



Гермафродитизм

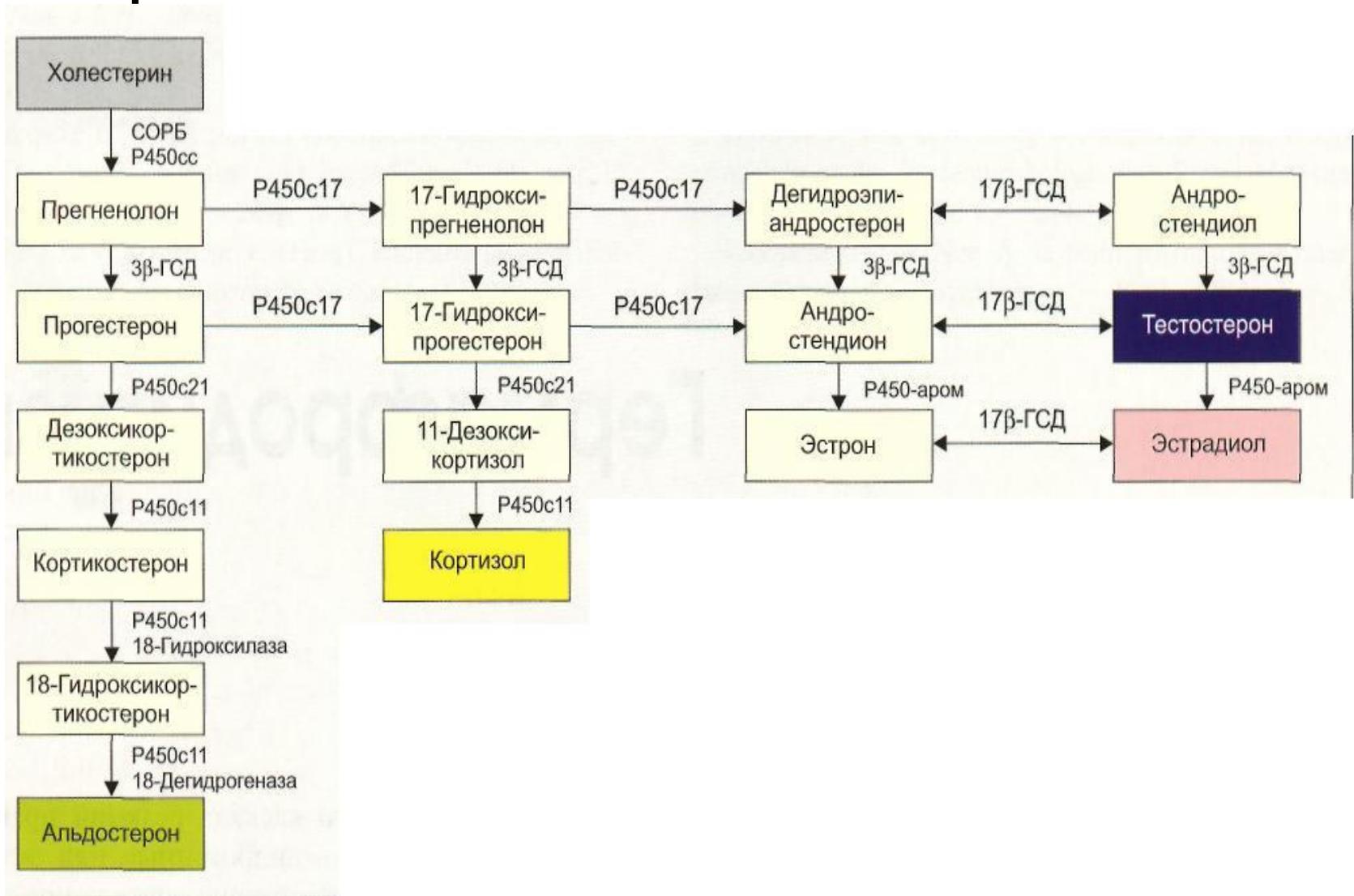


Введение

Половая дифференцировка плода, которая определяет, будут ли половые органы у ребенка развиты по мужскому или женскому типу, происходит в течение первых недель эмбрионального периода. Позднее, уже в период полового созревания, под влиянием половых гормонов формируются вторичные половые признаки, и девочка превращается в женщину, способную к деторождению.

Диагностика нарушений этого процесса требует знания физиологии процесса половой дифференцировки и полового развития.

Физиологические основы





Половая дифференцировка

- Генетический пол
- Гонадный пол
- Соматический пол
- Психический пол



Половая дифференцировка

Генетический пол

Генетический пол определяется **половыми хромосомами**.

При оплодотворении яйцеклетки сперматозоидом, который содержит гаплоидный набор с X-или Y-хромосомой, эмбрион получает женский (46,XX) или мужской (46,XY) набор хромосом.

На Y-хромосоме локализуется ген, характеризующийся высокой консервативностью [так называемая область Y-хромосомы, детерминирующая пол (SRY — Sex-determinierende Region des Y-Chromosoms)!, или фактор, детерминирующий развитие яичек (TDF — Testis-determinierende Faktor) (Sinclair et al., 1990).



Половая дифференцировка

Гонадный пол

В течение первых нескольких недель эмбрионального развития гонады обоего пола бывают индифферентными и бипотентными. Под влиянием TDF на 7-й неделе после зачатия зачатки гонад дифференцируются в яички. При отсутствии TDF (SRY) с 10-й недели начинается дифференцировка гонад в яичники.

Развитие яичников начинается на 10-й неделе после зачатия. На 14-й неделе в яичниках уже можно различить примордиальные фолликулы. До самого рождения яйцеклетки подвергаются редукционному делению, которое прерывается в профазе. Мейоз яйцеклетки завершается лишь непосредственно перед овуляцией. Большая часть овогоний, общее количество которых достигает 6—7 млн, к 20-й неделе атрезирована.

К моменту рождения девочки у нее остается 1 млн овогоний, к моменту наступления менархе — 400 000. Лишь 400 яйцеклеток подвергаются овуляции (Baker, 1963).



Половая дифференцировка

Соматический пол

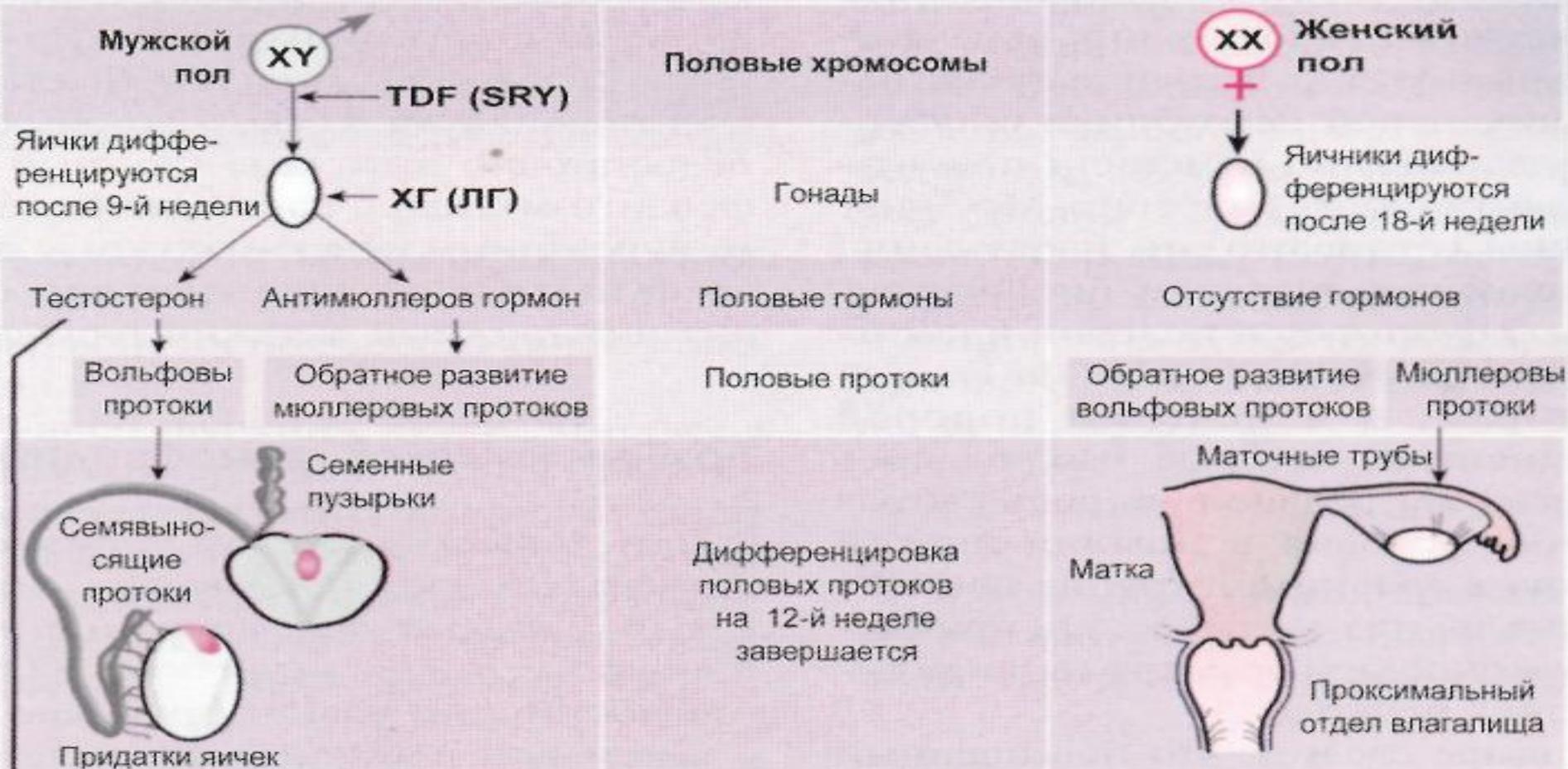
У эмбрионов вначале развиваются два парных половых протока, которые дают начало мужским или женским половым органам: вольфовы и мюллеровы протоки. При отсутствии яичек вольфовы протоки подвергаются обратному развитию, а из мюллеровых протоков развиваются матка, маточные трубы и проксимальный отдел влагалища. Наружные половые органы из индифферентных зачатков дифференцируются по женскому типу (урогенитальный синус, уrogenитальный бугорок), если не подвергаются вирилизирующему действию андрогенов. Наличие функционирующих яичников для этого не нужно, необходимо только отсутствие яичек.



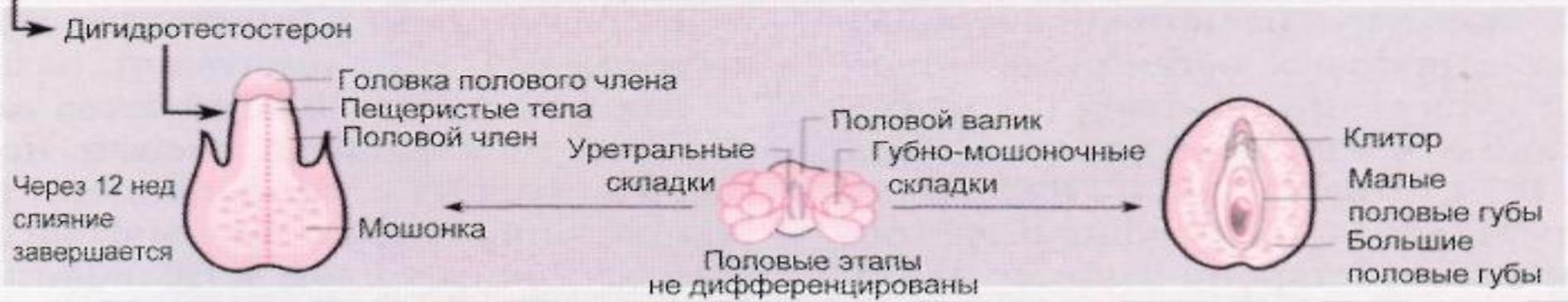
Половая дифференцировка

Психический пол

Нормальная половая дифференцировка



Наружные половые органы





Нарушение половой дифференцировки

Нарушение половой дифференцировки может произойти на любой ее стадии.

В зависимости от характера нарушения, степени его выраженности и стадии, на которой оно происходит, возможен широкий спектр патологических изменений — от незначительных отклонений, не имеющих клинического значения, до различной степени выраженности амбивалентности или полного изменения соматического пола по отношению к генетическому.



Нарушение половой дифференцировки

Виды

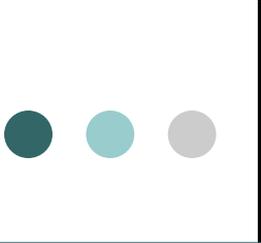
- Ложный мужской гермафродитизм
- Нарушение развития половых желез и хромосомные нарушения
- Неполная(смешанная) дисгенезия гонад
- Полная(чистая) дисгенезия гонад



Нарушение половой дифференцировки

Ложный мужской гермафродитизм

При ложном мужском гермафродитизме пациенты имеют генетически детерминированный мужской пол (при генетическом исследовании у них выявляют TDS), яички, но недостаточно маскулинизированные внутренние и/или наружные половые органы.



Нарушение половой дифференцировки

ТИП	Фенотип	Клиника
1	Мужской	Нарушение сперматогенеза и/или нарушение вирилизации в пубертатном периоде
2	Преимущественно мужской	Изолированная гипоспадия и/или микропенис Гипоспадия высокой степени, разделенная мошонка
3	Амбивалентный	Микропенис, напоминающий клитор, разделенная мошонка, напоминающая половые губы, промежностно-мошоночная гипоспадия или уrogenитальный синус с коротким, слепо заканчивающимся влагалищем
4	Преимущественно женский	Гипертрофия клитора и/или сращение половых губ, уrogenитальный синус с коротким, слепо заканчивающимся влагалищем
5	Женский	Отсутствие признаков вирилизации до наступления пубертатного периода В пубертатном периоде: вирилизация, обусловленная недостаточностью 5 α -редуктазы, феминизация, обусловленная дефектом андрогенных рецепторов



Ложный мужской гермафродитизм

Выделяют следующие причины недостаточной вирилизации:

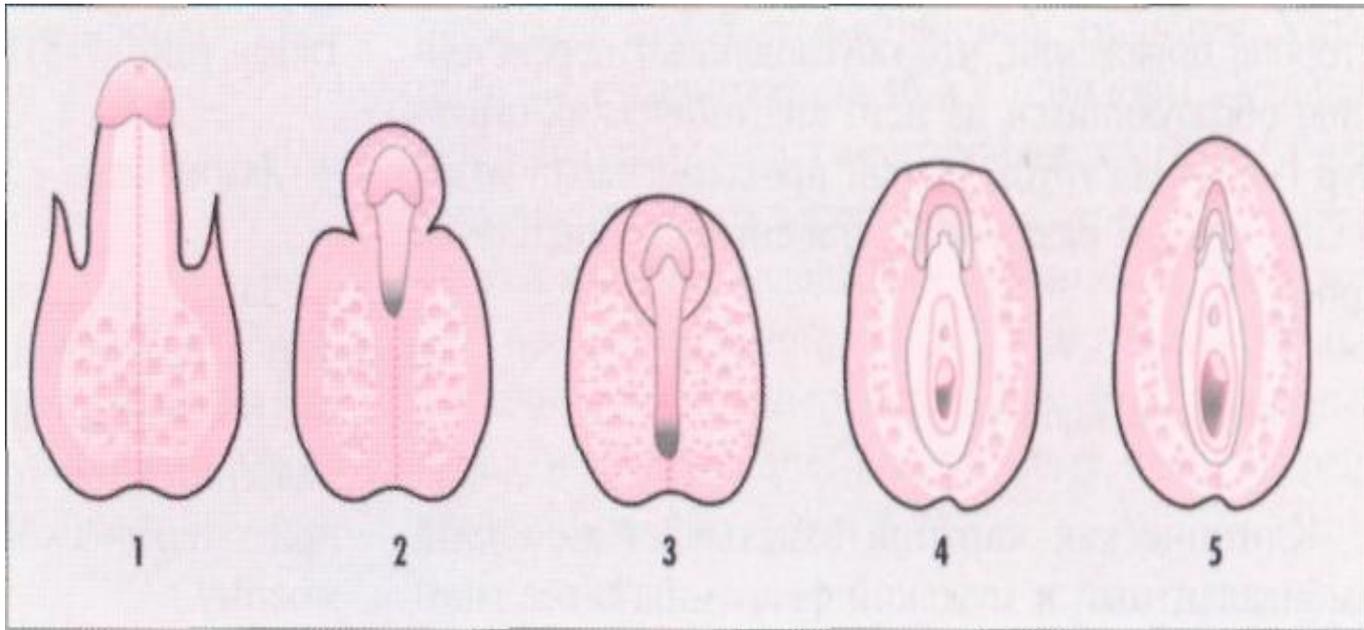
- Функциональная недостаточность яичек у плода (дисгенезия гонад).
- Утрата какой либо функции яичек, которые в остальном развиты нормально (дефект биосинтеза тестостерона, гипоплазия клеток Лейдига).
- Неспособность тканей реагировать на тестостерон, вырабатываемый нормально развитыми яичками (резистентность к андрогенным гормонам, недостаточность 5 α -редуктазы).



Нарушения развития половых желез и хромосомные нарушения

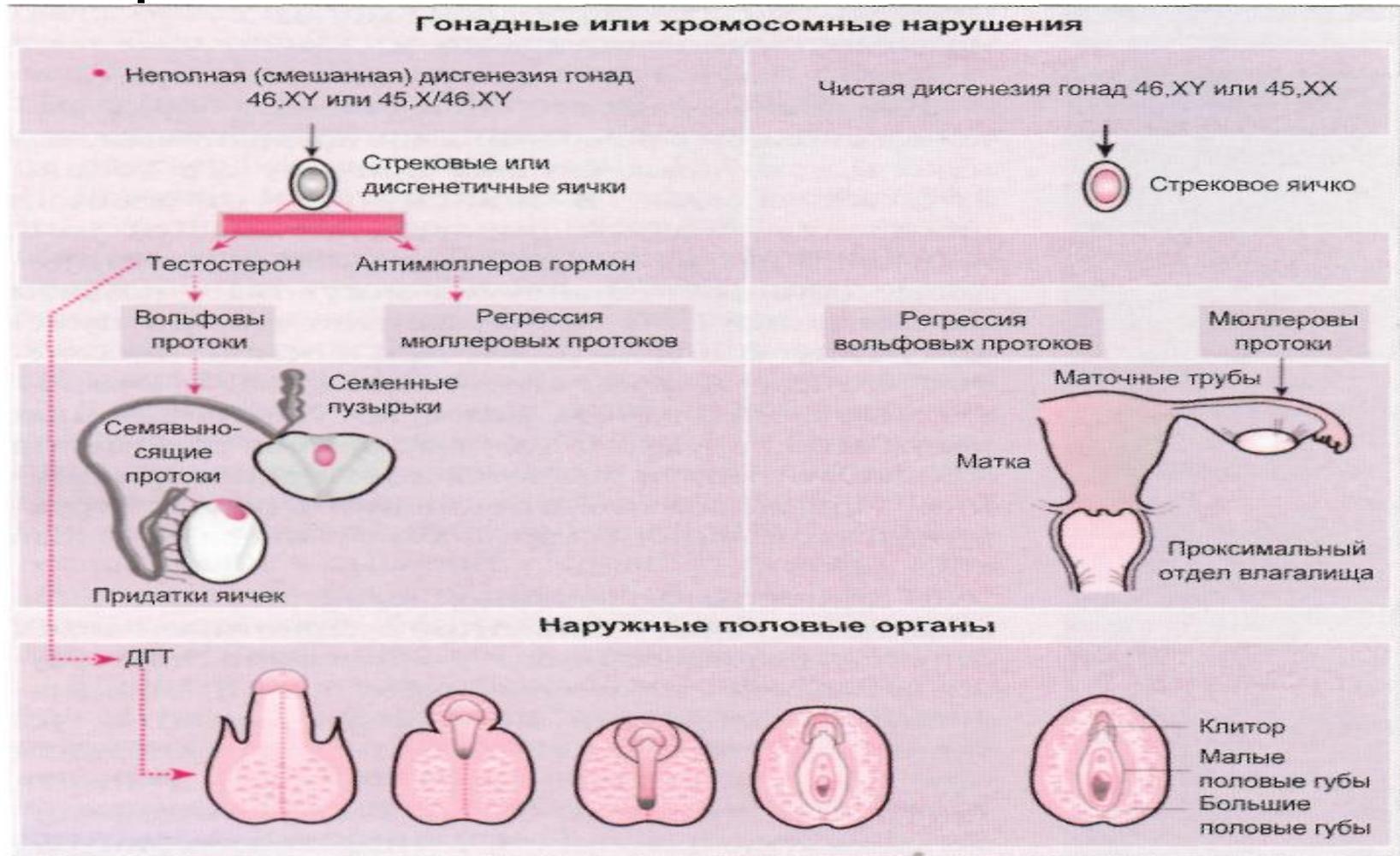
Нарушение развития яичек бывает обусловлено в основном хромосомными абберациями, однако в некоторых случаях причину его установить не удастся. В зависимости от степени нарушения дифференцировки, а также от того, нарушено развитие одного или обоих яичек, половые органы индивидуума могут быть развиты по женскому типу, амбивалентно или по мужскому типу. В половине случаев в основе дисгенезии гонад лежит мозаицизм 45,X-/46,XY (Ferguson-Smith, 1965). Более чем у половины этих пациентов наружные половые органы развиты по женскому типу и имеются признаки вирилизации. Причиной этих отклонений считают структурные изменения Y-хромосомы в анафазе (Madan et al., 1979).

Ложный мужской гермафродитизм



Классификация фенотипов при ложном мужском гермафродитизме (Sinnecker et al., 1996, 1997).

Неполная (смешанная) дисгенезия гонад



Неполная дисгенезия гонад (пораженная область при тех или иных нарушениях окрашена в красный цвет или затушевана)



Неполная (смешанная) дисгене́зис гонад

Клиническая картина

Клиническая картина охватывает женский, амбивалентный и мужской фенотипы и все многообразие промежуточных форм. Потеря функции дисгенетичным яичком обычно одинаково влияет на секрецию тестостерона и антимюллерова гормона. Если секреция нарушена настолько, что приводит к недостаточной маскулинизации наружных половых органов и развитию их по промежуточному или женскому типу, то обычно наблюдается персистенция анатомических структур, образующихся из мюллеровых протоков (маточные трубы, матка, проксимальный отдел влагалища).



Неполная (смешанная) дисгене́зия гонад

Диагностика

Заподозрить неполную дисгене́зию гонад следует в тех случаях, когда у пациента с гениталиями промежуточного типа имеется матка и либо пальпируются гонады (это всегда яички), либо при генетическом анализе обнаруживают Y-хромосому.

● ● ● | *Неполная (смешанная)
дисгенезия гонад*





Неполная (смешанная) дисгенезия гонад

Лечение

При решении вопроса, какой пол следует выбрать для растущего ребенка, исходят из того, при каком поле скорее всего следует рассчитывать на нормальную функцию наружных половых органов. Это определяют в зависимости от анатомических особенностей, возможности хирургической коррекции и культурного уровня семейного окружения ребенка.



Неполная (смешанная) дисгене́зия гонад

Если ребенок будет воспитываться как девочка, яички следует удалить.

Оставление их таит в себе двойную опасность.

- ▣ Во-первых, остаточная функция яичек обусловит гетеросексуальное (мужское) течение пубертатного периода
- ▣ Во-вторых, дисгенетичные гонады, клетки которых содержат Y-хромосому, часто малигнизируются.

Такая предрасположенность к развитию гонадобластомы объясняется присутствием на Y-хромосоме в так называемом гонадобластомном локусе гена GBY (Tsuchiya, 1995).

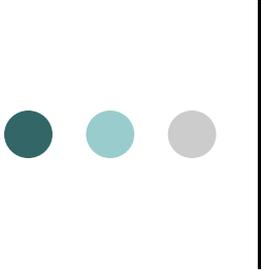
Риск злокачественного перерождения в 10-летнем возрасте составляет 2%, в 20-летнем — 16%, в 30-летнем — 27,5% (Manuel et al., 1976).

Обычно развивается гонадобластома или герминома. В период, соответствующий пубертатному, детям проводят заместительную терапию эстрогенами и гестагенами.



Полная (чистая) дисгене́зия гонад

При полной, или чистой, дисгене́зии гонад отмечается фиброзное их перерождение (**стрековые гонады**). Дети имеют кариотип 46,XY или 46,XX. Дисгене́зия гонад при кариотипе 46,XY в 10% случаев бывает обусловлена мутацией гена SRY (Ferguson-Smith и Goodfellow, 1995). В остальных случаях причиной дисгене́зии, повидимому, бывают мутации аутосомных генов дифференцировки.



Полная (чистая) дисгене́зия гонад

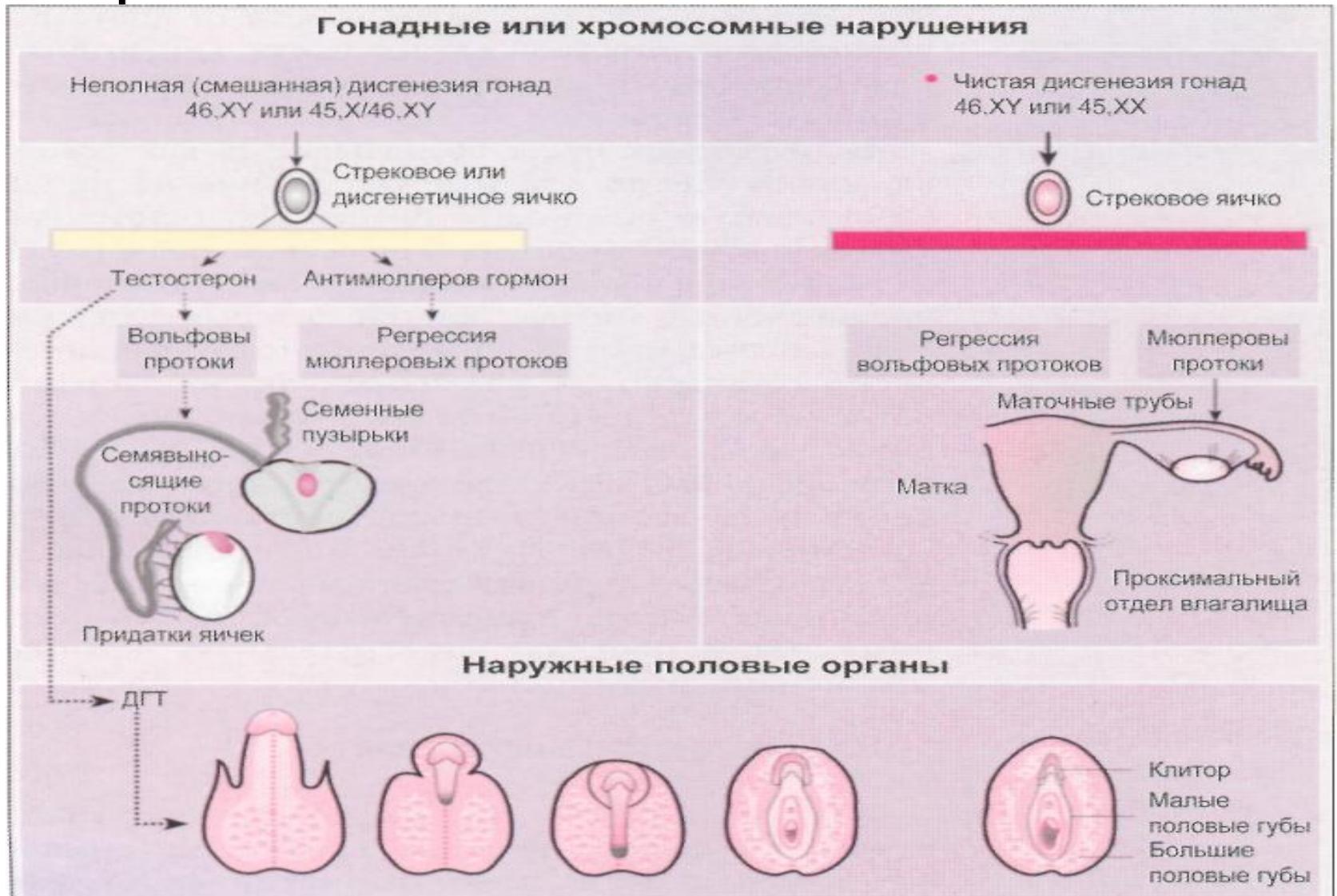
Клиническая картина

При полной дисгенезии гонад отмечается нормальный женский фенотип (внутренние и наружные половые органы развиты нормально, по женскому типу).

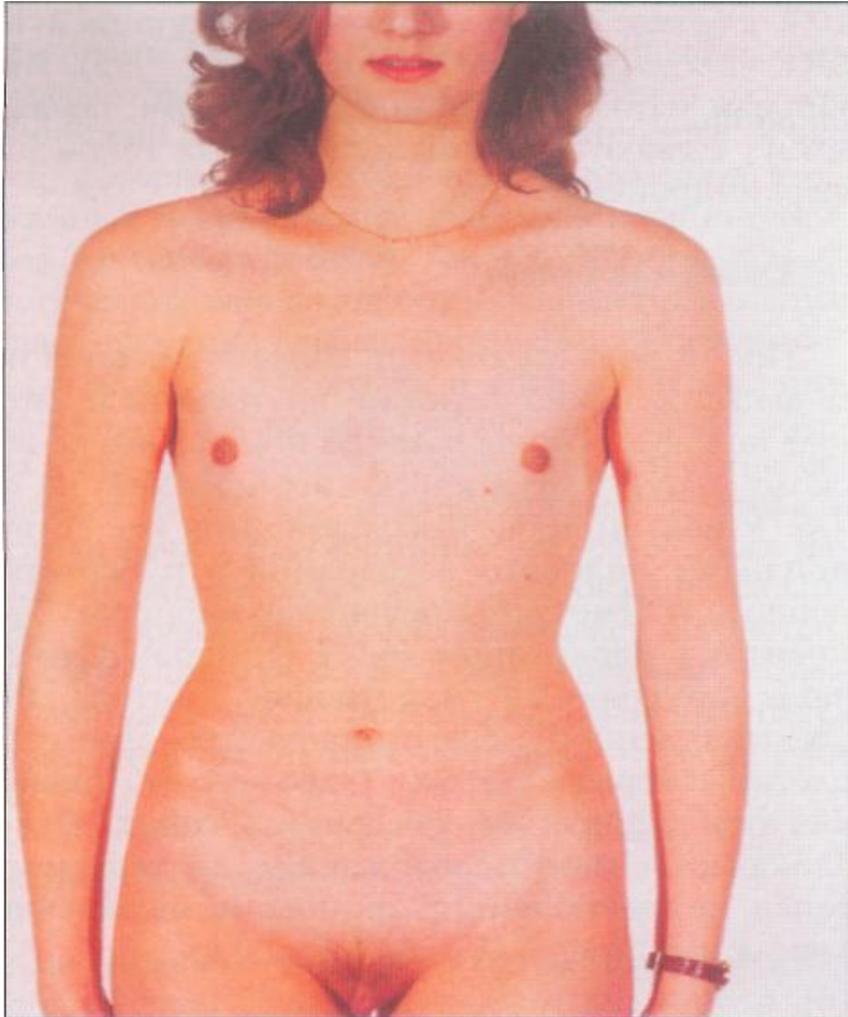
У большинства этих пациенток отсутствуют признаки полового созревания в пубертатном периоде и отмечается первичная аменорея. У пациенток с кариотипом 46,XY (синдром Суайера) чаще наблюдается гипертрофия клитора.

Риск злокачественного перерождения стрекковых гонад, клетки которых содержат Y-хромосому, такой же, как при смешанной дисгенезии гонад. Однако злокачественное перерождение дисгенетических гонад, не содержащих Y-хромосому, является редкостью.

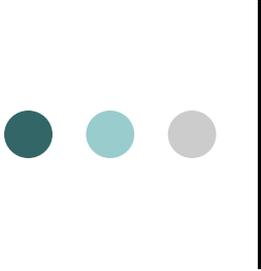
Полная (чистая) дисгенезия гонад



Полная (чистая) дисгенезия гонад



Пациентка с дисгенезией
гонад и кариотипом 46.XY
(Sinnecker et al 1982).



Полная (чистая) дисгенезия гонад

Диагностика

Диагноз полной дисгенезии гонад ставят на основании отсутствия признаков полового созревания и гипогонадотропного гипогонадизма у пациентки с нормальным мужским или женским набором хромосом.

При УЗИ яичники у них не идентифицируются, в остальном наружные и внутренние половые органы развиты нормально, по женскому типу.

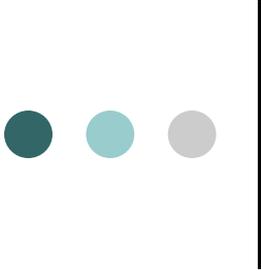


Полная (чистая) дисгене́зия гонад

Лечение

Лечение заключается в заместительной терапии эстрогенами и гестагенами, назначаемой в возрасте, соответствующем пубертатному периоду.

В связи с высоким риском злокачественного перерождения стрекковые гонады у пациенток с кариотипом 46,XY следует удалить в ранние сроки (Sinnecker et al., 1982).



Нарушение биосинтеза тестостерона

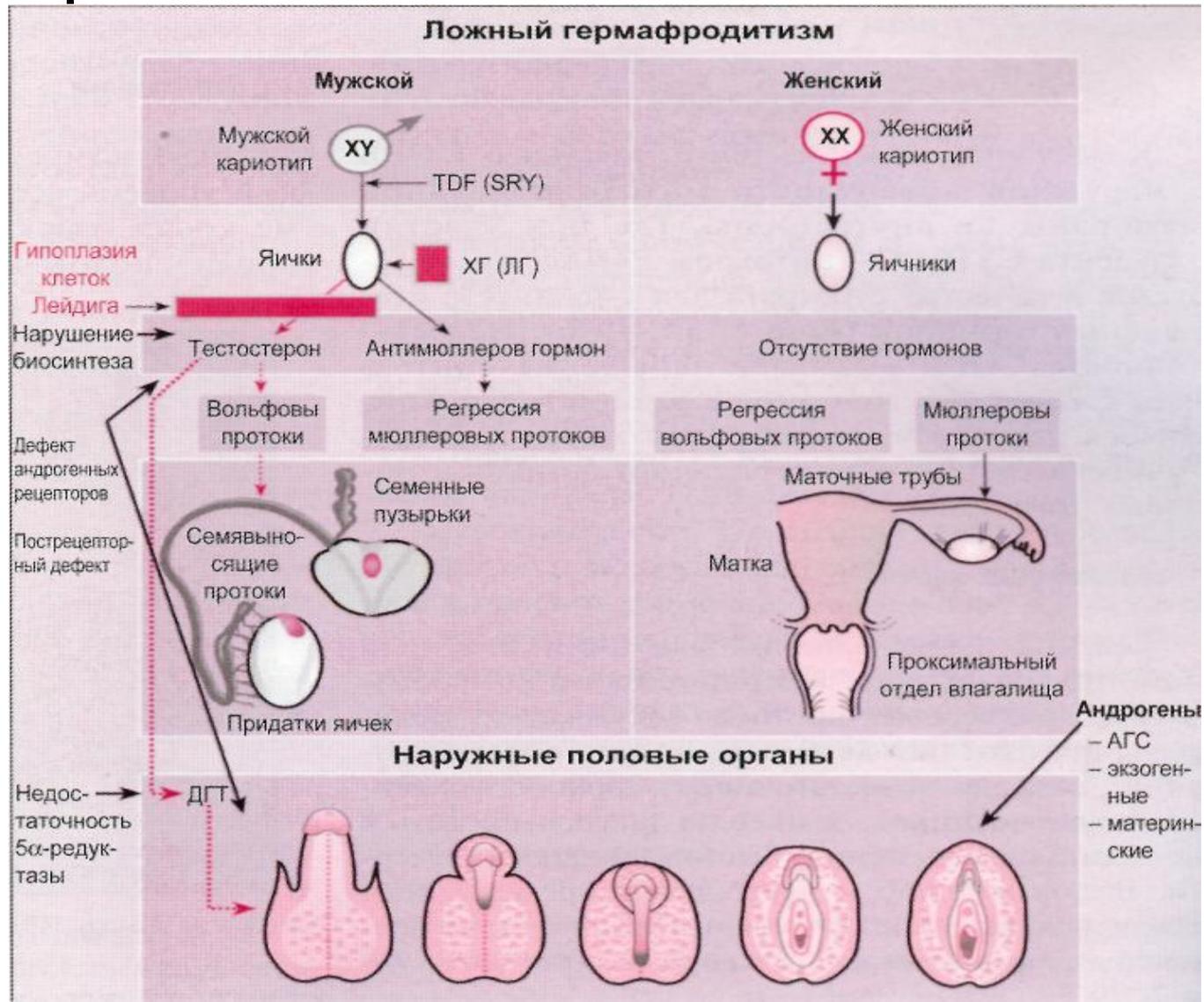
Этиология и патогенез

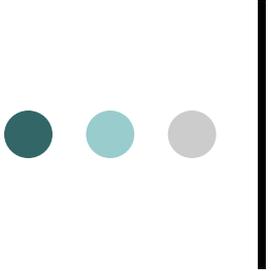
О нарушении биосинтеза тестостерона свидетельствует недостаточная вирилизация у лиц с генетически мужским полом и выраженным в различной степени женским фенотипом.

Поскольку выработка антимюллерова гормона не нарушена, то, в отличие от дисгенезии гонад, происходит полная регрессия мюллеровых протоков. Нарушение следующих трех звеньев может вызвать нарушение биосинтеза глюкокортикоидных и половых гормонов:

- Недостаточность СОРБ.
- Недостаточность 3 α -гидросистероиддегидрогеназы типа 2.
- Недостаточность СУР17-(17 α -гидроксилазы-17,20-лиазы).
- Недостаточность следующих двух ферментов вызывает нарушение биосинтеза только половых гормонов: . СУР17-(17,20-лиазы).
- 17(3-гидросистероиддегидрогеназы типа 3.

Нарушение биосинтеза тестостерона



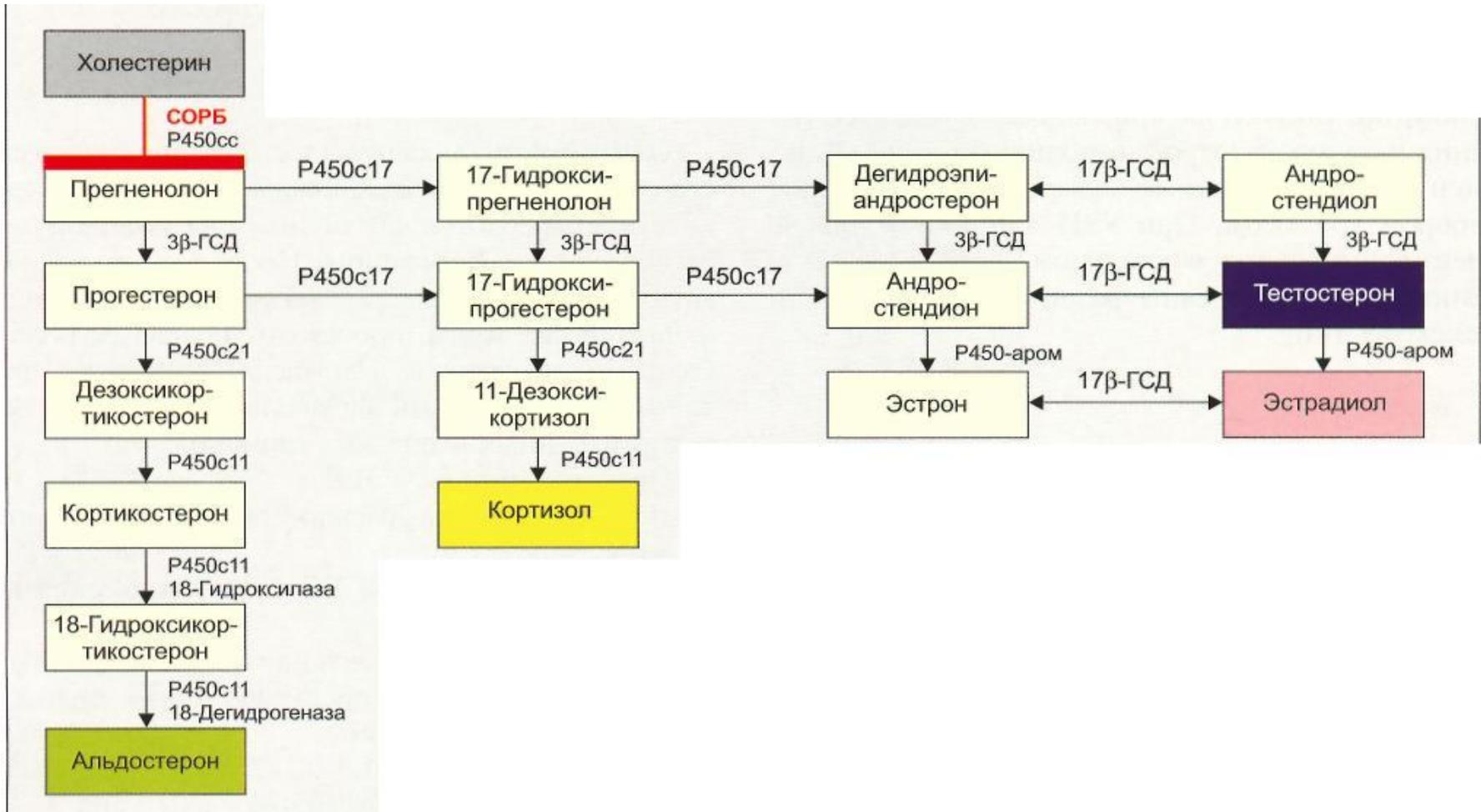


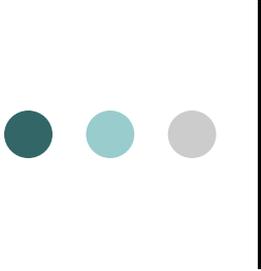
Недостаточность СОРБ

Холестерин переносится с помощью СОРБ с наружной поверхности митохондриальной мембраны на внутреннюю, где при участии фермента СYP11A1 (цитохром P450_{ssc}) используется в качестве субстрата для биосинтеза стероидных гормонов (Bose et al., 1996).

Недостаточность СОРБ вызывает нарушение синтеза всех стероидных гормонов в равной мере. Клинически это проявляется симптомами недостаточности глюко- и минералокортикоидов и половых гормонов.

Недостаточность СОРБ





Недостаточность СОРБ

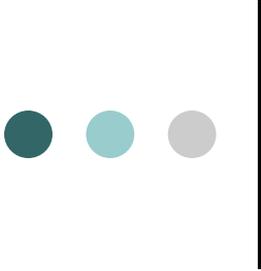
Клиническая картина

Ребенок имеет женский или амбивалентный фенотип. Влагалище заканчивается слепо, производные мюллеровых протоков отсутствуют. Вольфовы протоки находятся в рудиментарном состоянии. Тяжелая недостаточность коркового вещества надпочечников, если ее не диагностировать и не лечить своевременно, быстро приводит к смерти. Все выжившие к настоящему времени дети росли как девочки. В пубертатном периоде возможны легкие проявления вирилизации

Недостаточность СОРБ



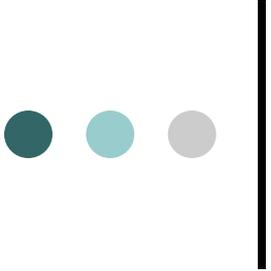
Пациентка (кариотип 46,XY) с нарушением биосинтеза стероидов в надпочечниках и половых железах. Обращает на себя внимание бронзовый цвет кожи.



Недостаточность СОРБ

Диагностика

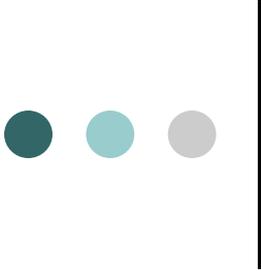
Диагностическое значение имеют очень низкий уровень всех стероидных гормонов в плазме крови (глюкокортикоидов, минералокортикоидов, половых гормонов) и повышенный уровень АКТГ, ренина, иногда — гонадотропинов, гиперплазия надпочечников со смещением почек в каудальном направлении при УЗИ и гиперпигментированная кожа, имеющая бронзовый цвет. Стимуляция АКТГ не вызывает повышения уровня кортизола в плазме крови. Диагностика должна включать также анализ ДНК.



Недостаточность СОРБ

Лечение

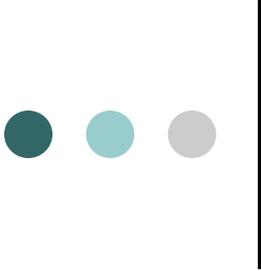
Жизненно необходима заместительная терапия минерало- и глюкокортикоидами. Во избежание вирилизации в пубертатном периоде гонады желательно удалить до его наступления. В пубертатном периоде назначают эстрогены. Для индуцирования роста волос на лобке назначают малые дозы тестостерона.



Недостаточность 3 β - гидроксистероиддегидрогеназы

Этиология и патогенез

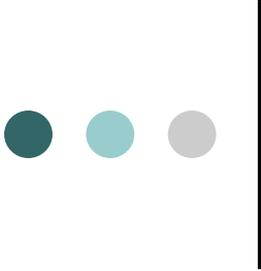
При недостаточности 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы происходит блокирование биосинтеза стероидных гормонов на ранней его стадии, в результате возникает недостаточность как глюко- и минералокортикоидов, так и половых гормонов. В основе заболевания лежит мутация гена HSD3B2, кодирующего фермент 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа-A4 5-изомеразу типа 2, который находится в основном в надпочечниках и половых железах.



Недостаточность 3β- гидроксистероиддегидрогеназы

Клиническая картина

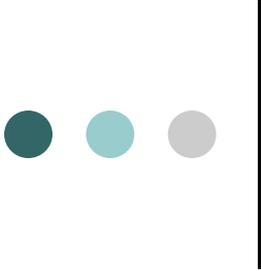
Клинические проявления отличаются большим разнообразием. Отмечаются амбивалентные гениталии с микропенисом, гипоспадия, неполное сращение губношоночных складок, персистенция уrogenитального синуса, слепое заканчивающееся влагалище и в зависимости от степени недостаточности фермента — выраженные в различной степени симптомы недостаточности коркового вещества надпочечников. Внутренние половые органы развиты нормально, по мужскому типу, производные мюллеровых протоков отсутствуют. В пубертатном периоде отмечаются незначительная вирилизация и гинекомастия.



Недостаточность 3β- гидроксистероиддегидрогеназы

Диагностика

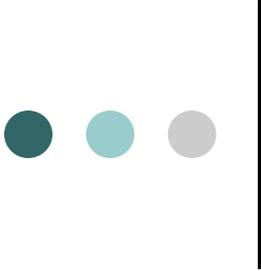
Для заболевания характерна повышенная концентрация 17 α -гидроксипрегненолона и дегид-роэпиандростерона. Поскольку концентрация этих гормонов может быть повышенной и у здоровых новорожденных, целесообразно провести стимуляционную пробу с АКТГ и ХГ. Диагностика включает также анализ ДНК.



Недостаточность 3β- гидроксистероиддегидрогеназы

Лечение

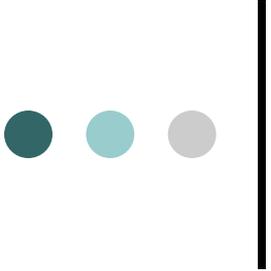
Назначают заместительную терапию глюкокортикоидами, а также минералокортикоидами (в зависимости от степени недостаточности 3β-гидроксистероиддегидрогеназы). В пубертатном периоде проводят заместительную терапию половыми гормонами. При микропенисе начинают раннюю терапию тестостероном (Chung et al., 1987).



Недостаточность фермента СУР-(17α-гидроксилазы-17,20- лиазы)

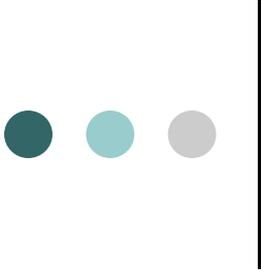
Фермент СУР (цитохром P450c17) катализирует гидроксилирование прегненолона и прогестерона в 17α положении (гидроксилазная активность) и отщепление боковой цепи от образовавшегося 17α-гидроксилированного субстрата (17,20-лиазная активность). Несмотря на то что этот фермент кодируется одним геном (Conte et al., 1994), активность его может нарушаться поразному.

Так, возможно нарушение одновременно гидроксилазной и 17,20-лиазной активности или изолированное нарушение одной из них. В зависимости от этого клиническая картина проявляется симптомами недостаточности 17α-гидроксилазы-17,20-лиазы или изолированной недостаточности 17,20-лиазной активности.



Недостаточность фермента СУР-(17α-гидроксилазы-17,20- лиазы)

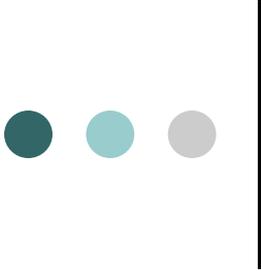
Недостаточность 17α-гидроксилазной активности приводит к нарушению синтеза глюкокортикоидов и половых гормонов. Повышенное образование 11-дезоксикортикостерона и кортикостерона вызывает артериальную гипертензию, гиперкалиемию и подавление активности ренина плазмы. Недостаточность бывает выражена в различной степени, что и определяет клинические проявления.



Недостаточность фермента СУР-(17α-гидроксилазы-17,20- лиазы)

Клиническая картина

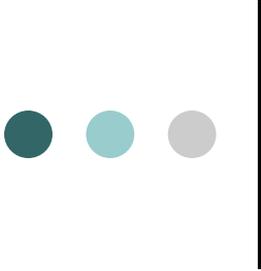
Для заболевания характерно разнообразие клинических вариантов. Больные могут иметь генетически детерминированный мужской пол при женском фенотипе со слепо заканчивающимся влагалищем, различные варианты амбивалентных половых органов или мужской фенотип в сочетании с микропенисом и гипоспа-дией. Производные вольфовых протоков гипопластичны, производные мюллеровых протоков отсутствуют. В пубертатном периоде возможны вирилизация и гинекомастия. Минералокортикоидный эффект высоких концентраций дезоксикортикостерона и кортикостерона вызывает задержку натрия и воды, потерю калия, увеличение объема циркулирующей плазмы, артериальную гипертензию с гипоренинемией и алкалозом.



Недостаточность фермента СУР-(17α-гидроксилазы-17,20- лиазы)

Диагностика

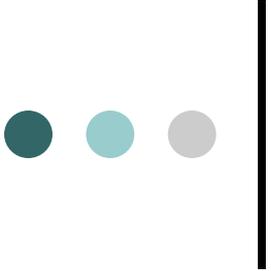
Характерна повышенная концентрация в плазме АКТГ, 11 -дезокикортикостерона, кортикостерона и прогестерона и пониженная концентрация альдостерона, 17α-гидроксипрогестерона, кортизола и половых гормонов. Отмечаются также гипоренинемическая артериальная гипертензия и гипокалиемический алкалоз.



Недостаточность фермента СУР-(17α-гидроксилазы-17,20- лиазы)

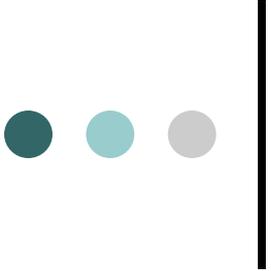
Лечение

Заместительная терапия глюкокортикоидами приводит к нормализации артериального давления и уровня калия в сыворотке крови. Половые гормоны назначают в пубертатном периоде. Из-за возможности вирилизации у лиц с генетически детерминированным мужским полом до наступления пубертатного периода яички желательно удалить.



Изолированная недостаточность СУР-(17,20-лиазы)

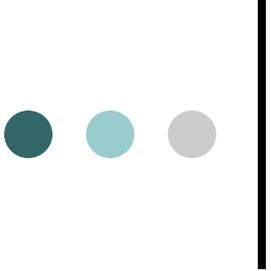
Недостаточность 17,20-лиазной активности фермента СУР17 (цитохром Р450с17) приводит к нарушению превращения 17α-гидроксипрегненолона и 17α-гидроксипрогестерона в андрогенные гормоны дегидроэпиандростерон и андростендион.



Изолированная недостаточность СУР-(17,20-лиазы)

Клиническая картина

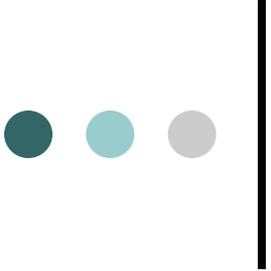
Фенотип лиц с генетически детерминированным мужским полом может быть женским со слепо заканчивающимся влагалищем, амбивалентным или преимущественно мужским. Вольфовы протоки дифференцированы нормально или гипопластичны, производные мюллеровых протоков отсутствуют. В пубертатном периоде отсутствуют вторичные половые признаки или появляются легкие симптомы вирилизации.



Изолированная недостаточность СУР-(17,20-лиазы)

Диагностика

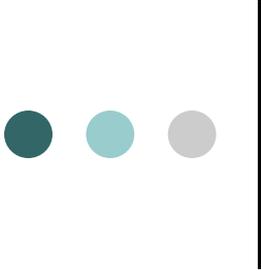
Диагностическое значение имеют повышенная концентрация С21 - стероидов 17α-гидроксиprogестерона и 17α-гидроксиpregненолона, сниженная концентрация С19-стероидов дегидроэпиандростерона и андростендиона, а также тестостерона и эстрадиола. При стимуляции АКТГ или ХГ отношение С21-стероиды/С19-стероиды значительно повышается.



Изолированная недостаточность СУР-(17,20-лиазы)

Лечение

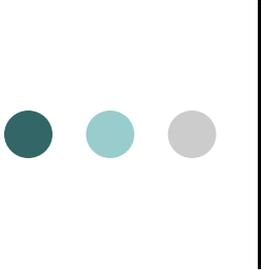
Заместительную терапию половыми гормонами проводят в пубертатном периоде. При генетически детерминированном мужском поле у пациента, который рос и воспитывался как девочка, до наступления пубертатного периода яички следует удалить, чтобы избежать вирилизации.



Недостаточность 17β- гидроксистероиддегидрогеназы

Из 5 изоферментов 17β-ГСД наибольшее значение для дифференцировки по мужскому типу имеет экспрессирующийся в яичках фермент 17β-ГСД типа 3, который катализирует последнюю ступень биосинтеза половых гормонов.

На этой ступени происходит превращение дегидроэпиандростерона в А5-андростендиол, андростендиона в тестостерон и эстрогена в 17β-эстрадиол. Недостаточность тестостерона приводит к полному отсутствию маскулинизации у плода мужского пола во внутриутробном периоде. Однако в пубертатном периоде в результате экстрагландулярного превращения имеющегося в избытке андростендиона в тестостерон другими изоферментами 17β-ГСД происходит выраженная вирилизация.

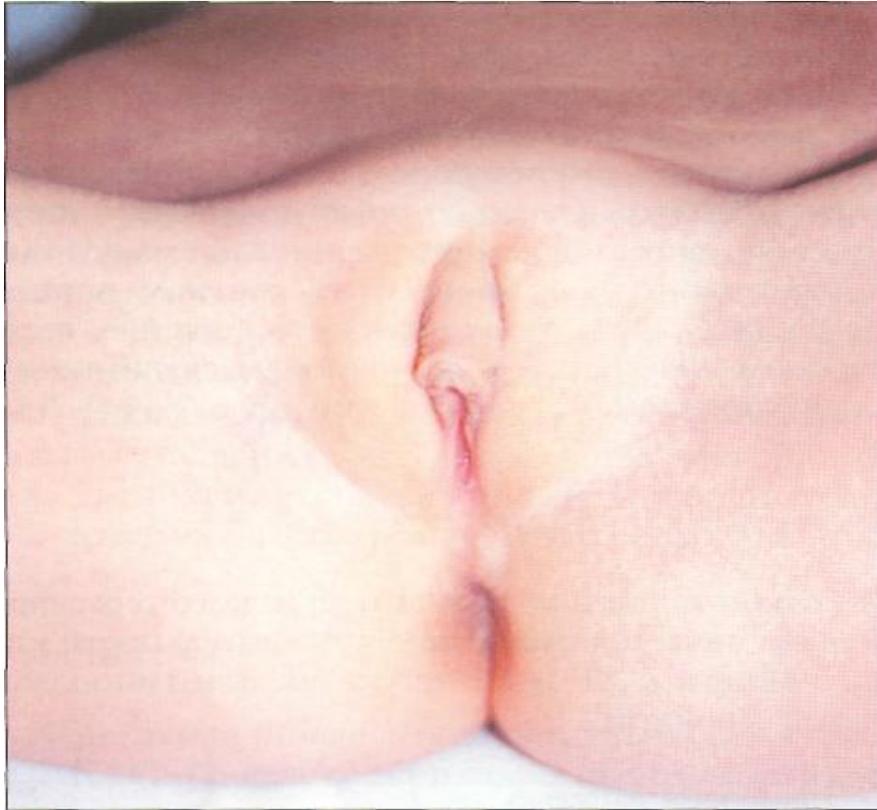


Недостаточность 17β- гидроксистероиддегидрогеназы

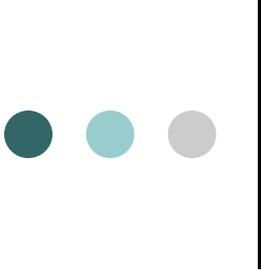
Клиническая картина

В большинстве случаев лица с генетически детерминированным мужским полом имеют женские наружные половые органы со слепо заканчивающимся влагалищем, иногда отмечаются легкие симптомы вирилизации. Вольфовы протоки дифференцированы, производные мюллеровых протоков отсутствуют. В пубертатном периоде происходит выраженная вирилизация с ломкой голоса и увеличением клитора. Иногда отмечается гинекомастия. Как и при недостаточности 5α-редуктазы, описаны случаи изменения женской половой роли на мужскую при начавшейся вирилизации.

● ● ● | Недостаточность 17β-
гидроксистероиддегидрогеназы



Пациентка с недостаточностью 17(3-ГСД

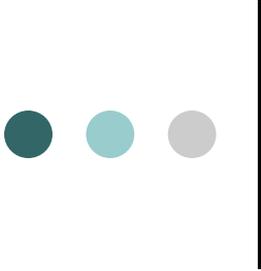


Недостаточность 17β- гидроксистероиддегидрогеназы

Диагностика

Начиная с пубертатного периода повышается концентрация андростендиона и эстрона в плазме крови, концентрация тестостерона и эстрадиола снижается.

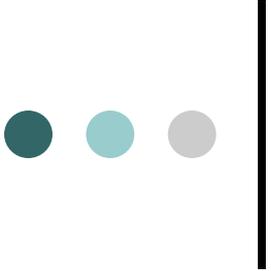
В препубертатном периоде необходима стимуляция ХГ, она приводит к выраженному увеличению отношения андростендион/ тестостерон и эстрон/эстрадиол. Диагностика включает в себя также анализ ДНК, в частности гена HSD17B3.



Недостаточность 17β- гидроксистероиддегидрогеназы

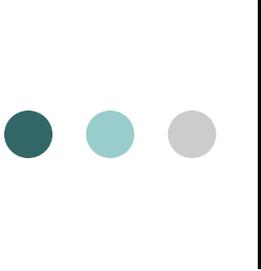
Лечение

У лиц с генетически детерминированным мужским полом, которые росли и воспитывались как девочки, следует удалить яички до наступления пубертатного периода. При амбивалентных половых органах может встать вопрос о мужской половой ориентации. В таких случаях в детском возрасте проводят терапию тестостероном для увеличения размеров полового члена, которую дополняют хирургической коррекцией, направленной на маскулинизацию половых органов. В пубертатном периоде следует назначить заместительную терапию тестостероном для достижения полной маскулинизации и предупреждения гинекомастии



Гипоплазия клеток Лейдига

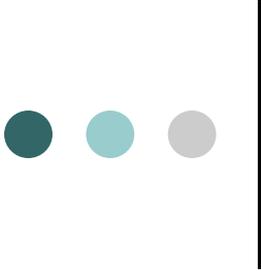
Редкой причиной ложного мужского гермафродитизма является отсутствие чувствительности клеток Лейдига к ХГ и ЛГ (агенезия или гипоплазия клеток Лейдига).



Гипоплазия клеток Лейдига

Этиология и патогенез

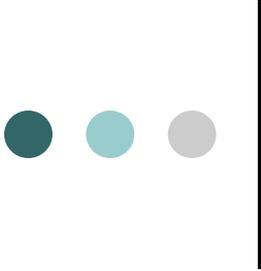
Гипоплазия или агенезия клеток Лейдига объясняется недостаточностью рецепторов, которая делает эти клетки нечувствительными к влиянию ХГ и ЛГ (Themmen и Branner, 1996). Недостаточная выработка тестостерона приводит к недостаточной маскулинизации плода мужского пола во внутриутробном периоде. Поскольку, в отличие от дисгенезии гонад, клетки Сертоли сохранены и нормально функционируют, т. е. продуцируют антимюллеров гормон, то у лиц с этой патологией производные мюллеровых протоков отсутствуют. У некоторых пациентов вольфовы протоки бывают дифференцированы, несмотря на недостаточную маскулинизацию наружных половых органов. Это, повидимому, объясняется паракринной секрецией тестостерона, которого достаточно для локального действия: индуцирования дифференцировки вольфовых протоков. Однако концентрация тестостерона в плазме остается слишком низкой, чтобы вызвать достаточную маскулинизацию наружных половых органов. Клинические проявления недостаточности тестостерона соответствуют характеру нарушений его биосинтеза.



Гипоплазия клеток Лейдига

Клиническая картина

Наружные половые органы обычно развиты по женскому типу со слепо заканчивающимся влагалищем и легкими признаками вирилизации, но могут быть также амбивалентными или развиты по мужскому типу. Отмечаются развитые в различной степени производные вольфовых протоков, производные мюллеровых протоков отсутствуют. Признаки полового созревания в пубертатном периоде не появляются.

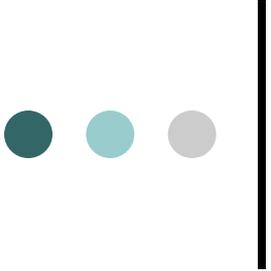


Гипоплазия клеток Лейдига

Лечение

Выбор пола определяется по степени маскулинизации.

Заместительную терапию половыми гормонами проводят ко времени наступления пубертатного периода.

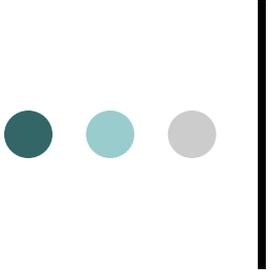


Недостаточность

стероид-5α-редуктазы типа

2

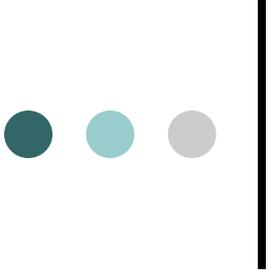
Новаковский и Ленц в 1961 г. впервые описали форму ложного гермафродитизма, наследуемую по аутосомно-рецессивному типу. Они назвали ее псевдовагинальной перинеоскротальной гипоспадией (Nowakowski u. Lenz, 1961). В дальнейшем Император Магинли и соавт. (Imperato-McGinley et al., 1974) показали, что в основе этого заболевания лежит недостаточность стероид-5α-редуктазы типа 2, кодируемой геном SRD5A2.



Недостаточность стероид-5α-редуктазы типа 2

Этиология и патогенез

Превращение тестостерона в биологически более активный дигидротестостерон происходит при участии фермента стероид-5α-редуктазы типа 2, кодируемого геном SRD5A2 (Andersson et al., 1991). Известны различные дефекты этого фермента. Чаще речь идет об уменьшении сродства к тестостерону и тем самым снижении активности фермента (Moore et al., 1975). К другим дефектам относятся изменения, приводящие к уменьшению стабильности фермента и его сродства к кофактору NADPH (Leshin et al., 1978). Во всех случаях нарушается превращение тестостерона в дигидротестостерон в тканях. Это проявляется в недостаточной маскулинизации наружных половых органов. Развитие вольфовых протоков, находящееся исключительно под влиянием паракринной секреции тестостерона, а также регрессия мюллеровых протоков не нарушены. В пубертатном периоде происходит выраженная вирилизация, несмотря на сохраняющуюся недостаточность 5α-редуктазы. Секреция эстрадиола нормальная, гинекомастия не наблюдается



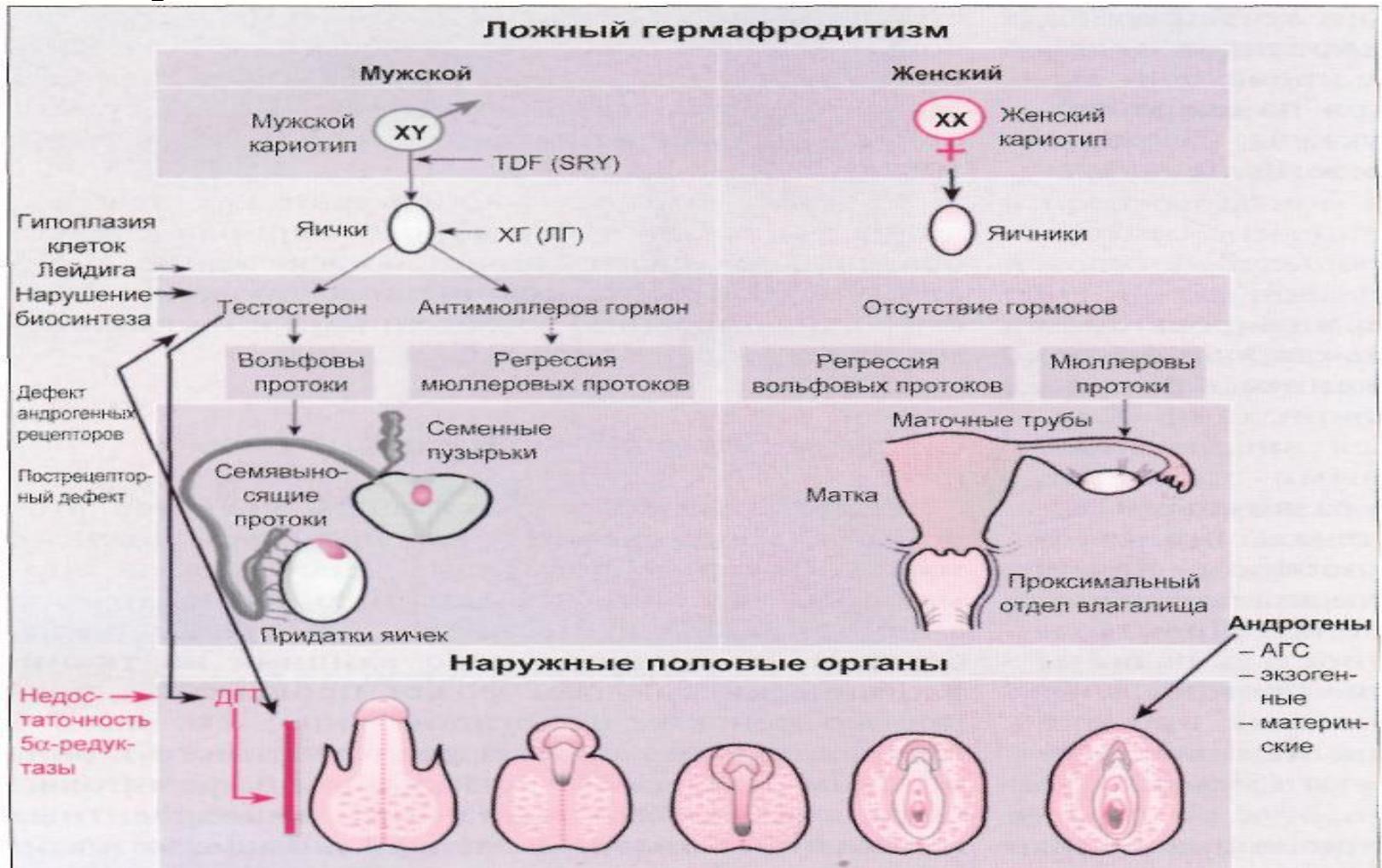
Недостаточность стероид-5α-редуктазы типа 2

Клиническая картина

У детей с генетически детерминированным мужским полом недостаточность стероид-5α-ре-дуктазы типа 2 вызывает выраженное в различной степени нарушение маскулинизации. Клинически это может проявиться внешне нормальными наружными половыми органами, развитыми по мужскому типу, различными вариантами амбивалентных половых органов, а также полностью женским фенотипом. Яички бывают расположены в паховых каналах, губномошоночных складках или мошонке. Производные вольфовых протоков полностью развиты (придатки яичек, семявыносящие протоки и семенные пузырьки). Семявыносящие протоки иногда открываются во влагалище. Производные мюллеровых протоков отсутствуют (Sinnecker et al., 1996; Walsh, 1974).

В пубертатном периоде на фоне нормального повышения уровня тестостерона отмечается выраженная вирилизация с ломкой голоса и увеличением размеров полового члена без появления гинекомастии.

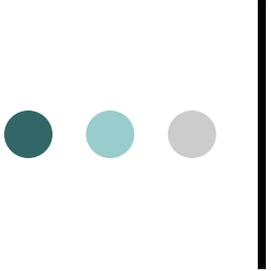
Недостаточность стероид-5 α -редуктазы типа 2



Недостаточность стероид-5 α -редуктазы типа 2



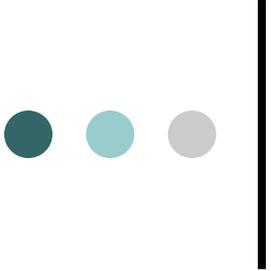
Пациентка (кариотип 46.XY) с недостаточностью 5 α -редуктазы (Sinnecker et al., 1996).



Недостаточность стероид-5 α -редуктазы типа 2

Диагностика

В детском возрасте определение концентрации гормонов в сыворотке крови диагностического значения не имеет. После стимуляции ХГ отмечается существенное повышение отношения тестостерон/дигидротестостерон (Hiori et al., 1996). Снижение активности фермента можно выявить и в культуре фибробластов, полученных из кожи половых органов (Pinsky et al., 1978). Анализ гена SRD5A2 позволяет подтвердить диагноз даже при минимальной недостаточности фермента (Hiori et al., 1996; Sinnecker et al., 1996).



Недостаточность

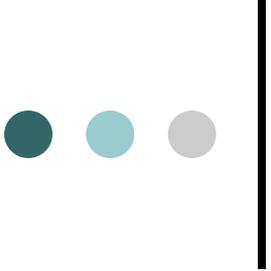
стероид-5α-редуктазы типа

2

Лечение

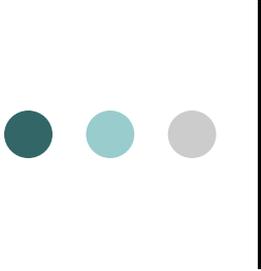
Дети, у которых половой член выражен, несмотря на малые размеры, должны воспитываться как мальчики. Раннее лечение дигидротестостероном способствует увеличению размеров полового члена и облегчает хирургическую коррекцию гипоспадии. После пубертатного периода также показана терапия высокими дозами тестостерона для усиления вирилизации (Price et al., 1984).

У детей, которых воспитывают как девочек, до наступления пубертатного периода следует обязательно удалить яички во избежание вирилизации. В пубертатном периоде проводят заместительную терапию эстрогенными и гестагенными препаратами.



Синдром резистентности к андрогенам

Резистентность к андрогенам является второй после дисгенезии гонад причиной ложного мужского гермафродитизма. Несмотря на нормальную или даже повышенную концентрацию андрогенов в плазме крови, отмечается недостаточность андрогенного влияния на ткани. Клинически синдром может проявиться полностью женским фенотипом при полной резистентности к андрогенам (синдром тестикулярной феминизации), различными вариантами амбивалентных гениталий (типы 4—2) или мужским фенотипом, при котором у пациентов отмечаются частичная резистентность к андрогенам и бесплодие (тип 1).



Синдром резистентности к андрогенам

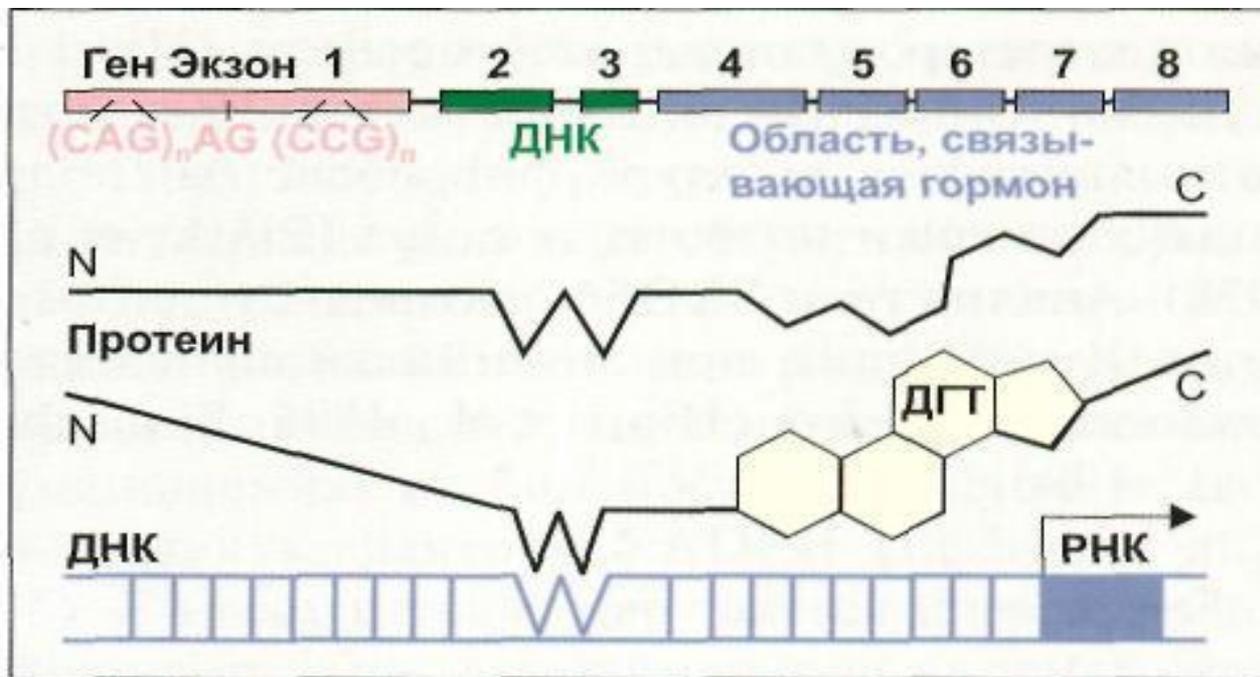
Этиология и патогенез

Причиной резистентности к андрогенам является **недостаточность андрогенных рецепторов.**

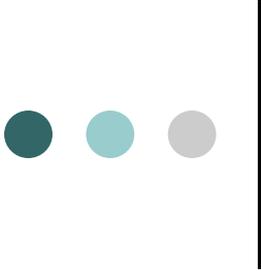
Она может быть обусловлена нарушением связывания андрогенов с рецепторами, транслокацией комплекса стероидный гормон—рецептор из цитоплазмы в клеточное ядро, димеризацией рецепторов и связыванием их с ДНК и последующей транскрипцией и трансляцией.

Белок андрогенного рецептора кодируется геном, локализованным на длинном плече X-хромосомы (Xq11-12). Этот белок в С-концевой области имеет домены, связывающие ДНК и гормон.

Синдром резистентности к андрогенам

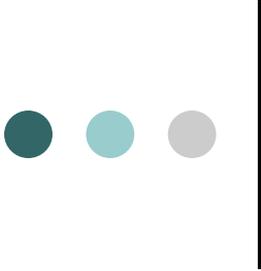


Схематическое изображение гена белка андрогенного рецептора и взаимодействия активированного комплекса андрогенный рецептор-дигидротестостерон с ДНК.



Полная резистентность к андрогенам

Если действие андрогенов полностью блокируется, в эмбриональном периоде происходит развитие вольфовых протоков или маскулинизация наружных половых органов. Поскольку выработка антимюллерова гормона и его действие не нарушаются, происходит полная регрессия мюллеровых протоков. У детей концентрация половых гормонов и гонадотропинов в сыворотке крови низкая и соответствует возрастной норме (Fakhry et al., 1988). В пубертатном периоде в гипоталамо-гипофизарной системе, которая также резистентна к андрогенам, увеличивается амплитуда и частота пульсирующей секреции ЛГ (Brown et al., 1990), что вызывает повышенную выработку яичками тестостерона (Tsuchiya et al., 1995) и эстрадиола (MacDonald et al., 1979). В результате экстрагландулярной ароматизации накапливающегося в крови тестостерона происходит дальнейшее увеличение концентрации эстрадиола, которое вызывает выраженную феминизацию.



Полная резистентность к андрогенам

Клиническая картина

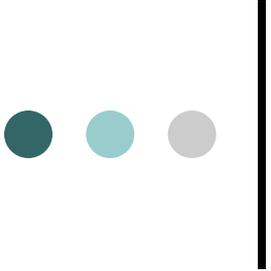
Клиническая картина при полной резистентности к андрогенам характеризуется женским фенотипом при генетически детерминированном мужском поле и хорошо развитыми женскими вторичными половыми признаками, появляющимися в пубертатном периоде (тип 5). Вторичное оволосение обычно слабо выражено. Клитор нормальных размеров, малые половые губы недостаточно развиты, влагалище слепо заканчивается. Производные мюллеровых (матка, маточные трубы) и вольфовых протоков отсутствуют. Глубина влагалища обычно достаточна для нормальной половой жизни. Половая идентификация женская.

Частота полной резистентности к андрогенам составляет 1 на 20 000 рождений мальчиков (Grumbach и. Conte, 1998). У детей иногда обнаруживают яички в паховых каналах или паховые грыжи. Однако основанием для диагностики синдрома часто становится отсутствие менструаций, несмотря на появление признаков полового созревания.

Полная резистентность к андрогенам



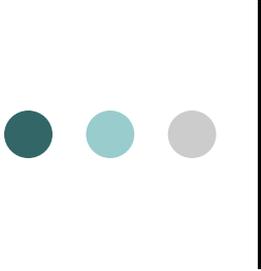
Полная резистентность к андрогенам, а - пациентка (кариотип 46.XY) с полной резистентностью к андрогенам типа 5; б- наружные половые органы этой пациентки



Полная резистентность к андрогенам

Диагностика

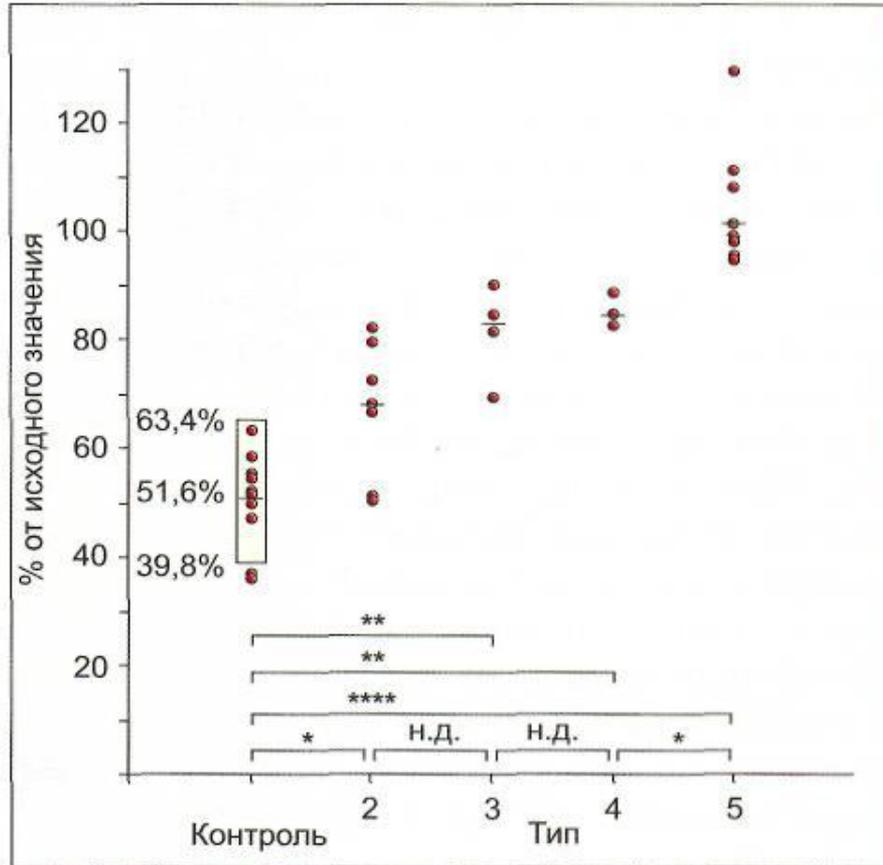
Характерные клиническая картина и гормональный профиль — феминизация, первичная аменорея, слепо заканчивающееся влагалище, повышенный уровень ЛГ и резко повышенный уровень тестостерона в сыворотке крови в постпубертатном периоде — позволяют поставить правильный диагноз.



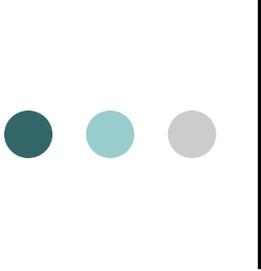
Полная резистентность к андрогенам

- ▣ **Проба на резистентность к андрогенам** основана на биологическом эффекте анаболического андрогенного гормона станозолола на концентрацию СССГ в сыворотке крови. В норме после введения 0,2 мг/кг станозолола в течение 3 дней концентрация СССГ в сыворотке крови через 5—8 дней снижается наполовину. У пациентов с полной резистентностью к андрогенам (тип 5) такого снижения не происходит, а при частичной резистентности к андрогенам концентрация СССГ снижается в различной степени в зависимости от недостаточности маскулинизации, но это снижение выражено в меньшей степени, чем в норме (Sinnecker u. Kohler, 1989; Sinnecker et

Полная резистентность к андрогенам



- Проба на резистентность к андрогенам (Sinnecker et al., 1997). Снижение концентрации СССГ в сыворотке крови через 3 дня после введения станозолола (0,2 мг/кг) выражено в процентах от исходного значения у пациентов с резистентностью к андрогенам (типы 2-5) и у пациентов контрольной группы с различными аномалиями развития половых органов, но нормальной чувствительностью к андрогенам,
- Точками обозначены пациенты, линиями - медианы в каждой группе, Звездочки обозначают степень достоверности различий между исследованными группами пациентов (н.д., - недостоверно; * - $<0,05$; ** - $<0,01$; *** - $<0,001$; **** - $<0,0001$).

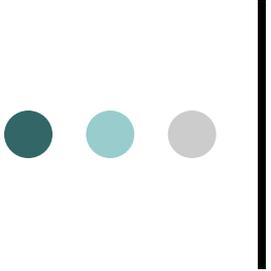


Полная резистентность к андрогенам

Лечение

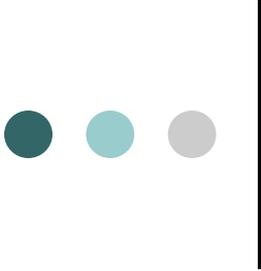
Лечение полной резистентности к андрогенам не представляет трудностей. Яички следует по возможности сохранить до завершения пубертатного периода, чтобы обеспечить спонтанное развитие по женскому типу. После пубертатного периода их необходимо удалить, так как риск злокачественного их перерождения на третьем десятилетии жизни возрастает до 4—10% (Manuel et al., 1976; Rutgers u. Scully, 1991; Verp u. Simpson, 1987).

После гонадэктомии назначают заместительную терапию эстрогенами и гестагенами. При неглубоком влагалище его углубляют с помощью экспандера.



Частичная резистентность к андрогенам

Если биологическое действие андрогенов нарушено частично, в эмбриональном периоде стимуляция вольфовых протоков и маскулинизация наружных половых органов оказываются неполными. Поскольку выработка антимюллерова гормона и его эффект не нарушены, то происходит полная регрессия мюллеровых протоков.



Частичная резистентность к андрогенам

Клиническая картина

В зависимости от степени недостаточности рецепторов андрогенов пациенты имеют преимущественно женский фенотип, слепо заканчивающееся влагалище и легкие признаки вирилизации (тип 4), различные варианты амбивалентных гениталий (типы 3 и 2) или нормальный мужской фенотип, при котором, однако, страдают бесплодием, обусловленным азооспермией (тип 1).

В пубертатном периоде из-за частичного эффекта андрогенов, несмотря на высокую концентрацию тестостерона в сыворотке крови, мужские вторичные половые признаки выражены относительно слабо. С другой стороны, повышенная экстрагландулярная продукция эстрогенов приводит к развитию гинекомастии.

Частичная резистентность к андрогенам



Наружные половые органы пациентки (кариотип 46,XY) с частичной резистентностью к андрогенам (тип 4).

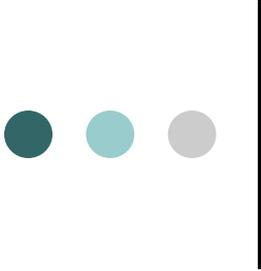


Наружные половые органы у пациентки (кариотип 46,XY) с частичной резистентностью к андрогенам (тип 3).

Частичная резистентность к андрогенам



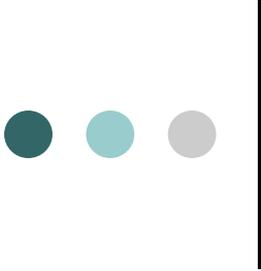
Наружные половые органы пациента (кариотип 46,XY) с частичной резистентностью к андрогенам (тип 2),



Частичная резистентность к андрогенам

Диагностика

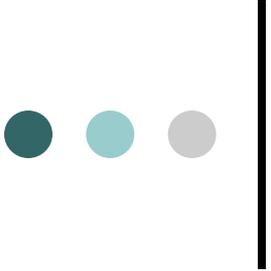
Развитие наружных половых органов отличается значительной вариабельностью. Вольфовы протоки у пациентов либо отсутствуют, либо гипопластичны или развиты нормально. Производных мюллеровых протоков обычно не бывает. Гормональный профиль до наступления пубертатного периода неинформативен. После стимуляции ХГ уровень тестостерона бывает нормальный, при пробе на резистентность к андрогенам концентрация СССГ снижается в меньшей степени, чем в норме, в отличие от пациентов с полной резистентностью, у которых она не снижается (Sinnecker u. Kohler, 1989; Sinnecker et al., 1997). Различны также биохимические изменения рецепторов андрогенов, которые часто носят качественный характер. Однако нередко в исследованиях на культуре фибробластов, полученных из кожи половых органов, дефект рецепторов выявить не удается (Griffin, 1992). Анализ ДНК позволяет верифицировать диагноз, отличить наследственные формы от новых мутаций и выявить соматический мозаицизм (Hiort et al., 1993; Hiort et al, 1998; Holterhus et al., 1997).



Частичная резистентность к андрогенам

Лечение

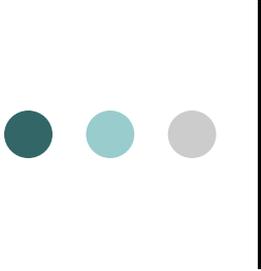
Выбор пола для дальнейшего воспитания ребенка зависит от того, насколько выражена недостаточность маскулинизации. Чтобы оценить шансы на достижение достаточной вирилизации лечением высокими дозами тестостерона, проводят пробу на резистентность к андрогенам, а при семейной форме заболевания — также пробное лечение кого-нибудь из более старших членов семьи с этим заболеванием (Sinnecker et al., 1997). В пубертатном периоде часто развивается выраженная гинекомастия. Если предполагается слабый ответ на лечение тестостероном, даже при высоких его дозах, ребенка с амбивалентными половыми органами следует воспитывать как девочку. Для этого по возможности раньше (в течение первых 2 лет жизни) прибегают к феминизации наружных половых органов с помощью пластики вульвы. Пластику преддверия влагалища и самого влагалища выполняют в конце пубертатного периода или в более поздние сроки. Гонадэктомию следует выполнять по двум соображениям: во-первых, из-за высокого риска злокачественного перерождения, во-вторых, из-за возможности вирилизации в пубертатном периоде. В отличие от полной резистентности к андрогенам, при частичной резистентности яички у детей, которые воспитываются как девочки, следует обязательно удалять до наступления пубертатного периода. В пубертатном периоде проводят заместительную терапию эстрогенами и гестагенами.



Ложный женский гермафродитизм

▣ *Определение*

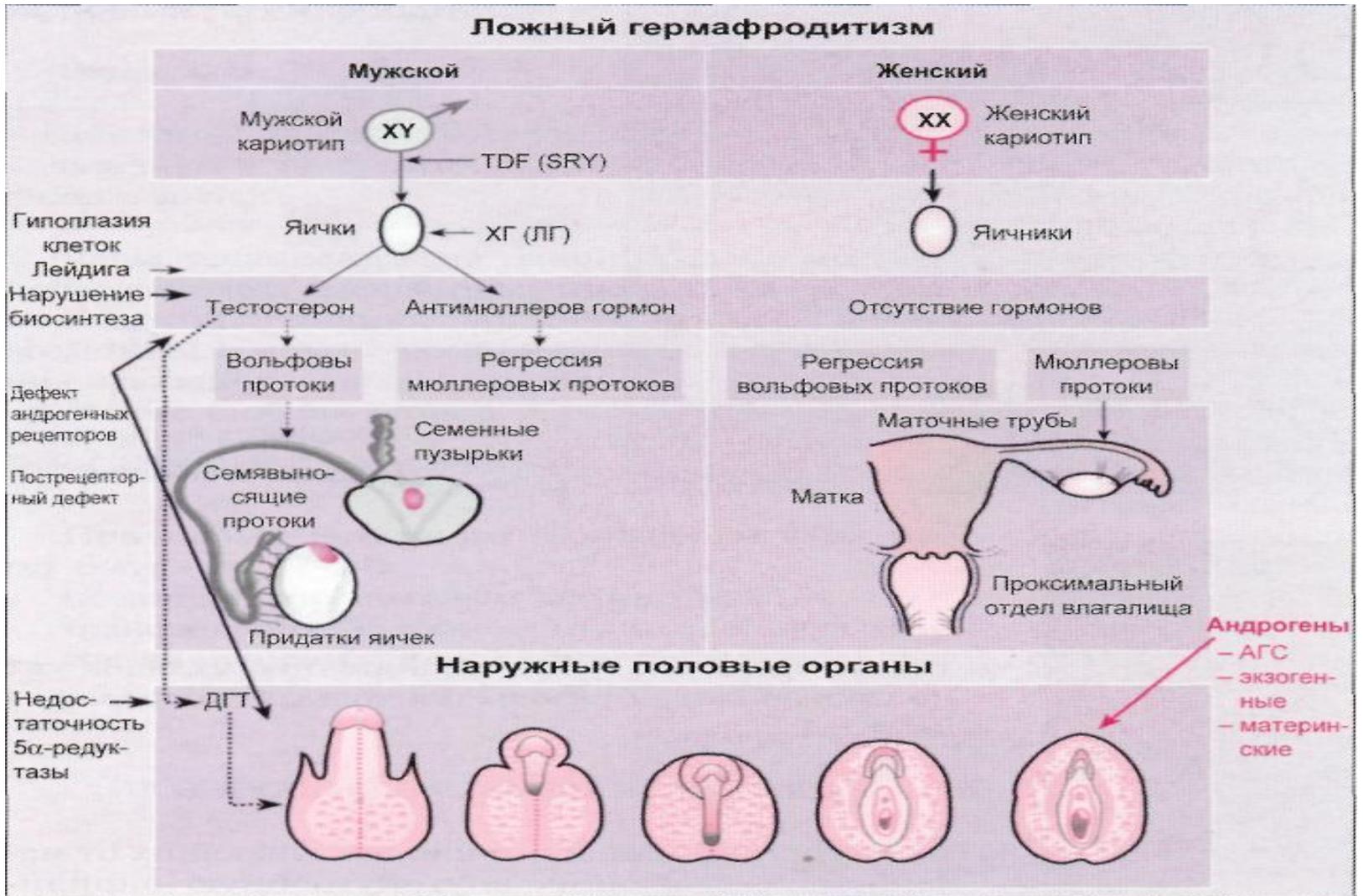
Лица с ложным женским гермафродитизмом имеют генетически детерминированный женский пол (TDF отсутствует), яичники и развитые по женскому типу внутренние половые органы, а также вирилизированные наружные половые органы.

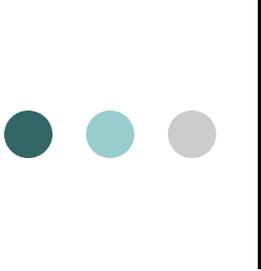


Ложный женский гермафродитизм

- Ложный женский гермафродитизм характеризуется разнообразием клинических проявлений: от женского фенотипа и легкой вирилизации половых органов, множества вариантов амбивалентных половых органов до внешне нормально развитых мужских гениталий с «пустой» мошонкой.
- Поскольку развитие внутренних и наружных половых органов при отсутствии функционирующих яичек всегда происходит по женскому типу, то вирилизация плода женского пола может произойти лишь при условии экстрагонадного происхождения андрогенов. Источником андрогенов может быть сам плод (АГС) или мать (прием препаратов, опухоли, лютеома беременности)

Ложный женский гермафродитизм

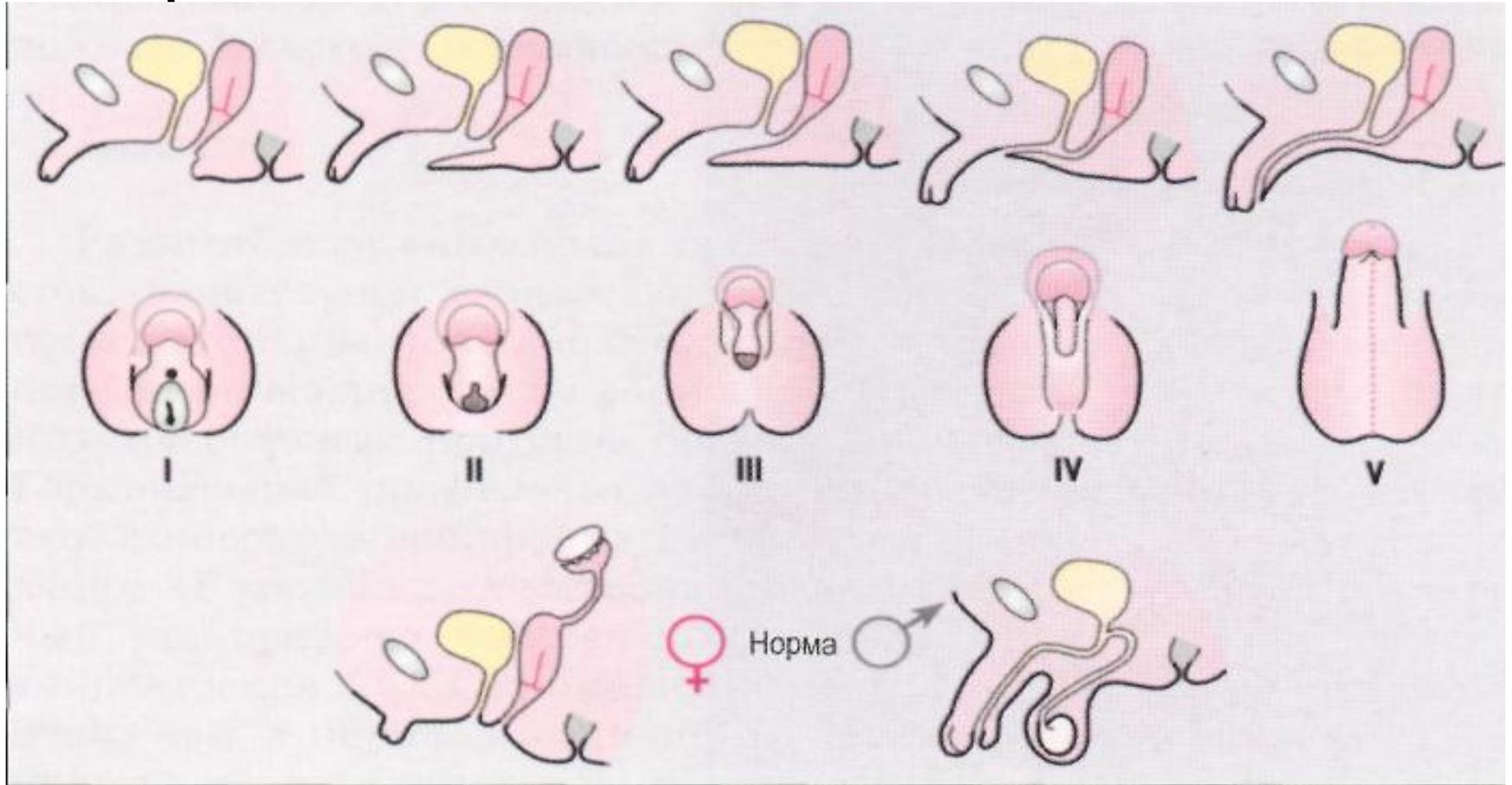




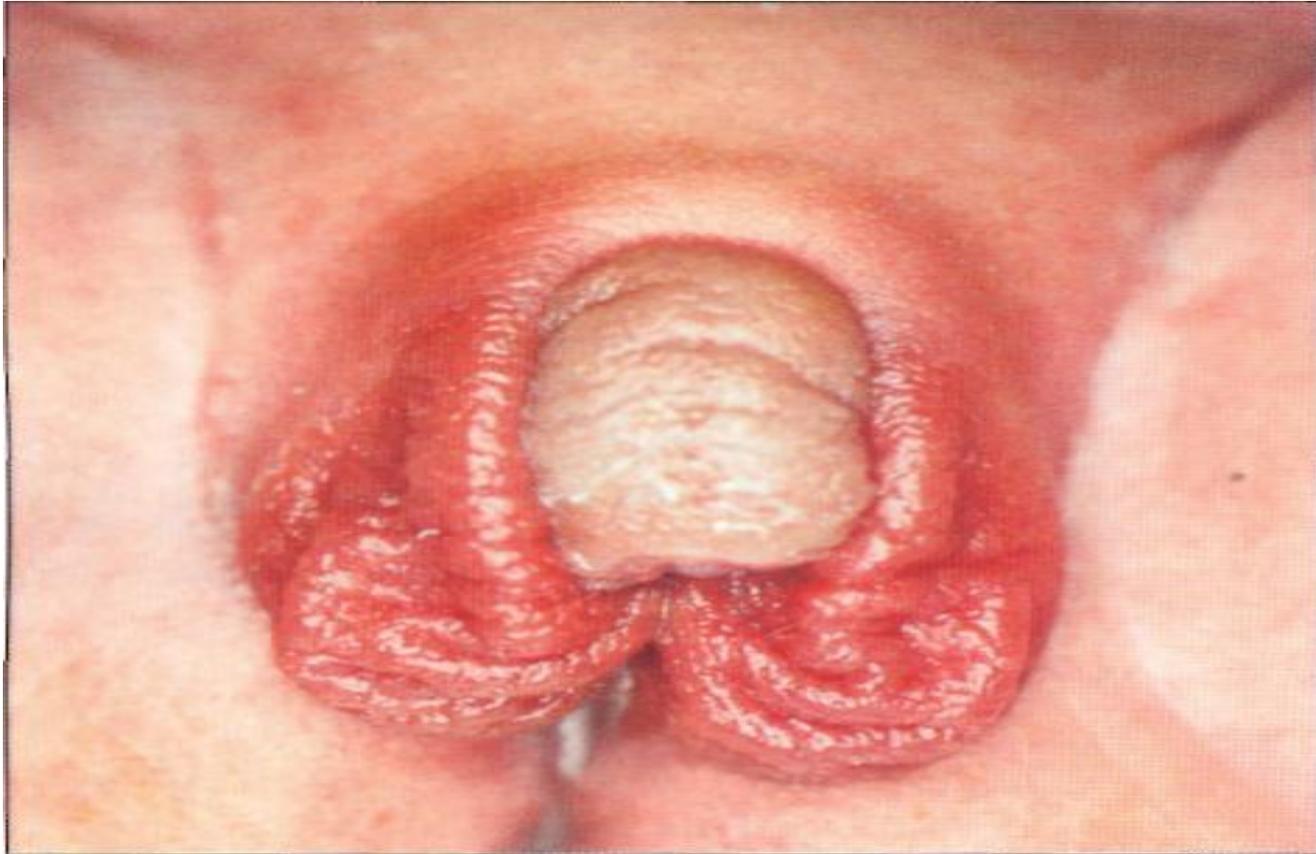
Адреногениальный синдром

Наиболее частой причиной ложного женского гермафродитизма является недостаточность фермента СYP21 (21-гидроксилаза). Этот фермент локализуется в корковом веществе надпочечников и катализирует превращение 17 β -гидроксипрогестерона в кортизол и прогестерона в альдостерон. Накопление субстрата (17 β -гидроксипрогестерон), обусловленное недостаточностью фермента, приводит к повышенному образованию андростендиона и тестостерона, которое влечет за собой вирилизацию наружных половых органов. Клиническая картина в зависимости от степени недостаточности 21-гидроксилазы включает симптомы, характерные для избытка андрогенов и недостаточности кортизола, реже — альдостерона.

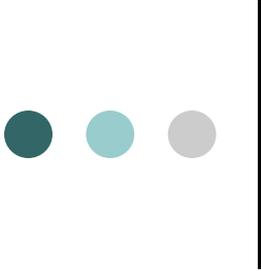
Классификации Прадера



Адреногенитальный синдром



Пациентка с генетически детерминированным женским полом (кариотип 46, XX) с ложным женским гермафродитизмом при АГС.



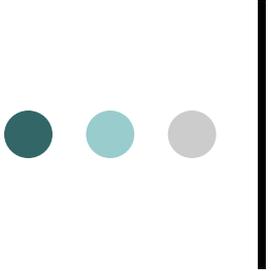
Ложный женский гермафродитизм

Недостаточность плацентарной ароматазы

Плацентарная ароматаза CYP19 катализирует превращение андростендиона и 16 α -гидроксиандростендиона в эстрогены, предохраняя таким образом плод от вирилизующего влияния плацентарных андрогенов. При недостаточности ароматазы не только нарушается синтез эстрогенов, но и происходит накопление андростендиона и тестостерона, которое вызывает внутриутробную вирилизацию плода женского пола (Dittmann, 1989; Shozu et al, 1991).

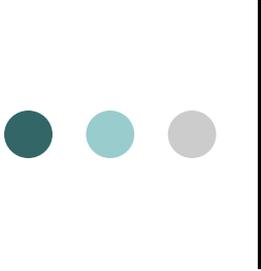
У девочек при рождении отмечаются выраженная в той или иной степени вирилизация наружных половых органов и нормально развитые по женскому типу внутренние половые органы.

Для пубертатного периода характерны гипергонадотропный гипогонадизм, гиперандрогенемия и поликистозные яички. Созревание костной ткани (но не рост) замедлено, и нарушена минерализация костей. Эти проявления можно устранить заместительной терапией эстрогенами.



Трансплацентарная вирилизация

- ▣ *Экзогенные материнские андрогены*
- ▣ *Эндогенные материнские андрогены*

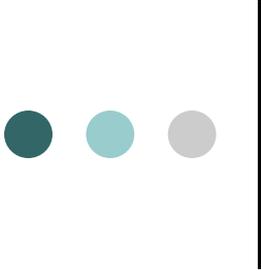


Трансплацентарная вирилизация

Экзогенные материнские андрогены

Назначение беременным производных тестостерона и гестагенов (в том числе производных 19-нортестостерона) может вызвать внутриутробную вирилизацию плода женского пола (Grumbach et al., 1959).

Степень вирилизации зависит от вида стероидного препарата и его дозы и особенно от сроков приема препаратов. Если он приходится на период после 12-й недели после зачатия, то сращение губно-мошоночных складок уже не произойдет, а разовьется только гипертрофия клитора.

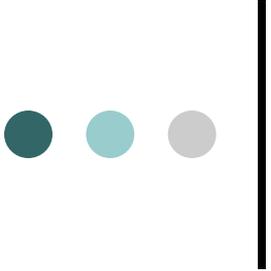


Трансплацентарная вирилизация

Эндогенные материнские андрогены

Источником андрогенов, поступающих от матери и вызывающих внутриутробную вирилизацию плода женского пола, могут быть также вирилизирующие опухоли надпочечников или яичников (Murset et al., 1970). Образование андрогенов, вызывающих вирилизацию плода, может быть также обусловлено АГС у матери, лютеомой беременности и лютеиновыми кистами яичников (Malinak u. Miller, 1965). Как и при недостаточности плацентарной ароматазы, диагностическое значение имеет вирилизация матери во время беременности.

Необходимость в специальном лечении обычно отсутствует, так как после рождения вирилизация не прогрессирует, а в пубертатном периоде появляются женские вторичные половые признаки. К хирургической коррекции половых органов прибегают лишь в тех случаях, когда маскулинизация их сильно выражена. Если она заключается только в гипертрофии клитора, то по мере роста ребенка размеры клитора могут постепенно уменьшиться (собственное наблюдение). Поэтому при гипертрофии клитора хирургическая коррекция оправдана у тех пациенток, у которых клитор по размерам напоминает половой член.

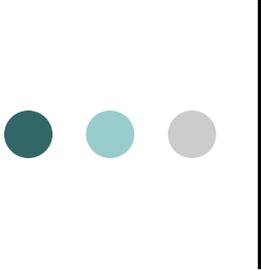


Истинный гермафродитизм

▣ Определение

Истинный гермафродитизм характеризуется наличием у пациентов одновременно яичников и яичек.

Чаще у пациентов на одной стороне имеется половая железа смешанного строения (овотестис), а на другой — яичник или яичко (реже). Однако возможны и другие комбинации, например яичник на одной стороне и яичко на другой или овотестис с обеих сторон.

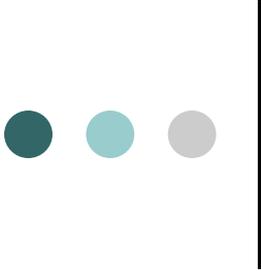


Истинный гермафродитизм

Этиология и патогенез

Причинами истинного гермафродитизма могут быть :
мозаицизм по половым хромосомам;
транслокации Y-хромосомы или ее фрагментов на аутосомы или X-хромосомы;

Лица с истинным гермафродитизмом обычно имеют кариотип 46,XX, реже — 46,XY или мозаицизм по половым хромосомам. Считают, что при «скрытом» мозаицизме происходит транслокация генов Y-хромосомы (ген SRY) на аутосомы или половые хромосомы. Кроме того, при двойном оплодотворении или слиянии двух нормальных оплодотворенных яйцеклеток возникает химеризм 46,XX/46,XY (Erhardt, 1979).

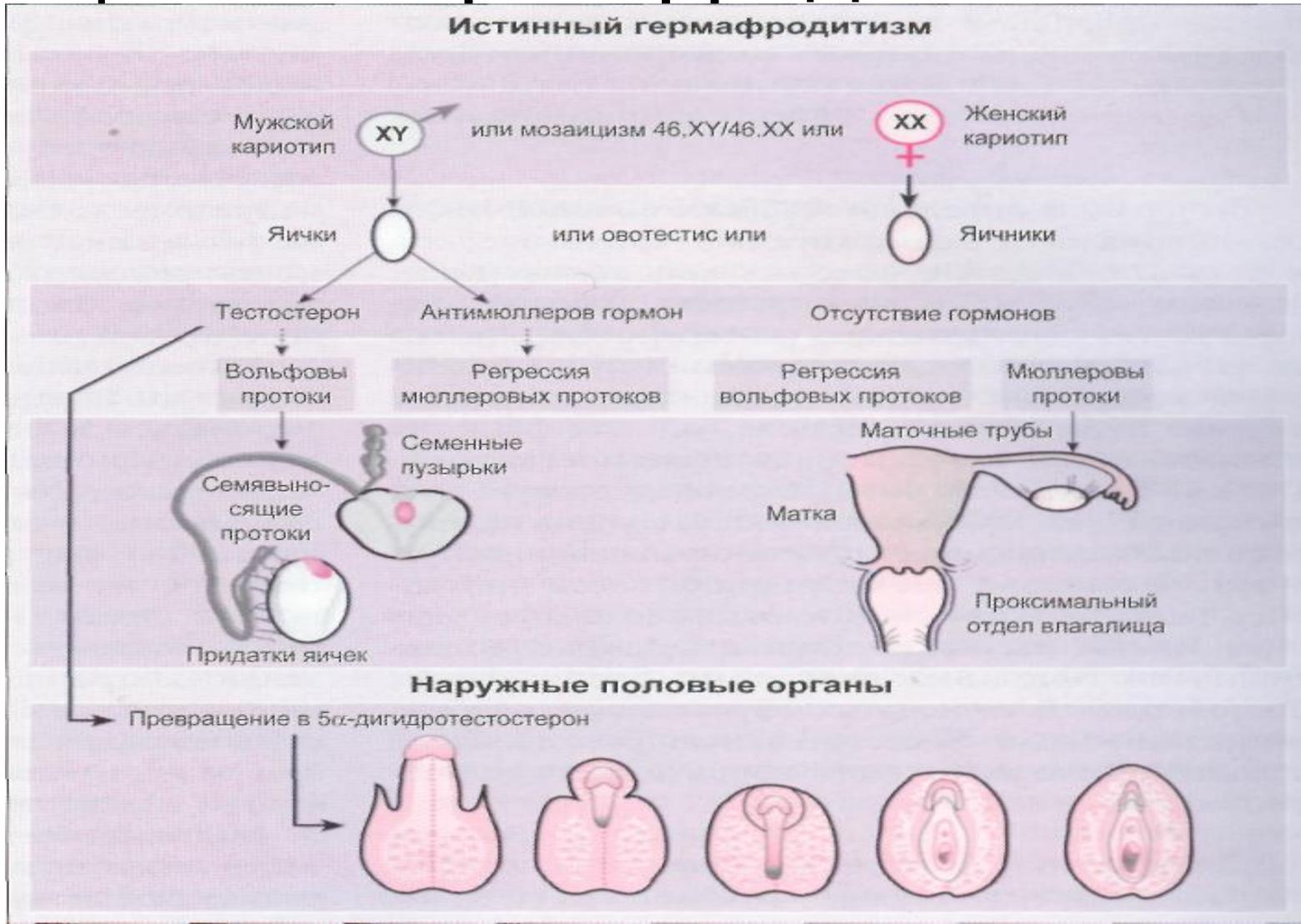


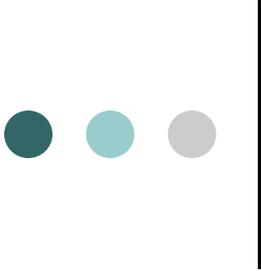
Истинный гермафродитизм

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется значительным разнообразием. Половые органы обычно развиты по промежуточному типу (амбивалентные), однако могут быть развиты также преимущественно по женскому или мужскому типу. Частыми симптомами являются гипоспадия, неполное сращение губно-мошоночных складок, крипторхизм и паховые грыжи, в которых обнаруживают гонады или производные мюллеровых протоков. Развитие внутренних половых органов соответствует ипсилатеральной гонаде: на стороне расположения яичка происходит стимуляция вольфова протока и подавление мюллера, а на стороне расположения яичника развиваются производные мюллера протока, в то время как вольфов проток подвергается обратному развитию. Поскольку тестикулярная часть овотестиса обычно бывает дисгенетичной, на его стороне внутренние половые органы развиваются по женскому типу. В пубертатном периоде происходит частичная вирилизация и развивается гинекомастия, часто появляются менструации.

Истинный гермафродитизм

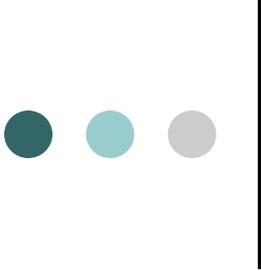




Истинный гермафродитизм

Диагностика

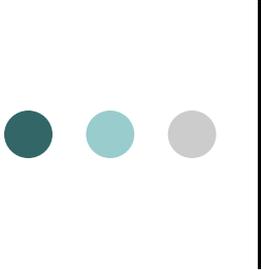
Развитие половых органов по промежуточному типу и пальпируемый овотестис позволяют поставить предварительный диагноз истинного гермафродитизма. Диагностическое значение имеют кариотип 46,XX/46,XY, стимуляционная проба с помощью ХГ и менопаузального гормона, подтверждающая наличие как тестикулярной, так и овариальной ткани, а также гистологическое исследование половых желез, при котором обнаруживают оба вида ткани.



Истинный гермафродитизм

Лечение

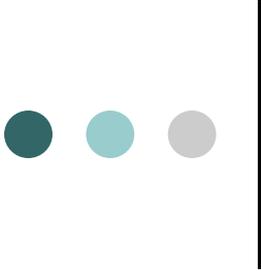
Выбор пола определяется анатомическими соотношениями и возможностью хирургической коррекции. У детей, которых воспитывают как девочек, следует по возможности раньше удалить тестикулярную ткань из-за высокого риска ее злокачественного перерождения и профилактики вирилизации. У них возможно нормальное течение пубертатного периода, так как функция яичника может оказаться для этого достаточной (Nihoul-Fekete et al., 1984). У детей, которых воспитывают как мальчиков, следует удалить производные мюллеровых протоков и овариальную ткань. Поскольку тестикулярная часть овотестиса часто дисгенетична, то ее также следует удалить. Яички, расположенные в мошонке, сохраняют, но при этом регулярно следят за их состоянием. В отдельных случаях при необходимости проводят заместительную гормональную терапию и/или выполняют корригирующую операцию.



Тактика лечения при гермафродитизме

Определение пола

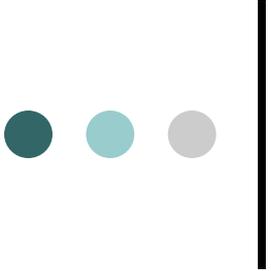
Быстрый и обоснованный выбор пола крайне важен для дальнейшего развития ребенка с амбивалентными гениталиями. Этот выбор основывается на оценке того, при каком поле следует рассчитывать на нормальную функцию половых органов. Давая такую оценку, учитывают анатомические соотношения и особенно размеры полового члена и возможность его роста. Следует учитывать также возможности хирургической коррекции и уровень культуры семьи ребенка. Поэтому решение о поле ребенка принимается совместно несколькими специалистами — гинекологом, урологом, детским хирургом, психологом, генетиком.



Тактика лечения при гермафродитизме

Хирургическое лечение

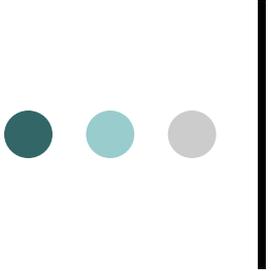
Относительно хирургического лечения на сегодняшний день существуют **различные мнения** и даются разные рекомендации. Так, одни специалисты считают необходимой по возможности раннюю «полную коррекцию» как наружных, так и внутренних половых органов (пластика вульвы, влагалища, редукция клитора), другие, в частности члены «рабочей группы против насилия в педиатрии и гинекологии», выступают за отказ от пола как признака, характеризующего личность, и любого оперативного вмешательства у детей, так как дети еще не способны выразить свое отношение к этому вопросу.



Тактика лечения при гермафродитизме

Гормональная терапия

Заместительную терапию половыми гормонами у детей с гипогонадизмом начинают к началу пубертатного периода: у девочек в 12 лет, у мальчиков в 13 лет. Цель гормональной терапии — обеспечить половое развитие, близкое к нормальному.



Тактика лечения при гермафродитизме

- Психологический аспект лечения
Рождение ребенка с амбивалентными гениталиями вызывает серьезные психосоциальные проблемы. Не следует пытаться определить половую принадлежность такого ребенка уже в родильном зале.