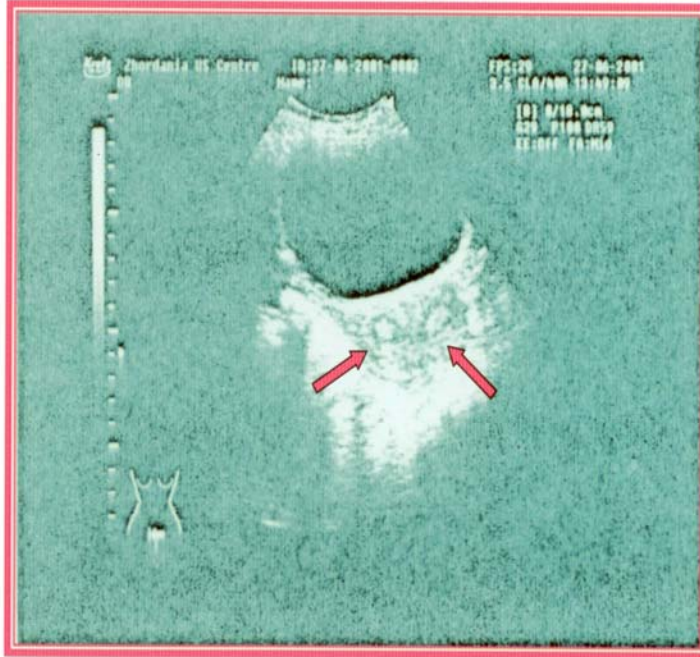
მარჯვენა საკვერცხე ზომით: 25 X25მმ; მარცხენა- 40 X24მმ, მასში დომინანტური ფოლიკული დიამეტრით 15მმ.

პაციენტს ჩაუტარდა რენტგენოლოგიური გამოკვლევა-მეტროსალპინგოგრაფია და ნანახი იქნა ორი დამოუკიდებელი საშვილოსნოს ღრუ.

ჰორმონული გამოკვლევით: გონადოტროპინების და ესტრადიოლის სეკრეციის დონე ქალისათვის დამახასიათებელი ნორმის შესაბამისად.

დიაგნოზი: *მიულერის დისპლაზია- ორრქიანი საშვილოსნო.*

ორრქიანი საშვილოსნოს ულტრასონოგრამა



ფოტო № 5. ორრქიანი საშვილოსნოს ულტრასონოგრამა

საკუთარი და ლიტერატურის მონაცემების ანალიზის საფუძველზე ჩვენს მიერ გამოიყო ინფორმაციული კლინიკურ-ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული მაჩვენებლები *მიულერის აპლაზიისას*:

- ფემინური აღნაგობა;
- პირველადი ამენორეა, სარძევე ჯირკვლების და სასქესო თმის ასაკისათვის შესაბამისი განვითარება;
- ატრეზირებული საშო, რექტობდომინალური გასინჯვით საშვილოსნო არ პალპირდება;
- ულტრასონოგრაფიულად: საშვილოსნოს არ არსებობა, ნორმალური ან პოლიციტური საკვერცხეები;
- საშარდე სისტემის ანომალიები;
- კარიოტიპი 46,XX, იშვიათად 46,XX/45,X

ინფორმაციული კლინიკურ-ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული მაჩვენებლები *მიულერის დისპლაზიებისას*:

- ფემინური აღნაგობა;

- მოზარდებში: ორი საშოს არსებობისას ერთ-ერთი მათგანის ატრეზიით, პერიოდული ძლიერი ტკივილი მენჯის არეში, მენსტრუაციის არსებობის ფონზე;
- მოზრდილებში: პირველადი ან მეორადი უნაყოფობა, ან ანამნეზში I-II ტრიმესტრის ნაყოფისმიერი რეპროდუქციული დანაკარგები;
- ინსტრუმენტული გამოკვლევით: მიულერის დისპლაზიის სხვადასხვა ფორმა;
- კარიოტიპი 46,XX.

ინფორმაციული კლინიკურ-ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული მაჩვენებლები საშოს ქვედა ნაწილის, ჰიმენის ატრეზიის და ტიხრის არსებობისას:

- ფემინური აღნაგობა;
- კარგად განვითარებული მეორადი სასქესო ნიშნები;
- მენარხეს არ არსებობა, პერიოდული ტკივილი მენჯის არეში;
- გინეკოლოგიური გამოკვლევით: ჰიმენის ან საშოს ქვედა ნაწილის ატრეზია, ან საშოს განივი ტიხარი;
- ბიძანუალური გასინჯვით და ულტრასონოგრაფიულად: ჰემატომეტრა და ჰემატოკოლპოსი;
- კარიოტიპი 46,XX.

თავი 4 - მიღებული შედეგების განხილვა

სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიები განაპირობებს რეპროდუქციული სისტემის მძიმე დარღვევებს, რომელებიც უკავშირდება პესიმალურ რეპროდუქციულ პროგნოზს. ბოლო წლებში დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების განვითარებამ მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა რეპროდუქციული პროგნოზი უნაყოფო პაციენტებში. სქესობრივ განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების შემთხვევებში რეპროდუქციული პროგნოზის გაუმჯობესება მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული ანომალიის დროულ დიაგნოსტიკასა და პაციენტთა რაციონალურ მართვაზე (4, 15, 80).

კლინიკური პოლიმორფიზმის და გენეტიკური მახასიათებლების არაერთგვაროვნების გამო დღემდე არ არის ჩამოყალიბებული სქესობრივი განვითარების ანომალიების არამანიფესტირებული ფორმების ინფორმაციული მაჩვენებლები და არ არის შემუშავებული დიაგნოსტიკური კრიტერიუმები. ლიტერატურაში ძირითადად აღწერილია ზემოაღნიშნული ფორმები ერთეული კლინიკური შემთხვევების სახით, რაც ართულებს განზოგადობას (159, 128). ამასთან, სწორ დიაგნოსტიკას მნიშვნელობა აქვს არა მხოლოდ რეპროდუქციული პროგნოზის განსაზღვრის, დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების და პრეიმპლანტაციური პრენატალური დიაგნოსტიკის სახეების შერჩევის თვალსაზრისით, არამედ პაციენტთა ჯანმრთელობის საერთო მდგომარეობის და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესების თვალსაზრისითაც (111, 170, 167, 201).

ყოველივე ზემოთთქმულიდან კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ხვედრითი წილის დადგენა ქალური ფენოტიპის მქონე პაციენტებში რეპროდუქციული დარღვევებით, მათი კლინიკო-გენეტიკური თავისებურებების გამოვლინება, დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების შემუშავება და რეპროდუქციული პროგნოზის განსაზღვრა.

რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევათა შორის სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ხვედრითი წილის და ანომალიათა სტრუქტურის განსაზღვრის მიზნით გაანალიზებული იქნა 2000-2005 წლებში ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტის, კლინიკურ და პოლიკლინიკურ განყოფილებებში შემოსულ პაციენტთა სამედიცინო დოკუმენტაცია და 1997-2005 წლებში რეპროდუქციული გენეტიკის ლაბორატორიაში გამოკვლეული 773 შემთხვევა. ქალური ფენოტიპის მქონე პაციენტებში სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების სხვადასხვა სახეების ხვედრითი წილი განისაზღვრა სხვადასხვა ასაკობრივი კატეგორიების მიხედვით, როგორც მოზარდ, ისე მოზრდილ პაციენტებში.

ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტში არსებული სამედიცინო დოკუმენტაციით 2000-2005 წლების მანძილზე პოლიკლინიკურ განყოფილებას სულ მომართა 4919 პაციენტმა, მათგან 1114 მოზარდმა

პაციენტმა (22,6 %) და 3805 მოზრდილმა პაციენტმა (77,4 %). სქესობრივი განვითარების ანომალიათა ხვედრითმა წილმა პაციენტთა საერთო მომართვიანობის სტრუქტურაში 3,4% შეადგინა, მოზარდ პაციენტებში - 4 % (45 პაციენტი), ხოლო მოზრდილებში – 2,5% (94 პაციენტი).

სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ხვედრითი წილი რეპროდუქციულ დარღვევათა საერთო სტრუქტურაში (7,4%) უფრო მეტი აღმოჩნდა, ვიდრე მომართვიანობის სტრუქტურაში (3,4%).

მოზარდ პაციენტებში რეპროდუქციული დარღვევებით სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ხვედრითი წილი (4,2%) მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა მისი წილისაგან მომართვიანობის სტრუქტურაში (4%), ხოლო მოზრდილ პაციენტებში სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ხვედრითი წილი აღმოჩნდა მნიშვნელოვნად მაღალი, ვიდრე მომართვიანობის სტრუქტურაში და შეადგინა 11,8%. ეს ალბად უნდა აიხსნას იმით, რომ მოზარდი პაციენტები კლინიკას ძირითადად მიმართავენ რეპროდუქციული სისტემის დარღვევების გამო, ხოლო მოზრდილ პაციენტთა მიმართვიანობა რეპროდუქციული დარღვევების გარდა განპირობებულია ანთებითი დაავადებების, რეპროდუქციულ ორგანოთა სიმსივნეებისა და სხვა პათოლოგიებით, რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევის გარეშე (32). მთელ რიგ შრომებში მოყვანილია მონაცემები სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების უფრო მაღალ სიხშირეზე სელექციურ ჯგუფებში საერთო პოპულაციასთან შედარებით, მათ შორის პაციენტთა შორის რეპროდუქციული დარღვევებით (35).

სქესობრივი განვითარების ანომალიათა ხვედრითი წილი განისაზღვრა ასევე პირველადი ამენორეის სტრუქტურაში, როგორც მოზარდ და მოზრდილ პაციენტებში ერთად, ასევე ცალ-ცალკე. პირველადი ამენორეის საერთო სტრუქტურაში სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ხვედრითი წილი საკმაოდ დიდი აღმოჩნდა- 80%, მოზარდ პაციენტებს შორის უფრო მეტი- 85%, მოზრდილ პაციენტებთან შედარებით- 68%.

ცნობილია, რომ სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ხვედრითი წილი სხვადასხვა მონაცემებით, პირველადი ამენორეის მიზეზთა შორის

შედარებით ნაკლებია (2-7 %), ჩვენს შემთხვევაში კი- 80%, რაც შესაძლოა განპირობებული იყოს ჩვენს ინსტიტუტში მომართვიანობის სპეციფიურობით. მოზარდ პაციენტებში ასეთი მაღალი სიხშირე უნდა აიხსნას იმით, რომ პაციენტები მენარხეს დაგვიანებით და ამენორეით კლინიკას ძირითადად მიმართავენ მოზარდობის პერიოდში (7,17, 49)

მეტად საინტერესო აღმოჩნდა ქალური ფენოტიპის პაციენტებში სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების სტრუქტურის ანალიზის შედეგები. კერძოდ, მოზარდ პაციენტებში ყველაზე მაღალი აღმოჩნდა საშოს ქვედა მესამედისა და ჰიმენის ატრეზიების წილი (37,8%), ასევე მაღალი იყო გონადების დისგენეზიის ხვედრითი წილი (28,9%), მცირე იყო მიულერის დისპლაზიების (17,8%), ანდროგენრეზისტენტობის (8,8%) და მიულერის დისპლაზიების (6,7%) წილები.

მოზრდილ პაციენტთა შორის სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილ ანომალიებში პრევალირებდა მიულერის დისპლაზიები (81,3%), გაცილებით მცირე წილით იყო წარმოდგენილი გონადების დისგენეზიის სხვადასხვა ფორმები (13,4%), რომელთა კლინიკურ გამოვლინებას სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენა წარმოადგენდა და კიდევ უფრო მცირე იყო მიულერის აპლაზიისა (4,2%) და ანდროგენრეზისტენტობის (1%) ხვედრითი წილები.

ეს სხვაობები სრულიად გასაგებია, ვინაიდან პაციენტები ჰიმენისა და საშოს ქვედა მესამედის ატრეზიებით და ჰემატომეტრა-ჰემატოკოლპოსით და ტკივილით მენჯის არეში, როგორც წესი მიმართავენ კლინიკას პუბერტატის დასაწყისში. გონადების დისგენეზიის შემთხვევებშიც, როდესაც სქესობრივი განვითარებაში ჩამორჩენასთან ერთად უხშირესად გამოხატულია ზრდაში ჩამორჩენა და დისპლაზიური აღნაგობა, კლინიკაში მომართვიანობა ასევე ხდება მოზარდობის პერიოდში. ანდროგენრეზისტენტობის და მიულერის აპლაზიისას მენარხეს დაგვიანება ან პირველადი ამენორეა კლინიკაში მომართვიანობის ძირითად მიზეზს წარმოადგენს, ხოლო რაც შეეხება მიულერის დისპლაზიებს, მოზარდობის პერიოდში მათი გამოვლინება ძირითადად ხდება იმ შემთხვევებში, როდესაც ორრქიანი საშვილოსნოს შემთხვევებში და ორი საშოს არსებობისას ადგილი აქვს ერთ-ერთი საშოს ატრეზიას (48).

მოზრდილ პაციენტებში, მიუღერის აპლაზიის და ანდროგენრეზისტენტობის მცირე წილი უნდა აიხსნას დაგვიანებული მომართვიანობის იშვიათი შემთხვევებით. გონადების დისგენეზიის ხვედრითი წილის სიმცირე მოზრდილ პაციენტებში განპირობებული უნდა იყოს იმით, რომ პაციენტთა ამ ჯგუფში გონადების დისგენეზია ვლინდებოდა იმ ფორმებით, როდესაც მხოლოდ სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენა აღინიშნებოდა. რაც შეეხება მიუღერის დისპლაზიების პრევალირებას მოზრდილთა სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების სტრუქტურაში ეს სრულიად გასაგებია იმის გამო, რომ ეს პათოლოგია ხშირად უკავშირდება რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევას I ან II უნაყოფობის სახით, ან ვლინდება პაციენტებში შემთხვევით, რომელთაც უტარდებოდა ულტრასონოგრაფია, როგორც აუცილებელი კვლევა გინეკოლოგიური-ენდოკრინოლოგიურ კლინიკაში (48, 102).

პროსპექტულ მასალაზე ჩვენს მიერ გამოკვლეულ 166 პაციენტს შორის გონადების დისგენეზია აღინიშნებოდა 45 პაციენტს, ანდროგენრეზისტენტობა-17 პაციენტს, ჰიმენის, საშოს და საშვილოსნოს განვითარების სხვადასხვა ანომალიები აღინიშნებოდა-104 პაციენტს. გონადების დისგენეზიის სხვადასხვა ფორმით შესწავლილი იქნა 45 პაციენტი (27,1%), მათგან გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმით 21 პაციენტი (46,7%), არაკლასიკური ფორმით (საკვერცხეების დისგენეზია)- 18 პაციენტი (40%), გონადების დისგენეზიის “შერეული” ფორმით- 1 პაციენტი (2,2%), გონადების დისგენეზიის “სუფთა” ფორმით- 5 პაციენტი (11,1%).

ციტოგენეტიკური კვლევის შედეგებით 45,X კარიოტიპი გამოუვლინდა გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმის (ტერნერის სინდრომი) მქონე 9 პაციენტს (20%), მოზაიკური კარიოტიპი 45,X/46,XX 11 პაციენტს (24,4%). 1 შემთხვევაში გამოვლენილი იქნა მოზაიციზმი 47,XXX უჯრედული კლონის შემცველობით, კარიოტიპი 45,X/47,XXX (2,2%).

გონადების დისგენეზიის არაკლასიკური ფორმა (საკვერცხეების დისგენეზია) 46,XX/45,X მოზაიკური კარიოტიპით აღინიშნებოდა 18 შემთხვევაში (40%).

გონადების დისგენეზიის “შერეული” ფორმა 46,XY უჯრედული კლონის შემცველობით და მოზაიკური კარიოტიპით 45,X/46,XY გამოვლინდა ერთ შემთხვევაში (2,2%).

გონადების დისგენეზიის “სუფთა” ფორმა დაუდგინდა 5 პაციენტს, მათგან 46,XY კარიოტიპი აღინიშნებოდა 4 შემთხვევაში, ხოლო 45,X კარიოტიპი -ერთ შემთხვევაში.

პაციენტთა მორფოტიპი გონადების დისგენეზიის სხვადასხვა ფორმის დროს განსხვავებული აღმოჩნდა: გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმის მქონე პაციენტთა შორის 16 შემთხვევაში აღინიშნებოდა დისპლაზიური აღნაგობა, 5 შემთხვევაში- ფემინური. გონადების დისგენეზიის არაკლასიკური ფორმისას (საკვერცხეების დისგენეზია) ყველა შემთხვევაში (18 პაციენტი) აღინიშნებოდა ფემინური აღნაგობა, გონადების დისგენეზიის “შერეული” ფორმისას პაციენტი იყო დისპლაზიური აღნაგობის, ხოლო გონადების დისგენეზიის “სუფთა” ფორმისას 4 შემთხვევაში აღინიშნებოდა ევნუქოიდური, ხოლო ერთ შემთხვევაში სპორტული აღნაგობა.

პაციენტთა სიმაღლის მიხედვით განაწილებიდან გამოვლინდა, რომ პაციენტთა სიმაღლე არ კორელირებს ასაკთან, ძალიან დაბალი 130-139სმ-ის სიმაღლის პაციენტები, თანაბრად ნაწილდებიან ყველა ასაკობრივ ჯგუფში. მსგავსი ტენდენცია ვლინდება 140-149 სმ-ის სიმაღლის პაციენტებშიც. პაციენტთა ჯგუფში სიმაღლით 145-160 სმ პრევალირებდნენ 15 წელზე უფროსი ასაკის პაციენტები. არაც შეეხება პაციენტებს 150სმ-ზე მეტი სიმაღლით, მათ შორის სჭარბობენ 18 წელზე უფროსი პაციენტები. დასაშვებია, რომ პაციენტები ზრდაში მკვეთრი ჩამორჩენით უფრო ადრე მიმართავენ სამედიცინო დაწესებულებებს, ვიდრე პაციენტები ზრდაში მკვეთრი ჩამორჩენის გარეშე, ნორმალური სიმაღლის ან მაღალი პაციენტები. ამ უკანასკნელთა მომართვიანობის მიზეზს ძირითადად სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენა და მენარხეს დაგვიანება წარმოადგენს, ამდენად ისინი აგვიანებენ მიმართვას ექიმთან (12, 192).

სხვადასხვა ხარისხით გამოხატული ჩამორჩენა სქესობრივ განვითარებაში აღინიშნებოდა ყველა პაციენტს გონადების დისგენეზიით. მისი სრული არარსებობიდან Tanner-ის სქემით მე-2 სტადიამდე, გარდა ერთი პაციენტისა. ჩვენს მასალაზე

სქესობრივი განვითარება ძირითადად შეესაბამებოდა Ma_{0-1} , P_{0-1} , Ax_{0-1} , Me_0 . ამგვარად, მენსტრუაციები არც ერთ პაციენტს არ აღენიშნებოდა, გამონაკლისს წარმოადგენდა ერთი შემთხვევა, როდესაც აღინიშნებოდა სპონტანური სქესობრივი განვითარება და მენსტრუაციები ტერნერის სინდრომისათვის დამახასიათებელი ფენოტიპის ფონზე, ზრდაში მკვეთრი ჩამორჩენით და დისპლაზიური აღნაგობით.

გინეკოლოგიური გამოკვლევით ხშირი იყო მცირე სასქესო ბაგეების ჰიპოპლაზია (86,7%), კლიტორი არ იყო ვირილიზებული არც ერთ შემთხვევაში, გარდა ერთისა (პაციენტი 45,X კარიოტიპით და გონადების დისგენეზის სუფთა ფორმით).

გონადების დისგენეზისას მცირე მენჯის ღრუს ულტრასონოგრაფიული კვლევით აღინიშნება თასმისებური საშვილოსნო და გონადები, რაც აიხსნება გესტაციის პერიოდში თავდაპირველად ნორმალური რაოდენობით არსებული ჩანასახოვანი უჯრედების აპოპტოზით და ნორმალური სტრუქტურის გონადის ფიბროზულქსოვილოვან სტრუქტურად ტრანსფორმაციით (24,27,50). თუმცა გონადების დისგენეზის არაკლასიკური ფორმის ზოგიერთ შემთხვევაში ულტრასონოგრაფიულად შესაძლოა ინახოს ჰიპოპლაზიური საშვილოსნო და საკვერცხეები მწირი ფოლიკულური აპარატით. აღნიშნული მოვლენა განპირობებულია გესტაციის მე-15-მე-20 კვირაზე ოოციტების არასრული აპოპტოზით, რაც იწვევს ზოგიერთი ნორმალური ოოციტის ჩამოყალიბებას პრიმორდიალურ ფოლიკულად (167).

პირველადი გონადალური ჰიპოგონადიზმისას ზოგადად აღიარებული მახასიათებლები, ჰიპერგონადოტროპინემია და ჰიპოესტროგენემია, არ გამოვლინდა ყველა შემთხვევაში. ჩვენს მასალაზე გონადების დისგენეზის კლასიკური ფორმისას, რაც შეიძლება აიხსნას ერთის მხრივ ჰიპოფიზის გამოფიტვით, მეორეს მხრივ ესტროგენების პროდუქციის სხვა წყაროების არსებობით (თირკმელზედა ჯირკვალი, ან ტესტოსტერონის პერიფერიული კონვერსია ესტროგენად) (21, 70). ჰიპერგონადოტროპინემია ჰიპოესტროგენემიის ფონზე კლასიკური ვარიანტით გამოვლინდა მხოლოდ “სუფთა” ფორმების შემთხვევაში.

ტერნერის სინდრომისას სომატური ანომალიებიდან ყველაზე ხშირი იყო ფართე და დაბალი კისერი (90,5%), თმის დაბალი ზრდის ზოლით (52,4%), მიკროგნათია

(52,4%) და კასრისებური გულმკერდი (42,9%). ამ სინდრომის ტიპური გამოვლინება ფრთისებური ნაოჭის სახით, მხოლოდ სამ პაციენტს აღენიშნებოდა, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ეს კლინიკური სიმპტომი არის პათოგნომური, მაგრამ არა ხშირი. რაც შეეხება კიდურების შეშუპებას, რომელიც ტერნერის სინდრომის ერთ-ერთ პათოგნომურ ნიშნად ითვლება, პაციენტთა შედარებით მცირე ნაწილს აღენიშნებოდა (19%) და ძირითადად ვლინდებოდა ახალშობილობის პერიოდში, რომელიც როგორც წესი ქრებოდა სიცოცხლის პირველივე თვეებში. შემდგომ პერიოდში პაციენტთა მიმართვიანობა სამედიცინო დაწესებულებებში ძირითადად განპირობებულია სხვადასხვა ვისცერალური პათოლოგიის არსებობით, ფიზიკურ და სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენით. ვისცეროპათიებიდან ჩვენს მასალაზე პაციენტებს აღენიშნებოდათ საშარდე სისტემის (14,3%) და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ანომალიები (28,6%) (60,184).

გონადების დისგენეზიის შემთხვევებში გამოვლინდა ფენოტიპ-კარიოტიპის კორელაცია, რაც გამოიხატებოდა 46,XX/45,X მოზაიციზმისას 46,XX უჯრედული კლონის პრევალირებით სიმაღლეში ზრდის არამკვეთრი შეფერხებით, სომატური ანომალიების სიმცირით, სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენის მსუბუქად გამოხატული ხარისხით. სპონტანური სქესობრივი განვითარება და მენსტრუაციები აღინიშნა მხოლოდ მოზაიკური კარიოტიპში 45,X უჯრედული კლონის პარალელურად 47,XXX კლონის არსებობისას. დღეისათვის ლიტერატურული მონაცემებით ცნობილია, რომ პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნებათ XXX უჯრედული კლონი უფრო ხშირად აღენიშნებათ სპონტანური მენარხე 45,X/46,XX პაციენტებთან შედარებით (70% და 34%) (183), რასაც ადასტურებს ჩვენი მონაცემებიც.

გონადების დისგენეზიის სუფთა ფორმებისთვის დამახასიათებელი ტიპური კარიოტიპის 46,XY გარდა, ჩვენს მასალაზე ერთ შემთხვევაში აღინიშნა 45,X კარიოტიპის არსებობა, რაც აიხსნება Y ქრომოსომიდან SRY გენის ტრანსლოკაციით X ქრომოსომაზე ან რომელიმე აუტოსომაზე. აღნიშნულის შესაძლებლობებზე მიუთითებდა ფენოტიპური გამოვლინებები კლიტორომეგალიისა და ჰირსუტიზმის სახით. ამდენად, გონადების დისგენეზიის მქონე პაციენტებში შესაძლებელია Y ქრომოსომის მასალის

არსებობა კარიოტიპში Y ქრომოსომის არარსებობისას, ასეთი შემთხვევების სიხშირე ლიტერატურის მონაცემების მიხედვით 4-61%-ს შეადგენს (201).

ჩვენს მიერ გამოკვლეულ პაციენტებში გონადების დისგენეზიით სპონტანური ორსულობა არ აღინიშნებოდა არც ერთ შემთხვევაში. თუმცა თანამედროვე ლიტერატურის მონაცემებით ტერნერის სინდრომის მქონე პაციენტთა 30%-ს შეიძლება გამოუვლინდეს სპონტანური პუბერტატული განვითარება, ასევე შესაძლებელია პაციენტთა 2-5%-ში სპონტანური მენსტრუაცია და მათ სამედიცინო ჩარევის გარეშე აღენიშნებოდეთ ორსულობა (167). ჩვენს მასალაზე 46,XX/45,X კარიოტიპით დაორსულდა ინ-ვიტრო განაყოფიერების მეთოდით (კვერცხუჯრედის დონაცია) და იმშობიარა.

ჩვენს მიერ გამოკვლეულ პაციენტთა შორის ანდროგენრეზისტენტობის დიაგნოზი დაუდგინდა 17 პაციენტს. მათგან ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმა აღენიშნებოდა 16 პაციენტს, არასრული ფორმა- ერთს.

ყველა პაციენტს ჰქონდა ქალის ფენოტიპი და ფსიქოსექსუალური განწყობა. ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმის მქონე ყველა პაციენტი იყო სპორტული აღნაგობის, სიმაღლე ვარირებდა 160-180სმ-ის ფარგლებში. ყველა პაციენტს აღენიშნებოდა მენარხეს დაგვიანება, ან პირველადი ამენორეა ასაკის მიხედვით. ციტოგენეტიკური კვლევით ყველა მათგანს დაუდგინდა ნორმალური მამაკაცისათვის დამახასიათებელი კარიოტიპი- 46, XY.

განსაკუთრებით საინტერესო იყო ანდროგენრეზისტენტობის შემთხვევებში სქესობრივი განვითარების შეფასება. Tanner-ის სქემის მიხედვით დადგინდა, რომ ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმის მქონე პაციენტთა უმრავლესობას, 13 პაციენტი (75%), ბოქვენის და აქსილარული თმთანობა არ აღენიშნებოდა (P_0 , A_{X_0}), პაციენტთა მხოლოდ მცირე რაოდენობას - 3 პაციენტი (18,8%) აღენიშნებოდა ბოქვენის თმთანობის მწირი განვითარება (P_1). ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმის შემთხვევებში (აქსილარული თმთანობა განვითარებული იყო ბოქვენის თმთანობის განვითარების პარალელურად), A_{X_0} - 13 პაციენტი, A_{X_1} - 3 პაციენტი.

ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმის მქონე ყველა პაციენტს (16) აღენიშნებოდა კარგად განვითარებული სარძევე ჯირკვლები პიგმენტირებული

არეოლებით (Maz). ანდროგენებისტენტობის შემთხვევებში მწირი სასქესო თმისა და ფონზე კარგად განვითარებული მკერდის ჯირკვლების არსებობა ანდროგენების ესტროგენებად პერიფერიული კონვერსიით არის განპირობებული (33,76,82).

ანდროგენებისტენტობის მქონე პაციენტთა გინეკოლოგიური კვლევისას გამოვლინდა, რომ ანდროგენებისტენტობის სრული ფორმის მქონე ყველა პაციენტს (16 პაციენტი), აღნიშნებოდა კარგად გამოხატული დიდი სასქესო ბაგეები და ჰიპოპლაზიური მცირე სასქესო ბაგეები. კლიტორი არავირილიზებული იყო. საშო ზონდირებით უხშირესად 3-4 სმ-ს შეესაბამებოდა (12 პაციენტი). სქესობრივად აქტიურ პაციენტებში კი საშო იყო უფრო გრძელი – 6სმ-მდე და წარმოდგენილი იყო ბრმა პარკის სახით (3 პაციენტი), საშვილოსნოს ყელი არ ვიზუალიზდებოდა. სქესობრივად აქტიურ პაციენტებში საშოს ასეთი სიგრძე განპირობებულია საშოს მიმდებარე ფაშარი შემაერთებელქსოვილოვანი სტრუქტურის არსებობის ფონზე მისი წელვადობით (36).

ანდროგენებისტენტობის დიაგნოზით ჩვენს მიერ გამოკვლეულ პაციენტთა უმრავლესობას აღნიშნებოდა მალუთეინიზირებული ჰორმონის სეკრეციის მატება მამაკაცის ნორმალურ მაჩვენებლებთან შედარებით (68,8%), ხოლო ნორმალური სეკრეცია აღნიშნა შედარებით მცირე წილით (31,3%). რაც შეეხება ტესტოსტერონის სეკრეციის მატებას მამაკაცის ნორმალურ მაჩვენებელთან შედარებით გამოვლინდა პაციენტთა მცირე ჯგუფში (31,3%). თანამედროვე წარმოდგენებით ანდროგენებისტენტობის სინდრომისას იშვიათ შემთხვევებში აღწერილია იზოლირებულად მალუთეინიზირებული ჰორმონის უმნიშვნელო მომატება (37).

ანდროგენებისტენტობის სინდრომით ჩვენს მიერ გამოკვლეული პაციენტებიდან 6 ანამნეზში აღნიშნავდა ბავშვობაში გადატანილ თიაქარკვეთის და გონადექტომიის ოპერაციას, 3 პაციენტი ცალმხრივ, 2 პაციენტი – ორმხრივ თიაქარკვეთას. ერთი შემთხვევაში თიაქრის შიგთავსი ჩაბრუნებული იქნა მუცლის ღრუში.

გონადების ლოკალიზაციის განსაზღვრისას დადგინდა, რომ ყველაზე ხშირი იყო გონადების ცალმხრივი მდებარეობა მცირე მენჯის ღრუში ზევით და ლატერალურად- 7 პაციენტი (41,2%), ან მუცლის ღრუში საზარდულის არხის შიგნითა რგოლთან. შედარებით იშვიათად გონადები ულტრასონოგრაფიულად ვიზუალიზდებოდა

ორმხრივად - 5 შემთხვევაში (29,4%), 4 შემთხვევაში გონადები პალპირდებოდა საზარდულის არხის გარეთა რგოლთან (3-17,6%) და დიდ სასქესო ბაგეებში (1-5,9%) და მათი ულტრასონოგრაფიული ვიზუალიზაცია მუცლის ღრუში ვერ ხერხდებოდა (23,5%).

მნიშვნელოვანია ანდროგენრეზისტენტობისას ულტრასონოგრაფიულად გონადების ლოკალიზაციის და სტრუქტურის დადგენა მცირე მენჯის ღრუში. ამ შემთხვევაში აღინიშნება გონადების ატიპიური მდებარეობა მცირე მენჯის ღრუში ზემოთ და ლატერალურად, რაც ხშირ შემთხვევაში ულტრასონოგრაფიული დიაგნოსტიკების სირთულეებთან არის დაკავშირებული. ხშირად გონადებს მილაკოვანი სტრუქტურა აქვთ, რაც მასში ლეიდიგის უჯრედების არსებობით არის განპირობებული. მნიშვნელოვანია ასეთი გონადების დროული ამოკვეთა მათი შემდგომი მალიგნიზაციის პრევენციის მიზნით (89,98, 125, 126).

ანდროგენრეზისტენტობის არასრული ფორმა დიაგნოსტიკებული იქნა ერთ პაციენტში. აღინიშნებოდა ანდროიდული ტიპის აღნაგობა, ზომიერი ჰიპერტრიქოზის განვითარება კიდურებზე, სახეზე აკნეს არსებობა, კარგად გამოხატული აქსილარული თმინობა, ქალური ტიპის ბოქვენის თმინობა, მკერდის ჯირკვლების განვითარება შეესაბამებოდა Mai_1 კლიტორომეგალია. ზონდირებით საშოს სიგრძე შეესაბამებოდა 3,5სმ-ს და ბოლოვდებოდა ბრმად. გინეკოლოგიური გამოკვლევით და მცირე მენჯი ღრუს ულტრასონოგრაფიით საშვილოსნოს ყელი, საშვილოსნო და დანამატები არ ვლინდებოდა. მაგნიტურ-რეზონანსული გამოკვლევით დადგინდა გონადების ლოკალიზაცია მუცლის წინა კედელთან, საზარდულის მიდამოში ორივე მხარეს. პაციენტის ქალური ფსიქო-სექსუალური განწყობის და ქალის საპასპორტო სქესის გათვალისწინებით, ასევე ნაწილობრივი ანდროგენრეზისტენტობის არსებობისას ვირილიზაციის პროგრესირების და შემდგომში მუცლის ღრუში განლაგებული ტესტიკულების მალიგნიზაციის თავიდან აცილების მიზნით, ჩატარდა ორმხრივი გონადექტომია და პლასტიკური ფემინიზაცია (კლიტორის რეზექცია). თანამედროვე კლასიფიკაციით ანდროგენრეზისტენტობის ნაწილობრივი ფორმისას ქალური ტიპის გენიტალიებით (არასრული ანდროგენრეზისტენტობა) მნიშვნელოვანია პრეპუბერტატული გონადექტომია, რაც კლიტორომეგალიის განვითარებასთან

დაკავშირებული ემოციური დისკომფორტის თავიდან აცილებას უწყობს ხელს (126, 129,139).

ჩვენს შემთხვევებში მნიშვნელოვანი იყო ოჯახური შემთხვევების გამოვლენა. კლინიკო-გენეალოგიური კვლევა ინფორმატიული აღმოჩნდა სამ შემთხვევაში. ორ შემთხვევაში ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმა აღენიშნებოდა ორ-ორ სიბსს. ერთი ოჯახის კლინიკო-გენეალოგიური კვლევით კი აღმოჩნდა, რომ სიბსებს ჰყავდათ დეიდა და დედის დეიდა პირველადი ამენორეით, რაც ანდროგენრეზისტენტობის X-თან შეჭიდული ფორმით დამემკვიდრებაზე მიუთითებს. ყველა ოჯახურ შემთხვევაში პაციენტებს აღენიშნებოდათ ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმა და არ შეინიშნებოდა ფენოტიპური ვარიაციები. საინტერესოა, რომ ზემოაღნიშნული ოჯახური შემთხვევებისას და ასევე 3 იზოლირებულ შემთხვევაში პრობანდების დედებს აღენიშნებოდათ გვიანი მენარხე (15 და 16 წელი), რაც შესაძლოა მიუთითებდეს ამ შემთხვევებში დედების ჰეტეროზიგოტურ მტარებლობაზე.

ანდროგენრეზისტენტობისას კლინიკურ და ლაბორატორიულ გამოკვლევებთან ერთად მნიშვნელოვანია კლინიკო-გენეალოგიური გამოკვლევა X-ქრომოსომასთან შეჭიდული დამემკვიდრების დადგენის მიზნით, ამ კვლევით შესაძლოა გამოვლინდნენ, როგორც სავარაუდო დაავადებულები პირველადი ამენორეით და უნაყოფობით (ფენოტიპური ქალები 46, XY კარიოტიპით), ასევე მუტანტური გენის მტარებლობა ფერტილურ ქალებში. მტარებელი ქალების დაახლოებით 10% მანიფესტირებული მტარებელია და მათში ვლინდება შემდეგი კლინიკური ნიშნები: ბოქვენისა და აქსილარული მწირი თმისა ან გვიანი განვითარება, ხშირია გვიანი მენარხე (15-16 წელი და ზემოთ) (36).

ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომი მოიცავს ფენოტიპთა ფართო ვარიაციას, რომელიც გამოწვეულია ანდროგენის რეცეპტორის გენის სხვადასხვა მუტაციებით. ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომისას გენოტიპ-ფენოტიპის კორელაციის დადგენა მნიშვნელოვანია სქესობრივი კუთვნილების და ჩანაცვლებითი ჰორმონოთერაპიის დროულად დაწყების მიზნით. დღეისათვის არსებობს მოსაზრება, რომ ფენოტიპური ვარიაციები ჩვეულებრივ არ გვხვდება ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმისას, ხოლო რაც შეეხება ანდროგენრეზისტენტობის არასრულ ფორმას, ამ შემთხვევაში

სიბსებში შესაძლოა სხვადასხვა ფენოტიპური გამოვლინებების არსებობა. მოლეკულური კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ ფენოტიპურ ვარიაციებს განსაზღვრავს გენური მუტაციების განსხვავებული სახეები (33, 36, 38, 57).

ანდროგენრეზისტენტობისას გენოტიპ-ფენოტიპური კორელაციის კვლევისას ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი სირთულეა სომატური მოზაიციზმის არსებობა ანდროგენის რეცეპტორის გენის მუტაციის მიხედვით, რომელმაც შესაძლოა გამოიწვიოს ფენოტიპის მოდულირება (83, 98).

ჰიმენისა და საშოს ქვედა მესამედის ატრეზიების, მიულერის აპლაზიისა და დისპლაზიების სხვადასხვა ფორმის დიაგნოზით გამოკვლეული იქნა 104 პაციენტი. მათ შორის ყველაზე ხშირი იყო ორრქიანი საშვილოსნოს არსებობა- 63 პაციენტი (60,6%), შედარებით ხშირი იყო უნაგირა საშვილოსნო- 13 პაციენტი (12,5%). ჰიმენის ატრეზია გამოვლინდა 8 შემთხვევაში (7,7%), საშოს ქვედა მესამედის ატრეზია 7 შემთხვევაში (6,7%), იგივე სიხშირით იყო წარმოდგენილი მაიერ-როკიტანსკი-კიუსტერ-ჰაუზერის სინდრომის (მიულერის აპლაზიის) მქონე პაციენტები- 7 პაციენტი (6,7%), დიდელფური და ტიხრიანი საშვილოსნოს არსებობა აღინიშნა თანაბარი რაოდენობით – 2-2 პაციენტი (1,9%-1,9%), თითო პაციენტში აღინიშნა საშოს ზემო ნაწილის და საშვილოსნოს ყელის ატრეზია და ერთრქიანი საშვილოსნო (1%-1%). ჩვენს შემთხვევებში მიულერის დისპლაზიების სხვადასხვა ფორმების არსებობის სიხშირე ნაწილობრივ შეესაბამებოდა თანამედროვე ლიტერატურულ მონაცემებს, რომლის თანახმადაც მიულერის დისპლაზიებს შორის კლინიკურ პრაქტიკაში ყველაზე ხშირია ტიხრიანი, ორრქიანი, უნაგირა და დიდელფური საშვილოსნოები (42, 51, 90)

პუბერტატულ პერიოდში პაციენტებმა ძირითადად მოგვმართეს ჰიმენის, საშოს ქვემო მესამედის, საშოს ზემო ნაწილისა და საშვილოსნოს ყელის ატრეზიის მიზეზით, ჩვენს შემთხვევაში სულ 16 პაციენტი (15,4%).

პირველადი ამენორეა მიულერის აპლაზიების მქონე პაციენტთა მომართვიანობის მიზეზს წარმოადგენდა და თითქმის თანაბარი სიხშირით იყო წარმოდგენილი როგორც პუბერტატულ, ისე პოსტპუბერტატულ პერიოდში. მიულერის აპლაზიის პათოგენეზური მექანიზმი მდგომარეობს 46,XX ქალებში ანტიმიულერული

ფაქტორების ზემოქმედებით მიუღერის სადინრების უკუგანვითარებაში, რაც ჩვეულებრივი მოვლენაა მამაკაცის ემბრიოგენეზისათვის (140, 142,143).

პოსტპუბერტატულ პერიოდში პაციენტთა მომართვიანობის სტრუქტურაში პრევალირებდა მიუღერის დისპლაზიების სხვადასხვა ფორმა (70,2%).

მიუღერის დისპლაზიებისას პაციენტთა მომართვიანობის ძირითად მიზეზს პირველადი (25,9%) ან მეორადი უნაყოფობა (71,6%) წარმოადგენდა. თუმცა უნდა აღინიშნოს ის ფაქტი, რომ მიუღერის მალფორმაციებისას რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევებიდან ხშირად აღინიშნებოდა სხვადასხვა ნეირო-ენდოკრინული პათოლოგიები (32 შემთხვევა), პაციენტთა ამ ჯგუფში ხშირი იყო პირველადი უნაყოფობა (15 პაციენტი). თვითნებითი აბორტები და რეპროდუქციული ფუნქციის სხვადასხვა თანმხლები პათოლოგიები ნანახი იქნა 19 პაციენტში. ამ შემთხვევებში ძნელია იმის განსაზღვრა, კერძოდ რომელი პათოლოგია იყო რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევის უშუალო მიზეზი. თუმცა დღეისათვის სხვადასხვა ავტორთა მონაცემებით ქალებში მიუღერის დისპლაზიების არსებობა ორსულობის პირველ ტრიმესტრში სპონტანური აბორტის განვითარების მომატებულ რისკს უკავშირდება (1,3, 101,159).

ჩვენი მასალიდან გამოიკვეთა, რომ მიუღერის დისპლაზიები თითქმის თანაბარი სიხშირით ვლინდება როგორც პაციენტებში პირველადი ან მეორადი უნაყოფობით და I-II ტრიმესტრის ნაყოფისმიერი რეპროდუქციული დანაკარგების სახით (50,6%), ასევე პაციენტებში რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევის გარეშე (49,4%).

მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ორრქიანი საშვილოსნოს არსებობისას ჩვენს შემთხვევებში (3 პაციენტი) აღინიშნა ორი საშოს შემთხვევაში ერთი საშოს ობსტრუქცია (2 პაციენტი) და განივი ტიხარის არსებობა (ერთი პაციენტი), პაციენტთა მომართვიანობის მიზეზს ამ შემთხვევებში მენსტრუაციების ფონზე მცირე მენჯის მიდამოში პერიოდული ტკივილი წარმოადგენდა. აღსანიშნავია, რომ ჰემივაგინის ობსტრუქციის ორივე შემთხვევა იყო მარჯვენამხრივი. თანამედროვე ლიტერატურული მონაცემებით ორრქიანი საშვილოსნოს შემთხვევებში ერთ-ერთი საშოს ობსტრუქცია ძირითადად მარჯვენამხრივია, თუმცა დღეისათვის მისი განვითარების მექანიზმი ცნობილი არ არის (47, 48) ამ შემთხვევებში დროული დიაგნოსტიკა მნიშვნელოვანია

ქირურგიული ტაქტიკისა შემუშავებისა და შემდგომი გართულებების თავიდან აცილების მიზნით (26, 39, 62, 105, 106).

ტიხრიანი საშვილოსნო დიაგნოსტირებული იყო 2 შემთხვევაში. აღსანიშნავია, რომ ტიხარი იყო არასრული, გამოდიოდა საშვილოსნოს ფუძიდან და საშვილოსნოს პირობითად 2 ნაწილად ჰყოფდა. აღნიშნულ პაციენტებში ტიხრიანი საშვილოსნოს არსებობაზე ეჭვი მიტანილი იქნა ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევის შედეგად და დიაგნოზის დაზუსტება მოხდა ჰისტეროსალპინგოგრაფიისა და ჰისტეროსკოპიის საშუალებით.

დიდელფური საშვილოსნო გამოვლინდა 2 შემთხვევაში, ერთქიანი საშვილოსნო კი დიაგნოსტირებული იქნა 1 პაციენტში. წინასწარი დიაგნოზი დაისვა გინეკოლოგიური და ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევის მონაცემების საფუძველზე. მიუღერის აპლაზიების და დისპლაზიების დიაგნოსტიკაში განსაკუთრებით ინფორმატიულია ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევა; ტიხრიანი, უნაგირა, დიდელფური და ერთქიანი საშვილოსნოს რიგ შემთხვევებში კი დამატებით, დიაგნოზის დაზუსტების მიზნით რენტგენოლოგიური და ენდოსკოპიური მეთოდების გამოყენება ხდება აუცილებელი (102, 116, 121,).

მიუღერის მალფორმაციების გენეტიკური საფუძვლები ბოლომდე შესწავლილი არ არის, გართულებულია ნათესაობაში მიუღერის დისპლაზიების ისეთი შემთხვევების დიაგნოსტიკა, რომელიც რეპროდუქციული დარღვევებს არ იწვევს. ჩვენს მიერ გამოკვლეულ პაციენტებში მიუღერის დისპლაზიებით ხშირი იყო უსიმპტომოდ მიმდინარეობა და მათი დიაგნოსტირება ხშირად ხდებოდა შემთხვევით. რაც შეეხება მიუღერის აპლაზიებს, ოჯახური შემთხვევების დადგენა აქაც დიდ სირთულეს წარმოადგენს, ვინაიდან ადრე მათი რეპროდუქციული შესაძლებლობები შეზღუდული იყო და ამდენად კლინიკო-გენეალოგიური ანალიზი გამწვანებულია (29, 34, 140). აღსანიშნავია, რომ ჩვენს შემთხვევაში, ერთ პაციენტს, რომელსაც აღენიშნებოდა ორრქიანი საშვილოსნო საშოს სიგრძივი ტიხრით და ერთი-ერთი საშოს ატრეზიით ზემო და შუა მესამედის საზღვარზე, ჰყავდა მამიდა, რომელსაც ჰქონდა ორრქიანი საშვილოსნო და არ აღენიშნებოდა რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევები, ხოლო მეორე პაციენტს ორრქიანი საშვილოსნოთი ჰყავდა დეიდა ორრქიანი საშვილოსნოთი.

რეპროდუქციული პროგნოზი კეთილსაიმედოა საშოს ქვემო ნაწილის ატრეზიის, საშო განივი ტიხრის, ორრქიანი და უნაგირა საშვილოსნოს შემთხვევათა უმრავლესობაში, რაც შეეხება მაიერ-როკიტანსკი-კიუსტერ-ჰაუზერის სინდრომს ამ დროს რეპროდუქციული პროგნოზი პესიმალურია და შესაძლოა მხოლოდ დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიის - სუროგატული დედის ფენომენის გამოყენება (137, 145).

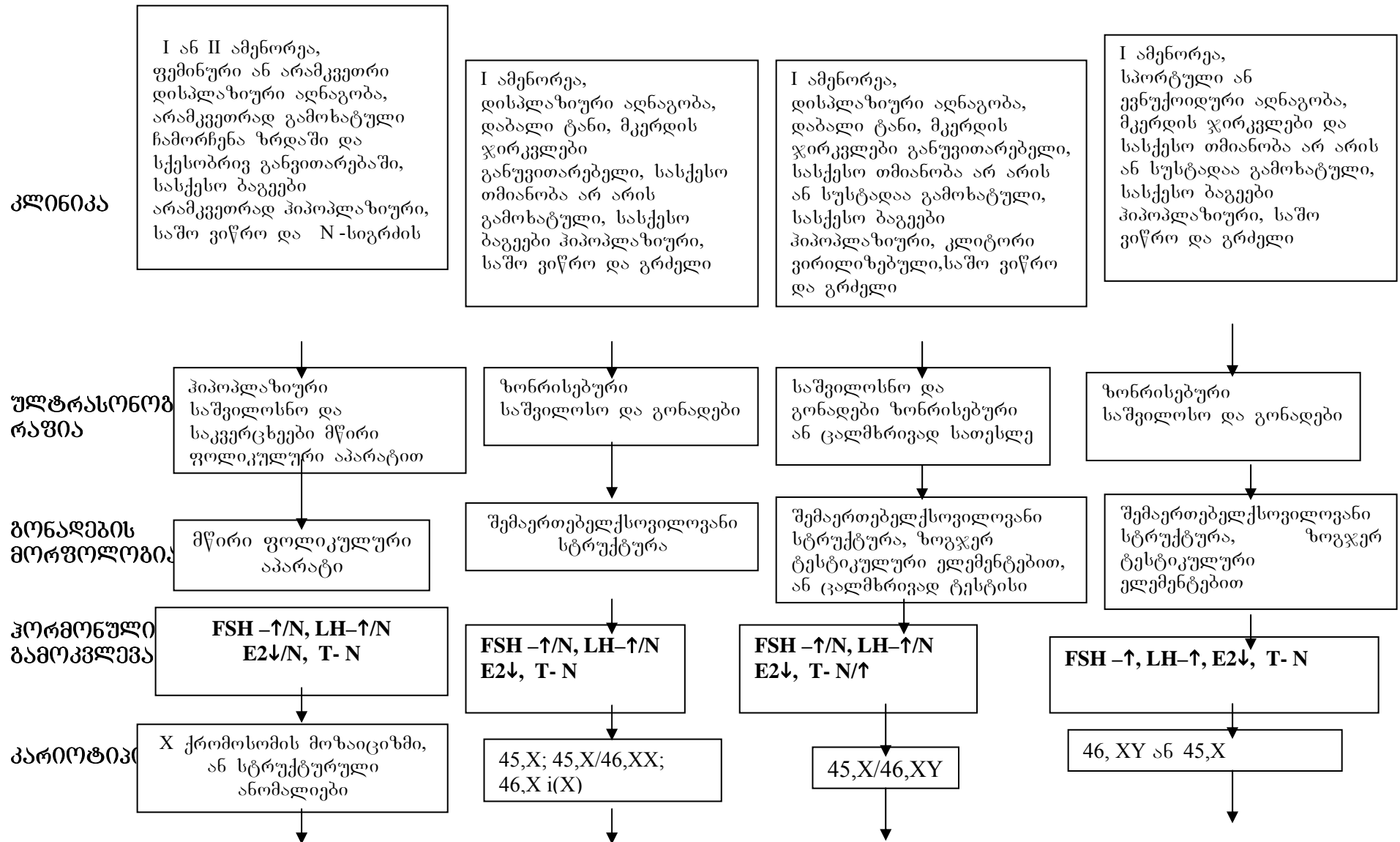
მიუღერის მალფორმაციები (საშვილოსნოს და საშოს განვითარების ანომალიები) უნაყოფობის ერთ-ერთ ხშირ მიზეზად ითვლება. სქესობრივი განვითარების ისეთი ანომალიების დიაგნოსტიკაში მაღალინიფორმატულ, არაინვაზიურ მეთოდს გართულებების გარეშე, წარმოადგენს ულტრასონოგრაფიული კვლევა. იგი საშუალებას იძლევა მოხდეს დროული და სწორი დიაგნოსტიკა, რაც თავის მხრივ მეტად მნიშვნელოვანია როგორც დიფერენციალური დიაგნოსტიკის თვალსაზრისით (მუცლის ღრუს პათოლოგიების გამორიცხვის მიზნით), ასევე ისეთი გართულებების თავიდან ასაცილებლად, როგორცაა ჰემატოკოლპოსის და ჰემატომეტრას შემთხვევაში რეტროგრადული მენსტრუაციის ფონზე განვითარებული ენდომეტრიოზი (78).

ამგვარად, ქალური ფენოტიპის პაციენტები სქესობრივი განვითარების სხვადასხვა ანომალიებით, კლინიკას უფრო ხშირად მიმართავენ მენარხეს დაგვიანებით, ფიზიკურ და სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენით, უნაყოფობით, I-II ტრიმესტრის ნაყოფისმიერი რეპროდუქციული დანაკარგებით.

ვინაიდან დღეისათვის რთულია სქესობრივი განვითარების ანომალიების არამანიფესტირებული ფორმების დიაგნოსტიკა, ჩვენს მიერ შემოთავაზებულია გამოკვლევის ალგორითმი ინფორმაციული კლინიკო-ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული მაჩვენებლების გათვალისწინებით.

სქესობრივი განვითარების სხვადასხვა ფორმისას განსხვავებულია რეპროდუქციული პროგნოზი. ჩვენს მიერ განისაზღვრა სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების სხვადასხვა ფორმისას რეპროდუქციული პროგნოზი და მისი გაუმჯობესების მიმართულებები (დანართი 1,2,3).

ქალური ფენოტიპით გამოვლენილი სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების მქონე პაციენტთა გამოკვლევის ალგორითმი



დიაგნოზი

გონადების დისგენეზის არასიკური ფორმა

გონადების დისგენეზის სიკური ფორმა

გონადების დისგენეზის შერეული

გონადების დისგენეზის სუფთა ფორმა

კლინიკა

I ამენორეა, ფემინური აღნაგობა, კარგად გამოსატული სარქვევ ჯირკვლები, გამოსატული სასქესო თმინობა, სასქესო ბაგეები-N, საშო ატრეზირებული

I ამენორეა, ფემინური ან სპორტული აღნაგობა, კარგად განვითარებული მკერდის ჯირკვლები მწირი სასქესო თმინობის ფონზე, სასქესო ბაგეები ჰიპოპლაზიური, საშო მოკლე, ბრმა პარკის სახით, დიდი სასქესო ბაგეების სისქეში ან საზარდულის არხის გარეთა რგოლთან გონადების არსებობა

I ამენორეა, ანდროიდული მორფოტიპი, სუსტად განვითარებული მკერდის ჯირკვლები, მწირი ან ნორმალური სასქესო თმინობა, დიდი სასქესო ბაგეები ჰიპოპლაზიური, კლიტორი ვირილიზებული, საშო მოკლე ბრმა პარკის სახით, დიდ სასქესო ბაგეში ან ბაგეებში

ულტრასონოგრაფია

საშვილოსნო არ ვიზუალიზდება, საკვერცხეები - N

საშვილოსნო არ ვიზუალიზდება, გონადები ცალმხრივად ან ორმხრივად ატიპიური მდებარეობით, ან გონადა საზარდულის არეში

საშვილოსნო არ ვიზუალიზდება, გონადები ცალმხრივად ან ორმხრივად ატიპიური მდებარეობით, ან გონადა საზარდულის არეში.

ჰორმონული გამოკვლევა

FSH- N, LH-N/↑ , E₂-N, T-N

FSH- N, LH-N/ ↑ , E₂-N, T-N/↑

FSH- N, LH-N/ ↑ , E₂-N, T-N/ ↑

კარიოტიპი

46,XX

46,XY

46,XY

სრული ანდროგენრეზისტენტობა

ანდროგენრეზისტენტობის არასრული ფორმა

დიაგნოზი

მიუღერის აპლაზია

საშოსა და ჰიმენის ანომალიების ინფორმატიული დიაგნოსტიკური მარკვენივლები

დანართი №2

კლინიკა

- N-სიმაღლე;
- ადრეული პუბერტატული ფაზისათვის შესაბამისი მეორადი სასქესო ნიშნები;
- ამენორეა;
- პერიოდული ტკივილი მენჯის არეში.

ბინეკოლოგიური
გამოკვლევა

ატრეზირებული საშო

ატრეზირებული
ჰიმენი

მოკლე საშო
(2. სმ)

ულტრასონოგრაფიული
გამოკვლევა

ჰემატოკოლპოსი
ჰემატომეტრა

ჰემატოკოლპოსი
ჰემატომეტრა

ჰემატოკოლპოსი
ჰემატომეტრა

დიაგნოზი

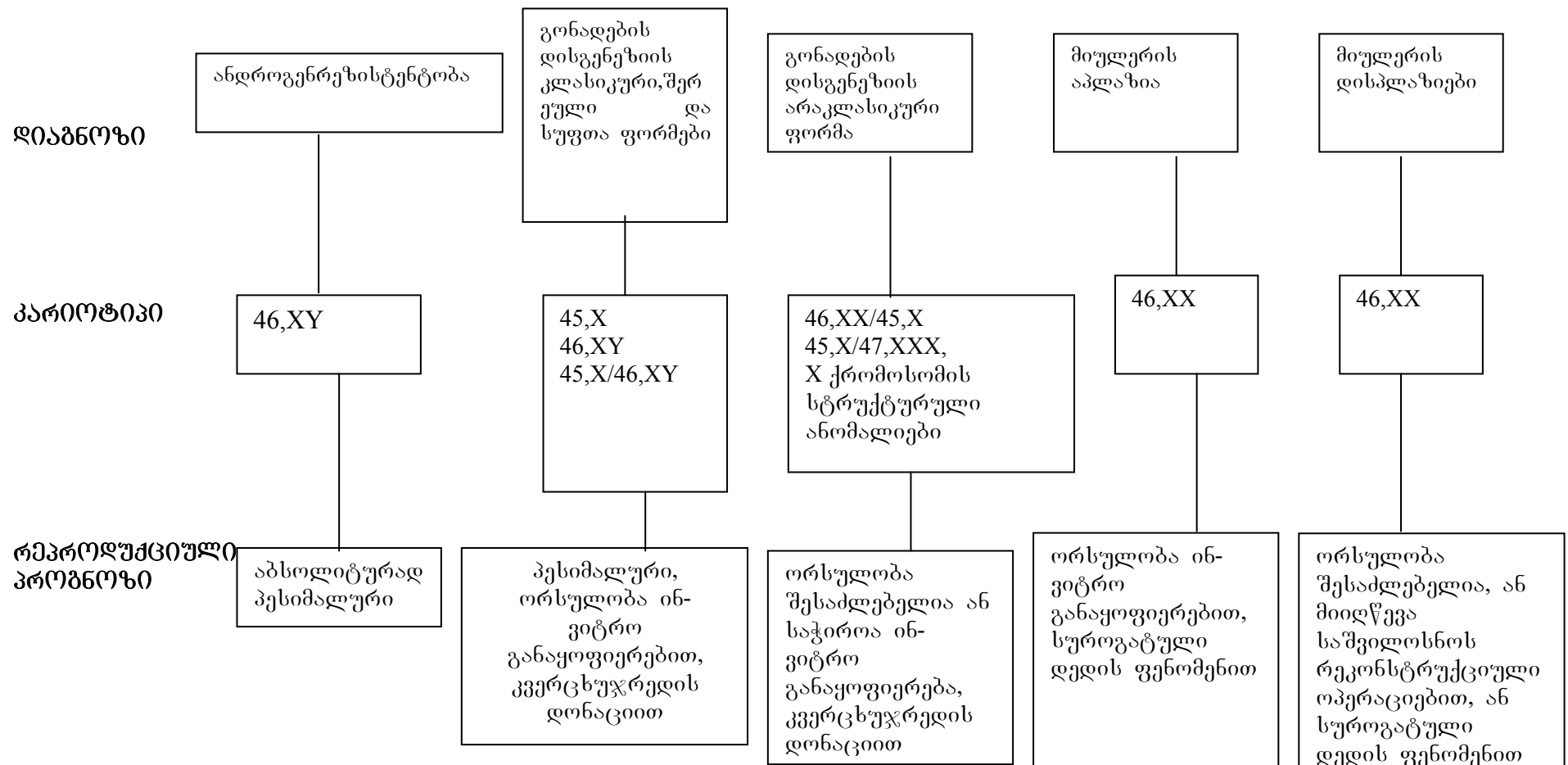
საშოს ატრეზია

ჰიმენის ატრეზია

საშოს განივი
ტიხარი

რეპროდუქციული პრობნოზი სქესობრივი ბანვიტარების ანომალიების სხვადასხვა ფორმისას

დანართი №3



დასკვნები

1. სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების სტრუქტურა და სიხშირე პაციენტთა სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში რეპროდუქციული დარღვევებით განსხვავებულია. სქესობრივი განვითარების ანომალიები რეპროდუქციულ კლინიკაში ძირითადად ვლინდება არამანიფესტირებული, რბილი ფორმებით. პაციენტთა საერთო ჯგუფში პირველადი ამენორეის მიზეზს შემთხვევათა 80%- ში წარმოადგენს სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიები;
2. სპეციალიზირებულ კლინიკაში მოზარდ პაციენტთა მომართვიანობის სტრუქტურაში სქესობრივი განვითარების ანომალიები შეადგენს 4%. მოზარდ პაციენტებში მენარხეს დაგვიანებით და/ან სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენით ყველაზე ხშირ ანომალიას წარმოადგენს საშოს და ჰიმენის ატრეზიები. მისი ხვედრითი წილი სქესობრივი განვითარების ანომალიათა სტრუქტურაში 37,8 %-ს შეადგენს. ასევე მაღალია მოზარდებში გონადების დისგენეზიის ხვედრითი წილი (28,9%); მიულერის დისპლაზიები (17,8%), ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომი (8,8%) და მიულერის აპლაზიები (6,7%) შედარებით მცირე წილითაა წარმოდგენილი;
3. სპეციალიზირებულ კლინიკაში მოზრდილ პაციენტთა მომართვიანობის სტრუქტურაში სქესობრივი განვითარების ანომალიები შეადგენს 11,8%. მოზრდილ პაციენტებში სქესობრივი განვითარების ანომალიები ძირითადად წარმოდგენილია მიულერის დისპლაზიებით, რომლებიც თითქმის თანაბარი სიხშირით ვლინდება როგორც პაციენტებში პირველადი ან მეორადი უნაყოფობით და I-II ტრიმესტრის ნაყოფისმიერი რეპროდუქციული დანაკარგების სახით (50,6%), ასევე პაციენტებში რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევის გარეშე (49,4%). ამენორეით გამოვლენილი სქესობრივი განვითარების ანომალიები მოზრდილ პაციენტებში იშვიათია (3,8%);
4. გონადების დისგენეზიის გენეტიკური მიზეზებიდან ყველაზე ხშირია ქრომოსომათა რიცხობრივი ანომალიები მოზაიკური სახით (68,9%), რომელთა მექანიზმიც ზიგოტის დაყოფის ადრეულ სტადიებზე სასქესო ქრომოსომათა ჩამორჩენაში ან გაუთიშველობაში მდგომარეობს. გონადების დისგენეზიის სუფთა

ფორმები, რომელთა ეტიოლოგიურ საფუძველს გენური მუტაციები წარმოადგენს შედარებით იშვიათია (11,9%);

5. გონადების დისგენეზიის შემთხვევებში გამოვლინდა ფენოტიპ-კარიოტიპის კორელაცია, რაც გამოიხატებოდა 46,XX/45,X მოზაიციზმისას 46,XX უჯრედული კლონის პრევალირებით, სიმაღლეში ზრდის არამკვეთრი შეფერხებით, სომატური ანომალიების სიმცირით, სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენის მსუბუქ¹¹⁵ გამოხატული ხარისხით. სპონტანური სქესობრივი განვითარება და მენსტრუაციები აღინიშნა მოზაიკურ კარიოტიპში 45,X კლონის პარალელურად მხოლოდ 47,XXX უჯრედული კლონის არსებობისას;

6. მიუღერის დისპლაზიების გენეტიკური დამემკვიდრების ფორმად მულტიფაქტორული ბუნება უნდა მივიჩნიოთ, რაზეც მიუთითებს ჩვენს მასალაში ოჯახური შემთხვევების არსებობა, ხოლო ამ ანომალიების სპორადული სახით უფრო ხშირად გამოვლინება ადასტურებს გარემო ფაქტორების მნიშვნელოვან როლს მათ ჩამოყალიბებაში;

7. პაციენტებში ქალური ფენოტიპით სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების განმსაზღვრელი გენური მუტაციები სქესთან შეჭიდული ფორმით ვლინდება. სტრუქტურაში მონოგენური დარღვევები მცირე წილითაა წარმოდგენილი და გვხვდება ძირითადად ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომის სრული ფორმის სახით (10,2%). ამ უკანასკნელთა შორის ოჯახური შემთხვევების წილი 37,5%-ს შეადგენს;

8. სქესობრივი განვითარების ანომალიების დიაგნოსტიკა ჩვენს მიერ გამოყოფილი კლინიკურ-ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული ინფორმაციული მაჩვენებლების და ალგორითმის გამოყენებით შესაძლებელს ხდის რაციონალური სამკურნალო ტაქტიკის შერჩევას, კარიოტიპში Y ქრომოსომის არსებობისას დროულ გონადექტომიას და ჰიპოესტროგენიის შემთხვევაში ჩანაცვლებითი ჰორმონოთერაპიის დაწყებას, ასევე რეპროდუქციული პროგნოზის სწორად განსაზღვრას.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. პაციენტები ზრდაში და სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენით, მენარხეს დაგვიანებით, ან ამენორეით, დიაგნოზის დაზუსტების მიზნით კლინიკურ, ულტრასონოგრაფიულ და ჰორმონულ გამოკვლევასთან ერთად საჭიროებენ გენეტიკური კვლევის ჩატარებას (კლინიკო-გენეალოგიური კვლევა და კარიოტიპის დადგენა);
2. პაციენტებში რეპროდუქციული ფუნქციის ისეთი დარღვევებით, როგორცაა I-II ტრიმესტრის რეპროდუქციული დანაკარგები, მიზანშეწონილია საშვილოსნოს ანატომიური მდგომარეობის დაზუსტება კვლევის შემდეგი მეთოდების გამოყენებით: ულტრასონოგრაფია, მეტროსალპინგოგრაფია, ჰისტეროსკოპია, ლაპარასკოპია;
3. მოზარდი პაციენტები მენარხეს არარსებობით და/ან მენსტრუაციების ფონზე პუბერტატის დასაწყისში პერიოდული ძლიერი ტკივილებით მცირე მენჯის მიდამოში საჭიროებენ გამოკვლევას საშოს და ჰიმენის ანომალიების გამოვლენის მიზნით;
4. სქესობრივი განვითარების ანომალიების ისეთი ფორმებისას, როგორებიცაა მიულერის აპლაზია და დისპლაზიები, რეპროდუქციული პროგნოზის გაუმჯობესება შესაძლებელია როგორც ოპერაციული ჩარევით, ასევე სუროგატული დედის ფენომენის გამოყენებით.
5. რეპროდუქციული პროგნოზი სქესობრივი განვითარების ქრომოსომული და მონოგენური დარღვევების შემთხვევებში პესიმალურია. რეპროდუქციული პროგნოზის გაუმჯობესება შესაძლებელია დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიის გამოყენებით. კვერცხუჯრედის დონაცია გონადების დისგენეზის შემთხვევაში ოპტიმალური საშუალებაა. ანდროგენრეზისტენტობის რეპროდუქციული პროგნოზი აბსოლიტურად პესიმალურია.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. დოხტურიშვილი მ., მიულერის დისპლაზიების კლინიკო-გენეტიკური ასპექტები, დისერტაცია მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად, თბილისი, 1995, 121 გვ.

2. რეპროდუქციული ჯანმრთელობა, პრაქტიკული სახლმძღვანელო, პროფ. ა. ხომასურიძის რედაქციით, თბილისი, 2002, 168 გვ.
3. ქარქაშაძე ქ., ნაყოფისმიერი რეპროდუქციული დანაკარგების ეტიოლოგიური სტრუქტურა და რისკ-ფაქტორები, დისერტაცია მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად, თბილისი, 2002, 168 გვ.
4. Богданова Е.А. «Гинекология детей и подростков», изд. «Медицинское информационное агентство», М., 2000.
5. Бочков, Медицинская генетика, 2001
6. Гинекология по Эмилию Новаку, Москва, изд., «практика», 2002, 892 с
7. Гуркин Ю.А. , Гинекология подростков, Санкт-Петербург, «Фолиант», 2000, 573 с
8. Детская и Подростковая Гинекология, под редакцией Анны С. Гарден, М., изд. «Медицина», 2001, 428 с
9. Дуда Вл.И. Дуда В.И. Дуда И.В. , Гинекология, Минск, «Интерпрессервис», 2002, 604 с.
10. Киселева И.А.ю Дзенис И.Г., Диагностика некоторых форм мужского псевдогермафродитизма в детском и юношеском возрасте, Ж. Акушерство и Гинекология, 2003, 5, 44-47.
11. Коколина В.Ф. , Гинекологическая эндокринология детей и подростков, М., изд. «медицинское информационное агентство», 1998, 286 с
12. Кристесашвили Дж. И. , Некоторые генетически обусловленные эндокринные нарушения как причина женского бесплодия, Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Тбилиси 1978, 163 с.
13. Лазюк Г. И., тератология человека, Москва, «Медицина», 1991, 475 с.
14. Лейкок Джон Ф., Вайс Питер Г., Основы эндокринологии, Москва, «Медицина», 2000
15. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А., Клинические лекции по гинекологической эндокринологии, МИА, 2001, 247 с.
16. Репродуктивная Эндокринология, под редакцией С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе, в 2 томах, М., изд. «Медицина», 1998
17. Руководство по эндокринной гинекологии, под редакцией Е.М. Вихляевой, М., изд. «медицинское информационное агентство», 1997
18. Симпсон Дж.Л. и соавт., Генетика в акушерстве и гинекологии, Москва, «Медицина», 1985, 351 с.
19. Сметник В.Т., Тумилович Л.Г., Неоративная гинекология, МИА, Москва, 2003, 558 с.

20. Тетер Е., Бочковски К, Атлас анатоми-ендокринологических половых аномалий развития и новообразований гонад, Варшава, 1969, 239 с.
21. Цховребашвили Л.Ш. «Гонадотропная функция гипоталамо-гипофиза при различных клинических вариантах синдрома дисгенезии гонад», Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Тбилиси 1978, 145 с.
22. Achermann J., Ozisik G., Meeks J., Jameson J., Genetic Causes of Human Reproductive Disease, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002, 87, 6, 2447-2454
23. Achermann JC, Ozisik G, Ito M, Orun UA, Harmanci K, Gurakan B, Jameson JL Gonadal determination and adrenal development are regulated by the orphan nuclear receptor steroidogenic factor-1, in a dose-dependent manner. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002,87:1829–1833
24. Acién P. , Acién M., Sánchez-Ferrer M., Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification, *Human Reproduction* 2004 19(10):2377-2384;
25. Ahmed S., Cheng A., Dovey L., Hawkins J., Martin H., Rowland J., Shimura N., Tait A., Hughes I., Phenotypic Features, Androgen Receptor Binding, and Mutational Analysis in 278 Clinical Cases Reported as Androgen Insensitivity Syndrome, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000, 85, 2, 658-665;
26. Alavi G.S., Fatty H., Evaluation of uterine abnormalities and pregnancy by sonography, *Inter.J. Gynec.& Obster.*, FIGO World Congress, -Montreal, 1994, p.129.
27. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: Female Genital Mutilation , PEDIATRICS,1998,102,1, 153-156;
28. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, Evaluation of the Newborn With Developmental Anomalies of the External Genitalia, PEDIATRICS,2000, 106, 1, 138-142;
29. Aydos S, Tukun A, Bokesoy I, Gonadal dysgenesis and the Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome in a girl with 46,X,del(X)(pter-->q22:), Arch Gynecol Obstet ,2003, 267(3):173-4;
30. Bakalov V., Axelrod L., Baron J., Hanton L., Nelson L., Reynolds J., Hill S., Troendle J., Bondy C., Selective Reduction in Cortical Bone Mineral Density in Turner Syndrome Independent of Ovarian Hormone Deficiency, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* ,2003, 88, 12, 5717-5722;
31. Bakalov V., Van P., Baron J., Reynolds J., Bondy C., Growth Hormone Therapy and Bone Mineral Density in Turner Syndrome, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004, 89, 10 ,4886-4889;

32. Ben – Rafael Z., Seidman D., Recabi K., Uterine anomalies : a retrospective matched control study, *J. reproductive Medicine Obstetrics and Gynecology*, 1991, 36,10, 723-27.
33. Bhasin S., Female Androgen Deficiency Syndrome—An Unproven Hypothesis, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* , 2005, 90, 8, 4970-4972
34. Biason-Lauber A, Konrad D, Navratil F, Schoenle E., A WNT4 mutation associated with Mullerian-duct regression and virilization in a 46,XX woman, *N Engl J Med.*, 2004, 19;351(8):748-50;
35. Blizzard R., Intersex Issues: A Series of Continuing Conundrums, *PEDIATRICS*, 2002, 110, 3, 616-621;
36. Boehmer A., Bruggenwirth H., Assendelft C., Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, vol. 86, no. 9, 4151-4160.
37. Bouvattier C., Carel J., Lecointre C., David A., Sultan C., Bertrand A., Morel Y., Chaussain J., Postnatal Changes of T, LH, and FSH in 46,XY Infants with Mutations in the AR Gene, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002, 87, 1, 29-32;
38. Brinkman A., molecular basis of androgen insensitivity, *mol.Cell. Endocrinology*, 2001, 179 (1-2). 105-9
39. Burgis J., Obstructive Müllerian anomalies: Case report, diagnosis, and management, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2001, 185, 2, 338-344
40. Canto P., Chesnaye E., López M., Cervantes A., Chávez B., Vilchis F., Reyes E., Ulloa-Aguirre A., Kofman-Alfaro S., Méndez J., A Mutation in the 5' Non-High Mobility Group Box Region of the SRY Gene in Patients with Turner Syndrome and Y Mosaicism, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000, 85, 5, 1908-1911;
41. Canto P., Söderlund D., Reyes E., Méndez J. P., Mutations in the *Desert hedgehog (DHH)* Gene in Patients with 46,XY Complete Pure Gonadal Dysgenesis, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* ,2004, 89, 9, 4480-4483;
42. Carlson R, Garmel G., Didelphic uterus and unilaterally imperforate double vagina as an unusual presentation of right lower-quadrant abdominal pain, *Ann Emerg Med.*,1992, 21(8):1006-8.
43. Chakravarty B., Konar H., Nagendra N. , Chowdhury R., Pregnancies after reconstructive surgery for congenital cervicovaginal atresia, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2000,183, 2,421-423;

44. Chen C., Chern S., Chen B., Wanf W., Hwo Y., Hamartoma in pubertal patient with complete androgen insensitivity syndrome and R (831)X mutation of the androgen receptor gene, *J. Fertility & Sterility*, 74,1,2000, 182-183.
45. Choi Jin-Ho et al., Identification of Novel Mutations of the *DAX-1* Gene in Patients with X-Linked Adrenal Hypoplasia Congenita, *Hormone Research* 2005;63:200-205
46. Cole H., Huang B., Salbert B., Brown J., Howard-Peebles P., Black S., Dorfmann A., Febles O., Stevens C., Jackson-Cook C., Mental retardation and Ullrich-Turner syndrome in cases with 45,X/46,X,+ mar: Additional support for the loss of the X-inactivation center hypothesis, *American Journal of Medical Genetics*, 2005, 52,2, 136 – 145;
47. Coulam C., Goodman C., Dorfmann A., Comparison of Ultrasonographic findings in Spontaneous abortions with normal and abnormal karyotypes, *Hum. Rep.*, 1997, 12,4,823-27.
48. Creatsas G., Diagnosis and reconstruction of utero-vaginal anomalies, 12th world congress of Human Reproduction, Venice, March 10-13, 2005, v.1.431-433.
49. Dada R., gupa N., kucheria K., Chromosomal aberrations and its association with reproductive failure, *Human reproduction*, 12th world congress, Venice, 2005, 2, 41
50. Deepti Goswami and Gerard S. Conway, Premature ovarian failure, *Human Reproduction Update*, 2005 ,11(4):391-410;
51. Dessole et al., Sonohysterography in the evaluation of infertile patients, 12th world congress on Human Reproduction, Venice, March 10-13, 2005 ,264-271
52. Elhaji Y., Wu J., Gottlieb B., Beitel L., Alvarado C., Batist G., Trifiro M., An Examination of How Different Mutations at Arginine 855 of the Androgen Receptor Result in Different Androgen Insensitivity Phenotypes, *Molecular Endocrinology*, 2004, 18 (8): 1876-1886
53. El-Mansoury M., Bryman I., Berntorp K., Hanson C., Wilhelmsen L., Landin-Wilhelmsen K., Hypothyroidism Is Common in Turner Syndrome: Results of a Five-Year Follow-Up, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* , 2005, 90, 4, 2131-2135;
54. Elsheikh M., Dunger D. , Conway G., Wass J. , Turner's Syndrome in Adulthood, *Endocrine Reviews* ,2002, 23 (1): 120-140;
55. Farago M., Horvah E., Szemere G., Szabo Y., the role of chromosomal anomalies in the origin of sponataneous abortion, *Abstracts of the Second European Cytogenetic Conference*, 1999, Vienna, 49.
56. Federman D., *Abnormal sexual development, a genetic and endocrine approach to different diagnosis*, Philadelphia and London, 1967, p.206.

57. Ferlin A., Garolla A., Bettella A., Bartoloni L., Vinanzi C., Roverato A., Foresta C., Androgen receptor gene CAG and GGC repeat lengths in cryptorchidism, *European Journal of Endocrinology*, 2005, 152, 3, 419-425
58. Ferlin A., Vinazini C., Zuccarello F., Ganz P., Dabrilli L., Bartolini L., Garolla A., foresta C., Clinical features of infertile men with androgen receptor mutations and identification of seven novel mutations, *European journal of Human Genetics*, European Human Genetics Conference, Prague, Czech Republic, 2005, 13,1, 274
59. Foudila T., Söderström-Anttila V., Hovatta O., Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation, *Human Reproduction*, 1999, 14, 2, 532-535;
60. Frías J., Davenport M., Health Supervision for Children With Turner Syndrome, *PEDIATRICS*, 2003, 111, 3, 692-702;
61. Friedman J., Dill F., Hayden M., McGillivray B., *Genetics*, Williams & Willkins, 1996, p.294
62. Fujimoto V., Miller J., Klein N., Soules M., Congenital cervical atresia: Report of seven cases and review of the literature, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1997, 177, 6, 1419-1425 ;
63. Fuqua J., McLaughlin J., Perlman E. , Berkovitz G., Analysis of the SRY Gene in Gonadal Tissue of Subjects with 46,XY Gonadal Dysgenesis, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997,8,2,701
64. Gannagé-Yared. M. et al., Coexistence of Kallmann syndrome and complete androgen insensitivity in the same patient, *European Journal of Endocrinology*, 2005,152, 6, 813-817
65. Gast M., Martin C., Pregnancy in a woman with uterine septum: A case report. *J. Reprod. Med. Obstet. Gynecol.*, 1992, 37,1,85-88;
66. Gelehrter T., Collins F., Ginsburg D., *Principles of Medical Genetics*, Williams & Wilkins, 1998, p.410
67. Gelmann E., Molecular Biology of the Androgen Receptor, *Journal of Clinical Oncology*, 2002, 20, 13: 3001-3015
68. Gennari L., Nuti R., Bilezikian J., Aromatase Activity and Bone Homeostasis in Men, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004, 89, 12, 5898-5907;
69. Golan A., Langer R., Neuman M., Obstetric outcome in women with congenital uterine malformations, *J. Reprod. Med. Obstet. Gynecol*, 1992, 37,3,233-36;
70. Gravholt C., Fedder J., Naeraa R., Müller J., Occurrence of Gonadoblastoma in Females with Turner Syndrome and Y Chromosome Material: A Population Study, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002, 85, 9, 3199-3202

71. Gravholt C., Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome, *European Journal of Endocrinology*, 2004, 151, 6, 657-687;
72. Greydanus D., Patel D., Pratt H., *Essential Adolescent Medicine*, McGraw Hill Medical Publishing Division, 2005, p. 805
73. Grumbach M., A Window of Opportunity: The Diagnosis of Gonadotropin Deficiency in the Male Infant, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005, 90, 5, 3122-3127;
74. Guerrier D, Mouchel T, Pasquier L, Pellerin I., The Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome (congenital absence of uterus and vagina)--phenotypic manifestations and genetic approaches, *J Negat Results Biomed.*, 2006, 27;5:1.
75. Gunther D., Eugster E., Zagar A., Bryant C., Davenport M., Quigley C., Ascertainment Bias in Turner Syndrome: New Insights From Girls Who Were Diagnosed Incidentally in Prenatal Life, *PEDIATRICS* ,2004, 114 , 3 , 640-644;
76. Hannema S., Scott I., Hodapp J., Martin H., Coleman N., Schwabe J., Hughes I., Residual Activity of Mutant Androgen Receptors Explains Wolffian Duct Development in the Complete Androgen Insensitivity Syndrome, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004,89, 11 5815-5822;
77. Heinlein C., Chang C., Androgen Receptor (AR) Coregulators: An Overview, *Endocrine Reviews*,2002, 23 (2): 175-200
78. Heinonen P.K. Reproductive performance of women with uterine anomalies, world congress of Gynecology and Obstetrics, Montreal, 1994, 112
79. Hoepffner W, Horn LC, Simon E, Sauerbrei G, Schroder H, Thamm-Mucke B, Bennek J, Kiess W. Gonadoblastomas in 5 patients with 46,XY gonadal dysgenesis, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005 ;113(4):231-5.
80. Högler W., Briody J., Moore B., Garnett S., Lu P. , Cowell C., Importance of Estrogen on Bone Health in Turner Syndrome: A Cross-Sectional and Longitudinal Study Using Dual-Energy X-Ray Absorptiometry, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,2004, 89, 1, 193-199;
81. Hokken-Koèlega A., Timing of puberty and fetal growth, 2002, [16](#), 1, Pages 65-71 .
82. Holterhus P., Brüggewirth H., Hiort O., Kleinkauf-Houcken A., Kruse K., Sinnecker G., Brinkmann A., Mosaicism due to a Somatic Mutation of the Androgen Receptor Gene Determines Phenotype in Androgen Insensitivity Syndrome, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1997, 82, 11, 3584-3589

83. Hoyme H., greydanus d., Genetic disorders in adolescents, State of the art reviews, , Philadelphia, 2002, p.412
84. Hreinsson J., Ojala M., Fridström M., Borgström B., Rasmussen C., Lundqvist M., Tuuri T., Simberg N., Mikkola M., Dunkel L., Hovatta O., Follicles Are Found in the Ovaries of Adolescent Girls with Turner's Syndrome, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* , 2002,87, 8, 3618-3623;
85. Hughes I., A Novel Explanation for Resistance to Androgens, *The New England Journal of Medicine*, 2000,343,12, 880-882;
86. Hughes I., Minireview: Sex Differentiation, *Endocrinology*, 2001, 142, 8, 3281-3287
87. Hughes I., female Development-All By Default, *The New England Journal of Medicine*, 2004,351,8, 748-750;
88. IHuhtaniemi T., The role of mutations affecting gonadotrophin secretion and action in disorders of pubertal development, 2002, 16, 1, 123-138.
89. Jaubert F, Nihoul-Fekete C, Lortat-Jacob S, Josso N, Fellous M. Hermaphroditism pathology. *Rom J Morphol Embryol*. 1999-2004;45:41-51.
90. Joki-Erkkilä M., Heinonen P., Presenting and long-term clinical implications and fecundity in females with obstructing vaginal malformations, *Journal of Pediatric & Adolescent gynecology*, 2003, 16, 5, 307-312;
91. Jordan B., Jain M., Natarajan S., Douglas S., Vilain E., Familial Mutation in the Testis-Determining Gene SRY Shared by an XY Female and Her Normal Father, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,2002, 87, 7, 3428-3432;
92. Josso N. et al., AMH and AMH receptor defects in persistent Müllerian duct syndrome , *Human Reproduction Update* 2005 11(4):351-356;
93. Kalantaridou S. , Chrousos G., Monogenic Disorders of Puberty, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002, 87, 6, 2481-2494
94. Kaya H, Sezik M, Ozkaya O, Kose S., Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome associated with unilateral gonadal agenesis. A case report, *J Reprod Med* ., 2003, 48(11):902-4;
95. Kent-First M., The critical and expanding role of genetics in assisted reproduction, [Prenatal Diagnosis](#), 2000, 20,7, 536 – 551;
96. Klipstein S., Bhagavath B., Topipat C., Sasur L., Reindollar R., Gray M., The N314D polymorphism of the *GALT* gene is not associated with congenital absence of the uterus and vagina, *Molecular Human Reproduction*, 2003, 9, 3, 171-174;

97. Kocova M., Feldman S., Wenger S., Lee P., Nalesnik M., Trucco M., Detection of Y chromosome sequences in a 45,X/46,XXq- patient by Southern blot analysis of PCR-amplified DNA and fluorescent in situ hybridization (FISH), *American Journal of Medical Genetics*, 2005,55, 4, 483 – 488;
98. Köhler B., Lumbroso S., Leger J., Audran F., Grau E., Kurtz F., Pinto G., Salerno M., Semitcheva T., Czernichow P., Sultan C., Androgen Insensitivity Syndrome: Somatic Mosaicism of the Androgen Receptor in Seven Families and Consequences for Sex Assignment and Genetic Counseling, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005, 90, 1, 106-111.
99. Konijnenberg A., Graeff-Meeder E., Kimpen J., Hoeven J., Buitelaar J., Children With Unexplained Chronic Pain: Do Pediatricians Agree Regarding the Diagnostic Approach and Presumed Primary Cause? *PEDIATRICS* ,2004, 114 , 5 , 1220-1226;
100. Korf Bruce R., *Human Genetics*, Blackwell Science,2000, p.386
101. Kupesic S., Kurjak A., Septate uterus: detection and prediction of obstetrical complications by different forms of ultrasonography, *J. Ultrasound Medicine*,1998; 17:631-636
102. .Kupesic S, Three-Dimensional and color Doppler ultrasound in infertility, 12th world congress of Human Reproduction, Venice, March 10-13, 2005, v.1.253-257.
103. Layman L., Human gene mutations causing infertility, *Journal of Medical Genetics*, 2002;39:153-161
104. Lee D., Chang C., Expression and Degradation of Androgen Receptor: Mechanism and Clinical Implication, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003, 88, 9, 4043-4054
105. Liang C., Chang S., Soong Y., Long-term follow-up of women who underwent surgical correction for imperforate hymen, *Arch Gynecol Obstet.*, 2003,269(1):5-8;
106. Lim Y., Pheng S., Jamil M., Imperforate hymen: Report of an unusual familial occurrence, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2003, 29 ,6 , 399;
107. Lomna-Bogdanov E, Bolanowski M, Slezak R, Sokolska V, Palczyinski B, Spring A, Demissie M. Familial hypopituitarism associated with mosaic form of Turner syndrome, *Gynecol Endocrinol.*, 2005,20(1):22-5.
108. Luisi S. , Florio P., Reis F. and Petraglia F., Inhibins in female and male reproductive physiology: role in gametogenesis, conception, implantation and early pregnancy, *Human Reproduction Update* 2005, 11(2):123-135;

- 109.** Lungeanu A., Arghir A., Dumitru N., Miller K., Mosaic karyotype 45,X/46,X, idic(Y)(qter→p11::p11 →p11) found in an ambiguous genitalia and short stature carrier, *European Journal of Human Genetics*, 2005, vol.13,sup.1,p.159
- 110.** Ly L., Handelsman D., Empirical estimation of free testosterone from testosterone and sex hormone-binding globulin immunoassays, *European Journal of Endocrinology*,2005, 152, 3, 471-478
- 111.** MacLaughlin D., Donahoe P., Sex Determination and Differentiation, *The New England Journal of medicine*, 2004, 350, 367-378;
- 112.** MacLaughlin D., Teixeira J., Donahoe P., Perspective: Reproductive Tract Development—New Discoveries and Future Directions, *Endocrinology* , 2001,142, 6, 2167-2172;
- 113.** Magee AC, Nevin NC, Armstrong MJ, McGibbon D, Nevin J., Ullrich-Turner syndrome: seven pregnancies in an apparent 45,X woman, *Am J Med Genet.* 1998 Jan 6;75(1):1-3;
- 114.** Marrakchi A, Gharbi M, Kadiri A., Gonadal dysgenesis associated with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a case report, *Ann Endocrinol (Paris).*, 2004 ,65(5):466-8;
- 115.** Martin D., Schweizer R., Schwarze C., Elmlinger M., Ranke M., Binder G., The Early Dehydroepiandrosterone Sulfate Rise of Adrenarche and the Delay of Pubarche Indicate Primary Ovarian Failure in Turner Syndrome, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,2004, 89, 3, 1164-1168;
- 116.** Martínez-Frías M., Bermejo E., Rodríguez-Pinilla E., Frías J., Congenital Anomalies in the Offspring of Mothers With a Bicornuate Uterus, *PEDIATRICS* Vol. 101 No. 4 April 1998, p. e10;
- 117.** Massa G., Heinrichs C., Verlinde S., Thomas M., Bourguignon J., Craen M., François I., Caju M. , Maes M., Schepper J., Late or Delayed Induced or Spontaneous Puberty in Girls with Turner Syndrome Treated with Growth Hormone Does Not Affect Final Height, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* , 2003, 88, 9, 4168-4174;
- 118.** Massa G., Verlinde F., Schepper J., Thomas M., Bourguignon J., Craen M., Zegher F, François I, Caju M., Maes M., Heinrichs C., Trends in age at diagnosis of Turner syndrome, *Archives of Disease in Childhood*, 2005;**90**:267-268;

- 119.** Mazza V. , Ottolenghi C., Di Monte I., Baldassari F. , Rivasi F., Volpe A. , Forabosco A., Early prenatal diagnosis of recurrent 46,XY partial gonadal dysgenesis, *Prenatal Diagnosis*, 2003, 23,9, 716-721;
- 120.** Medlej R., Lobaccaro J., Berta P., Belon C., Leheup B., Toublanc J., Weill J., Chevalier C., Dumas R., Sultan C., Screening for Y-derived sex determining gene SRY in 40 patients with Turner syndrome, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1992, 75, 1289-1292;
- 121.** Menada Valenziano M., Mistangelo E., Lijoi D., Fortunato T., Lantieri P., Risso D., transvaginal hysterosonographic evaluation of uterine malformations, *Human reproduction*, 12th world congress, Venice, 2005, 2, 134
- 122.** Méndez J., Ulloa-Aguirre A., Kofman-Alfaro S., Mutchinick O., Fernández-del-Castillo C., Reyes E., Pérez-Palacios G., Mixed gonadal dysgenesis: Clinical, cytogenetic, endocrinological, and histopathological findings in 16 patients, *American Journal of Medical Genetics*, 2005, 46,3, 263-267;
- 123.** Meng H., Hager K., Rivkees S., Gruen J., Detection of Turner Syndrome Using High-Throughput Quantitative Genotyping, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005, 90, 6, 3419-3422;
- 124.** Merritt T., Palmer D., Bergman D., Shiono P., Clinical Practice Guidelines in Pediatric and Newborn Medicine: Implications for Their Use in Practice, *PEDIATRICS*, 1997, 99, 1, 100-114
- 125.** Migeon C., Wisniewski A., Gearhart J., Meyer-Bahlburg H., Rock J., Brown T., Casella S., Maret A., Ngai K., Money J., Berkovitz G., Ambiguous Genitalia With Perineoscrotal Hypospadias in 46,XY Individuals: Long-Term Medical, Surgical, and Psychosexual Outcome, *PEDIATRICS*, 2002, 110, 3, pp. e31;
- 126.** Migeon C., Wisniewski A., Brown T., Rock J., Meyer-Bahlburg H., Money J., Berkovitz G., 46,XY Intersex Individuals: Phenotypic and Etiologic Classification, Knowledge of Condition, and Satisfaction With Knowledge in Adulthood, *PEDIATRICS*, 2002, 110, 3, 32;
- 127.** Mihaescu M.M. Crista C., Zosin I., Stoicanescu D., Belengeanu V., Clinical-cytogenetic aspects related to mosaicism in the variants of Turner syndrome, *European Journal of Human Genetics*, 2005, 13,1, 166
- 128.** Minto C., Hollings N., Hall-Craggs M., Creighton S., Magnetic resonance imaging in the assessment of complex Müllerian anomalies, *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2001, 108, 8, 791 ;

129. Misra M., MacLaughlin D., Donahoe P., Lee M., The Role of Müllerian Inhibiting Substance in the Evaluation of Phenotypic Female Patients with Mild Degrees of Virilization, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003, 88, 2, 787-792;
130. Modi D., Sane S., Bhartiya D., Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads, *Molecular Human Reproduction*, 2003, 9, 4, 219-225;
131. Morris J., the syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites, *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1953, 65, 1192-1211;
132. Morris J., Mahesh V., Further observations on the syndrome “testicular feminization”, *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 87, 731-748;
133. Nagasaki Keisuke et al., A Case of Female Pseudohermaphroditism Caused by Aromatase Deficiency, *Clinical Pediatric Endocrinology*, 2004, 13, 1, 59-64
134. Namavar-Jahromi B, Mohit M, Kumar PV. Familial dysgerminoma associated with 46, XX pure gonadal dysgenesis. *Saudi Med J.* 2005, 26(5):872-4.
135. Nawroth F., Rahimi G., Nawroth C., Foth D., Ludwig M., Schmidt T., Is there an association between septate uterus and endometriosis? *Human Reproduction* 2006 21(2):542-544;
136. Nishide M., Okamoto H., Someya K., Kubo T., Mullerian anomaly as a cause of infertility, *World Congress of Gynecol. & Obstet.*, -Montral, 1994, 154.
137. Noguchi S., Nakatsuka M., Sugiyama Y., Chekir C., Kamada Y., Hiramatsu Y., Use of artificial dermis and recombinant basic fibroblast growth factor for creating a neovagina in a patient with Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome, *Human Reproduction*, 2004, 19, 7, 1629-1632;
138. O’Donnell L., Robertson K., Jones M., Simpson E., Estrogen and Spermatogenesis, *Endocrine Reviews*, 2001, 22 (3): 289-318
139. Ogilvy-Stuart A. , Brain C., Early assessment of ambiguous genitalia, *Archives of Disease in Childhood* 2004; **89**:401-407;
140. Oppelt P., Strissel P.L., Kellermann A., Seeber S., Humeny A., Beckmann M.W. and Strick R. , DNA sequence variations of the entire anti-Müllerian hormone (AMH) gene promoter and AMH protein expression in patients with the Mayer–Rokitanski–Küster–Hauser syndrome, *Human Reproduction* 2005 20(1):149-157;
141. Pandey B, Hamdi IM., Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome of Mullerian agenesis, *Saudi Med J.* 2003 ;24(5):532-4.
142. Park S. Y., Jameson J. L., Minireview: Transcriptional Regulation of Gonadal Development and Differentiation, *Endocrinology*, 2005; 146(3): 1035 - 1042.

143. Parker KL, Schimmer BP, Steroidogenic factor 1: a key determinant of endocrine development and function. *Endocr Rev*, 1997,18:361–377
144. Partsch C., Sippell W., Treatment of central precocious puberty, **2002**, 16,1, 165-189
145. Patton P., Novy M., Lee D., Hickok L., The diagnosis and reproductive outcome after surgical treatment of the complete septate uterus, duplicated cervix and vaginal septum, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* June 2004, 190, 6, 1669-1675;
146. Pellestor F., Anahory T., Hamamah S., The chromosomal analysis of human oocytes. An overview of established procedures , *Human Reproduction Update* 2005 11(1):15-32;
147. Pellicano M., Penner I., Connola D., Cascone D., Sorrentino V., Gargano V., Masucci A., Stella N., Nappi C., Voluminous ectopic polycystic ovaries in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome, *Minerva Ginecol.* 2005 Dec;57(6):655-8;
148. Pettenati M, Wheeler M., Bartlett D., Subrt I., Rao N., Kroovand R., Burton B., Kahler S., Park H., Cosper P., Kelly D., Ranells J., 45,X/47,XYY mosaicism: Clinical discrepancy between prenatally and postnatally diagnosed cases, *American Journal of Medical Genetics*, 2005,39,1, 42-47;
149. Phenotypic spectrum of 45,X/46,XY individuals, *American Journal of Medical Genetics*, 2005, 27,3,553-559;
150. Philbois O, Guye E, Richard O, Tardieu D, Seffert P, Chavrier Y, Varlet F., Role of laparoscopy in vaginal malformation, *Surg Endosc.* , 2004,18(1):87-91;
151. Piltonen T., Morin-Papunen L., Koivunen R., Perheentupa A., Ruokonen A., Tapanainen J., Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome, *Human Reproduction*, 2005, 20, 7,1820-1826;
152. Pittock S., Babovic-Vuksanovic D., Lteif A., Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser anomaly and its associated malformations, *Am J Med Genet A.* 2005,15;135(3):314-6;
153. Pjevic M., Pjevic T., Transcervical metroplasty for uterine septa *Human reproduction*, 12th world congress, Venice, 2005, 2, 575
154. Plevraki E., Kita M., Goulis D., Hatzisevastou-Loukidou H., Lambropoulos A., Avramides A., Bilateral ovarian agenesis and the presence of the testis-specific protein 1-Y-linked gene: two new features of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome, *Fertil Steril.* ,2004, 81(3):689-92;
155. Posner J., Spandorfer P., Early Detection of Imperforate Hymen Prevents Morbidity From Delays in Diagnosis , *PEDIATRICS*, 2005, 115, 4, 1008-1012;

- 156.** Primus E Mullis, Genetic control of growth, *European Journal of Endocrinology*, Vol 152, Issue 1, 11-31
- 157.** Quigley CA ,Genetic basis of sex determination and sex differentiation. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*, ed. 4. Philadelphia: WB Saunders; 2001, 1926–1946
- 158.** Raivio T. and Dunkel L. Inhibins in childhood and puberty, 2002, 16, 1, 43-52
- 159.** Raga F. , Bauset C. , Remohi J. ,Bonilla-Musoles F. , Simor C., Pellicer A., Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies, *Human Reproduction*, 1997,12,10,2277–2281;
- 160.** Rana A., Manandhar B., Amatya A., Baral J., Gurung G., Giri A.,Giri K., Mucocolpos due to complete transverse septum in middle third of vagina in a 17-year-old girl, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2002, 28, 2, 86 ;
- 161.** Rangelcroft L., Surgical management of ambiguous genitalia, *Archives of Disease in Childhood* 2003;88:799-801;
- 162.** Ravasia D., Brain P., Pollard J., Incidence of uterine rupture among women with mullerian duct anomalies who attempt vaginal birth after cesarean delivery, *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1999, 181, 4, 877-881
- 163.** Reynaud R., Barlier A., Vallette-Kasic S., Saveanu A., Guillet M., Simonin G., Enjalbert A., Valensi P., Brue P., An Uncommon Phenotype with Familial Central Hypogonadism Caused by a Novel *PROPI* Gene Mutant Truncated in the Transactivation Domain, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005, 90, 8, 4880-4887;
- 164.** Romani M., Exacoustos C., Vaguero E., Szabolcs B., Ligi p., Valli E., Zupi E., Arduini P., Diagnosis of uterine congenital anomalies: advantages of three-dimensional transvaginal sonography, *Human reproduction*, 12th world congress, Venice, 2005, 2, 165-166
- 165.** Rosenberg C., Frota-Pessoa O., Vianna-Morgante A., Chu T., Opitz J., Reynolds J.,
- 166.** Rubin K., Turner Syndrome and Osteoporosis: Mechanisms and Prognosis, *PEDIATRICS*, 1998, 102, 2, Supplement August, 481-485;
- 167.** Saenger P., Albertsson Wikland K., Conway G., Davenport M., Gravholt C. , Hintz R., Hovatta O., Hultcrantz M., Landin-Wilhelmsen K., Lin A., Lippe B., Pasquino A., Ranke M. , Rosenfeld R., Silberbach M., Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, 86, 7, 3061-3069;

- 168.** Salomskiene L., Andriuskeviciute I., Jurkeniene L., sinkus A., The Lithuanian collection of 224 Turner syndrome patients, *European Journal of Human Genetics*, 2005, 13,1, 147
- 169.** Sánchez-Ferrer M., Acién M., Sánchez del Campo F., Mayol-Belda M., and Acién P., Experimental contributions to the study of the embryology of the vagina, *Human Reproduction*, 2006,
- 170.** Sarafoglou K., Ostrer H., Familial Sex Reversal: A Review, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000, 85, 2, 483-493
- 171.** Schenker JG, Human reproduction and endocrine disorders, 12th world congress on Human Reproduction, Venice, March 10-13, 2005, 22-37.
- 172.** Schinzel Albert “Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man”, 2001
- 173.** Seminara S., Crowley S., Genetic Approaches to Unraveling Reproductive Disorders: Examples of Bedside to Bench Research in the Genomic Era, *Endocrine Reviews*, 2002,23, 3, 382-392;
- 174.** Seminara SB., Neuroendocrine genes that control reproduction in the human, 12th world congress on Human Reproduction, Venice, March 10-13, 2005,199-204
- 175.** Shalev E., uterine Anomalies-when to treat? When to Circle? The Second World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility, Paris, France, Sep.6-9, 2001, Monduzzi Editore, 359-369;
- 176.** Simpson J., Genetics of the female reproductive ducts, *American Journal of Medical Genetics*, 89,4, 224 – 239;
- 177.** Smith’s Recognizable patterns of Human malformation, 1988.
- 178.** Sonmezer M, Atabekoglu C, Dokmeci F., Laparoscopic excision of symmetric uterine remnants in a patient with mayer-rokitansky-kuster-hauser syndrome, *J Am Assoc Gynecol Laparosc.*, 2003 ,10(3):409-11;
- 179.** Soriano-Guillen L., Coste J., Ecosse E., Léger J., Tauber M., Cabrol S., Nicolino M.,Brauner R., Chaussain J., Carel J., Adult Height and Pubertal Growth in Turner Syndrome after Treatment with Recombinant Growth Hormone, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005, 90, 9, 5197-5204;

- 180.** Starzyk J, Janus D, Urbanowicz W, Gorska A. Partial gonadal dysgenesis in a 12-year-old girl -- diagnostic and therapeutic difficulties, *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.* ,2005;11(1):51-3.
- 181.** Steinkampf MP, Dharia SP and Dickerson RD Monozygotic twins discordant for vaginal agenesis and bilateral tibial longitudinal deficiency. *Fertil Steril.*, 2003, 80, 643–645;
- 182.** Stone S., Alexander J., Imperforate Hymen with Hematocolpometra, *The New England Journal of Medicine*, 2004,351,7, e6;
- 183.** Sybert V . ,Phenotypic effects of mosaicism for a 47,XXX cell line in Turner syndrome, *Journal of Medical Genetics* 2002;**39**:217-220;
- 184.** Sybert V., McCauley E., Turner's Syndrome, *The New England Journal of medicine*, 2004, 351, 1227-1238;
- 185.** Teilmann G., Juul A., Skakkebaek N., Toppari J., Putative effects of endocrine disrupters on pubertal development in the human, 2002, [16](#), [1](#), 105-121 .
- 186.** Teixeira J., Maheswaran S., Donahoe P., Müllerian Inhibiting Substance: An Instructive Developmental Hormone with Diagnostic and Possible Therapeutic Applications, *Endocrine Reviews*, 2001, 22 (5): 657-674;
- 187.** Telvi L., Lebbar A., Del Pino O.,Barbet J., Chaussain J., 45,X/46,XY Mosaicism: Report of 27 Cases, *PEDIATRICS* Vol. 104 No. 2 August 1999, pp. 304-308;
- 188.** The American Fertility Society, The American fertility Society classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian anomalies and intrauterine adhesions, *Fertil.and Steril.*, 1988,49,3,944-955;
- 189.** Thompson Margaret W. “Genetics in Medicine”, 2001 , p. 500
- 190.** Van Rooij I., Broekmans F., Velde E., Fauser B., Bancsi L., Jong F.,Themmen A., Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve, *Human Reproduction*, 2002, 17,12, 3065-3071;
- 191.** Vanderschueren D., Bouillon R., Estrogen Deficiency in Men Is a Challenge for Both the Hypothalamus and Pituitary, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000,85, 9, 3024-3026;
- 192.** Veldhuis J., Roemmich J.,Richmond E., Rogol A., Lovejoy J., Sheffield-Moore M., Mauras N., Bowers C., Endocrine Control of Body Composition in Infancy, Childhood, and Puberty, *Endocrine Reviews*,2005, 26, 1, 114-146 ;

193. Viner R., Teoh Y., Williams D., Patterson M., Hughes I., Androgen insensitivity syndrome: a survey of diagnostic procedures and management in the UK, *Arch. Dis. Child.*, 1997;**77**:305-309;
194. Vries G., Minireview: Sex Differences in Adult and Developing Brains: Compensation, Compensation, Compensation, *Endocrinology*, 2004, 145, 3, 1063-1068;
195. Wilkins L., The diagnosis and Treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence, Springfield, Ill., Charls C. Thomas, 1957
196. Wilson J., The Role of Androgens in Male Gender Role Behavior, *Endocrine Reviews*, 1999, 20 (5): 726 ;
197. Wilson J.D. Personal communication, Dallas, tex. 1976, p. 1258
198. Xu W., Robert C., Thornton P., Spinner N., Complete androgen insensitivity syndrome due to X chromosome inversion: a clinical report, *Am.J. Med.Genet.*, 2003, 120A: 434-436;
199. Yamamoto M, Haramoto M, Nagayoshi J, Kimura S., A case of atresia hymenalis in a pubescent girl with complaint of dysuria, Hinyokika Kiyo. 2004 Dec;**50**(12):889-91;
200. Yeko T., parsons A., Marshal R., Maroulis G., laparoscopic removal Mullerian remnants in a woman with congenital absence of the vagina, *Fertil. And Steril.*, 1992, 57,1,218-220;
201. Yorifuji T., Muroi J., Mamada M., Uematsu A., Kawai M., Momoi T., Kaji M., Yamanaka C., Nakahata T., Analysis of the *SRY* gene in Turner syndrome patients with Y chromosomal material, *J. Med Genet* 2001;**38**,41;
202. Yuan X., Lu M., Li T., Balk S., SRY Interacts with and Negatively Regulates Androgen Receptor Transcriptional Activity, *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 49, 46647-46654;
203. Zizza G., Miletello M., Mancari R., Insolia G., Merlo L., treatment of septate uterus, *Human reproduction*, 12th world congress, Venice, 2005, 2, 220-223
204. Zuravin R., Dietrich J., Heard M., Edwards S., Didelphic uterus and obstructed hemivagina with renal agenesis: case report and review of the literature, *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2004, 17, 2, 137-141;