



Комплексная клинко-эндокринологическая характеристика идиопатического варианта врожденного нарушения половой дифференцировки у ребенка с мужским кариотипом 46,XY

С.М. Юрин[✉], Д.А. Апальков, Т.А. Миненкова, Н.С. Разинькова, К.И. Рагулина, А.В. СЕРЕЖКИНА

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

[✉]yurinsvyat@gmail.com

Аннотация

Обоснование. Врожденные нарушения половой дифференцировки (ВНПД) представляют собой гетерогенную группу дизонтогенетических состояний, характеризующихся несоответствием между хромосомным, гонадным и фенотипическим полом. Среди них идиопатические формы мужского псевдогермафродитизма при кариотипе 46,XY относятся к числу наиболее диагностически сложных вариантов, поскольку при наличии тестикулярной ткани отмечается неполная маскулинизация наружных гениталий при отсутствии выявляемых мутаций в генах андрогенрегулируемой системы. Учитывая клинко-эндокринологическую неоднозначность данной патологии, особое значение приобретает интегративный подход, включающий гормональные, цитогенетические и морфофункциональные методы диагностики, а также своевременное определение оптимальных сроков хирургической и гормональной коррекции.

Цель. Провести клинко-эндокринологическую характеристику идиопатического варианта ВНПД у ребенка препубертатного возраста с кариотипом 46,XY и определить принципы рациональной лечебно-диагностической тактики.

Материалы и методы. Исследование основано на анализе клинического наблюдения мальчика 9 лет, проходившего обследование в эндокринологическом отделении ОБУЗ «Курская областная детская клиническая больница». Проведена оценка анамнеза, физикального статуса, уровней лютенизирующего, фолликулостимулирующего, антимюллерова гормонов, тестостерона, цитогенетического статуса и ультразвуковых характеристик половых желез и органов малого таза с сопоставлением данных с современными литературными источниками.

Выводы. Идиопатические формы мужского псевдогермафродитизма при нормальном мужском кариотипе требуют мультидисциплинарного подхода и пролонгированного наблюдения. Ранняя хирургическая коррекция и последующий контроль гормонального профиля способствуют формированию адекватного фенотипа, снижению риска эндокринных осложнений и улучшению психосоциальной адаптации в пубертате.

Ключевые слова: врожденные нарушения половой дифференцировки, мужской псевдогермафродитизм, кариотип 46,XY, гипоспадия, препубертат, эндокринологическое наблюдение, клинический случай.

Для цитирования: Юрин С.М., Апальков Д.А., Миненкова Т.А., Разинькова Н.С., Рагулина К.И., СЕРЕЖКИНА А.В. Комплексная клинко-эндокринологическая характеристика идиопатического варианта врожденного нарушения половой дифференцировки у ребенка с мужским кариотипом 46,XY. *Клинический разбор в общей медицине.* 2025; 6 (11): 34–37. DOI: 10.47407/kr2025.6.11.00708

Complex clinico-endocrinological characterization of the idiopathic variant of congenital disorder of sex development in a child with male karyotype 46,XY

Svyatoslav M. Yurin[✉], Dmitry A. Apalkov, Tatiana A. Minenkova, Natalia S. Razinkova, Kristina I. Ragulina, Alexandra V. Serezhkina

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

[✉]yurinsvyat@gmail.com

Abstract

Background. Congenital disorders of sex development (DSD) represent a heterogeneous group of dysontogenetic conditions characterized by a discordance between chromosomal, gonadal, and phenotypic sex. Among them, idiopathic forms of male pseudohermaphroditism with a 46,XY karyotype are among the most diagnostically challenging variants, as the presence of testicular tissue is accompanied by incomplete masculinization of the external genitalia in the absence of detectable mutations within the androgen-regulatory gene system. Given the clinico-endocrinological ambiguity of this pathology, an integrative diagnostic strategy combining hormonal, cytogenetic, and morphofunctional assessments, along with the timely determination of optimal timing for surgical and hormonal correction, acquires particular clinical importance.

Objective. To perform a detailed clinico-endocrinological characterization of the idiopathic variant of DSD in a prepubertal child with a 46,XY karyotype and to determine the principles of rational diagnostic and therapeutic management.

Materials and methods. The study is based on the clinical observation of a 9-year-old boy examined in the Endocrinology Department of the Kursk Regional Children's Clinical Hospital. The analysis included medical history, physical status, serum levels of LH, FSH, testosterone, and anti-Müllerian hormone, cytogenetic data, and ultrasonographic features of the gonads and pelvic organs, correlated with up-to-date literature sources.

Conclusions. Idiopathic forms of male pseudohermaphroditism with a normal male karyotype require a multidisciplinary approach and prolonged follow-up. Early surgical correction and subsequent hormonal monitoring contribute to the formation of an adequate phenotypic outcome, reduction of endocrine complications, and improvement of psychosocial adaptation during puberty.

Keywords: congenital disorders of sex development, male pseudohermaphroditism, karyotype 46,XY, hypospadias, prepubertal period, endocrinological monitoring, clinical case.

For citation: Yurin S.M., Apalkov D.A., Minenkova T.A., Razinkova N.S., Ragulina K.I., Serezhkina A.V. Complex clinico-endocrinological characterization of the idiopathic variant of congenital disorder of sex development in a child with male karyotype 46,XY. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (11): 34–37 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.11.00708

Мужской псевдогермафродитизм представляет собой одну из наиболее сложных и полиморфных форм врожденных нарушений половой дифференцировки (ВНПД) и характеризуется кариотипом 46,XY при наличии тестикулярной ткани и различной степени неполной маскулинизации наружных гениталий. В контексте современной классификации данное состояние относится к группе «не классифицированных в иных рубриках» форм полового дизонтогенеза, поскольку оно не укладывается в рамки типичных нозологических категорий, таких как синдром полной или частичной андрогенрезистентности, дефицит 5 α -редуктазы или мутации гена *SRD5A2* [1–5].

Эпидемиологические данные указывают, что частота ВНПД варьирует в пределах от 1:4500 до 1:5500 живорожденных, при этом значительная доля приходится на случаи идиопатического генеза, не ассоциированные с выявляемыми мутациями в известных регуляторных локусах андроген-рецепторного каскада [5]. Генетическая природа данной патологии остается предметом интенсивных исследований, и современные данные предполагают роль субклинических молекулярных дефектов, затрагивающих процессы биосинтеза, метаболической активации и тканевой рецепции андрогенов, не достигающих порога фенотипической манифестации, достаточного для идентификации конкретного генетического дефекта [6–10].

Патогенетическая основа идиопатических форм ВНПД связывается с дисрегуляцией ключевых звеньев фетального андроген-зависимого морфогенеза наружных гениталий, что может быть обусловлено нарушениями экспрессии генов, участвующих в сигнальных путях WNT/ β -catenin, SF-1, NR5A1 и AR, а также изменениями чувствительности периферических рецепторов к тестостерону и дигидротестостерону [11]. В отдельных случаях обсуждается роль эпигенетических факторов, определяющих варибельность фенотипа даже при идентичном хромосомном и гонадном статусе [4, 12].

Современные диагностические подходы при ВНПД основываются на принципах мультидисциплинарности и включают комплексную клиническую, лабораторную и инструментальную оценку [1, 8]. В обязательный диагностический минимум входят определение хромосомного пола методом цитогенетического анализа, исследование гормонального профиля (тестостерон, лютеинизирующий, фолликулостимулирующий и антимюллеров гормоны), оценка костного возраста, а также ультразвуковая и, при необходимости, МРТ-визуализация органов малого таза и мошонки для подтверждения локализации и структуры гонад [5]. Дополнительное значение имеет молекулярно-генетическая верификация, позволяющая исключить известные моноген-

ные формы нарушений половой дифференцировки и подтвердить идиопатический характер состояния [7].

Терапевтическая стратегия в отношении пациентов с идиопатическим вариантом мужского псевдогермафродитизма формируется с учетом степени анатомических и функциональных изменений и базируется на принципах поэтапной хирургической коррекции наружных половых органов, направленной на восстановление адекватной урогенитальной анатомии и достижение удовлетворительного косметического результата [6, 9]. В дальнейшем требуется динамическое наблюдение с регулярной оценкой гормонального статуса, физического и полового развития, а также психоэмоционального состояния пациента. Особое значение имеют формирование устойчивой гендерной идентичности и профилактика возможных нарушений психосексуальной адаптации в подростковом и постпубертатном возрасте [10].

Прогностически исход при идиопатических формах ВНПД во многом определяется своевременностью диагностики, качеством хирургического вмешательства и длительностью последующего эндокринологического мониторинга [8]. При комплексном и персонализированном подходе возможно достижение благоприятных результатов в аспекте соматического, гормонального и психосоциального функционирования пациента [3, 5]. В перспективе дальнейшие исследования направлены на использование современных геномных и эпигеномных технологий для уточнения молекулярных механизмов данной формы дизонтогенеза и разработки целевых стратегий коррекции.

Клинический случай

В специализированное эндокринологическое отделение ОБУЗ «Курская областная детская клиническая больница» был госпитализирован пациент Ч. 9 лет, направленный для углубленного обследования с целью уточнения нозологической принадлежности и эндокринного статуса при подозрении на идиопатический вариант ВНПД. По данным анамнеза, со слов матери, аномалия строения наружных половых органов – гипоспадия дистального типа – была диагностирована сразу после рождения. С раннего возраста ребенок находился под наблюдением междисциплинарной команды специалистов, включающей детского уролога, эндокринолога и генетика. В 2017 г. проведена двухэтапная реконструктивная коррекция порока: первично выполнена ортотопическая уретропластика с использованием слизистой оболочки щеки, затем проведена реконструкция уретры по модифицированной методике Враска, что позволило достичь анатомической и функциональной состоятельности наружных половых органов, обеспечить физиологическую уродинамику и снизить риск вторичных деформаций.

При поступлении состояние пациента расценено как удовлетворительное, без признаков декомпенсации. Физическое развитие соответствовало возрасту: рост 142 см, масса тела 34 кг, индекс массы тела в пределах нормативных значений. Телосложение правильное, соматический статус без видимых аномалий. При объективном осмотре – наружные половые органы сформированы по мужскому типу, половое развитие – I стадия по Таннеру. Обе тестикулы пальпировались в мошонке, имели плотноватую консистенцию, объем 8,0 мл. Признаков дисгенезии, гипоплазии или асимметрии не выявлено.

В ходе обследования проведен комплекс лабораторных и инструментальных методов диагностики. Показатели гонадотропинов и андрогенов (лютеинизирующий гормон 2,1 мМЕ/мл, фолликулостимулирующий гормон 2,9 мМЕ/мл, тестостерон 6,7 нмоль/л) находились в диапазоне физиологической нормы для препубертатного периода, что свидетельствовало о сохраненной функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и исключало первичный или вторичный гипогонадизм. Определение костного возраста по методу Greulich–Pyle продемонстрировало соответствие хронологическому возрасту (9–10 лет). Цитогенетическое исследование подтвердило мужской кариотип 46,XY без структурных aberrаций, что позволило отнести случай к категории идиопатических форм ВНПД.

Для уточнения этиопатогенетических механизмов проведен молекулярно-генетический анализ с исследованием экспрессии ключевых генов, участвующих в регуляции тестикулогенеза и андрогеновой сигнализации. Секвенирование кодирующих регионов SRY, NR5A1, SOX9, CYP17A1 и AR не выявило мутаций или патогенных вариантов, однако зарегистрирован полиморфизм в промоторной зоне гена NR5A1, что может быть связано с субклиническим снижением транскрипционной активности рецепторных структур стероидогенеза. Этот факт может отражать минимальную степень дисрегуляции андроген-зависимых процессов, не сопровождающуюся выраженными фенотипическими девиациями, что подтверждает идиопатический характер патологии.

Ультразвуковое исследование тестикулярного аппарата выявило нормотопично расположенные симметричные гонады с однородной эхоструктурой и четкими контурами, признаков фиброзных изменений, кистозных образований или микрокальцинатов не отмечено. Ультразвуковое исследование щитовидной железы и мочевыделительной системы не выявило сопутствующей патологии. Пациент получал поддерживающую терапию препаратами йодида калия (Йодомарин) в профилактической дозе. Динамическое наблюдение на протяжении госпитализации характеризовалось стабильным течением без отрицательной клинической динамики. По завершении обследования ребенок выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендацией регулярного наблюдения у эндокринолога и уролога, мониторинга антропометрических показателей, гормо-

нального профиля (лютеинизирующий, фолликулостимулирующий гормон, тестостерон, ингибин В, анти-мюллеров гормон) и костного возраста для своевременного выявления признаков пубертатного старта и возможных эндокринных отклонений. На основании совокупности клинико-лабораторных, цитогенетических и молекулярных данных подтвержден диагноз идиопатического варианта мужского псевдогермафродитизма (Q56.1) с кариотипом 46,XY.

Выводы и обсуждение

Представленный клинический пример демонстрирует сложный диагностический континуум идиопатической формы ВНПД при сохраненном мужском кариотипе. Несмотря на фенотипическую изолированность аномалии (гипоспадия), патогенетическая структура подобных состояний отличается высокой степенью гетерогенности и может быть обусловлена как минимальными нарушениями андроген-рецепторного взаимодействия, так и функциональной модификацией транскрипционной активности генов, регулирующих тестикулогенез и стероидогенез. Особое значение имеют вариации в регуляции NR5A1, SOX9 и CYP17A1, поскольку они способны определять субклинические дисфункции андрогеновой оси, проявляющиеся лишь минимальными дефектами дифференцировки наружных половых органов.

С практической точки зрения своевременная диагностика, комплексная гормональная и цитогенетическая оценка, а также ранняя реконструктивно-хирургическая коррекция с последующим динамическим эндокринологическим наблюдением формируют ключевые направления оптимального ведения пациентов с ВНПД. Длительное мультидисциплинарное наблюдение с оценкой соматического, эндокринного и психосоциального развития позволяет минимизировать риск поздних осложнений и обеспечивает адекватную адаптацию в пубертатном и постпубертатном периодах. Клиническое течение рассматриваемого случая можно охарактеризовать как стабильно благоприятное при условии строгого соблюдения диспансерных рекомендаций, контроля параметров гормонального статуса и своевременной коррекции возможных отклонений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без финансовой поддержки.

Благодарности. Авторы выражают благодарность заведующей кафедрой педиатрии Ирине Григорьевне Хмелевской за методическую поддержку и научное консультирование.

Этическое соответствие. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (Всемирная медицинская ассоциация, 2013) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №4 от 15.03.2025).

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Funding. The study was conducted without funding.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to Irina G. Khmelevskaya, Head of the Department of Pediatrics, for methodological support and scientific advising.

Compliance with ethical standards. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2013) and ap-

proved by the Ethics Committee of the Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No. 4 dated March 15, 2025).

Литература / References

- Xie Q-G, Luo P, Xia K et al. 46,XY disorders of sex development: the use of NGS for prevalent variants. *Human Genetics* 2022;141(12):2517-28. DOI: 10.1007/s00439-022-02465-6
- Wang K, Liu Y, Sun H et al. The clinical diversity and molecular etiology in 46,XY disorders of sex development patients without uterus. *Orphan J Rare Dis* 2025;20(37). DOI: 10.1186/s13023-025-03719-y
- Mendonça BB, Domenice S, Arnhold IJP, Costa EMF. 46,XY disorders of sex development. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2009;70(2):173-87. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03392.x
- Ahmed SF, Achermann JC, Alderson J et al. A Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (Revised 2021). *Clin Endocrinol (Oxford)* 2021;95(6):818-40. DOI: 10.1111/cen.14528
- Atta I, Lone S, Khan YN et al. Clinical, hormonal and chromosomal analysis of undervirilized male (46,XY DSD): a 3-year experience of National Institute of Child Health. *Int J Ped Endocrinol* 2013 (Suppl.1):P184. DOI: 10.1186/1687-9856-2013-S1-P184
- Fu XH, Zhang WQ, Qu XS. Correlation of androgen receptor and SRD5A2 gene mutations with paediatric hypospadias in 46,XY DSD children. *Genet Mol Res* 2016;15(1):1-9. DOI: 10.4238/gmr.15018232
- Wisniewski AB, Mazur T, Sandberg DE. Long-term outcomes in 46,XY individuals with disorders of sex development reared as females. *J Ped Endocrinol Metab* 2004;17(8):1037-48. DOI: 10.1515/JPEM.2004.17.8.1037
- Alhassan M, Rahman M, Chowdhury SA. A case of 46,XY disorder of sex development diagnosed by whole-exome sequencing: clinical and genetic insights. *Clin Endocrinol* 2020;93(5):684-90. DOI: 10.1111/cen.14205
- Bbs K, Ad A, Djiwa T et al. Ovotesticular disorder of sex development in a 46,XY adolescent: a rare case report with review of the literature. *BMC Women's Health* 2023;23(1). DOI: 10.1186/s12905-023-02698-1
- Zhang L, Li R, Zhao H, Zhang C. A rare case of 46,XX SRY-positive testicular disorder of sex development with growth hormone deficiency. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(17):e25792. DOI: 10.1097/MD.00000000000025792
- Zhao Y, He L, Li X et al. One hundred twelve cases of 46,XY DSD after initial gender assignment: short-term survey of gender role and gender dysphoria. *Orphan J Rare Dis* 2021;16(1). DOI: 10.1186/s13023-021-02039-1
- Lee PA, Nordenström A, Houk CP et al. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Endocrine Rev* 2020;41(3):371-95. DOI: 10.1210/er.2019-00049

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юрин Святослав Максимович – студент 5-го курса лечебно-го фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: yurinsvyat@gmail.com; ORCID: 0009-0007-1593-9722

Апальков Дмитрий Александрович – студент 5-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: apalkov_246@mail.ru; ORCID: 0009-0006-1827-7595

Миненкова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: minenkovata@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5099-4734

Разинькова Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: nrazin79@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7711-8865

Рагулина Кристина Игоревна – студентка 6-го курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: ragulina_inst@mail.ru; ORCID: 0009-0002-9990-8096

Серезжкина Александра Владимировна – ассистент каф. педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0283-2498

Поступила в редакцию: 08.10.2025

Поступила после рецензирования: 14.10.2025

Принята к публикации: 16.10.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Svyatoslav M. Yurin – Student, Kursk State Medical University. E-mail: yurinsvyat@gmail.com; ORCID: 0009-0007-1593-9722

Dmitry A. Apalkov – Student, Kursk State Medical University. E-mail: apalkov_246@mail.ru; ORCID: 0009-0006-1827-7595

Tatiana A. Minenkova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kursk State Medical University. E-mail: minenkovata@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5099-4734

Natalia S. Razinkova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kursk State Medical University. E-mail: nrazin79@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7711-8865

Kristina I. Ragulina – Student, Kursk State Medical University. E-mail: ragulina_inst@mail.ru; ORCID: 0009-0002-9990-8096

Alexandra V. Serezhkina – Assistant, Kursk State Medical University. E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0283-2498

Received: 08.10.2025

Revised: 14.10.2025

Accepted: 16.10.2025