

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 დისერტაციის

ავტორ ე ფერ ა ტ ი

თბილისი

2006

ნაშრომი შესრულებულია ი.ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტში.

სამეცნიერო ხელმძღვანელი- **ჯენარო ქრისტესაშვილი**

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

ოფიციალური ოპონენტები: - **ალა ზედგინიძე**

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი (03.00.15)

- **ქეთევან ასათიანი**

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი (14.00.50)

დისერტაციის დაცვა შედგება 2006 წლის _____ სთ-ზე
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტში სადისერტაციო საბჭოს m14.03 №9
სხდომაზე (0177, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზირი, №33).

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (0160, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზირი №29).

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2006 წლის _____

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული მდივანი,

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 (Gunther et al., 2004, Meng et al., 2005). სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების შემთხვევებში რეპროდუქციული პროგნოზის გაუმჯობესება მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული ანომალიის დროულ დიაგნოსტიკასა და პაციენტთა რაციონალურ მართვაზე (Hreinnsson, 2002, Frias et al., 2003, Velhuis et al., 2004).

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 (Vries , 2004, Konijnenberg et al., 2004).

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 (Meng et al., 2005, Massa et al., 2005).

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 (Högler et al., 2004).

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 (Sarafoglou et al., 2000, Saenger et al., 2001, Yorifuji et al., 2001, MacLaughlin et al., 2004).

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 (Raga et al., 1997, Minto et al., 2001). 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, სვავიერის სინდრომი).

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

მიღებული მონაცემების ანალიზის საფუძველზე გამოთქმულია მოსაზრება, რომ მიუღწევი დისპლაზიების გენეტიკური დამემკვიდრება მულტიფაქტორული ფორმით ხდება, რაზეც მიუთითებს ოჯახური შემთხვევების არსებობა. ის ფაქტი, რომ მიუღწევი 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 დისგენეზის ატიპიური, რბილი ფორმები და საშოს და ჰიმენის ატრეზიები შეადგენს მნიშვნელოვან წილს;
3. მოზრდილ პაციენტებში სქესობრივი განვითარების ანომალიები უხშირესად წარმოდგენილია მიუღწევი 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 დისგენეზის 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 განყოფილება-თაშორისო 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.

კვლევის მასალა და მეთოდები

რეპროდუქციული სისტემის დარღვევათა სტრუქტურაში სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ხვედრითი წილის განსაზღვრის მიზნით გაანალიზებულია იქნა 2000-2005 წლებში ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევით 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 განყოფილების მომართა 4919 პაციენტმა, აქედან მოზარდობის პერიოდში- 1114 (22,6 %) პაციენტმა, ხოლო მოზრდილობის პერიოდში – 3805 (77,4 %).

ჩვენს მიერ პროსპექტულად შესწავლილ ყველა პაციენტს (166) უტარდებოდა კლინიკური (ფენოტიპის აღწერა, ანთროპომეტრიული, გინეკოლოგიური), ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული გამოკვლევები: მცირე მენჯის ღრუს

ორგანოების, საჭიროების მიხედვით თირკმელზედა ჯირკვლების და საშარდე სისტემის ულტრასონოგრაფიული გამოკვლევა; რენტგენოლოგიური გამოკვლევა, ჰისტეროსალპინგოგრაფია; მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების და თირკმელზედა ჯირკვლების მაგნიტურ-რეზონანსული გამოკვლევა, ლაპაროსკოპია და გონადების ბიოპტატის ჰისტომორფოლოგიური კვლევა საჭიროებისამებრ; ჰორმონული გამოკვლევით ისაზღვრებოდა პროლაქტინის, ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონის, მალუთეინიზირებელი ჰორმონის, ესტრადიოლის, ტესტოსტერონის სეკრეციის დონეები. გენეტიკური გამოკვლევა ჩაუტარდა ყველა პაციენტს (კლინიკო-გენეალოგიური; ციტოგენეტიკური- ქრომოსომათა G,C დიფერენციალური შეღებვით); ერთ შემთხვევაში ჩატარდა FISH მეთოდით გამოკვლევა, ორ შემთხვევაში მოლეკულური გენეტიკის კვლევის PCR მეთოდით - SRY გენის იდენტიფიცირება.

მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარების შეფასებას ვახდენდით Tanner-ის მიხედვით (1955 წელი). მეორადი სასქესო ნიშნების განვითარების შეფასების მიზნით მეორადი სასქესო ნიშნები აღინიშნებოდა ლათინური ანბანის ასოებით, ბოქვენის თმიანობა- P, აქსილარული თმიანობა- 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 შრატს. კულტივირებას ვახდენდით 72 სთ-ის განმავლობაში +37°C-ზე. ფიქსაციის დაწყებამდე 1,5სთ-ით ადრე შეგვყავდა კოლხიცილის ხსნარი კონცენტრაციით 0,5მკგ/მლ მეტაფაზის სტადიაში უჯრედების დასაგროვებლად. ჰიპოტონურ ხსნარად გამოიყენებოდა +37°C-ზე 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. მიღებულ პრეპარატებს 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. 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 (Mitelman, 1995).

1 პაციენტს ჩაუტარდა მოლეკულური ციტოგენეტიკური გამოკვლევა ფლუორესცენტული in-situ ჰიბრიდიზაციის (FISH) მეთოდის გამოყენებით. ორი 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.

გამოკვლევის შედეგები და მათი განხილვა

ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტში არსებული სამედიცინო დოკუმენტაციით 2000-2005 წლების მანძილზე პოლიკლინიკურ განყოფილებას მომართა 4919 პაციენტი, მათგან 1114 მოზარდმა პაციენტმა (22,6 %) და 3805 მოზრდილმა პაციენტმა (77,4 %). სქესობრივი განვითარების ანომალიათა ხვედრითმა წილმა პაციენტთა საერთო მომართვიანობის სტრუქტურაში 3,4% შეადგინა, მათგან 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 რეპროდუქციული დარღვევებით სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ხვედრითი წილი უფრო მაღალი აღმოჩნდა (11,8%), ვიდრე მომართვიანობის სტრუქტურაში (2,5%). 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. მთელ რიგ შრომებში მოყვანილია მონაცემები სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების პოპულაციასთან შედარებით უფრო მაღალ სიხშირეზე სელექციურ ჯგუფებში, მათ შორის პაციენტთა შორის რეპროდუქციული დარღვევებით (Berenbaum, 2004).

სქესობრივი განვითარების ანომალიათა ხვედრითი წილი განისაზღვრა ასევე პირველადი ამენორეის სტრუქტურაში, როგორც მთლიანობაში, ასევე ცალ-ცალკე მოზარდ და მოზრდილ პაციენტებში. პირველადი ამენორეის საერთო სტრუქტურაში სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების ხვედრითი წილი საკმაოდ დიდი აღმოჩნდა- 80%, მათგან 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.

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

მოზრდილ პაციენტთა შორის სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების სტრუქტურაში პრევალირებდა მიულერის დისპლაზიები (81,3%), გაცილებით მცირე იყო გონადების დისგენეზიის სხვადასხვა ფორმების წილი (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, ჰემატომეტრა-ჰემატოკოლპოსით და ტკივილით მენჯის არეში, როგორც წესი მიმართავენ კლინიკას პუბერტატის დასაწყისში. გონადების დისგენეზიის შემთხვევებში, როდესაც სქესობრივი განვითარებასთან ერთად უხშირესად გამოხატულია ზრდაში ჩამორჩენა და დისპლაზიური აღნაგობა კლინიკაში მიმართვიანობა ასევე ხდება მოზარდობის პერიოდში. ანდროგენრეზისტენტობის და მიულერის აპლაზიისას მენარხეს დაგვიანება კლინიკაში მომართვიანობის ძირითად მიზეზს წარმოადგენს. რაც შეეხება მიულერის დისპლაზიებს, მოზარდობის პერიოდში ისინი ძალიან იშვიათად ვლინდება მხოლოდ მაშინ, როდესაც ადგილი აქვს ორრქიანი საშვილოსნოს შემთხვევებში ერთ-ერთი საშოს ატრეზიას (Creatsas , 2005).

მოზრდილ პაციენტებში მიულერის აპლაზიის და ანდროგენრეზისტენტობის მცირე წილი უნდა აიხსნას კლინიკებში მათი მიმართვიანობით ძირითადად მოზარდობის პერიოდში და დაგვიანებული მიმართვიანობის 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. მიულერის დისპლაზიების პრევალირება მოზრდილთა სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების სტრუქტურაში სრულიად გასაგებია იმის გამო, რომ ეს პათოლოგია ხშირად უკავშირდება რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევას I ან II უნაყოფობის სახით, ან ვლინდება შემთხვევით პაციენტებში, რომელთაც უტარდებათ ულტრასონოგრაფია, როგორც აუცილებელი კვლევა გინეკოლოგიური-ენდოკრინოლოგიურ კლინიკაში (Kupesic , 2005; Creatsas , 2005).

პროსპექტულ მასალაზე ჩვენს მიერ გამოკვლეულ 166 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%).

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 შემცველი კარიოტიპი 45,X/46,XX, დადგინდა 11 შემთხვევაში (24,4%). ხოლო 1 პაციენტში (2,2%) მოლეკულური ციტოგენეტიკის მეთოდით – FISH, გამოვლენილი იქნა მოზაიციზმი 47,XXX უჯრედული კლონის შემცველობით 45,X/47,XXX.

გონადების დისგენეზის არაკლასიკური ფორმა (საკვერცხეების დისგენეზია) 46,XX/45,X მოზაიკური კარიოტიპით აღინიშნებოდა 18 შემთხვევაში (40%). გონადების დისგენეზის “შერეული” ფორმა 46,XY უჯრედული კლონის შემცველობით და მოზაიკური კარიოტიპით 45,X/46,XY გამოვლინდა ერთ შემთხვევაში (2,2%).

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

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

პაციენტთა სიმაღლის მიხედვით განაწილებით გამოვლინდა, რომ დაბალი ტანის პაციენტებში 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. პაციენტთა ჯგუფში სიმაღლით 145-160 სმ პრევალირებდნენ 15 წელზე უფროსი ასაკის პაციენტები, რაც შეეხება პაციენტებს 150სმ-ზე მეტი სიმაღლით, მათ შორის სჭარბობენ 18 წელზე უფროსი პაციენტები, პაციენტების სიმაღლე გონადების დისგენეზის სუფთა ფორმებით-160სმ-ს აღემატებოდა. 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 (Veldhuis et al., 2005).

სხვადასხვა ხარისხით გამოხატული ჩამორჩენა სქესობრივ განვითარებაში აღენიშნებოდა 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 ტერნერის სინდრომისათვის დამახასიათებელი ფენოტიპის ფონზე ზრდაში მკვეთრი ჩამორჩენით და დისპლაზიური აღნაგობით აღინიშნებოდა სპონტანური სქესობრივი განვითარება და მენსტრუაციები.

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). საშო იყო გრძელი და ვიწრო, ბიმანუალური გამოკვლევით ვლინდებოდა ზონრისებური საშვილოსნო.

გონადების დისგენეზიისას მცირე მენჯის ღრუს ულტრასონოგრაფიული კვლევით უზმირესად აღინიშნება თასმისებური საშვილოსნო და გონადები, რაც დადასტურდა ჩვენს მასალაზე და აიხსნება გესტაციის პერიოდში თავდაპირველად ნორმალური რაოდენობით არსებული ჩანასახოვანი უჯრედების აპოპტოზით და ნორმალური სტრუქტურის გონადის ფიბროზულქსოვილოვან სტრუქტურად ტრანსფორმაციით (Speed 1986, Gunniff et al., 1991). თუმცა გონადების დისგენეზიის 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 ზოგიერთ შემთხვევაში პრიმორდიალურ ფოლიკულად ჩამოყალიბებას (Saenger, 2001).

ჩვენს მიერ გამოკვლეულ 18 პაციენტს გონადების დისგენეზიის არაკლასიკური ფორმით ულტრასონოგრაფიულად აღენიშნებოდა ჰიპოპლაზიური საშვილოსნოს და გონადების არსებობა მწირი ფოლიკულური აპარატით. პირველადი გონადალური ჰიპოგონადიზმისთვის ზოგადად აღიარებული მახასიათებლები ჰიპერგონადოტროპინემია და ჰიპოესტროგენემია, არ გამოვლინდა ჩვენს მასალაზე გონადების დისგენეზიის კლასიკური ფორმისას, რაც შეიძლება აიხსნას ერთი მხრივ ჰიპოფიზის გამოფიტვით, მეორეს მხრივ ესტროგენების პროდუქციის სხვა წყაროების არსებობით (თირკმელზედა ჯირკვალი, ან ტესტოსტერონის პერიფერიული კონვერსია ესტროგენად) (Gravholt et al., 2004). ჰიპერგონადოტროპინემია ჰიპოესტროგენემიის ფონზე კლასიკური ვარიანტით გამოვლინდა მხოლოდ “სუფთა” ფორმების შემთხვევაში.

ტერნერის სინდრომისას სომატური ანომალიებიდან ყველაზე ხშირი იყო ფართე და დაბალი კისერი (90,5%) თმის ზრდის დაბალი ზოლით (52,4%), მიკროგნათია (52,4%) და კასრისებური გულმკერდი (42,9%). ხოლო რაც შეეხება ამ სინდრომის ტიპიურ გამოვლინებას ფრთისებური ნაოჭის სახით, ის მხოლოდ სამ პაციენტს აღენიშნებოდა, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ეს კლინიკური სიმპტომი არის პათოგნომური, მაგრამ არა ხშირი. კიდურების შეშუპება რომელიც ტერნერის სინდრომის ასევე ერთ-ერთ პათოგნომურ ნიშნად ითვლება, პაციენტთა შედარებით მცირე რაოდენობას აღენიშნებოდა – 4 (19%), ეს სიმპტომი ძირითადად ახალშობილობის პერიოდში აღინიშნება და როგორც წესი ქრება სიცოცხლის პირველივე თვეებში. შემდგომ პერიოდში პაციენტთა მიმართვიანობა სამედიცინო დაწესებულებებში ძირითადად განპირობებულია სხვადასხვა ვისცერალური პათოლოგიის არსებობით, ფიზიკურ და სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენით (Frias et al., 2003, Sybert et al., 2004). ვისცეროპათიები ჩვენს შემთხვევაში აღენიშნებოდა 9 პაციენტს (42,9%), აქედან საშარდე სისტემის ანომალიები – 6 პაციენტს (66,7%), ხოლო გულ-სისხლძარღვთა სისტემის – 3 პაციენტს (33,3%). ლიტერატურაში ვისცეროპათიები უფრო ხშირია, რაც ალბად აიხსნება ჩვენს შემთხვევებში რბილი ფორმების პრევალირებით.

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 მოზაიკურ კარიოტიპში 45,X კლონის პარალელურად 47,XXX უჯრედული კლონის არსებობისას.

ამგვარად, გამოვლინდა კორელაცია ფენოტიპსა და კარიოტიპს შორის, დღეისათვის ცნობილია, რომ პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნებათ 47,XXX უჯრედული კლონი უფრო ხშირად აღენიშნებათ სპონტანური მენარხე 45,X/46,XX პაციენტებთან შედარებით (70% და 34%) (Sybert, 2002).

გონადების დისგენეზიის სუფთა ფორმებისთვის დამახასიათებელი ტიპური კარიოტიპის 46,XY გარდა, ჩვენს მასალაზე ერთ შემთხვევაში აღინიშნა 45,X კარიოტიპი, რაც კლიტორომეგალიის და ჰირსუტიზმის ფონზე ალბად აიხსნება Y ქრომოსომის მცირე ფრაგმენტის ტრანსლოკაციით X ქრომოსომაზე ან რომელიმე აუტოსომაზე. ამდენად, გონადების დისგენეზიის მქონე პაციენტთა კარიოტიპის კვლევისას მნიშვნელოვანად თვლიან Y ქრომოსომის მასალის გამოვლინებას Y ქრომოსომის არ არსებობისას, რაც შემთხვევათა 4-61%-ში აღინიშნება (Yorifuji et al., 2001).

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, პაციენტთა 2-5%-ს სპონტანური მენსტრუაციები და მათ შესაძლებელია სამედიცინო ჩარევის გარეშე აღენიშნებოდეთ ორსულობა (Saenger et al., 2001).

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

კლინიკო-ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული ინფორმაციული 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 ან სხვა ტიპის მოზაიციზმი 45,X კლონის პრევალირებით, ან X ქრომოსომის სტრუქტურული ანომალიები, უხშირესად იზოქრომოსომა X.

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

დისპლაზიური აღნაგობა; ჩამორჩენა ზრდაში; სომატური ანომალიები და ვისცეროპათიები; პუბერტატში სასქესო თმის არარსებობა, 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,XYY.

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

ფემინური ან ევზუქოიდური აღნაგობა; ნორმალური სიმაღლე; სომატური და ვისცეროპათიების არარსებობა; სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენა ან მისი 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^Y ან 45,X (Yქრომოსომის ფრაგმენტის არსებობით გენომში).

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

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

ჩვენს მიერ გამოკვლეული პაციენტთა შორის ანდროგენრეზისტენტობის დიაგნოზი დაუდგინდა 17 პაციენტს. მათგან ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმა აღენიშნებოდა 16 პაციენტს, ხოლო არასრული ერთი პაციენტს. ყველა პაციენტს აღენიშნებოდა პირველადი ამენორეა. ციტოგენეტიკური კვლევით 17-ივეს გამოუვლინდა მამაკაცისათვის დამახასიათებელი ნორმალური კარიოტიპი- 46, XY.

პაციენტებს ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომით ჰქონდათ ქალის ფენოტიპი და ფსიქოსექსუალური განწყობა. ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმის მქონე ყველა პაციენტი იყო სპორტული აღნაგობის, სიმაღლე ვარირებდა 160-180სმ-ის ფარგლებში.

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 (P₀, Ax₀), პაციენტთა მხოლოდ მცირე რაოდენობას (3 პაციენტი - 18,8%) აღენიშნებოდა ბოქვენის თმთანობის მწირი განვითარება (P₁), აქსილარული თმთანობა შეესაბამებოდა ბოქვენის თმთანობის განვითარების ხარისხს ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმისას, Ax₀ აღენიშნებოდა 13 პაციენტს, Ax₁ - 3 პაციენტს. პაციენტს ანდროგენრეზისტენტობის არასრული ფორმით ბოქვენის თმთანობა, ისევე როგორც აქსილარული თმთანობა ნორმალურად განვითარებული ჰქონდა (P₃, Ax₃).

ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმის მქონე ყველა პაციენტს (16 პაციენტი) აღენიშნებოდა კარგად განვითარებული მკერდის ჯირკვლები პიგმენტირებული არეოლებით (Ma₃), ხოლო პაციენტს ანდროგენრეზისტენტობის არასრული ფორმით ჰქონდა შესიებული მკერდის ჯირკვლები გადიდებული არეოლებით (Ma₁).

ანდროგენრეზისტენტობის შემთხვევებში მწირი სასქესო თმთანობის ფონზე კარგად განვითარებული მკერდის ჯირკვლების არსებობას პერიფერიაზე ანდროგენების ესტროგენებად კონვერსიით ხსნიან (Hannema et al., 2004).

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 არა ვირილიზებული იყო. საშო ზონდირებით უხშირესად 3-4 სმ-ს შეესაბამებოდა (12 პაციენტი). სქესობრივად აქტიურ პაციენტებში საშო იყო უფრო გრძელი - 6სმ-მდე (3 პაციენტი) და ყველა შემთხვევაში წარმოდგენილი იყო ბრმა პარკის სახით საშვილოსნოს ყელი არ ვიზუალიზდებოდა.

სქესობრივად აქტიურ პაციენტებში საშოს ასეთი სიგრძე განპირობებულია საშოს მიმდებარე ფაშარი შემაერთებელქსოვილოვანი სტრუქტურის არსებობით, რაც საშოს წელვადობას განაპირობებს (Boehmer et al., 2001).

ჩვენს მიერ გამოკვლეულ პაციენტთა უმრავლესობას ანდროგენრეზისტენტობის დიაგნოზით აღენიშნებოდა მალუთეინიზირებული ჰორმონის სეკრეციის მატება მამაკაცის ნორმალურ მაჩვენებლებთან შედარებით (68,8%), ხოლო ნორმალური სეკრეცია აღინიშნა შედარებით მცირე წილში (31,3%). ტესტოსტერონის სეკრეციის მატება მამაკაცის ნორმალურ მაჩვენებელთან შედარებით აღენიშნებოდა ასევე პაციენტთა უმრავლესობას (68,8%). მამაკაცისათვის ნორმალური ტესტოსტერონის სეკრეციის დონე პაციენტთა მცირე ნაწილს აღენიშნებოდა (31,3%). ლიტერატურის მონაცემებით ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომისას რიგ შემთხვევებში აღწერილია მალუთეინიზირებული ჰორმონის და ტესტოსტერონის უმნიშვნელო მომატება (Bouvattier et al., 2002), ამგვარად, რომ იგივე ტენდენცია გამოვლინდა ჩვენს მასალაზეც.

ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომით ჩვენს მიერ გამოკვლეულ პაციენტებიდან ექვსი მათგანი ანამნეზში აღნიშნავდა ბავშვობაში გადატანილ თიაქარკვეთის ოპერაციას, 3 პაციენტი ცალმხრივ, 2 პაციენტი – ორმხრივ, ხოლო 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 ან დიდ სასქესო ბაგეებში და მათი ულტრასონოგრაფიული ვიზუალიზაცია მუცლის ღრუში ვერ ხერხდებოდა (23,5%). მათგან 3 პაციენტს გონადების მდებარეობა აღენიშნებოდა საზარდულის არხის გარეთა რგოლთან, ხოლო ერთი პაციენტის შემთხვევაში გონადა პალპირდებოდა დიდი სასქესო ბაგის სისქეში.

მნიშვნელოვანია ანდროგენრეზისტენტობისას გონადების ლოკალიზაციის დადგენა მცირე მენჯის ღრუში. ამ შემთხვევაში აღინიშნება გონადების ატიპიური მდებარეობა მცირე მენჯის ღრუში ზემოთ და ლატერალურად, რაც ხშირ შემთხვევაში ულტრასონოგრაფიული დიაგნოსტიკის 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 (Wisniewski et al., 2000).

ანდროგენრეზისტენტობის არასრული ფორმა დიაგნოსტიკური იქნა ერთ პაციენტში. აღინიშნებოდა ანდროიდული ტიპის აღნაგობა, ზომიერი ჰიპერტრიქოზი კიდურებზე, სახეზე აკნეს არსებობა, კარგად გამოხატული აქსილარული თმინობა, ქალური ტიპის ბოქვენის თმინობა, მკერდის ჯირკვლების განვითარება შეესაბამებოდა Ma_1 , კლიტორომეგალია. ზონდირებით საშოს სიგრძე შეესაბამებოდა 3,5სმ-ს და იგი ბოლოვდებოდა ბრმად. გინეკოლოგიური გამოკვლევით და მცირე მენჯი ღრუს ულტრასონოგრაფიით საშვილოსნოს ყელი, საშვილოსნო და დანამატები არ ვლინდებოდა. მაგნიტურ-რეზონანსული გამოკვლევით დადგინდა გონადების ლოკალიზაცია მუცლის წინა კედელზე, 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, რომელიც ხელს უწყობს ემოციური დისკომფორტის თავიდან აცილებას, რასაც იწვევს კლიტორომეგალიის და ანდროგენიზაციის განვითარება (Migeon et al., 2002, Vottero et al., 2006).

ჩვენს შემთხვევებში საინტერესო 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 დადგინდა, რომ სიბსებს ჰყავდათ დეიდა და დედის დეიდა პირველადი ამენორეით (სავარაუდო დაავადებულები), რაც ანდროგენრეზისტენტობის X-ქრომოსომასთან შეჭიდული ფორმით დამემკვიდრებაზე მიუთითებს. ყველა ოჯახური 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 (Gottlieb et al., 2001). ანდროგენრეზისტენტობის არასრული ფორმის მქონე პაციენტის შემთხვევაში კლინიკო-გენეალოგიური კვლევა არაინფორმატიული აღმოჩნდა, რაც ამ პაციენტში ახლად წარმოქმნილი მუტაციის არსებობაზე მიუთითებს.

ანდროგენრეზისტენტობისას 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 მტარებელი ფერტილური ქალები. მტარებელი ქალების დაახლოებით 10% მანიფესტირებული მტარებელია და მათში ვლინდება შემდეგი კლინიკური ნიშნები: ბოქვენისა და აქსილარული მწირი თმიანობა ან გვიანი განვითარება, ხშირია გვიანი მენარხე (15-16 წელი და ზემოთ) (Boehmer et al., 2001,).

ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომი მოიცავს ფენოტიპთა ფართო ვარიაციებს, რომელიც გამოწვეულია ანდროგენის რეცეპტორის გენის სხვადასხვა მუტაციებით. ანდროგენრეზისტენტობის სინდრომისას გენოტიპ-ფენოტიპის კორელაციის დადგენა მნიშვნელოვანია სქესობრივი კუთვნილების განსაზღვრის 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 (Wisniewsky et al., 2000; Boehmer et al., 2001).

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 მიხედვით, რომელმაც შესაძლოა გამოიწვიოს ფენოტიპის მოდულირება (Boehmer et al.,2001, Gottlieb et al.,2001, Kohler.et al., 2005).

საკუთარი და ლიტერატურის მონაცემების ანალიზის საფუძველზე გამოყოფილი იყო კლინიკურ-ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული ინფორმაციული მაჩვენებლები ანდროგენრეზისტენტობის სრული ფორმისას:

ფემინური ან სპორტული აღნაგობა; ქშირი სასქესო თმთანობა 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, ატიპიურად განლაგებული გონადები ცალმხრივ ან ორმხრივ, ან მათი არარსებობა ფოლიკულური აპარატის გარეშე; კარიოტიპი 46,XY.

კლინიკურ-ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული ინფორმაციული მაჩვენებლები ანდროგენრეზისტენტობის არასრული ფორმისას:

სპორტული ან ანდროიდული აღნაგობა; სასქესო თმთანობის 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.

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%). მიულერის დისპლაზიების სხვადასხვა ფორმებიდან თანამედროვე ლიტერატურის მონაცემებით კლინიკურ პრაქტიკაში ყველაზე ხშირია ტიხრიანი, ორრქიანი, უნაგირა და დიდელფური საშვილოსნოები (Heinonen, 1994, Dessole et al, 2005), თუმცა ჩვენს მასალაში ორრქიანი საშვილოსნოს ხვედრითი წილი მნიშვნელოვნად აღემატებოდა მიულერის დისპლაზიების სხვა ფორმათა წილს.

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

პირველადი ამენორეა მიუღერის აპლაზიების მქონე პაციენტთა მომართვიანობის მიზეზს წარმოადგენდა და თითქმის თანაბარი სიხშირით იყო წარმოდგენილი როგორც პუბერტატულ, ისე პოსტპუბერტატულ პერიოდში. მიუღერის აპლაზიის პათოგენეზური მექანიზმი მდგომარეობს 46,XX ქალებში ანტიმიუღერული ფაქტორების ზემოქმედებით მიუღერის სადინრების უკუგანვითარებაში, რაც ჩვეულებრივი მოვლენაა მამაკაცის ემბრიოგენეზისათვის (Oppelt et al, 2005).

პოსტპუბერტატულ პერიოდში პაციენტთა მომართვიანობა ძირითადად განპირობებული იყო მიუღერის დისპლაზიებით (70,2%).

მიუღერის დისპლაზიებისას პაციენტთა მომართვიანობის ძირითად მიზეზს პირველადი (25,9%) ან მეორადი უნაყოფობა (71,6%) წარმოადგენდა, ხოლო ორმა პაციენტმა (2,5%) მოგვმართა ჩვილით ტკივილზე მცირე მენჯის ღრუს არეში. თუმცა უნდა აღინიშნოს ის ფაქტიც, რომ მიუღერის მალფორმაციებისას პაციენტთა პირველადი მომართვიანობის მიზეზს ხშირად წარმოადგენდა სხვადასხვა ნეირო-ენდოკრინული პათოლოგიები (32 შემთხვევა), პაციენტთა ამ ჯგუფში ხშირი იყო პირველადი უნაყოფობა (15 პაციენტი). თვითნებითი აბორტები და რეპროდუქციული ფუნქციის სხვადასხვა თანმხლები პათოლოგიებით ნანახი იქნა 19 პაციენტში. ---შემთხვევაში მიუღერის დისპლაზიები გამოვლინდა შემთხვევით ულტრასონოგრაფიული კვლევის შედეგად. 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 (Raga et al., 1997, Kupesic , 2005),

ამდენად, ჩვენი მასალის მიხედვით მიუღერის დისპლაზიები თითქმის თანაბარი სიხშირით ვლინდება როგორც პაციენტებში პირველადი ან მეორადი უნაყოფობით და/ან I-II ტრიმესტრის ნაყოფისმიერი რეპროდუქციული დანაკარგებით (50,6%), ასევე პაციენტებში რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევის გარეშე (49,4%), ეს ფორმები ზოგჯერ უსიმპტომოა და შემთხვევით ვლინდება პროფილაქტიკური შემოწმებების დროს (Новак, 2002, Creatsas, 2005).

მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ორრქიანი საშვილოსნოს არსებობისას ჩვენს შემთხვევებში აღინიშნა ორი საშოს შემთხვევაში ერთი საშოს ობსტრუქცია (2 პაციენტი), პაციენტთა მომართვიანობის მიზეზს ამ შემთხვევებში მენსტრუაციების ფონზე მცირე მენჯის მიდამოში არსებული 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 (Creatsas, 2005) ამ შემთხვევებში დროული დიაგნოსტიკა მნიშვნელოვანია ქირურგიული წაყვანის ტაქტიკის შემუშავებისა და შემდგომი გართულებების თავიდან აცილების მიზნით (Heinonen , 1994, Kupesic , Kurjak , 1998, Dessole et al, 2005).

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, ერთრქიანი 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 ერთრქიანი საშვილოსნოს რიგ შემთხვევებში კი დამატებით, დიაგნოზის დაზუსტების მიზნით რენტგენოლოგიური და ენდოსკოპიური მეთოდების გამოყენება ხდება აუცილებელი (Heinonen , 1994, Kupesic, Kurjak , 1998, Dessole et al, 2005). თანამედროვე ლიტერატურის მონაცემები მიუთითებს მიუღერის მალფორმაციების სხვადასხვა ფორმების დიაგნოსტირებისას გარკვეული მეთოდების უპირატესობაზე. ძირითადად წამყვანია დოპლერული და სამგანზომილებიანი ულტრასონოგრაფია (Kupesic, Kurjak, 1998, Dessole et al., 2005, Kupesic, 2005). ითვლება, რომ ტრანსვაგინალური სონოგრაფიის შემთხვევაში მეთოდის მგრძობელობა 95,21%-ის, ხოლო ტრანსვაგინალური და დოპლერული სონოგრაფიის ერთდროული გამოყენებისას კი 99,29% (Kupesic , 2005).

მიუღერის მალფორმაციების გენეტიკური საფუძველები ბოლომდე შესწავლილი არ არის, გართულებულია ნათესაობაში მიუღერის დისპლაზიების ისეთი შემთხვევების დიაგნოსტიკა, რომელიც რეპროდუქციული დარღვევებს არ იწვევს. ჩვენს მიერ გამოკვლეულ პაციენტებში მიუღერის დისპლაზიებით ხშირი იყო უსიმპტომო მიმდინარეობა და მათი დიაგნოსტიკა ხშირად ხდებოდა შემთხვევით პროფილაქტიკური გასინჯვებისას. რაც შეეხება მიუღერის აპლაზიებს, ოჯახური შემთხვევების დადგენა აქაც დიდ სირთულეს წარმოადგენს, ვინაიდან ადრე მათი რეპროდუქციული შესაძლებლობები შეზღუდული და ამდენად კლინიკო-გენეალოგიური ანალიზი გაძნელებული იყო (Oppelt et al, 2005). 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 და არ აღენიშნებოდა რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევები.

რეპროდუქციული პროგნოზი კეთილსაიმედოა საშოს ქვემო ნაწილის ატრეზიის, საშო განივი ტიხრის, ორრქიანი და უნაგირა საშვილოსნოს შემთხვევებში, რაც შეეხება მაიერ-როკიტანსკი-კიუსტერ-ჰაუზერის სინდრომს ამ დროს რეპროდუქციული პროგნოზი პესიმალურია და მისი გაუმჯობესება შესაძლოა მხოლოდ დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიის - სუროგატული დედის ფენომენის გამოყენებით.

მიუღერის მალფორმაციები (საშვილოსნოს და საშოს განვითარების ანომალიები) უნაყოფობის ერთ-ერთ ხშირ მიზეზად ითვლება. სქესობრივი განვითარების ზემოაღნიშნული ანომალიების დიაგნოსტიკაში მაღალინფორმატულ, არაინვაზიურ მეთოდს გართულებების გარეშე, წარმოადგენს ულტრასონოგრაფიული კვლევა, რომელიც 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 ჰემატოკოლპოსი და ჰემატომეტრას შემთხვევაში რეტროგრადული მენსტრუაციის ფონზე განვითარებული ენდომეტრიოზი (Heinonen, 1994).

ჩვენს მიერ გამოყოფილი იქნა ინფორმაციული დიაგნოსტიკური მაჩვენებლები მიუღერის აპლაზიის, დისპლაზიებისა და საშოს და ჰიმენის ატრეზიებისათვის.

კლინიკურ-ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული ინფორმაციული მაჩვენებლები
მიუღერის აპლაზიისას

ფემინური აღნაგობა; პირველადი ამენორეა, სარძევე ჯირკვლების და სასქესო თმთანობის ასაკისთვის შესაბამისი განვითარება; ატრეზირებული საშო, რექტო-აბდომინალური გასინჯვით საშვილოსნო არ პალპირდება; ულტრასონოგრაფიულად: საშვილოსნოს არარსებობა, ნორმალური ან პოლიციისტოზური საკვერცხეები; საშარდე სისტემის ანომალიები; კარიოტიპი 46,XX, იშვიათად 46,XX/45,X

კლინიკურ-ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული ინფორმაციული მაჩვენებლები
მიუღერის დისპლაზიებისას

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

კლინიკურ-ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული ინფორმაციული მაჩვენებლები საშოს
ქვედა ნაწილის, ჰიმენის ატრეზიის და საშოს განივი 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

ამგვარად, ქალური ფენოტიპის პაციენტები სქესობრივი განვითარების სხვადასხვა ანომალიებით, კლინიკას უფრო ხშირად მიმართავენ მენარხეს დაგვიანებით, ზრდაში 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 (დანართი 1,2).

სქესობრივი განვითარების სხვადასხვა ფორმისას განსხვავებულია რეპროდუქციული პროგნოზი. ჩვენს მიერ განისაზღვრა სქესობრივი განვითარების თანდაყოლილი ანომალიების სხვადასხვა ფორმისას რეპროდუქციული პროგნოზი და მისი გაუმჯობესების მიმართულებები (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 მსუბუქად გამოხატული ხარისხით. სპონტანური სქესობრივი განვითარება და მენსტრუაციები აღინიშნა მოზაიკურ კარიოტიპში 45,X კლონის პარალელურად მხოლოდ 47,XXX უჯრედული კლონის არსებობისას;

6. მიულერის 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

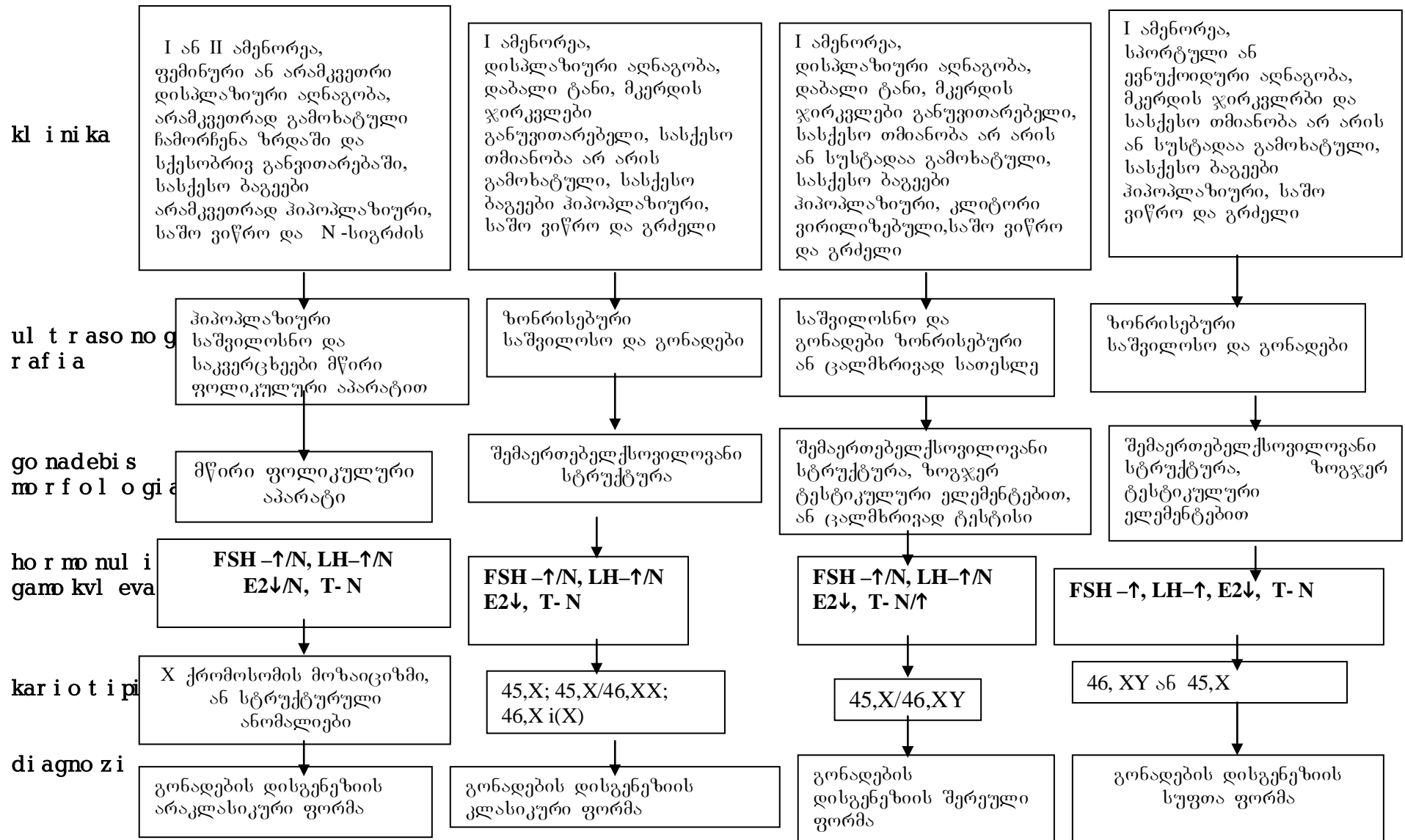
1. პაციენტები ზრდაში და სქესობრივ განვითარებაში ჩამორჩენით, მენარხეს დაგვიანებით, ან ამენორეით, დიაგნოზის დაზუსტების მიზნით კლინიკურ, ულტრასონოგრაფიულ და ჰორმონულ გამოკვლევასთან ერთად საჭიროებენ გენეტიკური კვლევის ჩატარებას (კლინიკო-გენეალოგიური კვლევა და კარიოტიპის დადგენა);
2. პაციენტებში რეპროდუქციული 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 აპლაზა 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.

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულ ნაშრომთა სია:

1. ულტრასონოგრაფიული კვლევის მნიშვნელობა სქესობრივი განვითარების ანომალიების დიაგნოსტიკაში, //რენტგენოლოგიის და რადიოლოგიის მაცნე, 2005, 4 (23), 41-45 (თანაავტ. ჯ. ქრისტესაშვილი, ნ. ჩოფიკაშვილი);

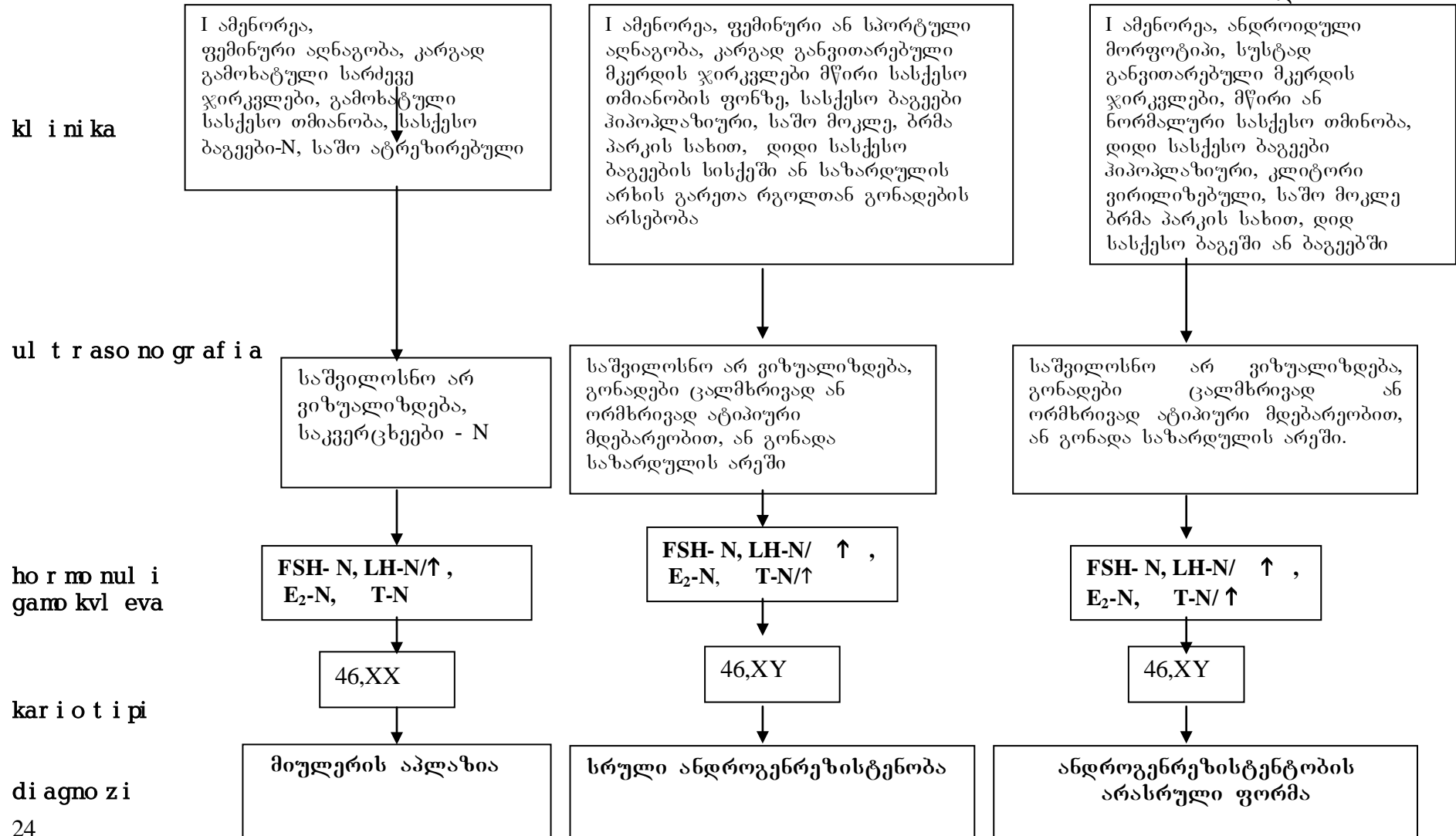
 // Georgian Journal of Radiology, 2005, 4 (23), 41-45 (
,);
2. // Georgian Medical News, 2005, 11(128), 24-28, (, ,);
3. //Georgian Medical News, 2006,2(131), 21-24(,))ი
4. ანდროგენრეზისტენტობა მოზარდებში მენარხეს დაგვიანებით, // თსუ სამეცნიერო შრომების კრებული, 206, 75-82 (თანაავტ. ჯ. ქრისტესაშვილი, ნ. კოპალიანი, ნ. ჯაფარაშვილი);
 //
 , 206, 75-82 (, ,), ()

ყალური ფენოტიპით გამოვლენილი სქესობრივი განვითარების ტანდაყოლილი ანომალიების მოწყობის ალგორითმი



ყალური ფენოტიპით გამოვლინდის სქესობრივი განვითარების ტანდაყოლილი ანომალიების მოწყობის პაციენტთა გამოკვლის ალგორითმი

დანართი №1-ა



სასოდაში მენის ანომალიების ინფორმაციული დიაგნოსტიკური მანუალები

დანართი №2

კლინიკა

გიგეოლოგიური
გამოკვლევა

ულტრაბოგრაფიული
გამოკვლევა

დიაგნოზი

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

ატრეზირებული საშო

ატრეზირებული
ჰიმენი

მოკლე საშო

ჰემატოკოლპოსი
ჰემატომეტრა

ჰემატოკოლპოსი
ჰემატომეტრა

ჰემატოკოლპოსი
ჰემატომეტრა

საშოს ატრეზია

ჰიმენის ატრეზია

საშოს განივი
ტიხარი

reproducible prognostic criteria for Tarbi's anomalies in the form of

დანართი №3

