



## Гетерозиготный вариант гена HS6ST1 как вероятная причина конституциональной задержки полового развития.

**Актуальность:** Конституциональная задержка полового развития (КЗПР) – патологическое состояние, характеризующееся отсутствием начала полового развития в возрасте на два стандартных отклонения превышающим средний в популяции и самостоятельным завершением полового созревания. КЗПР наследуется по аутосомно-доминантному типу с полной или частичной пенетрантностью, однако верифицировано небольшое число генов, связанных с КЗПР. Дискуссионным является вопрос о роли генов, отвечающих за развитие гипогонадотропного гипогонадизма, в развитии КЗПР, выявлено только несколько генов, связанных с обоими заболеваниями, один из них HS6ST1. Мутация гена HS6ST1 была установлена в 2 % случаев гипогонадотропного гипогонадизма, представлена только одна семья с КЗРП и мутацией данного гена.

**Материалы и методы:** В исследование включена семья: двум пациентам (брат, сестра) проведено обследование, включающее оценку антропометрических показателей, костного созревания, УЗИ органов репродуктивной системы, определение базальных гормонов (ЛГ, ФСГ, тестостерон, эстрадиол, пролактин, ингибин В), тест с аналогом ГнРГ (трипторелин 0,1 мг), тест с ХГч, олфактометрия, МРТ ЦНС с учетом пола. Четырём пациентам (две сестры, брат, мать) проведено молекулярно-генетическое исследование методом параллельного секвенирования (платформа Ion Torrent), панель custom Ampliseq\_HH (гипогонадотропный гипогонадизм): гены FGF8, NELF, SEMA3A, KISS1, KAI2, KAL1, TACR3, WDR11, GREAT, GNRH1, TAC3, KAL4, NR0B1, LHB, PROKR2, GNRHR, KISS1R, CHD7, HS6ST1, INSL3, IL17RD, SPRY4, FGF17, DUSP6, FLRT3, DNMT3L, POLR3A, POLR3B, RBM28, MKRN3, около 106000 пар оснований, общее покрытие: 96,6 %.

**Клинический случай:** Описание семьи с одинаковым гетерозиготным вариантом гена HS6ST1 и КЗРП.

**Пациент 1** (пробанд, 21 год). В возрасте 13,9 лет обследован по поводу задержки полового развития: рост 144 см (SDS роста -1,86 SD), SDS ИМТ -2,1 SD, Tanner P1G1, гонады 2 мл по орхидометру Прадера и 0.7 см<sup>3</sup> по данным УЗИ, костный возраст 12,5 лет, ЛГ 0,1; ФСГ 1.22 мМЕ/мл, тестостерон общий <0,1 нг/мл, ингибин В 56,6 пг/мл, АМГ 119,5 нг/мл, пролактин 3,93 нг/мл, ТТГ 1,81 мМЕ/мл, Т4 св. 15,27 пмоль/л, ИФР1 195,4 нг/мл, тест с аналогом ГнРГ ЛГ макс. (10,59 мМЕ/мл), ФСГ макс 1,98 мМЕ/мл, тест с ХГч однодневный тестостерон 6,5 нмоль/л.

Возраст 15,0 лет. Рост 149,5 см (SDS -2.26), SDS ИМТ -1,76 кг/м<sup>2</sup>, Tanner P1G1, гонады 2 мл по орхидометру Прадера и 1,91 см<sup>3</sup> по данным УЗИ, ЛГ 0,4 мМЕ/мл, ФСГ 2,19 МЕ/л, тестостерон 1,43 нмоль/л, ингибин В 64 пг/мл, АМГ 184,4 нг/мл, тест с аналогом ГнРГ макс ЛГ 13,9 мМЕ/мл, ФСГ 14,9 МЕ/л, однодневная проба с ХГч тестостерон 6,76 нмоль/л. Олфактометрия - гипоосмия по смешанному типу. МРТ ЦНС - признаки умеренной гипоплазии гипофиза. Возраст 16,3 года, рост 156 см (- 2,4 SD), половое развитие по шкале Tanner P2G2, гонады 4 мл по орхидометру Прадера. Проведен праймеринг препаратом эфиров тестостерона, доза 100 мг 1 раз в 28 дней (3 месяца). Результаты обследования не позволили исключить парциальный гипогонадотропный гипогонадизм, что определило необходимость молекулярно-генетического исследования и праймеринга препаратом тестостерона. Возраст 20,2 года, по данным, полученным в ходе телефонного опроса, рост пациента 174 см, половое развитие завершилось, тестостерон (17,68 нмоль/л) и ингибин В (274,3 пг/мл) соответствовало 5 стадии полового развития. В процессе динамического наблюдения получено больше данных за КЗПР, но нельзя исключить и реверсивный вариант гипогонадотропного гипогонадизма.

**Пациентка 2** (сестра пробанда, 15,6 лет) Обследована в возрасте 13,3 года, жалобы на отставании в росте от сверстников. SDS роста -1,97, ИМТ -1,72 стандартных отклонений, Таннер P1B2, костный возраст соответствует 11 годам, УЗИ органов малого таза объем матки 1,0 см<sup>3</sup>, объем яичников 3,8/2,2 см<sup>3</sup>, ЛГ 4,34 мМЕ/мл, ФСГ 4,28 мМЕ/мл, эстрадиол 11,2 пг/мл, тест с аГнРГ ЛГ макс 7,72 мМЕ/мл, ФСГ макс 13,16 мМЕ/мл, ТТГ 2.39 мкМЕ/мл, Т4 св 1,31 нг/дл. Менструальная функция с 15 лет, однократно, далее в течение 6 месяцев менструации отсутствуют.

**Пациентка 3** (сестра пробанда, 18,5 лет): менструальная функция с 15,5 лет, менструальный цикл регулярный.

Семейный анамнез: отец и мать половое развитие, со слов, своевременно.

**Молекулярно-генетическое исследование в гене HS6ST1 (MIM#:604846, референсная последовательность:NM\_004807) выявлена гетерозиготная замена с.652C>T:p.P218S с неизвестной патогенностью у трех членов семьи (брат и две сестры) и не выявлена у матери пробанда.**

**Заключение:** У трех членов семьи выявлена КЗПР разной степени выраженности и гетерозиготная замена с.652C>T:p.P218S в гене HS6ST1 с неизвестной патогенностью. Дифференциальная диагностика гипогонадотропного гипогонадизма, особенно парциальной формы, и КЗПР затруднена. Уточнение генетических причин гипогонадотропного гипогонадизма и КЗПР, в том числе роли гена HS6ST1, позволит усовершенствовать диагностику причин задержки полового развития, осуществлять генетическое консультирование. Исследование мутации генов, связанных с гипогонадотропным гипогонадизмом, у пациентов с КЗРП – одна из стратегий определения генетических причин КЗРП.