

**ТБИЛИССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

*На правах рукописи*

*Чипашвили Мариам*

**Клинико-генетические особенности врожденных аномалий полового развития у  
пациентов с женским фенотипом**

**03.00.15- Генетика**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Тбилиси  
2006**

Диссертационная работа выполнена в Научно-исследовательском Институте репродукции человека им. И.Ф. Жордания.

Научный руководитель: ***Кристесаишвили Дж.И.***,  
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: - ***Зедгинидзе Алла***  
доктор медицинских наук, профессор (03.00.15)  
- ***Асатиани Кетеван***  
кандидат медицинских наук (14.00.50)

Защита диссертации состоится \_\_\_\_\_ 2006 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета m14.03 №9 Тбилисского государственного медицинского университета (0177, Тбилиси, пр. Важа-Пшавела, 29).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Тбилисского государственного медицинского университета (0160, пр. Важа-Пшавела, 29).

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук-

Н. Какауридзе

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Врожденные аномалии полового развития часто обуславливают тяжелые нарушения репродуктивной системы и связаны с пессимальным репродуктивным прогнозом. В последние годы развитие вспомогательных репродуктивных технологий значительно улучшило репродуктивный прогноз бесплодных пациентов (Gunther et al., 2004, Meng et al., 2005). Улучшение репродуктивного прогноза при врожденных аномалиях полового развития во многом зависит от своевременной диагностики аномалий и рационального ведения пациентов (Hreinnsson, 2002, Frias et al., 2003, Velhuis et al., 2004).

На сегодняшний день диагностика типичных форм аномалий полового развития хорошо разработана, диагностика же стертых и мягких форм аномалий, которые чаще встречаются в клинической практике, связана с определенными трудностями. В общей популяции аномалии полового развития встречаются редко, например: популяционная частота дисгенезии гонад составляет 1:2500-5000; андрогенрезистентности- 1 : 20 000; аплазии матки и влагалища- 1:4000- 1:5000. Однако в селективных группах частота встречаемости врожденных аномалий полового развития резко превышает их популяционную частоту (в 10-70 раз) (Vries, 2004, Konijnenberg et al., 2004).

С развитием и внедрением в практику методов молекулярной генетики PCR и FISH, появилась возможность установления этиологии целого ряда патологий, а также уточнения корреляций фенотип-кариотипа при врожденных аномалиях полового развития (Meng et al., 2005, Massa et al., 2005).

Характерные для аномалий полового развития задержка полового развития и гипоэстрогения приводит к таким осложнениям, как ранний остеопороз, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, гипертензия, инсулинрезистентность и гиперлипидемия. Таким образом, ранняя диагностика этих состояний и своевременная заместительная гормонотерапия являются значительной мерой в профилактике вышеуказанных осложнений (Högler et al., 2004).

Кроме того, ранняя и своевременная диагностика ряда форм врожденных аномалий полового развития с наличием у лиц с женским фенотипом в кариотипе У-хромосомы важна в плане превенции онкологических заболеваний, что предусматривает своевременное удаление гонад с целью предотвращения их малигнизации (Sarafoglou et al., 2000, Saenger et al., 2001, Yorifuji et al., 2001, MacLaughlin et al., 2004).

Клинический полиморфизм и неоднородность генетических показателей обусловило трудность выработки информативных показателей и диагностических критериев неманифестированных форм аномалий полового развития. В литературе в основном описаны единичные клинические наблюдения указанных форм аномалий полового развития, что затрудняет обобщение (Raga et al., 1997, Minto et al., 2001). При этом правильная диагностика важна не только для определения репродуктивного прогноза, но и для правильного выбора видов вспомогательных репродуктивных технологий и преимплантационной пренатальной диагностики, а также улучшения состояния общего здоровья и качества жизни пациентов.

Исходя из вышесказанного, **целью** настоящего исследования являлось: установление структуры врожденных аномалий полового развития среди пациентов с женским фенотипом в разных возрастных группах, выявление клинико-генетических особенностей аномалий, выработка диагностических критериев и определение репродуктивного прогноза.

Для достижения цели, были поставлены следующие задачи:

1. Установление структуры врожденных аномалий полового развития с учетом их этиопатогенетических и морфологических особенностей в репродуктивной клинике среди пациентов с женским фенотипом в различных возрастных группах, определение их частоты среди подростков и взрослых пациентов с женским фенотипом;

2. Установление клинико-генетических особенностей аномалий полового развития у пациентов с женским фенотипом и выявление корреляций между кариотипом и фенотипом;
3. Выделение информативных клинико-лабораторно-инструментальных показателей и выработка диагностических критериев врожденных аномалий полового развития на различных этапах функционирования репродуктивной системы.
4. Определение репродуктивного прогноза и подходов к его улучшению при различных видах врожденных аномалий полового развития.

### **Научная новизна работы**

Впервые среди пациентов с женским фенотипом с эндокринно-репродуктивными нарушениями определена частота и структура врожденных аномалий полового развития в разных возрастных группах. Выявлены различия в структуре врожденных аномалий полового развития среди подростков и взрослых пациентов. Установлено, что среди пациентов-подростков преобладают дисгенезия гонад, атрезии влагалища и гимена, среди взрослых же пациентов - дисплазии Мюллера.

Установлено, что у пациентов с задержкой полового развития и/или менархе самой частой аномалией является дисгенезия гонад с мозаичным кариотипом, механизм которого заключается в нерасхождении или отставании половых хромосом на ранних стадиях деления зиготы. В случаях дисгенезии гонад выявлена корреляция между кариотипом и фенотипом, в частности, при мозаицизме 45,X/46,XX преобладание 46,XX клона коррелирует с нерезкой задержкой роста и полового развития, спонтанное же половое развитие и менструации отмечались лишь у пациента с 47,XXX клоном клеток в мозаичном кариотипе.

Установлено, что среди пациентов с женским фенотипом генные мутации, определяющие аномалии полового развития проявляются сцепленно с X-хромосомой (андрогенрезистентность, синдром Свайера).

В случаях полной андрогенрезистентности определен удельный вес наследственных и спорадических форм.

При анализе полученных данных, на основании наличия семейных форм, высказано предположение, что наследование дисплазий Мюллера происходит мультифакторно. Более частая встречаемость спорадических случаев дисплазий Мюллера указывает на важную роль внешних факторов в формировании данных пороков.

Аномалии полового развития у подростков, в основном, проявляются отставанием в половом и физическом развитии и/или задержкой менархе, а у взрослых пациентов - плодовыми репродуктивными потерями I и II триместров беременности.

Обращаемость в репродуктивную клинику как подростков, так и взрослых пациентов с аномалиями полового развития в основном обусловлена клинически нерезко выраженными формами.

### **Практическая значимость исследования**

С практической точки зрения весьма важным является выделение информативных клинико-лабораторно-инструментальных диагностических показателей и разработка алгоритма исследований неманифестных форм аномалий полового развития среди пациентов с женским фенотипом, так как своевременная диагностика указанных форм является предпосылкой для адекватной терапии и профилактики таких осложнений, как малигнизация гонад, ранний остеопороз, заболевания сердечно-сосудистой системы и др.

Важную практическую ценность имеет определение репродуктивного прогноза и уточнение подходов к его улучшению для отдельных форм врожденных аномалий полового развития.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Среди пациентов с женским фенотипом и I аменореей неманифестные формы врожденных аномалий полового развития являются основной причиной нарушения репродуктивной функции.
2. Среди подростков в структуре врожденных аномалий полового развития значительную долю составляют атипичные, мягкие формы дисгенезии гонад и атрезии влагалища и гимена.
3. Среди взрослых пациентов, врожденные аномалии полового развития чаще представлены дисплазиями Мюллера, которые клинически проявляются бесплодием и плодовыми репродуктивными потерями I –II триместров беременности. I аменорея среди взрослых пациентов встречается редко.
4. Доля моногенной патологии – синдром андрогенрезистентности встречаемость в структуре врожденных аномалий полового развития мала и в основном представлена в виде спорадических форм.
5. В случаях дисгенезии гонад клинический полиморфизм обусловлен превалированием мозаичного кариотипа и наблюдается корреляция между кариотипом и фенотипом.

### **Апробация работы**

Рассмотрение работы состоялось 31 марта 2006г. на расширенном межотделенческом заседании НИИ репродукции человека им. И. Жордания. Фрагменты работы были доложены на I международной конференции «Репродуктивное здоровье молодёжи» (Тбилиси, 6-8 мая, 2006 г.)

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 4 статьи.

### **Практическое внедрение результатов исследования**

Результаты работы внедрены в НИИ репродукции человека им. И. Жордания, репродуктивных кабинетах г. Тбилиси и различных регионов Грузии.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертационная работа выполнена на базе НИИ репродукции человека им. И. Жордания (Генеральный директор- проф. А.Г. Хомасуридзе). Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы. Работа изложена на 133 печатных страницах, иллюстрирована 20 таблицами, 13 диаграммами, 4 схемами, 5 фотографиями, 3 приложениями. Список литературы состоит из 204 источников.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

С целью установления удельного веса врожденных аномалий полового развития в структуре нарушений репродуктивной системы был проведен анализ медицинской документации пациентов, поступивших в 2000-2005 гг в поликлинику, клинику и в отделение репродуктивной генетики Научно-Исследовательский Институт имени И.Жордания.

Определение удельного веса различных форм врожденных аномалий полового развития было проведено в различных возрастных категориях, как среди подростков, так и взрослых пациентов с женским фенотипом. Всего проанализировано 4919 историй болезни.

С целью установления особенностей клинико-генетических параметров врожденных аномалий полового развития было проведено проспективное исследование 166 пациентов с женским фенотипом в возрасте 11-42 лет.

По данным имеющейся медицинской документации в поликлиническое отделение Научно-Исследовательский Института имени И.Жордания в 2000-2005 гг обратилось 4919 пациентов, из них подростков – 1114 (22,6%), взрослых 3805 (77,4%).

Всем пациентам проводились клинические (описание фенотипа, антропометрия, гинекологический осмотр), лабораторные и инструментальные исследования: ультрасонография органов малого таза; по показаниям - ультрасонография надпочечников и мочевой системы; рентгенологические исследования- гистеросальпингография, магниторезонансное исследование органов малого таза и надпочечников, лапароскопия и гистоморфологическое исследование ткани гонад. Радио-иммунологическим исследованием определялись уровни базальной секреции пролактина, фолликулстимулирующего гормона, лютеинизированного гормона, эстрадиола и тестостерона. Генетические исследования проводились всем пациентам (клинико-генеалогические, цитогенетические – G, C окраской хромосом). Также проведено исследование FISH методом 1 пациента, идентификация SR Y гена PCR – методом- 2 пациентов.

Степень развития вторичных половых признаков оценивалась по Таннеру (1955г.) с использованием букв латинского алфавита: лобковое оволосение- P, подмышечное- Ax, молочные железы- Ma, менструация – Me, по 4-х бальной системе- 0,1,2,3.

Определение уровня секреции пролактина, фолликулстимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола и тестостерона проводилось радиоиммунологическим методом в сыворотке крови посредством наборов Французско-Чешской фирмы “IMMUNOTECH“, немецкой “ IBL”, “HUMAN”, “DRG”, американской “NUBECO”.

Ультрасонографическое исследование органов малого таза проводилось абдоминальным или вагинальными датчиками аппаратов фирмы “AUSONICS” и “SIEMENS”. Устанавливались размеры и структура матки (передне-задний, длина, ширина) и гонад.

Материалом для цитогенетических исследований служили хромосомные препараты, полученные путем культивирования лимфоцитов периферической крови полумикрометодом Hangerford (1965). В стерильных условиях к 0,5 мл крови добавляли 0,15 мл фитогемаглютинаина (фирма “SIGMA”), 6 мл питательной среды «Игла» с глутамином, 1,5мл сыворотки крови АВ группы. Культивирование проводилось в течении 72 часов при температуре +37<sup>0</sup>С. За 1,5 часа до фиксации добавляли раствор колхицина в концентрации 0,5мкг/мл, для остановки клеток, в стадии метафазы. В качестве гипотонического раствора использовали 0,55% KCl, подогретый до +37<sup>0</sup>С. Обработка гипотоническим раствором длилась 20 минут. После этого клетки фиксировались фиксатором, который готовили *ex tempore* из смеси метанола и ледяной уксусной кислоты (3:1). Фиксатор меняли трижды. Полученные препараты сушили при комнатной температуре, затем препараты помещали в термостат с температурой +37<sup>0</sup>С не меньше чем на 3-4 дня.

Для дифференциальной окраски хромосом были использованы G (Seabight, 1971) и C (Summer et al., 1972) методы. Для окраски хромосомных препаратов G методом использовали раствор Гимзы, который готовили на буферном растворе фосфата (pH-6,8). Для диагностики мозаицизма анализировали 29 клеток (Кулещов Н., Алехин Г. 1974). В случаях хромосомной аномалии запись формул проводили по Парижской номенклатуре (Mitelman, 1995).

В одном случае молекулярное цитогенетическое исследование проводили методом FISH (флюоресцентная *in-situ* гибридизация), а у двух пациентов полимеразная цепная реакция была использована с целью установления SR Y гена У хромосомы.

Клинико-генеалогическое исследование проводили стандартным методом. Изучали 4 поколения. Особое внимание было обращено на отсутствие менархе и полового развития, на бесплодие и репродуктивные потери I-II триместра среди родственников пробанда.

## Результаты исследования и их обсуждение

По данным медицинской документации в 2000-2005 гг. в поликлиническое отделение Научно-Исследовательский Институт имени И.Жордания обратились 4919 пациентов, из них 1114 подростков (22,6%) и 3805 взрослых пациента (77,4%). В структуре общей обращаемости пациентов удельный вес врожденных аномалий полового развития составил 3,4%, из них среди подростков-4% (45 пациентов), а среди взрослых –2,5% (94 пациента).

Доля врожденных аномалий полового развития в общей структуре репродуктивных нарушений оказалась выше (7,4%), чем в структуре обращаемости (3,4%).

Среди подростков доля врожденных аномалий полового развития по структурам репродуктивных нарушений (4,2%) и обращаемости (4%) значительно не различалась, тогда как среди взрослых пациентов доля врожденных аномалий полового развития в структуре репродуктивных нарушений оказалась значительно выше (11,8%), чем в структуре обращаемости (2,5%). Данный факт возможно объяснить тем, что подростки обращаются в клинику в основном по поводу репродуктивных нарушений, обращаемость же взрослых пациентов зачастую обусловлена воспалительными и опухолевыми заболеваниями половых органов. В ряде работ показано более частая встречаемость врожденных аномалий полового развития в селективных группах, в частности среди пациентов с репродуктивными нарушениями, по сравнению с общей популяцией (Berenbaum 2004).

Нами была определена доля врожденных аномалий полового развития в структуре первичной аменореи в целом, а также по отдельности среди подростков и взрослых пациентов. В общей структуре первичной аменореи доля врожденных аномалий полового развития оказалась весьма высокой – 80%, при этом выше среди подростков (85%), чем среди взрослых (68%). Это можно объяснить специфичностью обращаемости в клинику Научно-Исследовательского Института имени И.Жордания.

Интересными оказались результаты анализа самой структуры врожденных аномалий полового развития. Среди подростков наиболее высокой была доля атрезии нижней трети влагалища и гимена (37,8%), также высокой оказалась доля дисгенезии гонад (28,9%). Удельная доля дисплазии Мюллера (17,8%), андрогенрезистентности (8,8%) и аплазии Мюллера (6,7%) были значительно меньшими. Структура врожденных аномалий полового развития среди подростков значительно отличалась от их структуры среди взрослых пациентов, где превалировала доля дисплазий Мюллера (81,3%), тогда как доля различных форм дисгенезии гонад, характеризующихся отставанием в половом развитии, была значительно ниже (13,4%). Еще меньше оказалась доля аплазии Мюллера (4,2%) и андрогенрезистентности (1%).

Эти различия вполне понятны если учесть, что пациенты с атрезиями влагалища и гимена, с гематокольпосом и гематометрой и болями в области таза, как правило, обращаются в клинику в начале пубертата. В случаях дисгенезии гонад, когда наряду с отставанием в половом развитии, часто проявляется и отставание в росте при диспластическом телосложении, обращаемость в клинику в основном происходит в подростковом периоде. При андрогенрезистентности и аплазии Мюллера основной причиной обращаемости подростков в клинику является задержка менархе. Что же касается дисплазий Мюллера, в подростковом периоде клинически они проявляются очень редко и выявляются лишь в тех случаях, когда при наличии двурогой матки имеет место атрезия одного из влагалищ (Creatsas, 2005).

Среди взрослых пациентов низкая частота аплазии Мюллера и андрогенрезистентности объясняется редкостью запоздалых обращений в клинику с I аменореей. Малая доля дисгенезии гонад в структуре врожденных аномалий полового развития среди взрослых пациентов обусловлена также вышеупомянутой причиной. При этом следует отметить, что у взрослых пациентов с дисгенезией гонад наблюдались те формы, которые характеризовались гипогонадизмом, без резкого отставания в росте. Что же касается превалирования доли

дисплазий Мюллера в структуре врожденных аномалий полового развития среди взрослых, этот факт объясняется тем, что указанный вид аномалий проявляется либо бесплодием, либо выявляется случайно при ультразвукографическом исследовании гинекологических пациентов (Kupesic 2005, Creatsas 2005).

При проспективном исследовании 166 пациентов с врожденными аномалиями полового развития диагноз различных форм дисгенезии гонад был установлен в 45 случаях (27,1%). Из них классическая форма дисгенезии гонад наблюдалась у 21 пациента (46,7%), неклассическая (дисгенезия яичников) форма- у 18 (40%), смешанная – у 1 (2,2%) и чистая- у 5 (11,1%).

В результате цитогенетического исследования пациентов с классической формой дисгенезии гонад (синдром Тернера) кариотип 45,X был установлен у 9 пациентов (20%), мозаицизм 45,X/46,XX – у 11 пациентов (24,4%), а мозаичный кариотип 45,X/47,XXX- лишь у одного пациента (2,2%). Следует отметить, что в последнем случае 47,XXX клеточный клон был выявлен путем применения метода молекулярной цитогенетики (FISH).

У пациентов с неклассической формой дисгенезии гонад во всех 18 случаях (40%) был установлен мозаичный кариотип 46,XX/45,X с преобладанием нормального 46,XX клеточного клона.

У одной пациентки со смешанной формой дисгенезии гонад был установлен характерный для данной формы мозаичный кариотип 45,X/46,XY.

Из 5 пациентов с чистой формой дисгенезии гонад у 4-х был установлен кариотип 46,XY, а у одного- 45,X.

При различных формах дисгенезии гонад морфотип пациентов был различен. При классической форме дисгенезии гонад в 16 случаях наблюдалось диспластическое телосложение и лишь в 5-ти- феминное. При неклассической форме дисгенезии гонад (дисгенезия яичников) у всех 18 пациентов телосложение было феминного типа. У пациента со смешанной формой дисгенезии гонад отмечалось диспластическое телосложение. При чистой форме дисгенезии гонад в 4 случаях наблюдалось евнухоидное, а в одном- спортивное телосложение.

При распределении пациентов с дисгенезией гонад по росту было установлено, что при низком росте нет корреляции с возрастом, в частности, очень низкие пациенты, ростом 130-139 см, выявились примерно с одинаковой частотой во всех возрастных группах. Подобная тенденция наблюдалась и среди пациентов ростом 140-149см. В группе-же пациентов ростом 145 (150)-160см превалировали пациенты возрастом 15 л. и старше. При росте 150-160см преобладали пациенты свыше 18 лет. Рост пациентов с чистой формой дисгенезии гонад во всех случаях был выше 160 см. Можно предполагать, что пациенты с резким отставанием в росте обращаются в клинику раньше, чем пациенты с нормальным ростом, или нерезким отставанием в росте. Основными причинами обращаемости в медицинское учреждения последних являются отставание в половом развитии и задержка менархе, что и обуславливает их более позднюю обращаемость (Veldhuis 2005).

Отставание в половом развитии, выраженное в различной степени (от полного его отсутствия до II стадии по Tanner) наблюдалось у всех пациентов, за исключением одной пациентки, с дисгенезии гонад. В основном половое развитие пациентов данной группы соответствовало  $Ma_{0-1} P_{0-1} A_{0-1} Me_0$ . Таким образом, спонтанное половое развитие и менструации наблюдались лишь у одной пациентки с фенотипом Тернера (резкое отставание в росте, диспластическое строение тела, соматические аномалии) и кариотипом 45,X/47,XXX.

При гинекологическом исследовании гипоплазия малых половых губ встречалась часто (86,7%), клитор не был вирилизирован ни в одном случае, кроме одного (пациентки с кариотипом 45,X с чистой формой дисгенезии гонад). Влагалище, как правило, у пациентов с дисгенезией гонад было узким и длинным. При бимануальном исследовании матка пальпировалась в виде тяжа.



При дисгенезии гонад данные ультразвунографического исследования были очень характерными, в частности, в большинстве случаев обнаруживались тяжевидные гонады и матка, что отмечено и в литературе (Speed 1986, Gunniff et al., 1991). Данный факт объясняется в периоде гестации апоптозом изначально нормального количества существующих зародышевых клеток и трансформацией гонад нормальной структуры в фиброзно-соединительнотканную структуру (Speed 1986, Gunniff et al., 1991).

При неклассических формах дисгенезии гонад в ряде случаев могут обнаруживаться гипопластическая матка и яичники со скудным фолликулярным аппаратом. Данное явление объясняется тем, что происходит неполный апоптоз ооцитов на 15-20 неделе гестации, что может проявляться в ряде случаев формированием фолликула (Saenger 2001).

Гипергонадотропинемия и гипоэстрогения, общепризнанные показатели первичного гонадального гипогонадизма, наблюдались не во всех случаях классических форм дисгенезии гонад, что можно объяснить как истощением гипофиза, так и наличием других источников продукции эстрогенов (надпочечники, или периферическая конверсия тестостерона в эстрогены) (Gravholt et al., 2004). Гипергонадотропинемия на фоне гипоэстрогении, в классическом варианте среди наших пациентов, выявилась во всех случаях чистых форм дисгенезии гонад.

При синдроме Тернера из соматических аномалий наиболее часто отмечались широкая, короткая шея (90,5%), с низкой линией роста волос (52,4%), микрогнатия (52,4%) и бочкообразная грудная клетка (42,9%), что-же касается типичного для данного синдрома проявления в виде крыловидных складок на шее, они отмечались лишь у 3-х пациентов. Данный факт указывает на то, что хотя это клиническое проявление и является патогномичным, но не частым симптомом для синдрома Тернера. Вышеотмеченное касается также и отечности конечностей, которая наблюдалась у 4-х пациенток (19%). Данный симптом, в основном, выражен в периоде новорожденности и как правило, исчезает в первые же месяцы жизни. В последующие периоды жизни обращаемость пациентов в медицинские учреждения, в основном, обусловлена наличием различных висцеропатий и отставанием в росте и половом развитии (Frias et al., 2003, Sybert et al., 2004). Висцеропатии в нашем материале отмечались у 9 пациентов (42,9%), из них аномалии мочевой системы у 6-ти (66,7%) и аномалии сердечно-сосудистой системы – у 3-х (33,3%). Более частая встречаемость висцеропатии по данным литературы, повидимому, объясняется превалированием мягких форм в нашем материале (Sybert et al., 2004).

В случаях дисгенезии гонад выявилась корреляция между кариотипом и фенотипом, выражающаяся при превалировании 46,XX клеточного клона в мозаичном кариотипе 46,XX/45,X нерезком отставании в росте и половом развитии и скудностью соматических аномалий. Спонтанное половое развитие и менструации наблюдались лишь в случае наличия 47,XXX клона клеток наряду 45,X клеточным клоном в мозаичном кариотипе. По данными литературы спонтанное менархе чаще наблюдается у пациентов с наличием 47,XXX клона в мозаичном кариотипе (70%), чем у пациентов с превалированием 46,XX клона в кариотипе 46,XX/45,X (34%) (Sybert 2002).

Кроме характерного для чистых форм дисгенезии гонад кариотипа 46,XY, который был установлен у 4-х пациенток, в одном случае был выявлен кариотип 45,X у пациентки с клиторомегалией и гирсутизмом, что может быть обусловлено транслокацией фрагмента У хромосомы на X хромосому, или какую либо аутосому. В связи с такой возможностью, за последние годы, при цитогенетическом исследовании большое значение придается выявлению материала У хромосомы при отсутствии в кариотипе У хромосомы. Частота таких находок по данным литературы колеблется в пределах 4-61%-ов (Yorifuji et al., 2001).

На основании анализа собственных и литературных данных нами были выделены информативные клинико-лабораторно-инструментальные показатели для различных форм дисгенезии гонад.

Клинико-лабораторно-инструментальные информативные показатели при классической форме дисгенезии гонад (синдром Тернера):

*Диспластическое телосложение; низкий рост; соматические аномалии и висцеропатии; отсутствие или задержка полового развития; задержка менархе, или первичная аменорея (в зависимости от возраста), длинное, узкое влагалище; при гинекологическом и ультрасонографическом исследованиях тяжевидные матка и гонады, без фолликулярного аппарата; кариотип 45,X, или 45,X/46,XX, или другой тип мозаицизма с превалированием 45,X клона, или структурные аномалии хромосом, чаще изохромосома X.*

Клинико-лабораторно-инструментальные информативные показатели при смешанной форме дисгенезии гонад :

*Диспластическое телосложение; низкий рост; соматические аномалии и висцеропатии;*

*в пубертате появление полового оволосения, клиторомегалии, неразвитые молочные железы, задержка менархе, или I аменорея (в зависимости от возраста), узкое, длинное влагалище; при гинекологическом и ультрасонографическом исследованиях тяжевидные матка и гонады, либо увеличение гонады с одной стороны; кариотип 45,X/46,XY.*

Клинико-лабораторно-инструментальные информативные показатели при чистой форме дисгенезии гонад :

*Феминное или евнухоидное телосложение; нормальный рост; Отсутствие или задержка полового развития; отсутствие соматических аномалии и висцеропатии; задержка менархе или I аменорея (в зависимости от возраста), узкое, длинное влагалище; при гинекологическом и ультрасонографическом исследованиях тяжевидные матка и гонады, без фолликулярного аппарата; кариотип 46,XY или 45,X (наличие в геноме фрагмента Y хромосомы);*

Клинико-лабораторно-инструментальные информативные показатели при неклассической форме дисгенезии гонад :

*Феминное или нерезко выраженное диспластическое телосложение; нерезкое отставание в росте и половом развитии; нерезко выраженные соматические аномалии или их отсутствие; при гинекологическом и ультрасонографическом исследовании гипопластичная матка, яичник со скудным фолликулярным аппаратом; кариотип 46,XX/45,X, с преобладанием 46,XX клеточного клона, или другой тип мозаицизма, или структурные аномалии X хромосомы.*

Среди исследованных нами пациентов синдром андрогенрезистентности был диагностирован у 17 пациентов, из них полная форма- у 16, неполная- у одной пациентки.

У всех пациентов отмечался женский фенотип и психосексуальный настрой. Все пациентки с полной формой андрогенрезистентности были спортивного телосложения, рост колебался от 160 до 180 см-ов, у всех наблюдалась первичная аменорея. Цитогенетическим исследованием у всех 17 пациенток был установлен нормальный мужской кариотип- 46,XY.

При синдроме андрогенрезистентности весьма интересным оказалась оценка полового развития. По схеме Tanner у 13 пациентов с полной формой андрогенрезистентности (75%) лобковое и подмышечное оволосение не было развито (P<sub>0</sub>Ax<sub>0</sub>), лишь у 3 пациентов отмечалось их скудное развитие (P<sub>1</sub>Ax<sub>1</sub>). У пациента с неполной формой андрогенрезистентности половое оволосение было развито нормально (P<sub>3</sub>Ax<sub>3</sub>).

У всех пациентов с полной формой андрогенрезистентности молочные железы были хорошо развиты, ореолы пигментированы (Ma<sub>3</sub>), а у пациентки с неполной формой андрогенрезистентности отмечалось набухание молочных желез с увеличением ореол (Ma<sub>1</sub>).

При синдроме андрогенрезистентности хорошее развитие молочных желез на фоне скудного полового оволосения объясняется периферической конверсией андрогенов в эстрогены (Hannema et al., 2004).

При гинекологическом исследовании у всех пациентов с полной формой андрогенрезистентности (16 пациентов) большие половые губы были хорошо развиты, малые гипопластичны, вирилизация клитора не отмечалась. Длина влагалища по зонду соответствовала 3-4 см (12 пациентов), и заканчивалось слепо, шейка матки не визуализировалась, а у пациентов с половой активностью длина влагалища превышала 6 см-ов (3 пациента), что обусловлено существованием рыхлой соединительнотканной структуры вокруг влагалища и его легкорастяжимостью (Boehmer et al., 2001).

У большинства пациенток с синдромом андрогенрезистентности отмечалось повышение секреции лютеинизирующего гормона по сравнению с нормальными мужскими показателями (68,8%), а его нормальная секреция, а также повышение секреции тестостерона было выявлено у малого количества пациентов (по 31,3%). По данным литературы при синдроме андрогенрезистентности описаны случаи нерезкого повышения уровня лютеинизирующего гормона и тестостерона (Bouvattier et al., 2002), подобная тенденция отмечалась и на нашем материале.

Из исследуемых нами пациентов с синдромом андрогенрезистентности у 6 в детстве отмечалось грыжесечение, одностороннее (3 пациента) или двухстороннее (2 пациента), а в одном случае содержимое грыжевого мешка было вправлено в брюшную полость.

При определении локализации гонад было установлено, что самым частым являлось их расположение высоко и латерально у стенок малого таза (41,2%), или в брюшной полости у внутреннего кольца пахового канала. При ультрасонографии относительно редко наблюдалась двухсторонняя локализация гонад (5 случаев-29,4%), у 4-х пациентов гонады пальпировались у наружного отверстия пахового канала (3 пациента-17,6%) или в толще больших половых губ (5,9%), соответственно они не обнаруживались в брюшной полости в 23,5%.

При синдроме андрогенрезистентности большое значение имеет установление локализации гонад. Характерным является их нетипичное расположение - высоко и латерально, в малом тазу, что и вызывает диагностические трудности при ультрасонографии. Часто в гонадах выявляются канальцевые структуры что объясняется наличием клеток Лейдига. Для превенции малигнизации гонад расположенных в брюшной полости важна своевременная гонадэктомия. (Wisniewski et al., 2000).

Неполная форма андрогенрезистентности была установлена у одного пациента с женским психосексуальным настроем, с андронидным телосложением. В данном случае отмечались: умеренный гипертрихоз на конечностях, акне на лице, половое оволосение по женскому типу, недоразвитые грудные железы (Ma<sub>1</sub>), резкое увеличение клитора. Длина влагалища по зонду соответствовала 3,5 см, оно окончивалось слепо. При УЗИ матка и придатки не были обнаружены, в полости малого таза фиксировались гонады. Ядерно-резонансным исследованием органов малого таза была установлена локализация гонад в брюшной полости, у внутренних отверстий паховых каналов. Во избежание малигнизации тестикулов расположенных в брюшной полости была проведена гонадэктомия. Помимо этого, была предпринята пластическая феминизация по желанию семьи и соответственно паспортному полу пациента, а также с учетом его психосексуального настроения и наличия андрогенрезистентности, что исключало возможность формирования полноценного мужчины с помощью заместительной гормонотерапии андрогенами. При частичной форме андрогенрезистентности с женскими гениталиями (неполная андрогенрезистентность, неполная тестикулярная феминизация), целесообразно проведение гонадэктомии в препубертатном периоде, что предотвращает эмоциональные расстройства, вызванные развитием клиторомегалии (Migeon et al., 2002, Vottero et al., 2006).

Было интересным выявление семейных форм андрогенрезистентности среди исследуемых пациентов. Клинико-генеалогическое исследование в 3-х случаях оказалось информативным В 2-х из них полная форма андрогенрезистентности отмечалась у 2-х сибсов, а в одной семье больных сибсов сестра матери и сестра бабушки по материнской линии страдали первичной аменореей (предполагаемые пораженные), что указывает на X-сцепленную форму

наследования. Во всех семейных случаях наблюдалась полная форма андрогенрезистентности, фенотипические вариации не отмечались. Важно отметить, что при вышеуказанных семейных формах, а также в 3-х изолированных случаях у матерей пробандов отмечался поздний возраст менархе (15-16 лет), что возможно указывает в этих случаях на гетерозиготное носительство гена у матерей (Gottlieb et al., 2001). В случае пациентки с неполной формой, клинико-генеалогическое исследование оказалось неинформативным, что можно объяснить de-novo возникшей мутацией.

При синдроме андрогенрезистентности важным является клинико-генеалогическое исследование с целью установления сцепленного с X-хромосомой наследования. Этот метод позволяет выявить среди родственников лиц, с первичной аменореей и бесплодием (женский фенотип и предположительно 46,XY кариотип), среди которых по данным Boehmer (2001) у 10%-ов отмечается манифестное носительство, выраженное следующими клиническими показателями: скудное половое оволосение или его запоздалое развитие, поздний возраст менархе (15-16 лет и выше).

Различные мутации гена рецептора андрогена вызывают широкий вариационный спектр фенотипа при синдроме андрогенрезистентности. Установление корреляции между генотипом и фенотипом важно с целью определения половой принадлежности, а также для своевременного начала заместительной гормональной терапии. На сегодняшний день существует мнение, что фенотипические вариации не встречаются среди пациентов с полной формой андрогенрезистентности, что же касается неполной формы, то в этих случаях у сибсов можно обнаружить различные фенотипические проявления. С использованием методов молекулярной диагностики была установлена роль разных видов мутаций гена рецептора андрогена в формировании фенотипических вариаций. (Wisniewsky et al., 2000, Boehmer et al., 2001).

Установление мутаций гена рецептора андрогена важно с целью изучения корреляций фенотип-генотипа, поскольку соматический мозаицизм по вышеуказанному гену может обусловить модулирование фенотипа (Boehmer et al., 2001, Gottlieb et al., 2001, Kohler et al., 2005).

На основании анализа собственных и литературных данных нами были выделены информативные клинико-лабораторно-инструментальные показатели для синдрома андрогенрезистентности.

Клинико-лабораторно-инструментальные показатели при полной форме андрогенрезистентности:

***Феминное или спортивное телосложение; скудное половое оволосение или его отсутствие при хорошо развитых грудных железах; задержка менархе или первичная аменорея (в зависимости от возраста); в анамнезе грыжесечение в детском возрасте; при гинекологическом исследовании - короткое, слепо оканчивающееся влагалище; бимануальным исследованием матка и придатки не пальпируются, возможно присутствие гонад в паховой области или в толще больших половых губ; при ультрасонографии матка не визуализуется, гонады, расположены нетипично, односторонне или двусторонне без фолликулярного аппарата, или отсутствуют; кариотип 46,XY.***

Клинико-лабораторно-инструментальные показатели при неполной форме андрогенрезистентности:

***Спортивное или андронное телосложение; развитие полового оволосения в пубертате, неполноценное развитие грудных желез; задержка менархе или первичная аменорея (в зависимости от возраста); в анамнезе грыжесечение в детском возрасте; гинекологические исследования: клиторомегалия, короткое, слепо оканчивающееся влагалище, бимануальным исследованием матка и придатки не пальпируются, возможно присутствие гонад в паховой области или в толще больших половых губ; при ультрасонографии матка не визуализуется, гонады расположены нетипично,***

**односторонне или двухсторонне, без фолликулярного аппарата, или отсутствуют; кариотип 46,XY.**

С диагнозом атрезии гимена и нижней трети влагалища, аплазии Мюллера и разных форм дисплазий Мюллера были исследованы 104 пациента. Более частой оказалась двурогая матка – 63 пациента (60,6%), Седловидная матка была выявлена у 13 пациентов (12,5%). Атрезия гимена была установлена в 8 случаях (7,7%), атрезия нижней трети влагалища - в 7 случаях (6,7%), с такой же частотой была представлена аплазия Мюллера- 7 пациентов (6,7%), Дидельфная матка и матка с перегородкой отмечались у 4-х, по 2 пациента соответственно (по 1,9%). Атрезия верхней части влагалища и шейки матки и однорогая матка были диагностированы по одному пациенту соответственно ( по 1%). По данным литературы в клинической практике наиболее часто встречаемыми формами дисплазий Мюллера являются матка с перегородкой, двурогая, седловидная и дидельфная матки (Heinonen, 1994, Dessole et al., 2005).

Пациенты с атрезиями гимена, нижней трети влагалища, верхней части влагалища и шейки матки обращались в клинику в пубертатном периоде, всего 16 случаев (15,4%).

Причиной обращаемости пациентов с аплазией Мюллера была первичная аменорея и пациентки обращались с одинаковой частотой, как в пубертатном, так и в постпубертатном периоде. Патогенетическим механизмом аплазии Мюллера является рассасывание протоков Мюллера у 46,XX женщин в результате наличия активности антимюллерова фактора, что является нормальным явлением в эмбриогенезе мужчины (Oppelt et al., 2005).

Обращаемость в клинику пациентов в постпубертатном периоде в основном была обусловлена дисплазией Мюллера (70,2%), жалобами являлись: первичное (25,9%) или вторичное (71,6%) бесплодие, боли в малом тазу (2,5%). Однако надо отметить, что среди пациентов с дисплазиями Мюллера часто наблюдались нейро-эндокринные патологии (32 пациента). Первичное бесплодие среди них отмечалось у 15 пациентов. Самопроизвольные аборт и различные нарушения репродуктивной функции отмечались у 19 пациентов. В этих случаях трудно определить, какая патология является причиной нарушения репродуктивной функции. На сегодняшний день существует мнение о повышении риска спонтанных абортов первого триместра беременности среди пациентов с дисплазиями Мюллера (Raga et al., 1997, Kupesic , 2005).

В нашем материале дисплазии Мюллера отмечались как у пациентов с первичным или вторичным бесплодием и/или плодовыми репродуктивными потерями I-II триместра беременности (50,6%), так и у пациентов без нарушения репродуктивной функции (49,4%). Эти формы иногда характеризуются бессимптомным течением и их выявление происходит в основном во время профилактических осмотров (Новак, 2002, Creatsas, 2005).

Важно отметить, что на нашем материале в 2 случаях наличия двурогой матки отмечалась обструкция одного влагалища. Причиной обращаемости таких пациентов в клинику являлось существование периодичных болей в полости малого таза на фоне менструации. В обоих случаях обструкция гемивагины была правосторонней. По данным современной литературы, в случаях двурогой матки обструкция одного из влагалищ всегда правосторонняя, однако не известен механизм ее развития (Creatsas, 2005). В этих случаях своевременная диагностика важна с целью выработки хирургической тактики ведения больных и профилактики дальнейших осложнений (Heinonen , 1994, Kupesic , Kurjak , 1998, Dessole et al, 2005).

Перегородка матки была диагностирована у двух пациентов, перегородка была неполной, выходила из основы матки и условно разделяла ее на две части. Первичный диагноз был установлен на основании ультрасонографии, что затем было подтверждено гистеросальпингографией и гистероскопией.

Дидельфная матка была выявлена у 2 пациентов, а однорогая матка - у одной пациентки. Предварительный диагноз был поставлен на основе гинекологического и ультрасонографического исследований. В диагностике аплазии и дисплазий Мюллера особо информативным является ультрасонографическое исследование, а в случаях перегородки

матки, седловидной, однорогой матки и удвоения матки для подтверждения диагноза весьма важным являются данные рентгенологического и эндоскопического исследований (Heinonen , 1994, Kupesic, Kurjak , 1998, Dessole et al, 2005). Данные современной литературы указывают на преимущество доплер- и трехмерной сонографии в диагностике различных форм дисплазий Мюллера (Kupesic, Kurjak, 1998, Dessole et al., 2005, Kupesic, 2005). Считается, что чувствительность метода трансвагинальной сонографии равна 95.21%, а трансвагинальной и доплер сонографии вместе - 99,29% (Kupesic , 2005)

До сегодняшнего дня не изучены генетические факторы дисплазий Мюллера, среди родственников пробанда. Сложна диагностика таких форм патологий которые не вызывают репродуктивных нарушений. У части исследуемых пациентов отмечались дисплазии Мюллера с бессимптомным течением, и их диагностика происходила во время профилактических осмотров. Что же касается аплазии Мюллера, выявление семейных форм также было связано с трудностями, поскольку их репродуктивные возможности ограничены и клинико-генеалогическое исследование неинформативно (Oppelt et al, 2005). У исследуемой нами пациентки с двурогой маткой, с продольной перегородкой влагалища и атрезией одного из влагалищ, у сестры отца отмечалось наличие двурогой матки без нарушения репродуктивной функции.

Репродуктивный прогноз благоприятен при атрезии нижней части влагалища, поперечной перегородки влагалища, в случаях двурогой и седловидной матки. Что же касается аплазии Мюллера- репродуктивный прогноз пессимистичен и беременность возможна только путем применения вспомогательной репродуктивной технологии- феномена сурогатной матери.

Мальформации Мюллера считаются одной из частых причин бесплодия. Для диагностики аномалий полового развития высокоинформативным и неинвазивным методом без осложнения является ультрасонографическое исследование. Оно дает возможность своевременной и правильной диагностики, что в свою очередь является весьма важным как в отношении дифференциальной диагностики (исключение патологии брюшной полости), так и профилактики развития эндометриоза на фоне ретроградной менструаций среди пациентов с гематокольпосом и гематометрой (Heinonen, 1994).

На основании анализа собственных и литературных данных, нами были выделены информативные клинико-лабораторно-инструментальные показатели для аплазии и дисплазий Мюллера, атрезий гимена и влагалища.

Клинико-лабораторно-инструментальные показатели для аплазии Мюллера:

***Феминное телосложение; первичная аменорея, нормальное развитие молочных желез и полового оволосения; атрезия влагалища, ректо-абдоминальным исследованием матка не пальпируется; при ультрасонографии: матка не визуализируется, нормальные или поликистозные яичники; аномалии мочевой системы; кариотип 46,XX, редко 46,XX/45,X***

Клинико-лабораторно-инструментальные показатели для дисплазий Мюллера:

***Феминное телосложение; у подростков: в случаях наличия двух влагалищ с атрезией одного из них периодические боли в области малого таза на фоне менструаций; у взрослых пациентов первичное или вторичное бесплодие, или в анамнезе плодовые репродуктивные потери I-II триместра беременности; при инструментальном исследовании: разные формы дисплазий Мюллера; кариотип 46,XX.***

Клинико-лабораторно-инструментальные показатели для атрезий гимена и нижней части влагалища, перегородки влагалища:

***Феминное телосложение; нормальное развитие вторичных половых признаков; Отсутствие менархе, периодические боли в области малого таза; при гинекологическом исследовании: атрезия гимена или нижней части влагалища; при бимануальном осмотре и ультрасонографии: гематометра и гематокольпос; кариотип 46,XX.***

Таким образом, пациенты с женским фенотипом и различными аномалиями полового развития в клинику в основном обращаются с жалобами на отсутствие менархе, задержку физического и полового развития, бесплодие и плодовые репродуктивные потери I-II

триместра беременности. Поскольку на сегодняшний день затруднена диагностика неманифестных форм врожденных аномалий полового развития, нами предложен алгоритм исследования с учетом информативных клинико-лабораторно-инструментальных показателей (приложения 1,2).

Репродуктивный прогноз неодинаков при разных формах аномалий полового развития. Нами также был определен репродуктивный прогноз для разных форм аномалий полового развития и подходы его улучшения (приложение 3)

### Выводы

1. Структура и частота врожденных аномалий полового развития среди пациентов с репродуктивными нарушениями отличаются в разных возрастных группах. В репродуктивной клинике аномалии полового развития в основном проявляются неманифестными, мягкими формами. В общей группе пациентов первичная аменорея у 80% была обусловлена врожденными аномалиями полового развития.
2. В специализированной клинике в структуре обращаемости подростков врожденные аномалии полового развития составляют 4%. Среди подростков с задержкой менархе и/или отставанием в половом развитии самыми частыми являются атрезия влагалища и гимена, доля которых в структуре врожденных аномалий полового развития составляет 37,8%. Среди подростков также высока доля дисгенезии гонад (28,9%); Дисплазии Мюллера (17,8%), синдром андрогенрезистентности (8,8%) и аплазия Мюллера представлены относительно малыми долями.
3. В специализированной клинике в структуре обращаемости взрослых пациентов врожденные аномалии полового развития составляют 11,8%. Среди взрослых пациентов аномалии полового развития в основном представлены дисплазиями Мюллера, которые почти с равной частотой встречаются, как среди пациентов с первичным и вторичным бесплодием и плодовыми репродуктивными потерями I-II триместров беременности (50,6%), так и среди пациентов без нарушений репродуктивной функции (49,4%). Врожденные аномалии полового развития, проявляющиеся аменореей среди взрослых пациентов редки (3,8%).
4. При дисгенезии гонад среди генетических причин наиболее часты числовые аномалии половых хромосом в виде мозаицизма (68,9%), механизм которых заключается в нерасхождении или отставании половых хромосом на ранних стадиях деления зиготы. Чистые формы дисгенезии гонад, этиологической основой которых являются генные мутации, относительно редки (11,9%).
5. При дисгенезии гонад выявлена корреляция между кариотипом и фенотипом, проявляющаяся при превалировании 46,XX клеточного клона в мозаичном кариотипе 46,XX/45,X нерезким отставанием в росте и половом развитии, а также скудностью соматических аномалий. Спонтанное половое развитие и менструации отмечались лишь при наличии в мозаичном кариотипе 47,XXX клеточного клона, наряду с 45,X клоном.
6. Генетической формой наследования дисплазий Мюллера возможно рассматривать мультифакторное наследование, на что указывает наличие семейных случаев в нашем материале, более частое же проявление этих аномалий в виде спорадических форм, подтверждает значительную роль внешних факторов в их формировании.
7. В структуре врожденных аномалий полового развития у пациентов с женским фенотипом моногенные нарушения представлены малой долей, в основном в виде полных форм андрогенрезистентности (10,2%), среди которых частота семейных форм составляет 37,5%. Мутации, определяющие эти аномалии, наследуются сцепленной с X хромосомой.
8. Диагностика врожденных аномалий полового развития с использованием выделенных нами информативных клинико-лабораторно-инструментальных показателей и

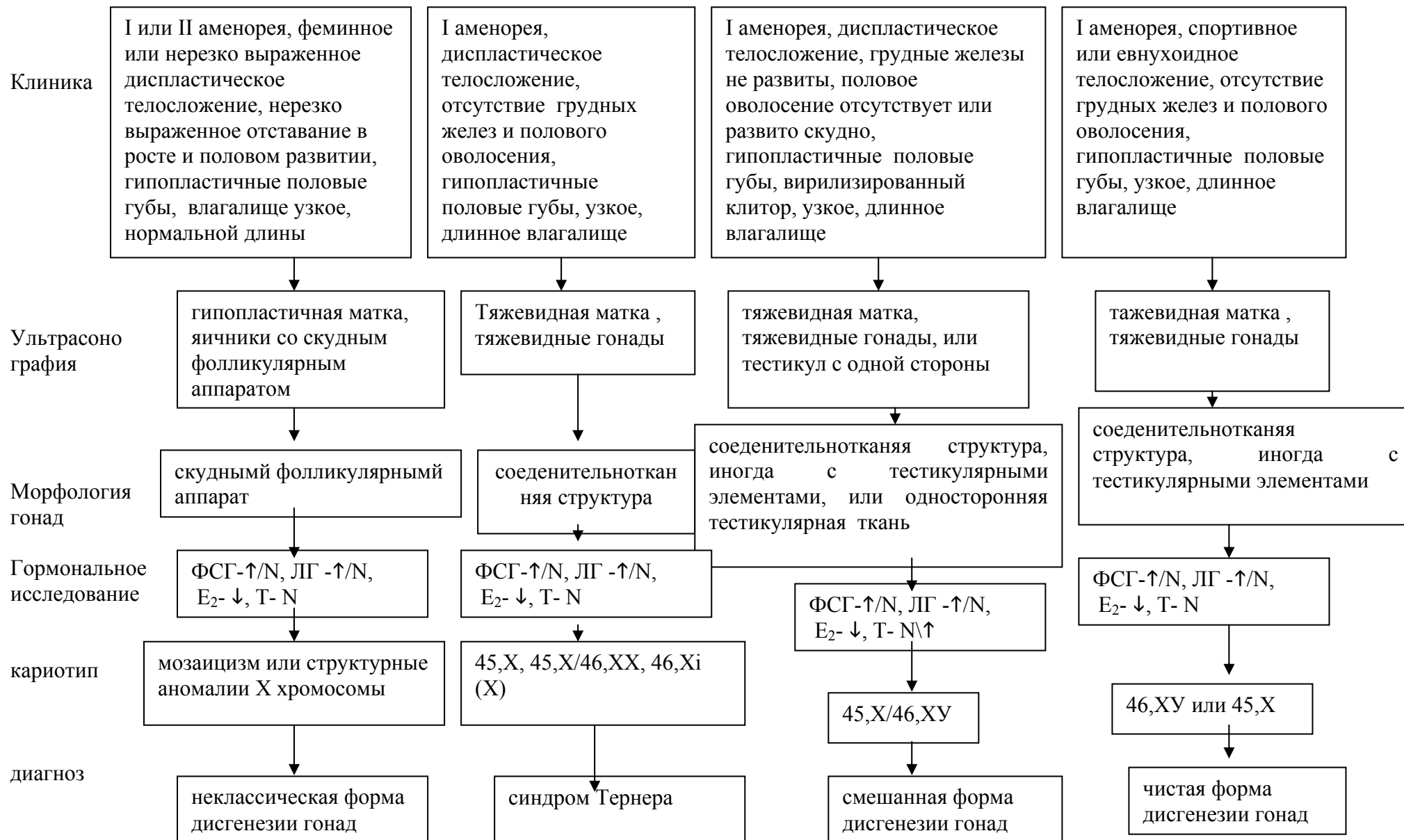
выработанного алгоритма исследований, позволяют выбрать рациональную тактику лечения, провести своевременную гонадэктомию при наличии в кариотипе У хромосомы, начать заместительную гормонотерапию в случаях гипоестрогении, а также правильно определить репродуктивный прогноз.

### **Практические рекомендации**

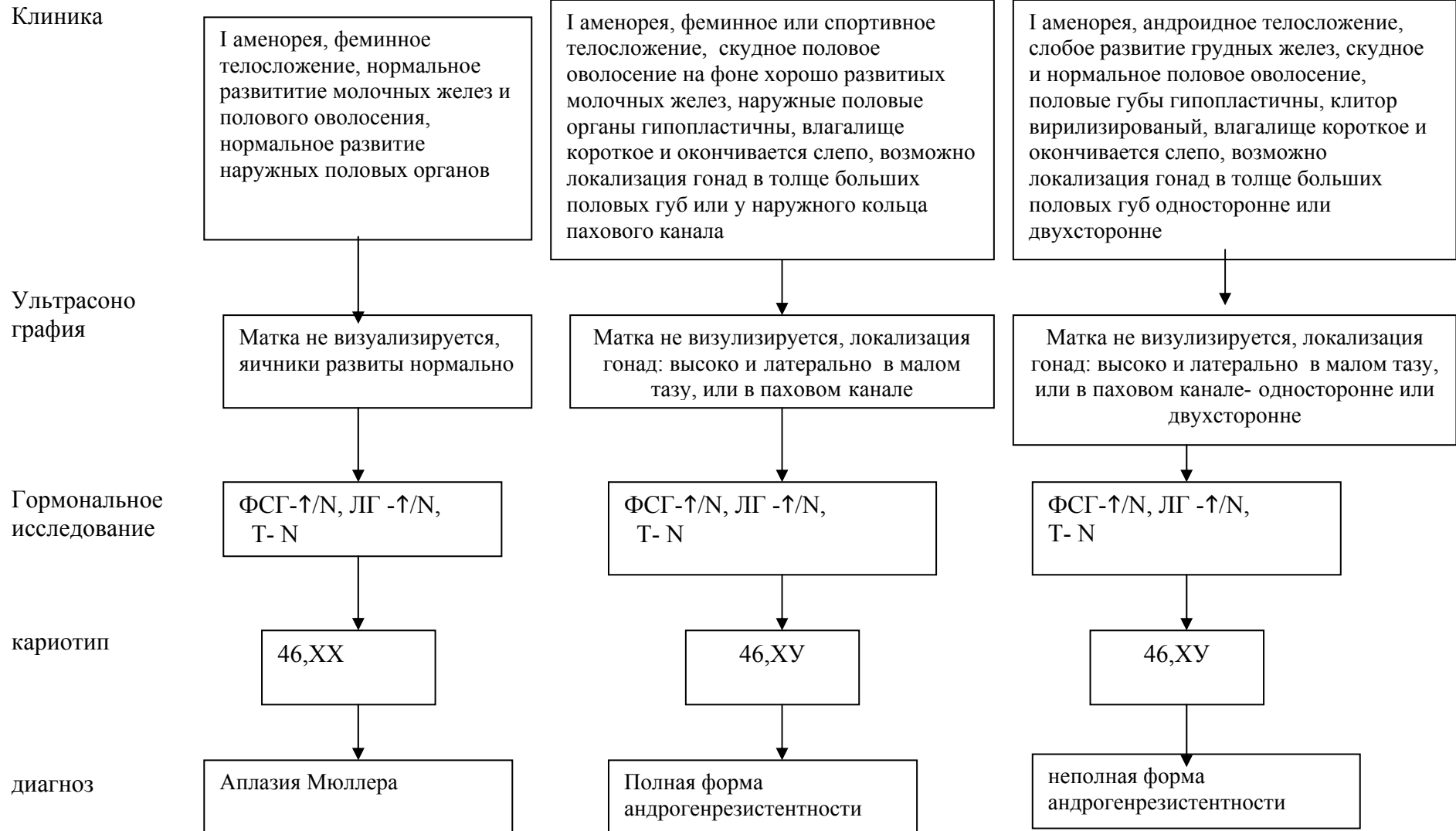
1. Пациенты с отставанием в росте и половом развитии, задержкой менархе, или аменореей, с целью уточнения диагноза наряду с клиническим, ультразвукографическим и гормональным исследований требуют проведения генетических исследований (клинико-генеалогическое исследование и определение кариотипа);
2. Пациентам с нарушением репродуктивной функции в виде репродуктивных потерь I-II триместров беременности, с целью оценки анатомического состояния матки, целесообразно проводить следующие исследования: ультразвукография органов малого таза, метросальпингография, гистероскопия, а по показаниям - лапароскопия;
3. Подростки с периодическими болями в области малого таза с отсутствием менархе или на фоне менструаций начала пубертата требуют гинекологического исследования с целью выявления аномалий гимена и влагалища.
4. Улучшение репродуктивного прогноза при таких аномалиях полового развития, как дисплазии или аплазия Мюллера, возможно с помощью пластических операций, либо экстракорпорального оплодотворения с использованием феномена суррогатной матери;
5. Репродуктивный прогноз при хромосомных и моногенных формах врожденных аномалий полового развития пессимистичен. Беременность возможна в случаях дисгенезии гонад с использованием вспомогательных репродуктивных технологий путем донации яйцеклетки. Репродуктивный прогноз же при андрогенрезистентности абсолютно пессимистичен.



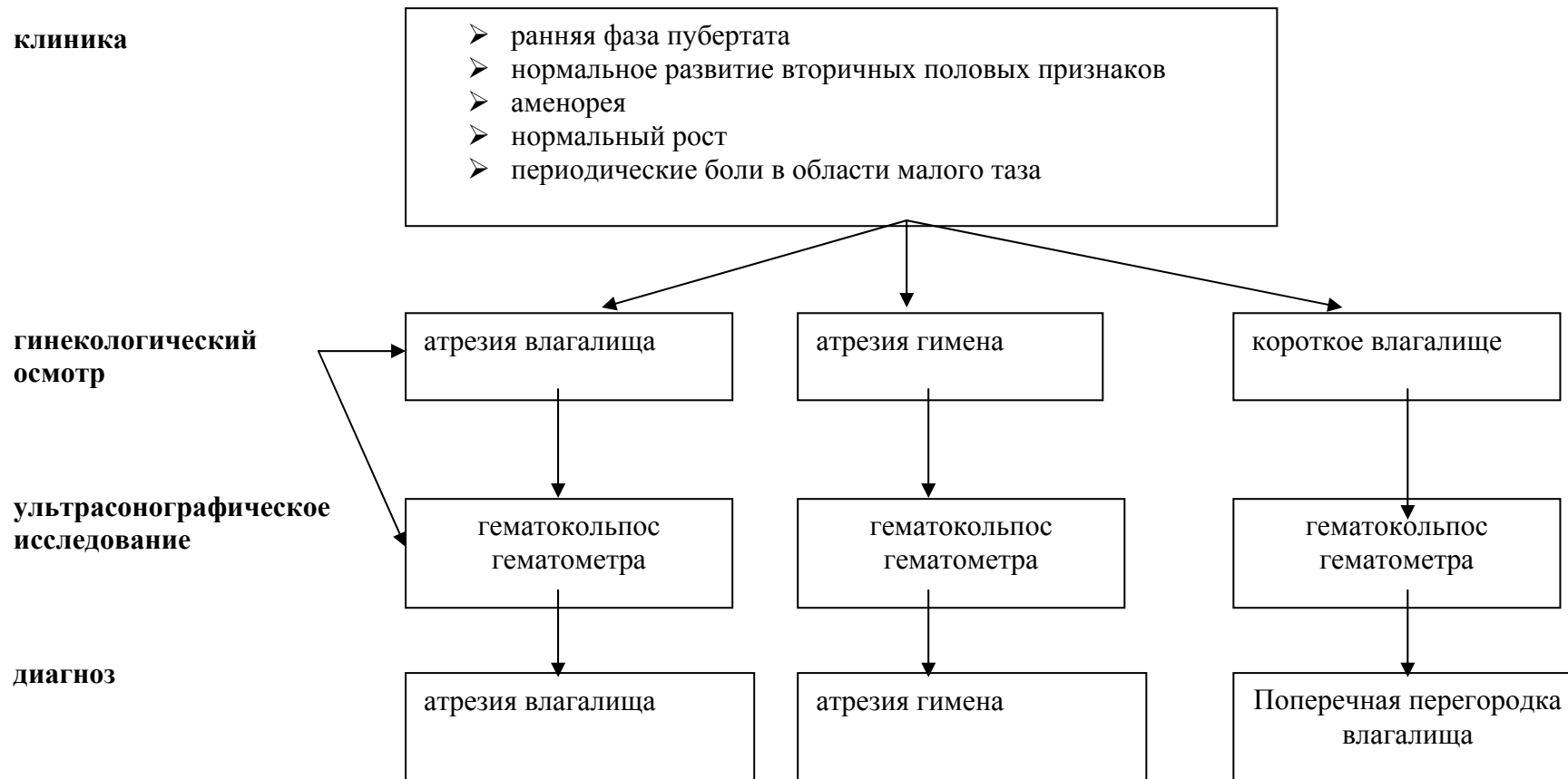
Алгоритм исследования пациентов с врожденными пороками полового развития с женским фенотипом



**Алгоритм исследования пациентов с врожденными пороками полового развития с женским фенотипом**



**Информативные диагностические показатели при аномалиях гимена и влагалища**



*Репродуктивный прогноз при различных формах врожденных аномалий полового развития*



### Список трудов, опубликованных по теме диссертации:

1. ულტრასონოგრაფიული კვლევის მნიშვნელობა სქესობრივი განვითარების ანომალიების დიაგნოსტიკაში, //რენტგენოლოგიის და რადიოლოგიის მაცნე, 2005, 4 (23), 41-45 (თანაავტ. ჯ. ქრისტესაშვილი, ნ. ჩოფიკაშვილი);  
Значение ультрасонографического исследования в диагностике врожденных аномалии полового развития, // Georgian Journal of Radiology, 2005, 4 (23), 41-45 (соавт. Кристесашвили Дж., Чопикашвили Н.) (на грузинском языке);
2. Принципы диагностики дисгенезии гонад у подростков, // Georgian Medical News, 2005, 11(128), 24-28, (Соавт. Кристесашвили Дж., Чопикашвили Н., Копалиани Н.);
3. Синдром андрогерезистентности у подростков, //Georgian Medical News, 2006,2(131), 21-246 (Соавт. Кристесашвили Дж., Копалиани Н.)
4. ანდროგენრეზისტენტობა მოზარდებში მენარხეს დაგვიანებით, // თსუ სამეცნიერო შრომების კრებული, 206, 75-82 (თანაავტ. ჯ. ქრისტესაშვილი, ნ. კოპალიანი, ნ. ჯაფარაშვილი);  
Андрогенрезистентность среди подростков с задержкой менархе, // Сборник трудов ТГУ, 206, 75-82 (соавт. Кристесашвили Дж., Копалиани Н., Джапарашвили Н.), (на грузинском языке).