

**ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет»
Кафедра детской хирургии**



Интерсексуальные аномалии

**Лекция для студентов 6 курса педиатрического
факультета**

Лектор: асс. кафедры детской хирургии, Бахматов Д.Н.

Актуальность проблемы

- Расстройство полового развития - это состояние, возникающее в результате аномального развития хромосомного, гонадного или анатомического пола. Это может иметь широкий клинический спектр. Заболеваемость составляет в среднем 1 случай на 4500 живорождений.

Актуальность проблемы

- В качестве генотипа ребенок с женским кариотипом (XX) может иметь полностью мужские наружные гениталии или может иметь умеренную клитеромегалию. С другой стороны, генотипический мужчина (XY) может быть недостаточно маскулинизирован, может казаться полностью женским или может не иметь других признаков, кроме тяжелой гипоспадии.

Актуальность проблемы

- Расстройства полового развития (интерсексуальные аномалии) одна из самых сложных тем в детской хирургии и детской урологии, которая требует многопрофильного подхода. Это многопрофильная команда; Он должен состоять из детского хирурга - детского уролога, детского эндокринолога, детского психиатра, детского генетика, неонатолога и специалиста по медицинской этике.

Эмбриогенез наружных половых органов

Индифферентная стадия – до 6 недель гестации (этапы формирования одинаковы для обоих полов).

У зародыша человека на 4-5-ой неделе внутриутробного развития определяются индифферентные гонады, расположенные на вентральной поверхности мезонефроса в виде утолщенного валика целомического эпителия. В гонаде формируются половые тяжи, определяются первичные половые клетки, которые проникают в закладку с током крови или через энтодерму задней кишки из желточного мешка. На 5-ой неделе эмбриологического развития вдоль латерального края первичной почки и мезонефрального протока формируется парамезонефральный проток.

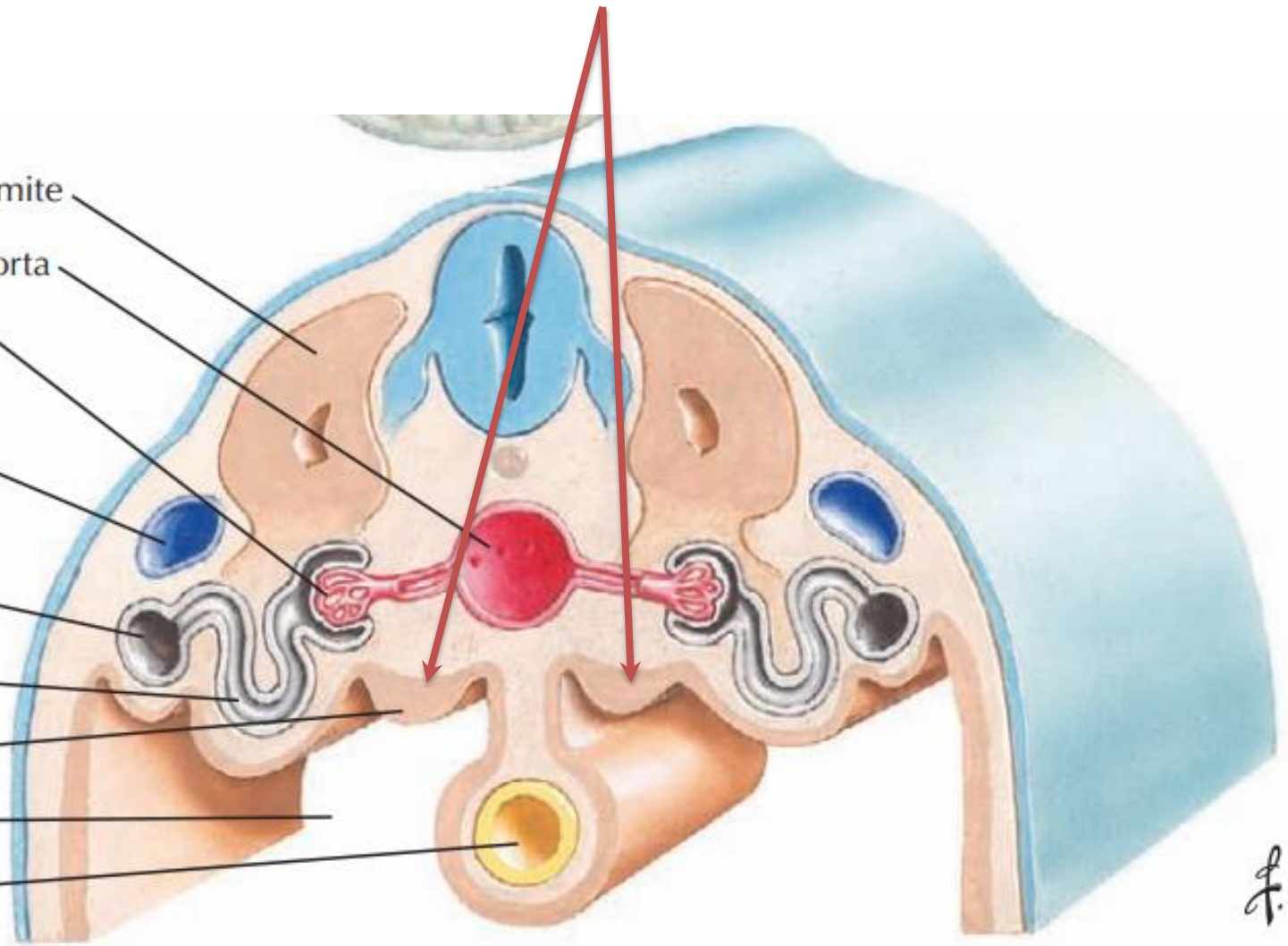
Из мезонефральных протоков формируются выводящие протоки мужских половых органов.

Из парамезонефральных протоков развиваются внутренние женские половые органы.

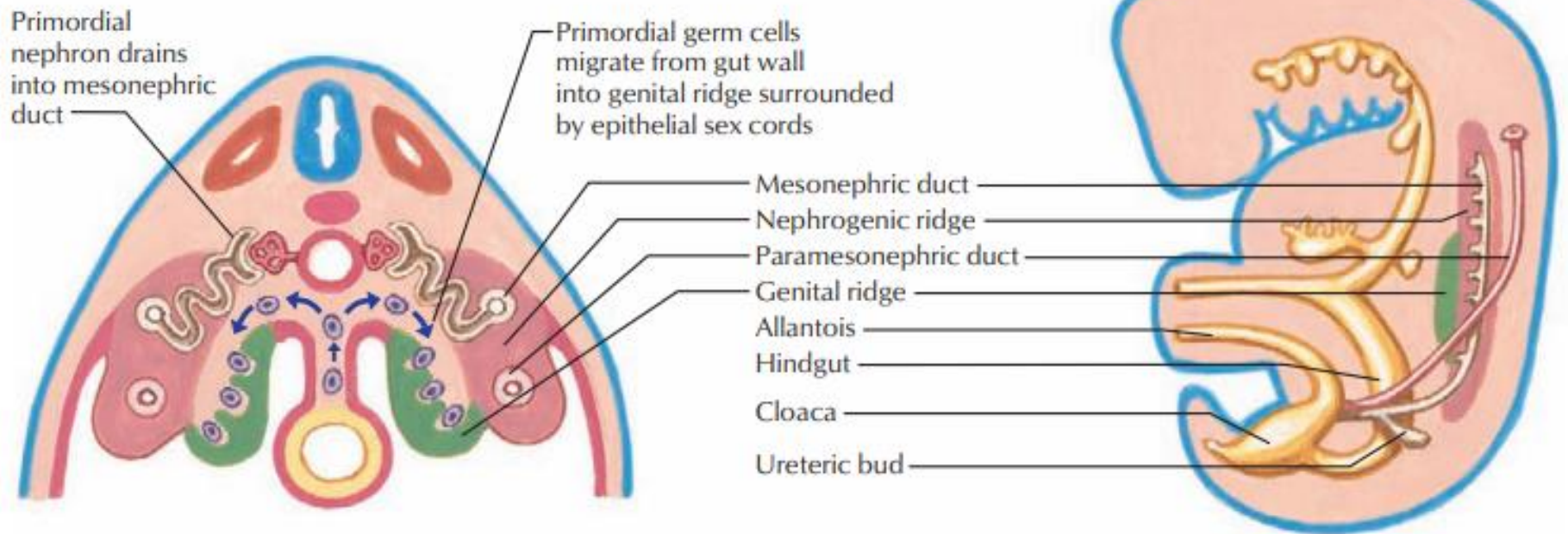
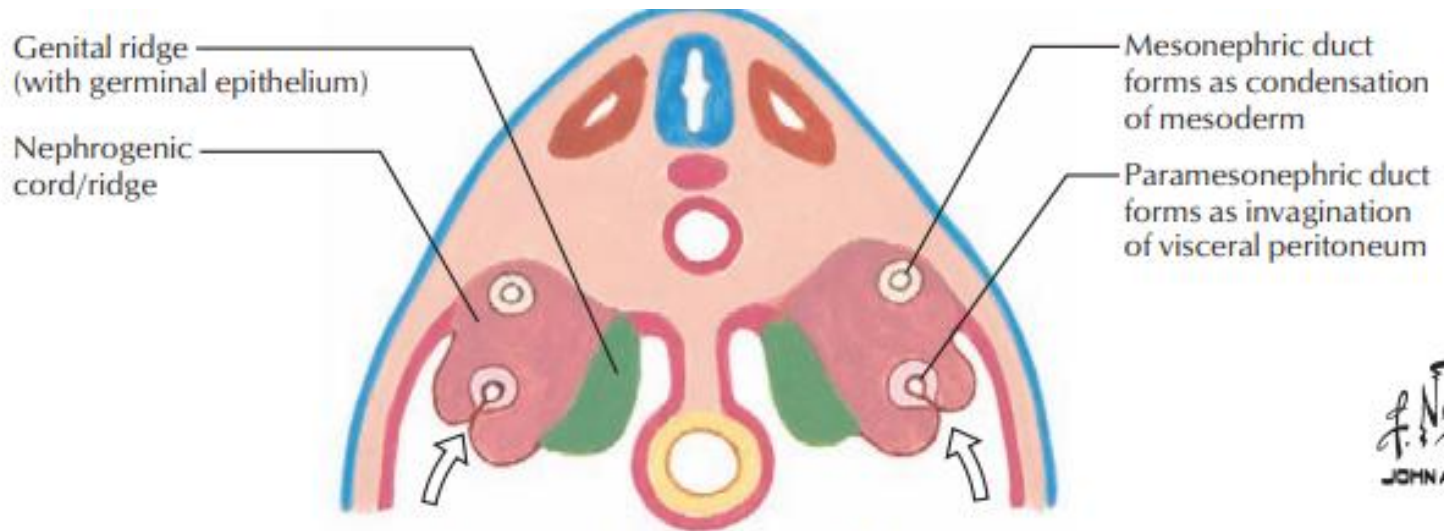
На 7-8-ой неделе эмбриогенеза наступает дифференцировка индифферентной гонады по мужскому или женскому типу.

mesonephros

- Somite
- Dorsal aorta
- Glomerulus
- Posterior cardinal vein
- Mesonephric duct
- Mesonephric tubule
- Genital ridge
- Coelom
- Gut

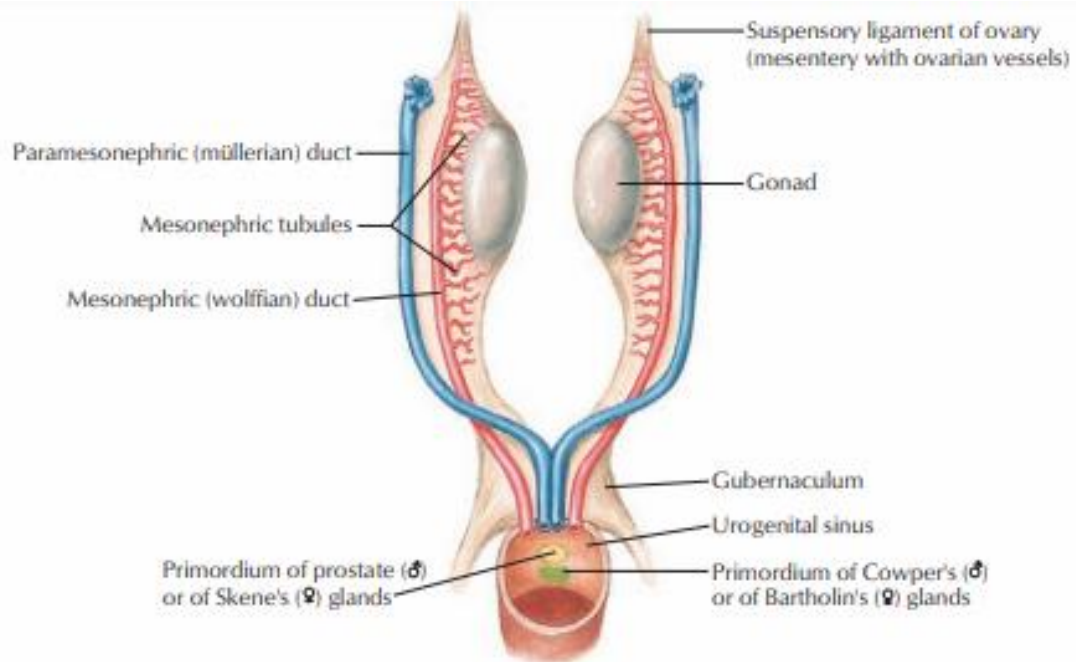


F.S.



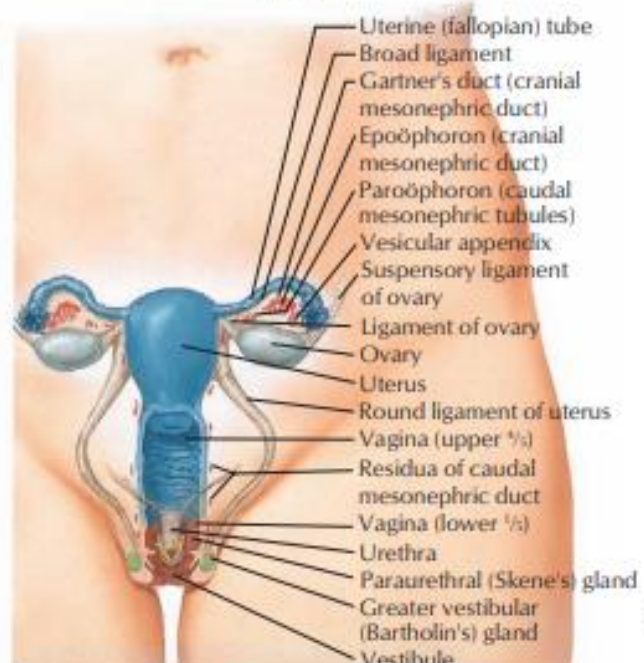
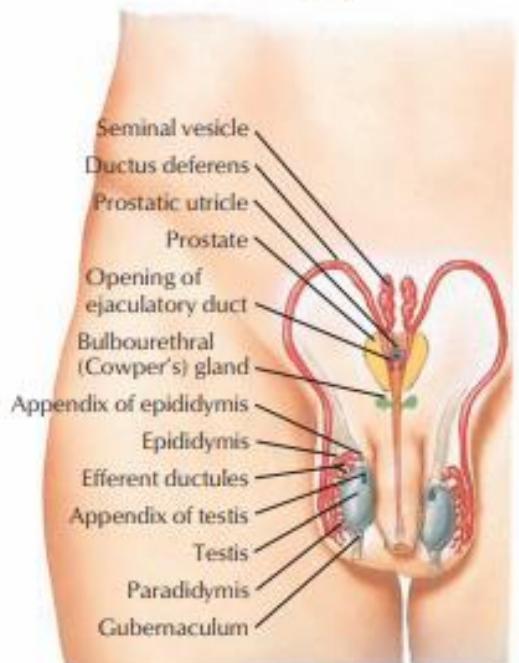
Эмбриогенез наружных половых органов

Присутствие Y-хромосомы обеспечивает формирование тестикул. Предполагают, что Y-хромосома кодирует синтез белка Y-антигена, способствующего превращению первичной гонады в ткань тестикула. Эмбриогенные фенотипические отличия развиваются по двум направлениям: дифференцируются внутренние протоки и наружные половые органы. На самых ранних этапах развития эмбрион содержит как женские (парамезонефральные), так и мужские (мезонефральные) протоки. Фетальные тестикулы способны синтезировать вещество белковой природы — **антимюллеров фактор**, редуцирующий парамезонефральные протоки у плода мужского пола. Кроме того, начиная с 10-й недели внутриутробного развития фетальный тестикул под влиянием сначала хорионического гормона человека (ХГЧ), а затем собственного ЛГ синтезирует большое количество тестостерона, влияющего на индифферентные наружные половые органы, вызывая их маскулинизацию.



Undifferentiated

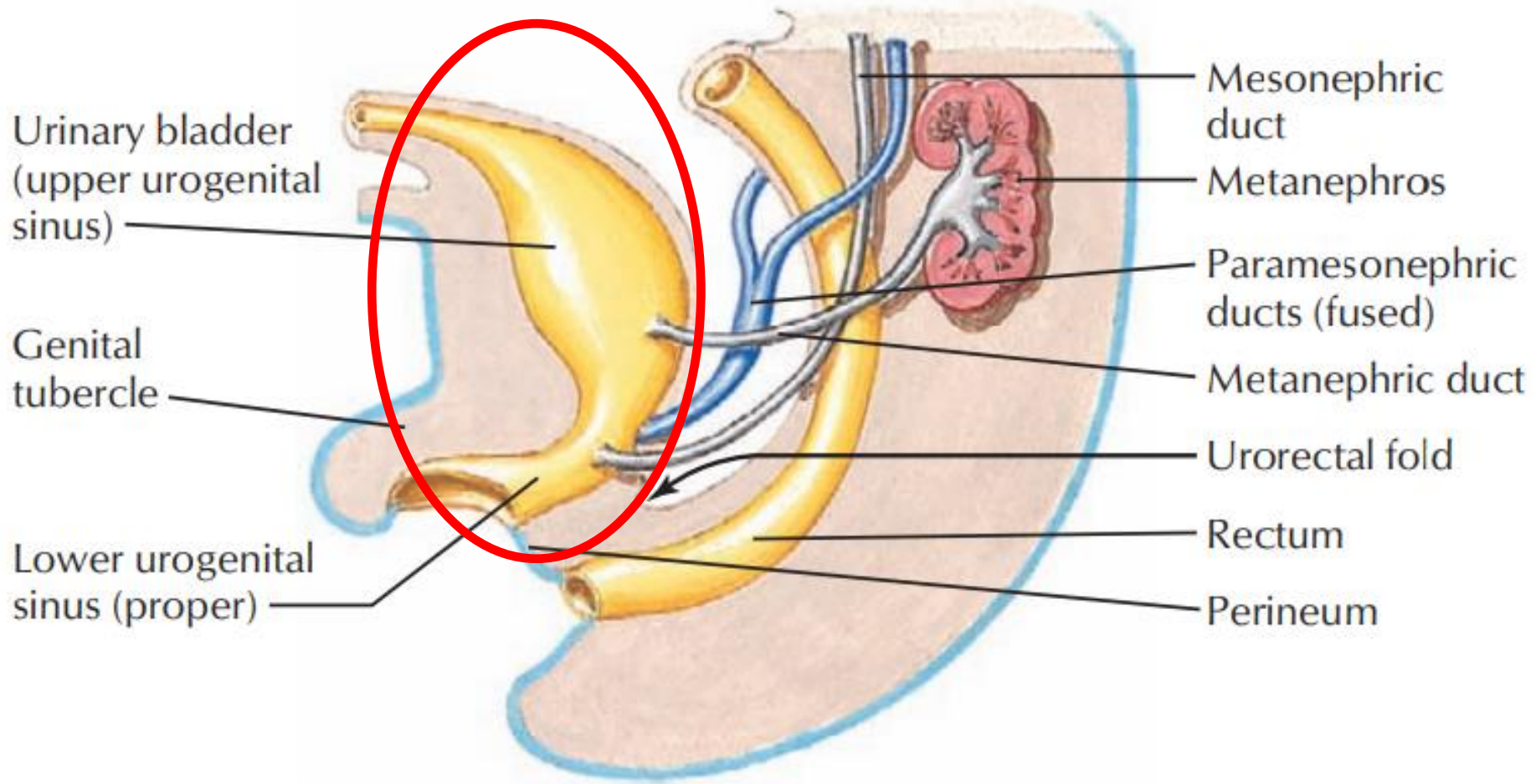
Male ←
→ Female



F. Netter

Эмбриогенез наружных половых органов

- **Наружные половые органы** развиваются из индифферентных закладок. На 3-ем месяце эмбриогенеза кпереди от клоачной перепонки из мезенхимы образуется **половой бугорок**. От полового бугорка к анальному отверстию проходит уретральная борозда, которая ограничена **половыми складками**. По обеим сторонам от полового бугорка и мочеполовых складок формируются **половые валики**.
- После половой дифференцировки индифферентной гонады у зародышей мужского пола половой бугорок превращается в пещеристые тела полового члена. Половые складки и уретральная щель образуют мужскую уретру и губчатое тело полового члена. Половые валики формируют мошонку. Место срастания соответствует шву мошонки.
- У зародышей женского пола половой бугорок превращается в клитор. Половые складки превращаются в малые половые губы. Дистальная часть уретральной щели становится преддверием влагалища. Половые валики преобразуются в большие половые губы.



Urinary bladder
(upper urogenital
sinus)

Genital
tubercle

Lower urogenital
sinus (proper)

Mesonephric
duct

Metanephros

Paramesonephric
ducts (fused)

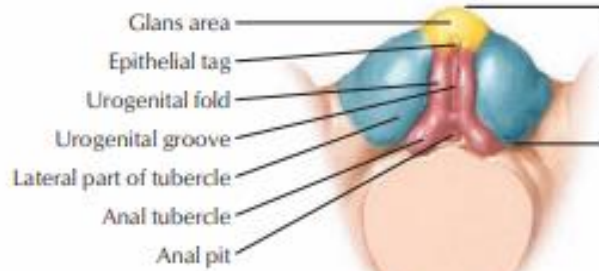
Metanephric duct

Urorectal fold

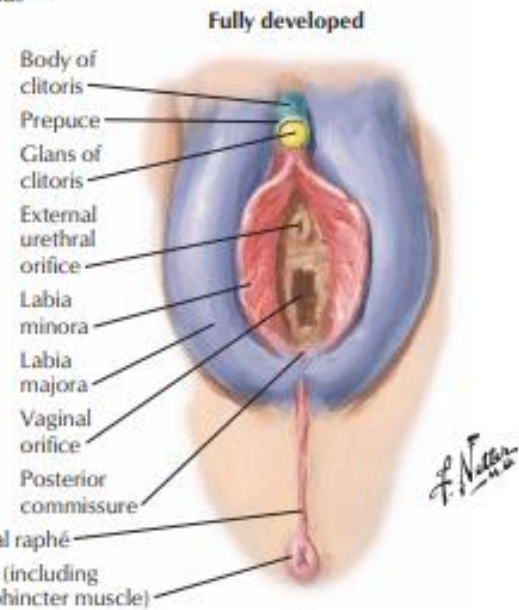
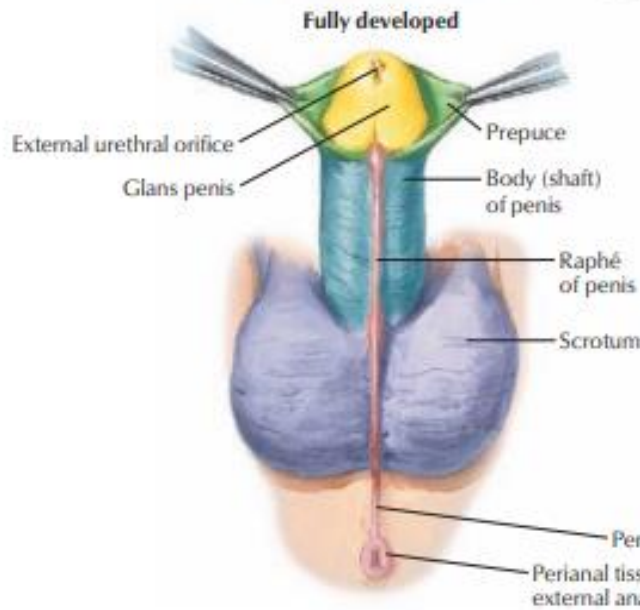
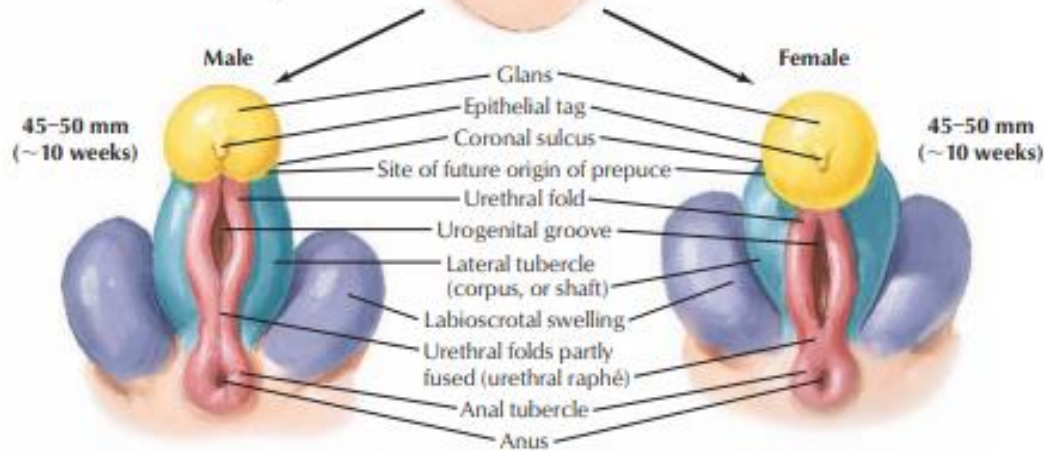
Rectum

Perineum

Undifferentiated

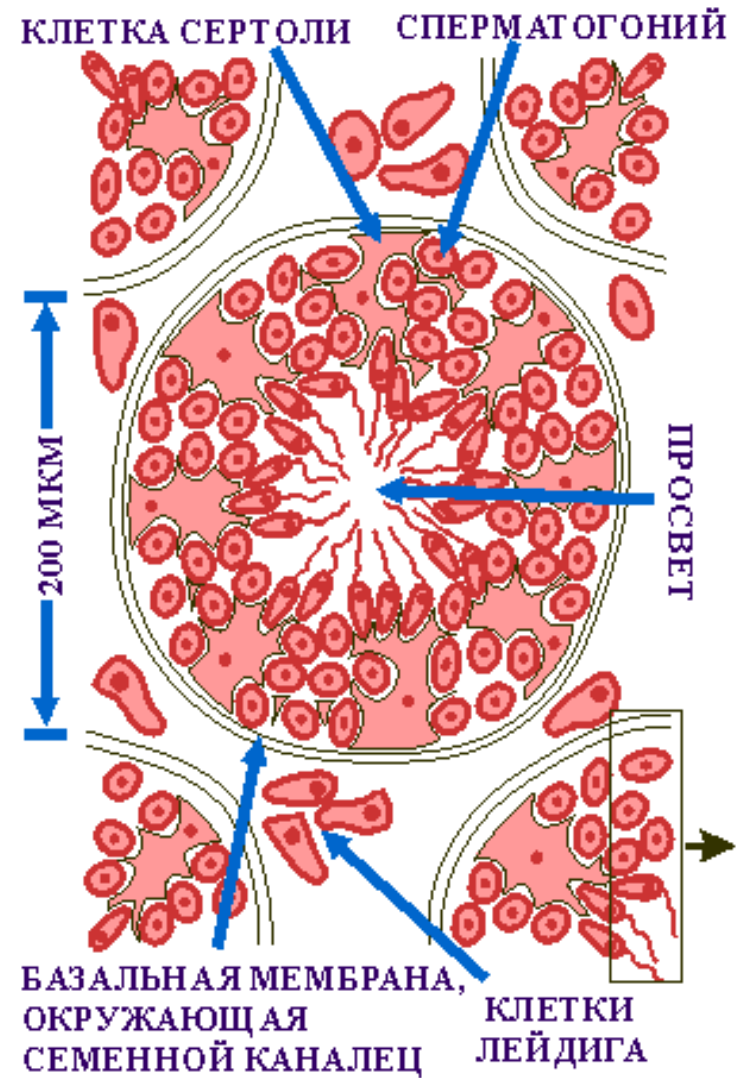
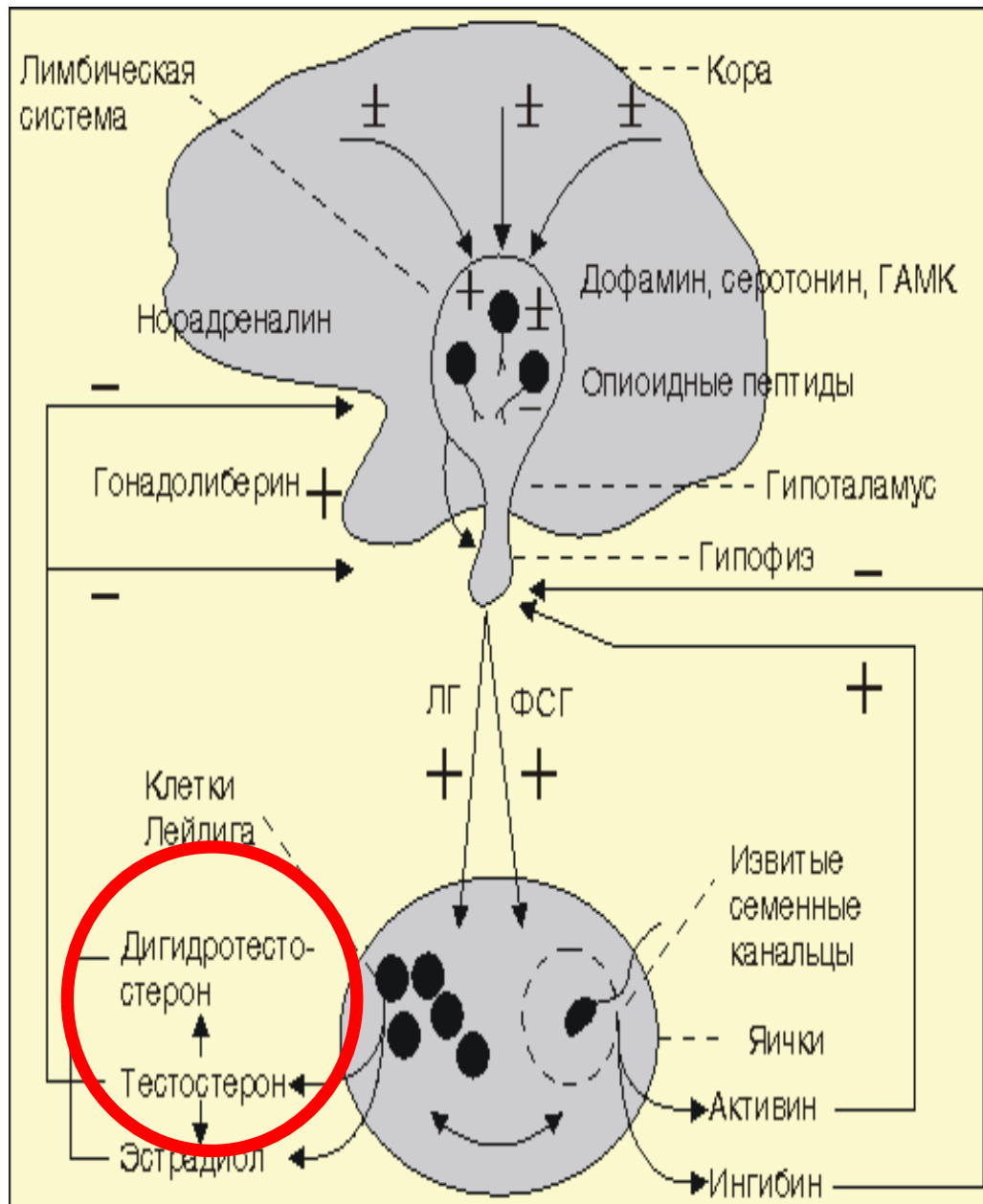


Genитальный бугорок



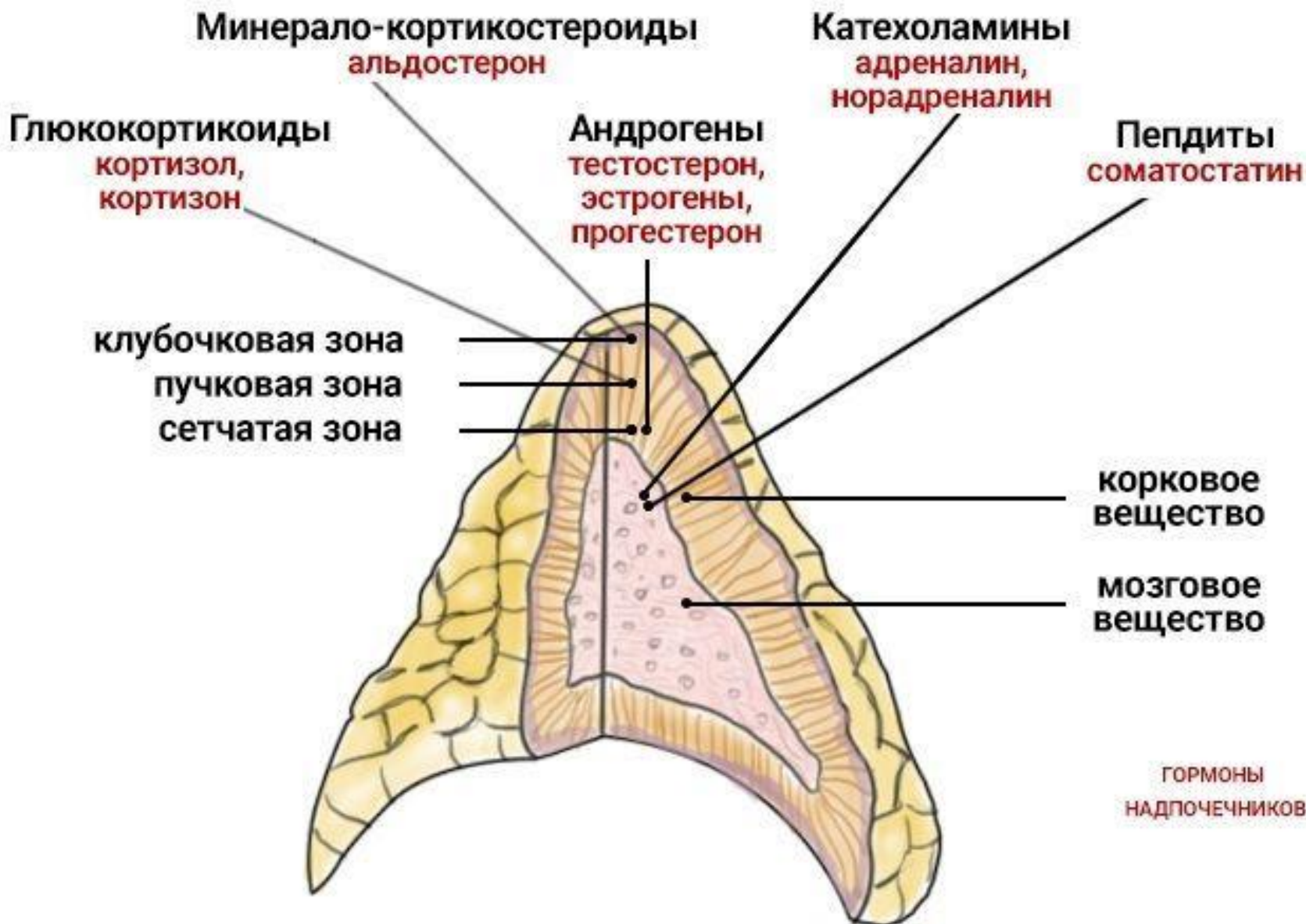
Эмбриогенез наружных половых органов

В конце I триместра происходит окончательное формирование половых органов. Причем необходимо отметить, что для формирования внутренних мужских половых органов (половых протоков) достаточно прямого действия тестостерона, в то время как для развития наружных половых органов необходимо влияние активного метаболита Т-ДНТ (дигидротестостерона), образующегося непосредственно в клетке под влиянием специфического фермента— 5α -редуктазы.

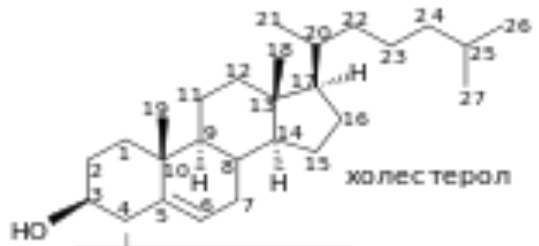


Врожденная гиперплазия коры надпочечников

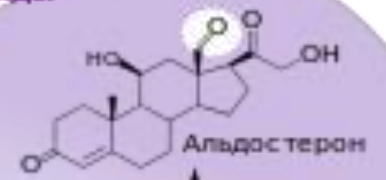
- **ВГКН** — группа заболеваний, связанных с недостаточной функцией ферментов стероидогенеза.



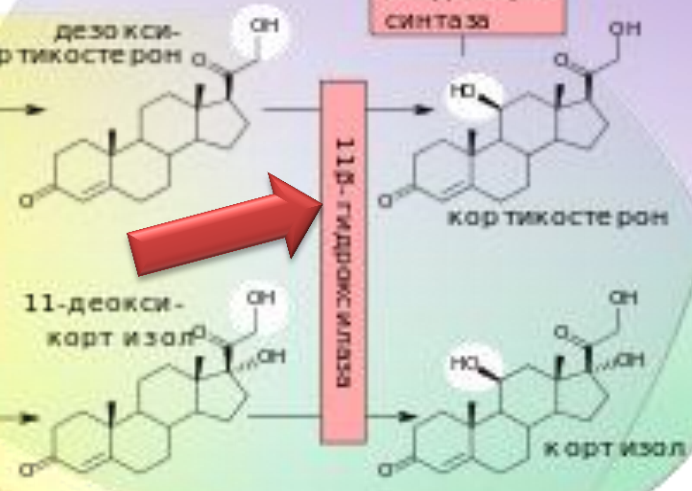
ГОРМОНЫ
НАДПОЧЕЧНИКОВ



Минералокортикоиды (21 углерод)



Альдостерон синтаза



Глюкокортикоиды (21 углерод)



Эстрогены (18 углеродов)

Расположение ферментов в клетках

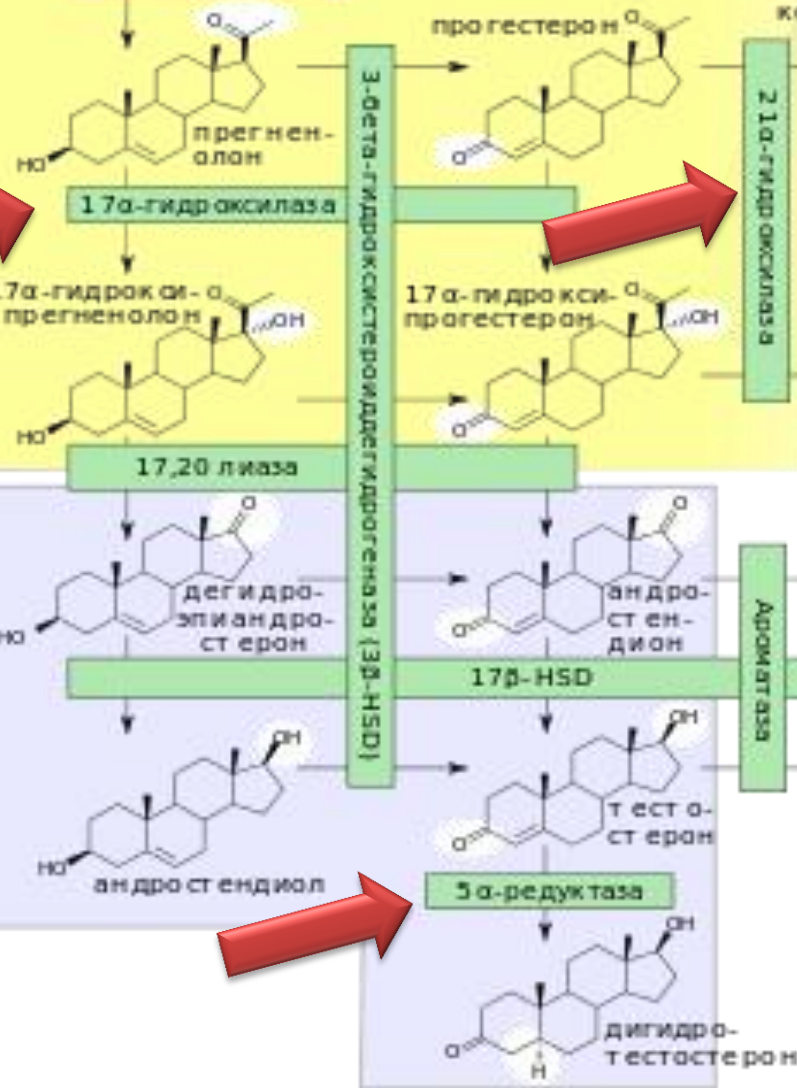
Митохондрии

Гладкий эндоплазматический ретикулум

Фермент, расширяющий боковую цепь холестерина

Прогестогены (21 углерод)

Андрогены (19 углеродов)



Классификация

В настоящее время описано 7 форм ВДКН:

- липоидная гиперплазия коры надпочечников (дефицит StAR-протерина);
- дефицит 20,22-десмолазы;
- дефицит 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы;
- дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы;
- дефицит 21-гидроксилазы;
- дефицит 11 β -гидроксилазы;
- дефицит оксидоредуктазы.

Наиболее частая форма ВДКН, встречающаяся более чем в 90% случаев, обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы. В свою очередь, ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы подразделяется на неклассическую и классические (вирильная и сольтеряющая) формы.

Патогенез



Рисунок 1в. Патогенез ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы (в сокращенном виде).

Патогенез

При ГФ ВДКН (дефицит 11β -гидроксилазы, P450c11 β) патогенез аналогичен дефициту 21-гидроксилазы. Главным отличием является то, что при ГФ блок располагается ниже, при этом нарушается конверсия дезоксикортикостерона (ДОК) в кортикостерон. Именно избыток ДОК, обладающего минералокортикоидной активностью, считается основной причиной повышения артериального давления при ВДКН (рис. 2). Также обсуждается возможная роль 18- гидроксид- и 19-оксо- метаболитов ДОК, которые тоже обладают минералокортикоидными свойствами.



Рисунок 2. Патогенез ВДКН вследствие дефицита 11β -гидроксилазы.

Клиническая картина

Клиническая картина дефицита 21-гидроксилазы складывается из двух основных составляющих: надпочечниковой недостаточности, возникающей вследствие дефицита синтеза кортизола и альдостерона, и гиперандрогении, возникающей из-за избыточной продукции незаблокированных половых стероидов. В зависимости от степени сохранности активности фермента 21-гидроксилазы выделяют две классические формы ВДКН: сольтерющую и вирильную.

При сольтерющей форме имеется дефицит как минералокортикоидов, так и глюкокортикоидов. Причем дефицит последних, при отсутствии компенсации, приводит к развитию смертельно-опасного состояния – сольтерющего криза, обусловленного снижением реабсорбции натрия в канальцах почек, снижением объема циркулирующей крови, артериального давления, развитием выраженного обезвоживания. Наиболее тяжело сольтерющие кризы протекают в детском возрасте, с возрастом их частота снижается, однако в стрессовых ситуациях, например, при операциях, травмах, интеркуррентных заболеваниях, они могут осложнить течение заболевания и у взрослых.

При вирильной форме отмечается только дефицит кортизола, что при отсутствии лечения проявляется мышечной слабостью, утомляемостью, потемнением кожных покровов на фоне симптомов гиперандрогении.

При неклассической форме заболевания ведущими жалобами пациенток являются избыточное оволосение, нарушения менструального цикла, бесплодие или невынашивание беременности [1,2,4,6].

Критерии диагноза

Критерии установления диагноза классических форм дефицита 21-гидроксилазы: диагноз устанавливается с рождения на основании результатов лабораторных исследований: неонатального скрининга (определение 17-гидроксиprogестерона у новорожденных), в последующем подтвержденного повторным лабораторным обследованием с определением в крови повышенного уровня 17 ОНР, дополнительно тестостерона, андростендиона, при сольтеряющей форме заболевания – повышенным уровнем ренина и рениновой активности плазмы крови, гиперкалиемии, гипонатриемии; результатами генетического обследования (выявление мутаций в гене *CYP21A2*); данными физикального обследования: нарушение формирования наружных половых органов у новорожденных женского пола, признаков преждевременного полового развития у детей обоих полов. В недиагностированных случаях классических форм ВДКН пациентки с женским кариотипом имеют мужской фенотип, принципы лабораторной и генетической диагностики заболевания у взрослых такие же, как в детском возрасте [1,2,4-15].

Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** проводить первый этап феминизирующей пластики наружных половых органов в первые годы жизни ребенка и завершать все этапы хирургического лечения у пациенток с ВДКН в пубертатном возрасте [93-98].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: на сегодняшний день не проведено рандомизированных контролируемых исследований, позволяющих стандартизировать подходы к хирургическому лечению пациенток с ВДКН. Этой проблеме должно быть уделено особое внимание: своевременности проведения феминизирующей пластики наружных гениталий, оценке состоятельности оперативного вмешательства и отсутствия развития постоперационных осложнений (рубцы, стриктуры и т.д.) Вирилизация гениталий наблюдается у пациенток с рождения. При высокой степени вирилизации феминизирующая пластика проводится в два этапа: первый этап, включающий клиторопластику и рассечение урогенитального синуса, проводится в первые годы жизни ребенка, второй этап – интроитопластику – рекомендуется проводить после наступления менархе и достижения достаточной эстрогенизации гениталий. В практике часто встречаются случаи, когда второй этап пластики не проводится вплоть до взрослого возраста. Таких женщин необходимо направлять в федеральные специализированные центры гинекологического профиля, где имеется опыт таких операций, а также команда экспертов в этой области: хирурги, анестезиологи, психологи и эндокринологи

Результаты наблюдения. Мальчик С., русский, место проживания Мирнинский район РС (Я), от 6-й беременности, 3-х родов. Данная беременность протекала в первой половине с умеренным токсикозом, угрозой прерывания на ранних сроках, во второй половине – с угрозой преждевременных родов. В последнем триместре беременности мать ребенка лечилась стационарно в перинатальном центре РБ № 1 - НЦМ в связи с угрозой преждевременных родов. Антенатально, со слов матери, по УЗИ пол ребенка был определен как женский. Роды в Мирнинской ЦРБ в срок, самостоятельные. Родился мальчик, масса тела при рождении 4180 г, длина тела 56 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Окружность головы 36 см, окружность груди 36 см. Закричал сразу. К груди приложен в родзале, грудь взял, сосание активное. Пуповинный остаток отпал на 4-е сутки, ранка зажила без осложнений. Выписаны на 7-е сутки с массой тела 3765 г. Грудное вскармливание до 3-х недель. Профилактические прививки: против гепатита В-1 в первые сутки после родов, БЦЖ на 4-е сутки – в роддоме. Проба на неонатальный скрининг была взята на 5-е сутки в роддоме, результатов не было в связи с отсутствием реактивов в медико-генетической лаборатории РБ № 1 - НЦМ г. Якутска. Аллергологический анамнез спокоен. Наследственность не отягощена. В семье трое детей, двое старших здоровы.

Со 2-го дня жизни периодически рвота фонтаном, запоры. С 3-недельного возраста мать заметила, что ребенок не набирает массу тела и ввела докорм гипоаллергенной молочной смесью «NAN» по 30 мл. После введения докорма ребенок стал срыгивать после каждого кормления, плохо сосал, появились запоры. Смесью «NAN» была заменена на «Семилак», улучшения не было. Далее были опробованы еще две смеси, ребенок продолжал срыгивать. В возрасте 29 дней ребенок стал вялым, плохо сосал грудь, много спал. Появились частая рвота фонтаном, жидкий стул 2 раза в сутки, повысилась температура тела до 37.3 °С. Участковым педиатром был направлен на госпитализацию в детское отделение городской больницы с диагнозом: ОРВИ.



В отделении состояние больного расценено как средней степени тяжести. Масса тела 3800 г. На осмотр реагирует плачем, крик громкий. Кожные покровы, видимые слизистые чистые, бледно-розовой окраски. Зев умеренно гиперемирован. В легких пузырьное дыхание, хрипов нет, ЧДД 36 в минуту. Тоны сердца ритмичные, звучные, ЧСС 130 в минуту. Живот умеренно вздут, доступен пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный, желтого цвета. Диурез снижен. Выставлен диагноз: перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, синдром угнетения, гипотрофия 2-й степени, ОРВИ, острый фарингит.

В первый день госпитализации повысилась температура тела до 37,8 °С, в дальнейшем повышение температуры не отмечалось. Кормление из бутылочки по 40 мл через каждые 2 часа, не срыгивал. Стул ежедневно, кашицеобразный желтого цвета. Через 2 дня при повышении объема разового кормления до 60 мл стал обильно срыгивать, 2 раза рвота фонтаном, стал вялым. Выставлен диагноз врожденный пилоростеноз, проведена обзорная рентгенография органов брюшной полости с контрастированием. Проведена телемедицинская консультация детскими хирургами педиатрического центра (ПДЦ) РБ № 1 - НЦМ, врожденный пилоростеноз был исключен.

Было проведено обследование: гемограмма (лейкоциты $7,3 \cdot 10^9/\text{л}$, Нв 157 г/л, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные 20%, лимфоциты 69%, эозинофилы 9%, моноциты 1%, СОЭ 3 мм/ч), общий анализ мочи (кетоновые тела ++), биохимический анализ крови (повышение уровня билирубина 43,7 мкмоль/л, за счет непрямой фракции 35,5 мкмоль/л), ЭКГ, ЭХО-КГ (обнаружено открытое овальное окно), УЗИ органов брюшной полости, почек, нейросонография (повышение эхогенности передних перивентрикулярных отделов боковых желудочков), рентгенография органов грудной клетки (усиление легочного рисунка).

Было проведено лечение: инфузионная терапия, свечи Виферон, Цефотаксим, Кортексин, Циклоферон. Состояние не улучшалось, ребенок был переведен на зондовое кормление по 20 мл через каждые 2 часа, массу тела не набирал. В детском отделении мальчик находился 8 дней. Перед выпиской масса тела составила 3765 г. На дальнейшее обследование и лечение был направлен в ПДЦ РБ № 1 - НЦМ с основным диагнозом: белково-энергетическая недостаточность, гипотрофия 2-й степени; пилороспазм; восстановительный период перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза, синдром угнетения. Сопутствующий диагноз: врожденный порок развития мочеполовой системы: гипоспадия, двухсторонний крипторхизм; ОРВИ, острый фарингит.

В возрасте 1 месяц 6 дней ребенок поступил в отделение детской эндокринологии и гастроэнтерологии (ОДЭГ) ПДЦ РБ № 1 - НЦМ. Жалобы при поступлении на плохой аппетит, рвоту почти после каждого кормления, не набирает массу тела. Состояние ребенка тяжелое. Сознание ясное. Масса тела 3950 г., длина тела 56 см, SDS роста 0,92, SDS ИМТ -1,61, площадь поверхности тела 0,26 м². Двигательная активность умеренно снижена. Телосложение - нормостеническое. Аппетит снижен. Сон спокойный. Кожные покровы чистые, бледно-розовой окраски. Повышение температуры тела до 37,7 °С. Видимые слизистые чистые, зев спокоен. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Грудная клетка симметрична. Перкуторно над легкими ясный легочной звук. Дыхание пуэрильное, хрипов нет, ЧДД 34 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Патологических шумов нет. ЧСС-128 ударов в минуту. Живот не увеличен, при пальпации мягкий. Печень +1 см из-под края реберной дуги, край эластичный. Селезенка не пальпируется. Стул ежедневный, кашицеобразный до 1-2 раза в сутки, желтого цвета. Мочеиспускание не нарушено. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу, яички в мошонке отсутствуют.

Назначено зондовое микроструйное кормление смесью «Пренан», но у ребенка сохранялась частая рвота. Был установлен центральный венозный катетер для проведения инфузионной, антибактериальной терапии.

На 4-й день нахождения в стационаре ребенок был осмотрен детским эндокринологом, заподозрена ВДКН, вирильная форма (вирилизация наружных половых органов по Прадеру 5-й степени) (рисунок). Рекомендованы гормональный профиль, УЗИ органов малого таза, консультации специалистов: генетика, уролога, гинеколога.

Данные обследования: в гемограмме лейкоцитоз ($19,1 \cdot 10^9/\text{л}$), нормохромная анемия легкой степени (гемоглобин 94 г/л), умеренная эозинофилия, тромбоцитоз. Электролитные нарушения: повышение уровня калия (6,9 ммоль/л), гипонатриемия (126,0 ммоль/л), гипокальциемия (0,75 ммоль/л), гипохлоремия (93 ммоль/л). Гормональный профиль: повышенный уровень 17-ОНП (64,35 нмоль/л) (норма для доношенных детей – до 30 нмоль/л), стрессовая гиперкортизолемиа (1352,70 нмоль/л), гиперпролактинемия (614,28 мМЕ/мл), гипотестостеронемия (0,46 нмоль/л), повышение уровня ренина (296,1 пг/мл при норме 4,4-46,1) и альдостерона (875,71 пг/мл при норме 25-315), нормальный уровень ЛГ, ФСГ, АКТГ, ТТГ, свободного Т4. На УЗИ органов малого таза обнаружены матка с придатками, в правом яичнике визуализировался доминантный фолликул. Кариотип – 46, XX. Ребенку провели консультации специалисты: детский хирург, акушер-гинеколог, травматолог-ортопед, генетик. Выставлен диагноз основной: врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром), сольтеряющая форма, уrogenитальный синус; сопутствующий диагноз: функциональные расстройства кишечника с запорами; осложнения основного диагноза: белковая недостаточность, эксикоз.

Данной пациентке в возрасте 1 месяц 11 дней начата заместительная гормональная терапия гидрокортизоном (кортеф) из расчета 20 мг/м² (07 ч – 2,5 мг, 15 ч – 1,25 мг, 22 ч – 1,25 мг) и флудрокортизоном (кортинефф) (08 ч – 0,05 мг, 18 ч – 0,025 мг). На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика, улучшился аппетит, исчезла рвота, ребенок стал прибавлять в весе. Накануне выписки у ребенка масса тела 4676 г., за 29 койко-дней, проведенных в отделении ДЭГ прибавил 716 г.

Ребенок выписан в возрасте 2 месяца 5 дней из отделения по месту жительства с рекомендациями продолжить постоянную заместительную терапию глюко- и минералокортикоидами. При интеркуррентных заболеваниях с повышением температуры тела, травмах, вакцинациях, стрессовых ситуациях рекомендовано повышение дозы кортефа в 2 раза на период провоцирующего фактора, с целью предупреждения криза острой надпочечниковой недостаточности, с последующим снижением доз до исходных. Матери ребенка дана выписка из протокола врачебной комиссии для предъявления в органы ЗАГС для смены документа, удостоверяющего личность ребенка, с мужского пола на женский. В будущем планируется направить ребенка на спецлечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ с целью проведения молекулярно-генетического исследования и хирургического лечения, феминизирующей операции.

Заключение. В связи отсутствием результата неонатального скрининга и настороженности педиатров по поводу данного заболевания в описанном клиническом наблюдении имеет место поздняя постановка диагноза ВДКН сольтеряющей формы с неправильным определением пола ребенка. Основа лечения ВДКН – заместительная глюко- и минералокортикоидная терапия, позволяющая предупредить острый адреналовый криз, оптимизировать физическое развитие ребенка, обеспечить нормальное половое созревание и потенциальную фертильность с последующей хирургической коррекцией.

Дисгенезия гонад

Дисгенезия гонад — любое врожденное нарушение развития репродуктивной системы у мужчин или женщин. Это аномальное развитие гонад у зародыша, в котором репродуктивная ткань заменена нефункциональной волокнистой тканью, называемой «гонадный тяж». Такое состояние является формой аплазии, приводящей к гормональной недостаточности, которая проявляется в виде полового инфантилизма и бесплодия. Половое созревание не наступает, вторичные половые признаки не развиваются.

Этиологическая классификация

- Чистая дисгенезия гонад 46, XX, также известная как XX-дисгенезия гонад
- Чистая дисгенезия гонад 46, XY, также известная как синдром Свайера
- Смешанная дисгенезия гонад, также известная как 45,X/46,XY-мозаицизм
- Синдром Шерешевского — Тёрнера
- Эндокринные нарушения

Чистая дисгенезия гонад 46, XX

- **XX-дисгенезия гонад** — тип женского гипогонадизма, при котором отсутствуют функциональные яичники, которые в норме вызывают половое созревание у девочек с кариотипом 46, XX. Из-за отсутствия функциональных яичников у таких людей низкий уровень эстрогенов (гипоэстрогенизм) и высокий уровень ФСГ и ЛГ. Обычно при таком диагнозе назначают гормональную терапию эстрогенами и прогестероном.

Чистая дисгенезия гонад 46, XX

- Термин «чистый дисгенезия гонад» (ЧДГ) использовался, чтобы отличить эту группу пациентов от группы с дисгенезией гонад, связанную с синдромом Шерешевского — Тернера. В последнем случае кариотип человека 45, X0, тогда как при чистой дисгенезии гонад кариотип 46, XX или 46, XY (синдром Свайера). Пациенты с ЧДГ имеют нормальный кариотип, но могут иметь локальные генетические изменения.

Чистая дисгене́зия гонад 46, XX

Причина состояния часто неясна. Есть случаи, когда сообщалось о нарушениях в рецепторе ФСГ. По-видимому, либо половые клетки не образуют или не взаимодействуют с гребнем гонады, либо подвергаются ускоренной атрезии, так что в конце детства присутствует только *streak* гонада, неспособная вызвать пубертатные изменения. Поскольку яичники девочек не вызывают каких-либо важных изменений в организме до наступления половой зрелости, обычно нет никаких подозрений о дефекте репродуктивной системы до тех пор, пока не наступит период полового созревания.

Семейные случаи XX-дисгенезии гонад не зафиксированы. В одной семье мутации в митохондриальной гистидил-тРНК-синтетазе были описаны как причина.

Чистая дисгенезия гонад 46, XX

Из-за неспособности полосатых гонад вырабатывать половые гормоны (как эстрогены, так и андрогены) большинство вторичных половых признаков не развиваются. Это особенно верно в отношении эстрогенных изменений, таких как развитие молочной железы, расширение таза и бедер, а также менструальные периоды. Поскольку надпочечники могут вырабатывать ограниченное количество андрогенов и не страдают этим синдромом, у большинства этих девочек волосы на лобке развиваются, хотя они часто остаются редкими.

Оценка отсроченного полового созревания обычно выявляет наличие волос на лобке, но повышение уровня гонадотропинов, что указывает на то, что гипофиз дает сигнал для полового созревания, но гонады не отвечают. Следующие этапы оценки обычно включают проверку кариотипа и визуализации таза. Кариотип показывает хромосомы XX, а изображение демонстрирует наличие матки, но яичников нет (большинство изображений не видят полосатые гонады). В этот момент врач, как правило, может поставить диагноз XX-дисгенезии гонад.

Чистая дисгенезия гонад 46, XX

Последствия для пациенток с XX-дисгенезией гонад:

Гонады не могут вырабатывать эстрогены, поэтому грудь не будет развиваться, а матка не будет расти и не начнутся менструации до тех пор, пока пациенту не назначат терапию эстрогеном.

Гонады не могут вырабатывать прогестерон, поэтому менструальные циклы не будут стабильны, пока не назначат прогестин.

Гонады не могут производить яйцеклетки, поэтому пациентка не сможет зачать детей естественным путем. Женщина с маткой, но без яичников может забеременеть при имплантации оплодотворенной яйцеклетки другой женщины (перенос эмбриона).

Синдром Свайера, ХУ дисгенезия гонад

Синдром Свайера, ХУ дисгенезия гонад, женская гонадальная дисгенезия или гонадальная дисгенезия — генетическое нарушение, вариант гипогонадизма с кариотипом 46,ХУ. Организм человека с синдромом Свайера имеет характерный для мужского организма набор хромосом, но половые железы (одна или обе) представляют собой гонадный тяж и не производят гормоны. В результате он имеет женские гениталии, женскую репродуктивную систему и выглядит как женщина. В период полового созревания развитие вторичных половых признаков не происходит и наблюдается аменорея. Существует практика удаления гонад в раннем возрасте с целью предотвращения развития рака.

Синдром Свайера, XY дисгенезия гонад

Синдром Свайера встречается приблизительно 1 раз на 80 000 рождённых. Семейные случаи синдрома Свайера крайне редки, описаны всего несколько случаев в мире.

Синдром Свайера — нарушение информации в Y-хромосоме — активность локуса TDF (фактор, определяющий пол и развитие гонад), локализованного на участке p11.2 Y-хромосомы. Из-за этой активности определяющего пол фактора клетки, которые должны были превратиться в половые железы, не развиваются. В результате неразвития половых клеток не выделяются половые гормоны: ни женские, ни мужские. Когда на организм не воздействуют ни те, ни другие гормоны, плод выбирает женское фенотипическое развитие, организм развивается по женскому фенотипическому типу.

Несмотря на развитие женского фенотипа присутствует врождённая дисгенезия гонад, проявляющийся, как правило, во время ожидаемого полового созревания. Даже если у пациентов есть фаллопиевы трубы и половые органы, у них никогда не происходит превращение гонад ни в яички, ни в яичники. Из-за этих нарушений в свою очередь идёт задержка в развитии матки. У некоторых пациенток, имеющих в кариотипе две X-хромосомы (неполная дисгенезия), могут присутствовать гипопластичные яичники, что вызывает некоторое развитие молочных желёз и несколько менструаций до наступления вторичной аменореи.

Вероятность того, что в гонадах образуется опухоль — 30 — 60 %. Поэтому людям с такой аномалией гонады рекомендуют удалять.

Синдром Свайера, ХУ дисгенезия гонад

До периода полового созревания симптомы практически не выражены. Заболевание в основном диагностируется у девочек в 14-16 лет, когда полового созревания не наступает из-за неразвитых гонад. Отмечается полная стерильность. Однако нейроэндокринные регуляторы роста и развития организма никак не затронуты, уровень гонадотропных гормонов гипофиза повышен и наблюдается гипергонадотропный гипогонадизм. Пациенты с синдромом Свайера обычно выглядят и живут как женщины. Они не имеют собственных яйцеклеток, но могут выносить беременность с помощью донорского эмбриона.

Наблюдается высокий рост, как следствие того, что половые гормоны не воздействуют на эпифизарные пластинки роста и их заостенение запаздывает. Высокий голос, интерсексуальное или евнухоподобное телосложение, недоразвитие клитора и половых губ, вторичные половые признаки не выражены.

Синдром Свайера, ХУ дисгенезия гонад

Сразу после постановки диагноза гонады рекомендуется удалять из-за высокого риска возникновения гонадобластом.

Основным методом лечения является назначение гормонально-заместительной терапии (принятие эстрогена и прогестерона) для стимуляции полового созревания и соответствующего развития женских вторичных половых признаков. Уже через полгода гормональной терапии у пациенток наступает мена. Вследствие гормональной терапии при синдроме Свайера даже недоразвитая матка может увеличиться в размерах с последующим формированием полноценной шейки и тела матки.

Женщины с синдромом Свайера могут не только забеременеть путём имплантации оплодотворённой донорской яйцеклетки, но и нормально выносить и родить ребёнка.

Смешанная дисгенезия гонад

Смешанная дисгенезия гонад, также известный как **X0/XУ-мозаицизм** и **45,X/46,XУ-мозаицизм** — редкий синдром, связанный с анеуплоидией половых хромосом и мозаицизмом Y-хромосомы. Также называется мозаичным кариотипом.

Клинические проявления сильно варьируют: от частичной вирилизации и гениталий промежуточного типа при рождении до полностью мужского или женского фенотипа. У лиц с мозаицизмом X0/XУ также обнаруживается значительно большее, чем обычно, число других патологий развития. Психомоторное развитие в норме.

Смешанная дисгенезия гонад

Фенотип при смешанной дисгенезии гонад сильно варьируются: может быть как типично мужской фенотип, так и дисгенезия гонад у мужчин, так и состояние, похожее фенотипически на синдром Шерешевского — Тёрнера. Наиболее распространенным фенотипом при кариотипе 45,X/46,XY является типично мужской фенотип, затем следует фенотип с гениталиями промежуточного типа.

Известно, что большинство пациентов с этим кариотипом имеют аномальную гистологию гонад. Высокие уровни гонадотропина были описаны у пациентов мужского и женского пола, а также низкие уровни тестостерона у пациентов мужского пола. Частичная потеря гена SNOX обычно связана с низким ростом. Психомоторное развитие в норме.

Поскольку гонады могут быть не симметричными, развитие Мюллеровых протоков и Вольфовых каналов также может быть асимметричным. Из-за наличия дисгенетической ткани гонад и материала Y-хромосомы существует высокий риск развития гонадобластомы.

Смешанная дисгенезия гонад

В нормальной ситуации все клетки в организме человека будут иметь 46 хромосом, одна из которых будет X, а другая Y или обе X. Однако иногда во время сложного раннего процесса репликации ДНК и деления клеток, одна хромосома может быть потеряна. В кариотипе 45, X / 46, XY большая часть или вся Y-хромосома теряется в одной из вновь созданных клеток. У всех клеток, полученных из этой клетки, будет отсутствовать Y-хромосома. Все клетки, созданные из клеток, которые не потеряли Y-хромосому, будут XY. Клетки 46, XY будут продолжать делиться как и клетки 45,X. В результате у зародыша, а потом и у плода, а затем и у ребенка будет кариотип 45,X/46,XY. Это состояние называется мозаичным кариотипом, потому что, как в плитках на мозаичных полах или стенах, существует более одного типа клеток.

Существует много вариаций хромосом, которые вызывают кариотипом 45,X/46,XY, включая порок развития (изодицентризм) Y-хромосом, делеции Y-хромосомы или транслокации сегментов Y-хромосомы. Эти перестройки Y-хромосомы могут привести к частичной экспрессии гена SRY, что может привести к развитию гениталий промежуточного типа и нестандартным уровням тестостерона.

Смешанная дисгенезия гонад

Диагностика кариотипа 45,X/46, XY имеет значительные клинические значение из-за известных факторов, влияющих на рост, гормональный баланс, развитие гонад и гистологию. Кариотип 45,X/46,XY диагностируется путем изучения хромосом в образце крови.

Возраст диагноза варьируется в зависимости от проявлений симптомов, побуждающих к цитогенетическому тестированию. Многим пациентам диагноз ставят пренатально, когда симптомы заметны уже у плода (увеличение складок в области шеи или ненормальный уровень сыворотки), материнского возраста или аномальных ультразвуковых исследований, в то время как у других диагностируют в постнатальный период, например, при наличии у пациента гениталий промежуточного типа. Часто диагноз ставится на более поздних этапах жизни из-за низкого роста, задержки полового созревания или комбинации того и другого.

Мозаицизм 45,X/46,XY можно обнаружить внутриутробно через амниоцентез, однако было установлено, что доля 45,X клеток в амниотической жидкости не может предсказать каких-либо фенотипических результатов, что часто затрудняет пренатальное генетическое исследование.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент П. в возрасте 1 года 4 мес поступил в отделение урологии ГБУЗ «ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗМ» с направляющим диагнозом: крипторхизм слева, абдоминальная форма. При осмотре наружные половые органы были сформированы по мужскому типу. В правой половине мошонки пальпировалось яичко, в левой половине мошонки и паховом канале яичко не определялось. По данным УЗИ правое яичко визуализировалось в полости мошонки объемом 0,73 см³, левое яичко в мошонке, в паховом канале достоверно не визуализировалось. При проведении диагностической лапароскопии в левой подвздошной области на 2 см медиальнее внутреннего необлитерированного левого пахового кольца было обнаружено образование трубчатой формы, напоминающее матку и маточную трубу, в которой латеральнее подвздошных сосудов располагалось образование, напоминающее яичник. Левое яичко, яичковые сосуды и семявыносящий проток не определялись. Справа глубокое паховое кольцо было облитерировано, сосуды развиты удовлетворительно. При проведении одномоментной интраоперационной цистоскопии семенной бугорок определялся на месте, обычных размеров, в центре его располагалась маточка. Проведенный в отверстие маточки мочеточниковый катетер №3 СН на расстояние 3–4 см проникал в полость образования, напоминающего матку, что хорошо визуализировалось при одномоментной лапароскопии.



Внутреннее паховое кольцо /
Internal inguinal ring

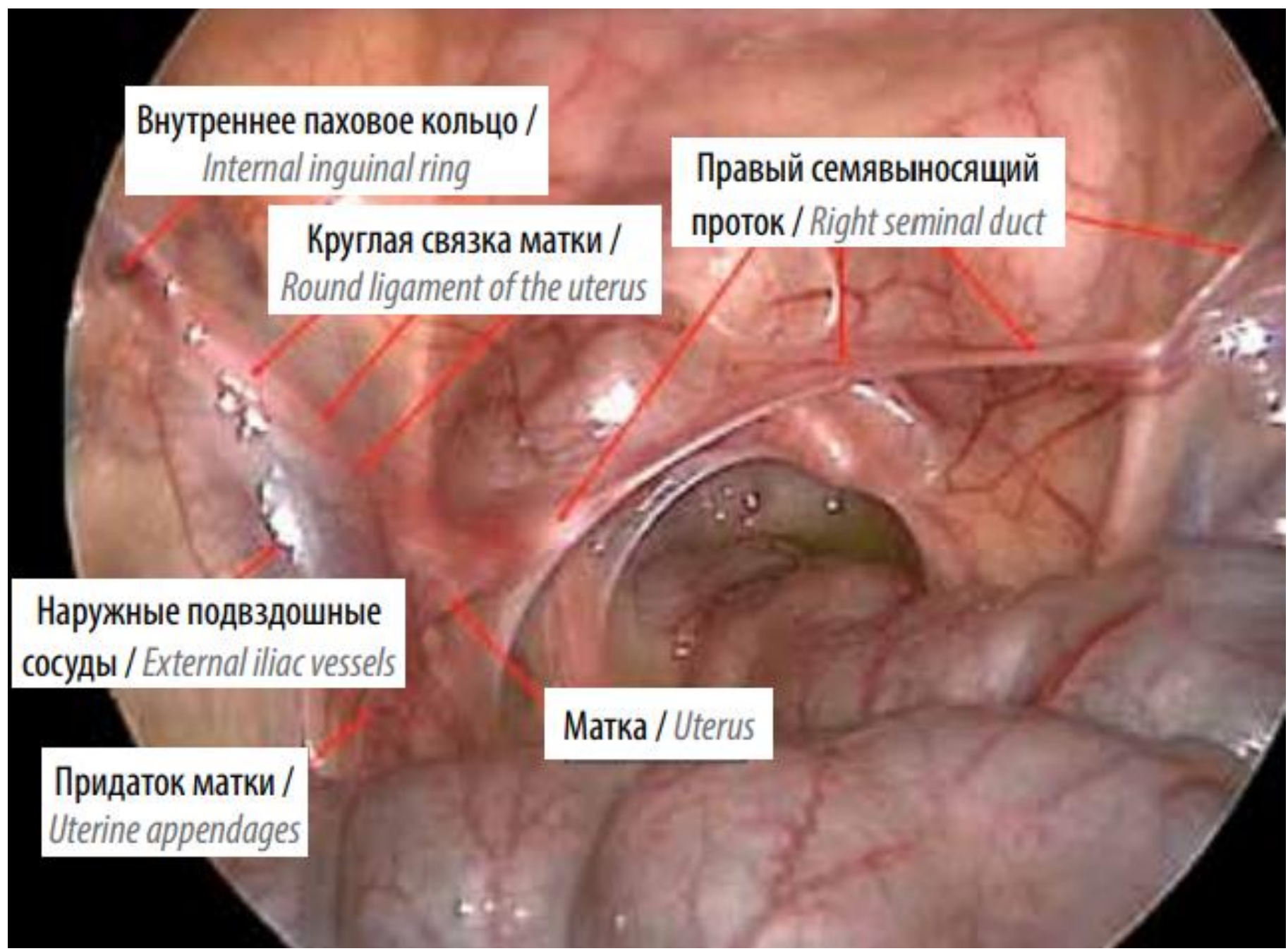
Правый семявыносящий
проток / *Right seminal duct*

Круглая связка матки /
Round ligament of the uterus

Наружные подвздошные
сосуды / *External iliac vessels*

Матка / *Uterus*

Придаток матки /
Uterine appendages





Левая маточная труба /
Left uterine tube

This is a laparoscopic image showing the abdominal cavity. The central focus is the left uterine tube, which appears as a pinkish-red, elongated structure. To its right is the streak gonad, a smaller, more rounded structure. The surrounding peritoneum is visible with its characteristic vascular network. Red lines from the labels point to the respective structures.

Стрек-гонада / *Streak gonad*

В связи с выявлением дериватов мюллеровых протоков было принято решение о проведении биопсии левой гонады, напоминающей яичник, и дообследовании ввиду отсутствия данных кариотипирования. При гистологическом исследовании был получен фрагмент волокнистой соединительной ткани, что соответствовало стрек-гонаде. Ребенок был осмотрен эндокринологом. Назначены проба с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) и определение гормонального профиля пациента. Трехдневная проба с ХГЧ (из расчета 1000 МЕ однократно внутримышечно) показала повышение тестостерона до 14,95 нмоль/л, что свидетельствовало об удовлетворительном ответе тестикулярной ткани. Анализ данных гормонального исследования показал, что все результаты – в пределах нормы, низкие значения лютеинизирующего гормона соответствовали концу периода минипубертата, нормативные показатели стероидных гормонов – отсутствию нарушения стероидогенеза, но несколько повышенное значение эстрадиола не исключало наличия ткани яичника. Диагностика методом флуоресцентной гибридизации *in situ* выявила хромосомные нарушения – мозаицизм 46,XY/45,X (83 и 17 %).

Гормон Hormone	Значение Value	Норма Normal value	
17-ОН-прогестерон, нмоль/л 17-OH-progesteron, nmol/l	0,85	0,09–2,7	
Антимюллеров гормон, нг/мл Anti-Mullerian hormone, ng/ml	140	До 60-го дня Up to the 60 th day	15,1–266
		Стадия 1 по Таннеру Stage 1 per Tanner	4,95–144
		Стадия 2 по Таннеру Stage 2 per Tanner	5–140
		Стадия 3 по Таннеру Stage 3 per Tanner	2,6–75,9
		Стадия 4 по Таннеру Stage 4 per Tanner	0,44–20,2
Стадия 5 по Таннеру Stage 5 per Tanner	1,95–21,2		
Дегидроэпиандростерон-сульфат, мкмоль/л Dehydroepiandrosterone sulfate, μmol/l	0,41	0,16–12,66	
Лютеинизирующий гормон, ед/л Luteinizing hormone, U/l	0,1	0,3–1,0	
Пролактин, пг/мл Prolactin, pg/ml	63,0	52,0–320,0	
Тестостерон, нмоль/л Testosterone, nmol/l	0,7	0,1–0,7	
Фолликулостимулирующий гормон, ед/л Follicle-stimulating hormone, U/l	1,68	0,2–3,0	
Эстрадиол, пмоль/л Estradiol, pmol/l	73,4	<55	

По результатам проведенного обследования ребенка сформулирован диагноз: хромосомное НФП 45,X/46,XY, смешанная дисгенезия гонад. Присутствие стрек-гонады (слева) объяснялось хромосомным нарушением. Наличие дериватов мюллеровых протоков было обусловлено влиянием стрек-гонады, которая не вырабатывала АМГ, действие которого направлено на регресс мюллеровых протоков. Учитывая риск гонадобластомы у ребенка с описанным диагнозом, принято решение об удалении стрек-гонады и производных мюллеровых протоков. Ребенку было проведено лапароскопическое удаление стрек-гонады и дериватов мюллеровых протоков. По данным гистологического исследования, включая иммуногистохимическое, дано заключение: морфологическая картина соответствует строению матки, маточной трубы и стрек-гонаде. Рекомендовано динамическое наблюдение.

