Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего образования «Красноярский государственный медицинский

университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства

здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверила: к.м.н., доц. Киселева Н.Г.

Реферат

На тему: «Тактика врача неонатолога при нарушении формирования пола у новорожденных детей»

Выполнила: Мешкова Ю.О.

Клинический ординатор 2 года обучения

специальность неонатология

г. Красноярск, 2021 год

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ….………………………………………………...... 3

ВВЕДЕНИЕ……………………………………………………………..…….…. 4

РАЗВИТИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ………………………..……....6

ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА……………...…........ 8

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ФОРМИРОВАНИЯ

ПОЛА………………………………………………….…………………….…...12

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ……………….

ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА…………………………………………………..…..15

ЗАКЛЮЧЕНИЕ……………………………………………………………….… 23

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….………………………………………………... 28

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД — артериальное давление

КТ— компьютерная томография

ЛГ — лютеинизирующий гормон

МРТ — магнитно-резонансная томография

НГ — неделя гестации

УЗИ — ультразвуковое исследование

ВГКП – врожденная гиперплазия коры надпочечников

ВДКП – врожденная дисфункция коры надпочечников

ЗГТ – заместительная гормональная терапия

НПР – нарушение полового развития

НФП – нарушение формирования пола

**ВВЕДЕНИЕ**

На протяжении многих веков пациенты с неопределенной половой принадлежностью (дифференцировкой) находились вне пределов компетенции врачей. Семьи, где рождались дети с двойственным строением наружных половых органов, старались ограничить их взаимодействие со сверстниками, избегали обращения к специалистам. Социальный конфликт пациентов определялся аномальным анатомическим строением наружных половых органов, гормональной недостаточностью, невозможностью воспроизводства потомства, что вело к формированию тяжелых психологических расстройств. Первое упоминание о случаях гермафродитизма может быть найдено у Аристотеля (384–322 годы до н. э.). «Гермафродитизм» — дословно переводится как «двуполость», мифологический сын богов Гермеса и Афродиты, Гермафродит, обладал признаками и мужского, и женского пола [1–3].

С развитием цитогенетической и молекулярной диагностики был сделан следующий шаг в понимании этиологии и патогенеза заболеваний, приводящих к нарушению полового развития. С возникновением детской пластической хирургии появилась возможность ранней феминизирующей и маскулинизирующей коррекции наружных половых органов с последующим воспитанием ребенка в едином гражданском и фенотипическом поле. Наконец, были расширены возможности гормонотерапии, обеспечивающей формирование вторичных половых признаков и социальное поведение пациентов согласно выбранному полу. Многие аспекты как медицинского, так и социального сопровождения детей, имеющих нарушения полового развития коренным образом изменились в последние десятилетия [4, 6, 7].

В августе 2006 г. «Европейским обществом детской эндокринологии», а также «Детским Эндокринным обществом имени Лаусона Вилкинсона» был принят консенсус по оказанию помощи детям, имеющим неопределенность пола. В основу разработки консенсуса была положена новая номенклатура и классификация заболеваний, сопровождающихся интерсексуальным строением наружных половых органов. Было предложено отказаться от термина «гермафродитизм», как этически неприемлемого. Номенклатура и классификация заболеваний была построена с учетом генетических и морфологических основ патологии пола [6, 8, 9].

Термины «нарушение полового развития» (НПР, disorders of sex development, DSD) или «нарушение половой дифференцировки», «нарушение формирования пола» в настоящее время считаются более правильными, чем термины «неопределенные гениталии», «псевдогермафродитизм», «гермафродитизм», «интерсексуальнные гениталии», «инверсия пола». Они используются для обозначения тех «врожденных нарушений, при которых хромосомное, гонадное или анатомическое развитие атипично» (врожденные аномалии половых органов — Q50–Q56) .Считается, что ранее употреблявшиеся термины воспринимаются как потенциально уничижительные для пациентов и могут ввести в заблуждение врачей и родителей [10].

НПР встречаются с частотой 1 случай на 4500 живорожденных детей. Врожденная дисфункция надпочечников является наиболее распространенной причиной. Смешанная дисгенезия гонад является второй наиболее распространенной причиной НПР.

НПР выявляют у 50 % детей с гипоспадией и односторонним или двусторонним крипторхизмом [10]. Лишь примерно у 20 % детей, имеющих НПР, определяют конкретный генетический дефект. У большинства новорожденных, имеющих нормальный набор хромосом (46,ХХ) и признаки вирилизации, обнаруживаются проявления ВГКН. С другой стороны, только у половины детей, имеющих 46,XY и признаки НПР, будет установлен окончательный диагноз [11].

**РАЗВИТИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**

Врач, сталкивающийся с детьми, имеющими нарушения полового развития, должен отчетливо представлять себе основные этапы эмбриогенеза.

Половая дифференциация у плода начинается в 6–7 недель беременности. В эти сроки плод имеет как женские (мюллеровы), так и мужские (вольфовы) половые пути. Из мюллеровых протоков развиваются маточные трубы, матка и верхняя часть влагалища. Из вольфовых протоков развиваются семявыносящие протоки, придатки и семенные пузырьки. «По умолчанию» путь бипотенциальных гонад и внутренних структур — развитие по женскому типу. Под действием специфического гена SRY (кодирует фактор, определяющий функции яичков), расположенного на коротком плече Y-хромосомы, у плодов мужского пола активируется каскад событий, завершающийся дифференциацией гонад в яичко (формирование гонадного пола). Два ключевых гормона производятся яичками: тестостерон (вырабатывается клетками Лейдига и ускоряет рост вольфовых протоков) и мюллерова ингибирующая субстанция или антимюллеров гормон, фактор регрессии мюллеровых протоков. Антимюллеров гормон выделяется сертолиевыми клетками и вызывает регрессию мюллеровых протоков. При его отсутствии, из мюллеровых протоков формируются матка, фаллопиевы трубы и верхняя часть влагалища. Недостаточное развитие яичка может быть обусловлено односторонним сохранением мюллеровой структуры и регрессией вольфовой структуры.

Производство тестостерона яичками изначально обусловлено действием человеческого плацентарного хорионического гонадотропина, после завершения первого триместра беременности — гонадотропинами гипофиза плода, действующими через рецепторы лютеинизирующего гормона. Местное превращение тестостерона в дигидротестостерон под действием фермента 5-альфа-редуктазы (который в высоких концентрациях имеется в оболочках гениталий) приводит к маскулинизации полового бугорка, слиянию лабиоскротальных складок, формированию мошонки и полового члена (критические события, происходящие в первом триместре).

Для формирования нормальных внутренних и внешних мужских гениталий необходимо наличие функциональных рецепторов к андрогенам в тканях-мишенях. У плодов женского пола лабиоскротальные складки остаются несоединенными, и клитор не увеличивается без влияния дигидротестостерона. Отсутствие влияний тестостерона и антимюллерова гормона приводит к инволюции вольфовых протоков и дифференциации мюллеровых протоков в женские внутренние половые органы.

Обе Х-хромосомы необходимы для нормального развития, дифференцирования и функционирования яичников. У женщин, имеющих одну Х-хромосому (синдром Шерешевского-Тернера), обнаруживают аномальную половую дифференциацию. У пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера гонады представлены соединительнотканными тяжами.

Фенотипический пол определяется в конце первого триместра беременности. После первого триместра беременности внутренние половые органы не реагируют на гормональную стимуляцию. Наружные половые органы уже сформированы (за исключением продолжающегося реагирования полового члена на андрогены). Если на девочку на протяжении первого триместра влияет излишек андрогенов, ее клитор и лабиоскротальные складки будут вирилизованы. Влияние тестостерона во время второго и третьего триместра приводит к увеличению клитора, потемнению и погрубению лабиоскротальных складок, но не к слиянию половых губ. Во втором и третьем триместре увеличение полового члена и дозревание мошонки зависят от тестикулярных андрогенов, которые стимулируются гонадотропином гипофиза плода. Эндогенный гормон роста также способствует росту полового члена. Высокая внутриутробная концентрация тестостерона может влиять на мозг, определяя дальнейшее поведение и формирование гендерной идентификации.

**ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА**

В момент оплодотворения определяется генетический пол зародыша (набор половых хромосом в зиготе). Генетический пол предопределяет становление гонадного пола (формирование мужских либо женских половых желез). В свою очередь, гонадный пол обусловливает становление фенотипического пола (формирование половых протоков и наружных половых органов по мужскому либо по женскому типу). Половая дифференцировка может нарушаться на любом этапе. Причины нарушения половой дифференцировки по Н. Лавину (1999) представлены следующим образом.

А. Причины нарушений генетического пола :

1. Изменения числа или структуры половых хромосом. Например, классические варианты синдрома Клайнфельтера (кариотип 47,XXY) и синдрома Шерешевского– Тернера (кариотип 45,X) обусловлены нерасхождением половых хромосом в мейозе при гаметогенезе. Синдром Шерешевского–Тернера также может быть обусловлен делецией одной из X-хромосом (например, 46,X [delXp]).

2. Мозаицизм по половым хромосомам (XX/XY). Такой мозаицизм обнаруживается у трети больных с истинным гермафродитизмом (овотестикулярным НПР).

3. Точечные мутации генов на хромосомах (например — мутации гена SRY на Yхромосоме). Указанные мутации, представлены нами в таблице 4, составленной по сводным литературным данным

Б. Нарушения гонадного пола :

1. Дифференцировка половых желез справа и слева происходит независимо. Поэтому их гистологическое строение может различаться. В одном половом тяже могут одновременно формироваться разные половые железы. Например, истинные гермафродиты имеют с обеих сторон яичко и яичник в виде единого образования (овотестис), либо на одной стороне располагается яичко, а на другой — яичник.

2. В норме развитие яичек определяется геном SRY, локализованном на Y-хромосоме. Однако этот ген обнаруживают у некоторых больных с гонадным и фенотипическим мужским полом, не имеющих Y-хромосомы. Вероятно, в таких случаях ген SRY переносится на X-хромосому или на аутосому в результате транслокации. Яички могут формироваться и у больных с кариотипом 46,XX, не имеющих гена SRY. Предполагают, что у таких больных имеются мутантные гены, направляющие дифференцировку половых тяжей в яички, а не в яичники.

3. На этапе миграции первичных половых клеток в половые тяжи могут возникать следующие аномалии: а. Кариотипы первичных половых клеток и соматических клеток половых тяжей не совпадают (например, клетка 46,XX мигрирует в половой тяж, образованный клетками 46,XY). Первичные половые клетки обычно погибают, и формируется «стерильное» яичко, не содержащее половых клеток. Однако у некоторых больных при определенных условиях первичные половые клетки выживают. Тогда яичко содержит только половые клетки с кариотипом 46,XX. б. Возможен и обратный вариант. Первичные половые клетки 46,XY могут индуцировать гены, направляющие дифференцировку соматических клеток 46,XX в половых тяжах по пути формирования яичка.

4. В отличие от яичка, яичники могут дедифференцироваться и превращаться в соединительнотканные тяжевидные образования. Возможные причины нарушений дифференцировки яичников: а. Из оогониев не образуются ооциты I порядка. б. Ооциты I порядка не способны к мейотическому делению (например, при анеуплоидии или хромосомных аберрациях). Вероятно, именно так развиваются тяжевидные гонады у девочек с синдромом Шерешевского– Тернера (кариотипы 45,X или 46,X [delXp–]). в. Вокруг ооцитов не формируются фолликулы. Таким образом, для развития яичника необходимо не только наличие нормальных X-хромосом в клетках половых тяжей, но и наличие нормальных ооцитов I порядка.

5. Вероятно, на дифференцировку половых желез влияют и другие, пока не известные факторы.

В. Развитие половых протоков:

1. Тестостерон не диффундирует на противоположную сторону зародыша и потому действует только на ближний к яичку вольфов проток. Если же рядом с вольфовым протоком находится яичник или если яичко не секретирует тестостерон, этот проток дегенерирует.

2. Если продукция или действие фактора регрессии мюллеровых протоков или мюллеровой ингибирующей субстанции нарушены, или если рядом с мюллеровым протоком находится яичник, то из этого протока формируются маточная труба, половина тела матки (которая позже срастается с противоположной половиной) и верхние две трети влагалища. Яичники не участвуют в дифференцировке мюллеровых протоков, поэтому при дисгенезии яичников формирование производных этих протоков не нарушается .

Г. Развитие наружных половых органов :

1. На 3–8-й НГ формируется клоакальная мембрана, перекрывающая заднюю кишку, образуется непарный половой бугорок, две половые складки. Клоакальная мембрана разделяется на мочеполовую и заднепроходную мембраны, а к 8-й неделе превращается в мочеполовую бороздку спереди и заднепроходно-прямокишечный канал сзади. Все эти события происходят до формирования половых желез и не регулируются гормонами. Нарушения на этом этапе развития приводят к атрезии заднего прохода, экстрофии мочевого пузыря или формированию врожденной клоаки, транспозиции полового члена и мошонки (когда половой бугорок формируется каудальнее половых складок), а также агенезии полового члена. Такие аномалии обычно обусловлены нарушениями ранних этапов эмбриогенеза, а не нарушениями генетического и гонадного пола или секреции половых гормонов.

2. Различия мужских и женских наружных половых органов появляются после 8-й недели эмбриогенеза: а. Процесс формирования губчатой части мочеиспускательного канала (с 8-й НГ до 4-го месяца гестации) и мошонки нарушается при недостаточности тестостерона и дигидротестостерона или избытке антагонистов андрогенов (прогестерона). б. У плода женского пола уровни тестостерона в крови в норме очень низкие. Поэтому индифферентные наружные половые органы, сформировавшиеся к 8-й неделе эмбриогенеза, в дальнейшем подвергаются лишь незначительным изменениям. Избыток андрогенов на разных сроках эмбриогенеза приводит к разным аномалиям: до 14-й недели он вызывает гипертрофию клитора, увеличение больших половых губ и их срастание (тогда они напоминают мошонку) и атрезию влагалища; после 14-й недели — только гипертрофию клитора .

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА**

Большинство проявлений НПР очевидны в периоде новорожденности, а соответственно, выявляются при первичном осмотре.

Нормальный доношенный мальчик имеет длину полового члена не менее 2,5 см при измерении от ветвей лобковой кости до верхушки головки. Средние показатели длины полового члена у новорожденных мальчиков со сроком гестации 30 нед. — 2,5 см, 40 нед. — 3,5 см. Яички перемещаются в мошонку на протяжении последних 6 недель беременности. Объем яичка у доношенного новорожденного — в среднем 0,52 мл. Нормальная доношенная девочка имеет клитор шириной менее 6,0 мм. Средние показатели длины клитора для доношенных девочек — 4,0 мм, ширины — 3,32 мм. Наличие вагинального отверстия указывает на отсутствие эффекта андрогенов .

Проявления НПР у детей старшего возраста и взрослых включают в себя: ранее нераспознанные нарушения половой дифференцировки; паховые грыжи у девочек, несвоевременное либо неполное половое созревание; вирилизацю у девушек, первичную аменорею, развитие груди у мальчиков, циклическую гематурию у мальчиков .

Главный признак нарушений половой дифференцировки — аномальное строение наружных гениталий у новорожденных (от почти нормальных женских до почти нормальных мужских, не позволяющее определить пол ребенка) или следующие проблемы :

• явные признаки неопределенности, например экстрофия клоаки;

• вероятные женские гениталии с удлиненным клитором, задним слиянием половых губ или паховой грыжей;

• вероятные мужские гениталии с двухсторонним неопущением яичек, микрофалосом;

• перинеоскротальная гипоспадия с или без микрофалоса, даже при опущенных яичках;

• односторонний крипторхизм и гипоспадия, особенно проксимальная;

• односторонний крипторхизм с микрофалосом;

• несоответствие внешних половых органов полу, определенному антенатально (пренатальный кариотип);

• асимметрия лабиоскротальных складок с или без крипторхизма;

• семейный анамнез нарушений полового развития.

Клинические проявления вирилизации у новорожденных девочек варьируют в зависимости от времени, длительности и тяжести воздействия тестостерона во внутриутробном периоде. Определяются гипертрофия клитора, урогенитальный синус (наружное отверстие уретры и влагалища, открывающееся одним отверстием на промежности, задней поверхности, основании или головке клитора), короткая половая щель (отношение расстояния от ануса до уздечки половых губ / ануса до основания клитора  >  0,5), мошонкообразные большие половые губы. Внутренние половые органы сформированы по женскому типу в связи с отсутствием мюллеровой ингибирующей субстанции .

У мальчиков нарушение формирования наружных гениталий (недостаточная вирилизация) заключается в гипоплазии полового члена, промежностной, стволовой гипоспадии, расщеплении и гипоплазии мошонки. Яички чаще не обнаруживают, но иногда их можно пропальпировать в паховых каналах. Неполная маскулинизация младенца мужского пола происходит во время критических этапов половой дифференциации из-за дефектов производства тестостерона или его недостаточной функции, а также нечувствительности тканей к действию тестостерона. Диагностика НПР у новорожденных мальчиков обычно является более сложной диагностической задачей, чем у девочек из-за трудностей в дифференциации изолированных урогенитальных дефектов и гормональных расстройств.

Тем более, что частота выявления аномального строения половых органов составляет приблизительно 1 на 300 новорожденных, распространенность же проявлений НПР 1 на 5000 [5].

**ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА**

Оптимальное клиническое ведение пациентов с НПР должно включать следующие моменты:

Новорожденные нуждаются в срочном обследовании и постоянном наблюдении, поскольку у них при сольтеряющей форме ВГКН могут развиться «криз потери соли» с развитием шока.

Необходимо как можно быстрее выяснить причину аномалии половых органов, успокоить и обнадежить родителей и вместе с ними выбрать для ребенка пол, которому лучше всего соответствуют строение и функция половых органов. Поскольку от этого будет зависеть проводимая реабилитация и гендерное воспитание.

До проведения экспертной оценки необходимо избегать преждевременных выводов о половой принадлежности новорожденного, не употреблять гендерноспецифические имена и обращения (обучение медсестер! и подробное, а главное понятное разъяснение ситуации родителям).

Для достижения успешного результата лечения, пациенты с нарушением формирования пола должны быть обследованы в специализированных центрах. Экспертная оценка должна быть выполнена с участием мультидисциплинарной команды (неонатолог, педиатр-эндокринолог, детский хирург и / или детский уролог, детский гинеколог, детский психолог / психиатр, генетик, врачи функциональной и лабораторной диагностики и, если возможно, социальный работник).

Команда должна достигнуть консенсуса в отношении диагностического плана введения больного, в отношении установления пола и возможных вариантов лечения, прежде чем давать какие-либо рекомендации. В идеале обсуждение с семьей проводят профессионалы с соответствующими навыками общения в подобных ситуациях.

Пол должен быть определен у всех детей, при этом он может не зависеть от хромосомного пола, а определяется строением, функциональной антенатальной и постнатальной эндокринологией, возможностями сексуальной функции и фертильности.

Этапы этого процесса — первоначальная клинико-лабораторная и инструментальная диагностика, генетическое консультирование, принятие решения в отношении пола, обсуждаются мультидисциплинарной командой с участием родителей.

Открытое общение с родителями должно проводиться на высоком профессиональном уровне с соответствующей детализацией и рассказом о процессе дифференциации гениталий, о том, что гениталии у их ребенка сформированы не полностью или вариабельно («формирование гениталий является неполным, нам нужно некоторое время, чтобы провести обследования для оценки пола вашего ребенка»), о плане дальнейшего обследования и лечения, без возможных гарантий фертильности у конкретного пациента.

Родителям должна быть предоставлена полная информация о факторах, которые будут влиять на определение пола ребенка, чтобы они могли участвовать в принятии оптимального решения в их ситуации. Проведение обрезания противопоказано, пока не будет определена необходимость в оперативной реконструкции. Проблемы пациента и его семьи должны уважаться и рассматриваться в строгой тайне. Необходимо обсудить с родителями, какую информацию необходимо давать другим членам семьи.

**Обследование новорожденного при подозрении на НПР**

А. Анамнез

1. Семейный анамнез: гипоспадия, ВГКН, крипторхизм, первичная аменорея, бесплодие у членов семьи.

2. Употребление матерью медикаментов во время беременности (синтетических андрогенов, противосудорожных препаратов, антиандрогенных препаратов, эстрогенов или прогестинов).

3. Вирилизация матери во время беременности (гиперплазия надпочечников у матери, вирилизующая опухоль надпочечников или яичников, дефицит ароматаз у плода).

4. Смерть новорожденных в анамнезе (смерть брата в раннем детстве возможна вследствие недиагностированной гиперплазии надпочечников).

5. Плацентарная недостаточность. Человеческий хорионический гонадотропин стимулирует в первом триместре синтез тестостерона в яичках плода.

6. Наличие родства родителей (риск аутосомно-рецесивных заболеваний).

Б. Объективное обследование

1. Должен быть выполнен полный медицинский осмотр для оценки наличия любых проявлений дизморфизма. Внешние гениталии должны быть тщательно осмотрены. Во время осмотра необходимо определить размер полового члена, ширину его тела, наличие гипоспадии, место расположения полового члена и уретрального отверстия, наличие отверстия вагины, пигментацию и симметричность мошонки или лабиоскротальных складок. Измеряется длина полового члена в растянутом состоянии от ветви лобковой кости до кончика головки. Длина менее 2,5 см у доношенных новорожденных мужского пола рассматривается как микропенис. Клитор шириной менее 6 мм считается нормальным. Наличие влагалища указывает на отсутствие эффекта андрогенов. Заднее срастание лабиоскротальных складок, короткая половая щель могут свидетельствовать о раннем внутриутробном влиянии андрогенов. Вид наружных половых органов может измениться со временем, что требует повторного осмотра.

2. Оценить размер гонад, их положение, опущение. Особенно важно пальпаторное исследование половых желез. Гонады ниже паховой связки, как правило, это яички. Но яичнико-яички и матка могут обнаруживаться в виде грыжи. Если у новорожденного с неясным фенотипическим полом в паховых каналах или губно-мошоночных складках определяются половые железы, следует заподозрить неполную вирилизацию плода мужского пола. У вирилизированных девочек такая аномалия не встречается. Наличие неопределенных гениталий с клиторомегалией или сформированным половым членом и пустой мошонкой вызывает подозрение, что это ребенок женского пола с вирилизацией под действием ВГКН.

3. Бимануальное ректальное обследование может выявить мюллеровы структуры (с этой целью эффективнее может быть использовано ультразвуковое обследование).

4. Обязательно измерение АД.

5. Выявление сопутствующих аномалий

В. Дополнительная диагностика

1. Лабораторные анализы включают определение электролитов сыворотки крови, мочевины, креатинина, 17-гидроксипрогестерона, кортизола, тестостерона, активности ренина плазмы, гонадотропина и антимюллерова гормона. Образец крови, который может быть использован для будущих исследований, должен быть получен в течение первых 24 часов после рождения (тестирование первичных ферментативных дефектов ВДКН должно проводиться после 24 часов).

2. Хромосомный анализ периферической крови проводится с помощью стандартной методики на протяжении 72 часов, более быстро — путем флуоресцентной in situ гибридизации (FISH). Оптимально — кариотип должен быть получен в течение 24 часов после родов. Стандартный анализ может выявить кариотип 46,ХХ, но при этом часть Y-хромосомы, которая содержит SRY-ген, может быть транслоцированой на Ххромосому. FISH-технология может выявить наличие Y-материала и его локализацию.

3. Ультразвуковое обследование тазовых органов может выявить матку (при наполненном мочевом пузыре), яички, яичники (с меньшей вероятностью), структурные аномалии других органов. МРТ может обнаружить яички в брюшной полости.

4. В настоящее время генитограмма не проводится в целях диагностики (везикоуретрография или генитограмма позволяли выявить влагалище с шейкой матки). Она была заменена эндоскопическим исследованием половых путей (генитоскопия), что обеспечивает более подробную и тщательную оценку.

5. В некоторых случаях показаны диагностическая лапаротомия и биопсия половых желез. Для окончательного выбора пола может потребоваться тест стимуляции с АКТГ, тест стимуляции человеческим хорионическим гонадотропином, генетическое тестирование, пробное лечение андрогенами.

Г. Начальные этапы дифференциальной диагностики

1. Если половые железы не пальпируются, первичная оценка должна быть направлена на диагностику вирилизации у новорожденных девочек. Следует, прежде всего, заподозрить вирилизацию плода женского пола, вызванную ВГКН (самая частая причина — дефицит 21-гидроксилазы, вирилизация может быть и при дефиците 11-бета-гидроксилазы, дефиците 3-бетагидроксистероиддегидрогеназы). Необходим контроль электролитов, 17-ОН прогестерона, 17-ОН прегненолона, прогестерона, андростендиона, дегидроэпиандростерона, дезоксикортикостерона, 11-деоксикортизола, тестостерона и кортизола, ренина. В ожидании подтверждения диагноза следует контролировать состояние для исключения сольтеряющей формы ВГКН. Необходимы генитоскопия и УЗИ малого таза для визуализации верхнего отдела влагалища, шейки и тела матки. У новорожденных яичники или яички в брюшной полости не всегда визуализируются при УЗИ. Поэтому результаты УЗИ ненадежны и не могут считаться «золотым» стандартом диагностики при данных формах патологии. Одновременно проводить УЗИ почек, поскольку аномалии их развития часто встречаются у не полностью вирилизированных мальчиков и у новорожденных с множественными анатомическими пороками развития. Проводят УЗИ и КТ для выявления (исключения) маскулинизирующей опухоли. Цитогенетическое исследование также является необходимым. Если инструментальное и цитогенетическое исследования, определение базальных уровней гормонов не выявили причину нарушений половой дифференцировки, проводят стимуляционные пробы. Если стимуляционные гормональные пробы также не выявляют причину аномалий, проводят диагностическую лапаротомию и биопсию половых желез. Если обнаружены ненормальные внутренние половые органы, то вирилизация у плода женского пола маловероятна. Надо искать другие причины заболевания. Если при кариотипе 46,XY вирилизация выражена незначительно, следует заподозрить дисгенезию яичек и исследовать функцию почек, чтобы исключить синдром Дрэша (сочетание нефробластомы, аномалий половых органов и поражения почечных клубочков).

2. Пальпаторное определение половых желез свидетельствует о наличии ткани яичек. Оценка должна быть направлена на диагностику недостаточной вирилизации у мальчиков, недостаточной выработки тестостерона или андрогенной нечувствительности рецепторов. Дальнейшие исследования включают в себя измерение уровня тестостерона, гонадотропина, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона в первые 24 часа, антимюллерова гормона, наличие Y-материала и его локализацию FISH-методом. Если уровни тестостерона нормальные или высокие, должно быть проведено генетическое тестирование для определения нечувствительности тканей к андрогенам. Магнитно-резонансная томография таза или биопсия ткани половых органов может быть показана, если есть подозрение на дисгенезию гонад.

3. Половая железа определяется с одной стороны (асимметрия гонад). Наиболее вероятны: смешанная дисгенезия гонад либо истинный гермафродитизм (овотестикулярные НПР). Нормальные яичники, как правило, не образуют грыж и не опускаются в губно-мошоночные складки. Яички же или овотестис вместе с проводником яичка могут располагаться на любом уровне нормального пути низведения яичек. В первую очередь проводят генитоскопию, а также УЗИ малого таза и брюшной полости. Цитогенетический анализ может выявить мозаицизм (46,XX/46,XY или 46,XX/45,X). Однако надо помнить, что 80 % истинных гермафродитов, у которых в одной или двух половых железах одновременно определяются фолликулы и семенные канальцы, имеют кариотип 46,XX. Для уточнения анатомического диагноза может потребоваться лапаротомия.

4. Симметричные половые железы в мошонке. Чаще всего это яички или овотестис. Вероятные диагнозы — синдром неполной маскулинизации, овотестикулярные НПР (истинный гермафродитизм). Причиной неполной маскулинизации может быть ВГКН, в том числе самая тяжелая сольтеряющая форма — недостаточность 3-бета-гидроксистероид дегидрогеназы. Чтобы избежать «криза потери соли» и развития шока, необходимо мониторирование концентраций электролитов в крови.

5. Изолированная микропения. При микропении, не сопровождающейся другими анатомическими аномалиями, следует заподозрить гипопитуитаризм или дефицит тестостерона. У мальчиков с гипопитуитаризмом и микропенией нередко развивается гипогликемия, поэтому такие больные нуждаются в постоянном мониторировании глюкозы в сыворотке крови. Для исключения вторичного гипотиреоза определяют уровни тиреоидных гормонов. Дефицит тестостерона может быть обусловлен нарушениями его синтеза в яичках либо нарушениями его действия на ткани-мишени. Нарушение синтеза тестостерона в яичках может сочетаться с сольтеряющей формой ВГКН. Труднее всего диагностировать и лечить частичную резистентность к андрогенам. Для подтверждения этого диагноза проводят биопсию крайней плоти и исследуют рецепторы андрогенов in vitro. Проводят пробное лечение тестостероном: если чувствительность к андрогенам не нарушена, половой член увеличивается.

6. Аномалии наружных половых органов сочетаются с аномалиями заднего прохода. Следует заподозрить синдромы CHARGE или VACTERL либо транспозицию полового члена (может быть изолированной или сочетаться с атрезией заднего прохода) и мошонки. Все эти синдромы обусловлены нарушениями формирования клоаки и заднего прохода на ранних стадиях эмбриогенеза.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Первоначальная неопределенность в отношении пола ребенка — тревожная и напряженная ситуация для всей семьи. Как только диагноз ясен, мужской или женский пол устанавливается у большинства детей.

Однако у некоторых пациентов, особенно с синдромом частичной нечувствительности к андрогенам, вопрос о половой принадлежности может остаться открытым [9].

Первая беседа с родителями должна быть направлена на формирование уверенности в том, что их ребенок может рассчитывать на полноценную жизнь. Затем необходимо представить информацию о состоянии ребенка в объективной и реалистичной манере. Следует обратить внимание на неопределенность, обусловленную различными мнениями экспертов. Необходимо рассказать о сложности и количествах планируемых операций, о возможных исходах выбора конкретного пола.

В конечном счете, родители должны нести ответственность за принятие решений, поэтому крайне важно, чтобы они были полностью информированы [9].

Факторы, влияющие на выбор будущего пола у ребенка многообразны и включают фенотипические проявления (внешний вид гениталий, строение внутренних половых органов), наличие пороков почек и мочевыводящих путей, предполагаемую длительность воздействия андрогенов на плод, наличие половых клеток в яичниках или ткани яичка, кариотип, вероятность гендерной идентификации во взрослом возрасте, необходимые хирургические методы лечения, риск развития злокачественных опухолей, необходимость гормональной индукции полового созревания и пожизненной заместительной терапии, анатомию половых органов в послеоперационном периоде, потенциал фертильности, мнение семьи, а иногда и обстоятельства, связанные с культурной практикой, учет социально-психологических факторов.

Знания о внутриутробном влиянии андрогенов на развитие ЦНС человека недостаточны для представления четких руководящих принципов выбора пола. Но андроген-индуцированная маскулинизация мозга плода действительно важна у пациентов с НПР, в том числе у детей, имеющих 46,XX-НПР и признаки вирилизации. Этот эффект андрогенов был зарегистрирован в детском возрасте в виде предпочтений в игровой деятельности, особенностей темперамента, характерных для мальчиков. Степень воздействия на плод тестостерона, вероятно, коррелирует с тяжестью ВДКН.

Последние данные свидетельствуют о том, что бисексуальная/гомосексуальная ориентация могут быть связаны с пренатальным воздействием андрогенов и маскулинизацией детского поведения [7, 10, 12]. Высокий уровень андрогенов во внутриутробном периоде, может быть аргументом для выбора мужского пола у 46,XY-ребенка с экстрофией клоаки. Возможно подобным образом (поощрение выбора мужского пола) следует рассматривать и вопрос в отношении 46,XX-ребенка с ВДКН и наличием выраженной вирилизации (функционально мужские гениталии, существование которых предполагает высокую степень маскулинизации мозга). Хотя в заявлении консенсуса по ВДКН указано, что «нет достаточных доказательств в поддержку выбора мужского пола у 46,XX-ребенка со значительной степенью вирилизации (по Прадеру 5)» .Дополнительным преимуществом выбора мужского пола является то, что такой выбор не требует безвозвратной потери чувствительных тканей гениталий. То есть определение пола в случаях наиболее тяжелой вирилизации 46,ХХноворожденных, имеющих синдром гиперплазии надпочечников является проблемой для дальнейшего обсуждения. По нашим наблюдениям, меньшинство исследователей рекомендует определить пол как мужской и проводить гонадэктомию.

Большинство генетиков и эндокринологов рекомендуют определить пол как женский, проводить феминизирующую генитопластику, чтобы сберечь фертильность [7, 12]. Ребенок с 46,ХY, рожденный с минимальным объемом тканей полового члена без резистентности к андрогенам, на которого во время внутриутробного развития влияли нормальные концентрации тестостерона, может сохранить мужскую гендерную идентичность, несмотря на выбранный пол (ранее главный критерий выбора пола — размер полового члена, адекватный для половой функции, в настоящее время подвергается сомнению).

Одним из факторов выбора пола является риск развития опухолей в последующем. Злокачественное перерождение зародышевых клеток происходит только у пациентов с НПР, которые имеют Y-хромосомный материал. Самый высокий риск (до 60 %) имеется у больных с НПР и с дисгенезией гонад и наличием Y-хромосомного материала, а также у пациентов с частичной андрогенной нечувствительностью и наличием внутрибрюшных половых желез. Интраабдоминальные гонады у пациентов высокого риска должны быть удалены на момент постановки диагноза.

Основные принципы, которыми следует руководствоваться при принятии решения — это попытка обеспечить фертильность и полноценность сексуальных отношений в последующем с возможной минимизацией рисков для соматического и психологического здоровья [19]. Большинство родителей отдают предпочтение хирургическому лечению, чтобы половые органы их детей имели вид, соответствующий выбранному полу.

Другая точка зрения — акцент на функциональные результаты, а не на строго косметический вид [7, 10, 12, ].

Феминизирующая генитопластика для младенцев включает в себя: 1) удаление кавернозных тел, 2) создание нормального вида преддверия влагалища и половых губ, 3) вагинопластику.

Реконструкция мужских половых органов может включать: 1) орхипексию, 2) лечение гипоспадии и 3) удаление остаточных структур мюллерова канала . Обоснование тактики ранней реконструкции включает в себя влияние эстрогенов на ткани организма ребенка, имеющие большой пролиферативный потенциал, отсутствие осложнений от наличия анатомических аномалий, минимизацию беспокойства семьи, уменьшение рисков стигматизации и путаницы гендерной идентичности из-за атипичного внешнего вида половых органов. Однако регистрация многочисленных неблагоприятных исходов привела к появлению рекомендаций отложить операции до возраста пациента, когда он сам может дать информированное согласие на то или иное медицинское воздействие (вмешательство). Не существует никаких доказательств того, что необходимо профилактическое удаление бессимптомных дискордантных структур, таких как утрикулюс или остатки мюллеровых протоков, хотя в будущем хирургическое удаление может потребоваться .

Проводить или не проводить в раннем детстве операцию на половых органах, особенно редукцию клитора при вирилизации женского пола — остается предметом обсуждения. Хирургическая коррекция клиторомегалии рассматривается только в случаях тяжелой маскулинизации (по Прадеру III–V) и проводится в сочетании, при необходимости, с коррекцией общего урогенитального синуса (практика раннего разделения влагалища и уретры для обеспечения положительного влияния эстрогенов в раннем детстве и предотвращения потенциальных осложнений из-за соединения между мочевыводящими путями и брюшной полостью). В детском возрасте может быть проведена хирургическая процедура клиторопластики, сохраняющая нейрососудистый пучок и имеющая преимущества перед клиторэктомией. Операции по реконструкции влагалища следует отложить до подросткового возраста. Некоторые дети женского пола, имеющие гиперплазию надпочечников, обнаруживают лишь незначительную степень вирилизации и не нуждаются в оперативном лечении. Возможно проведение адекватной медикаментозной терапии, для предотвращения дальнейшей вирилизации .

В случаях гипоспадии применяются стандартные методы хирургического вмешательства, такие как коррекция искривления полового члена, реконструкция уретры, а также консервативная терапия — использование тестостерона. У мальчиков фаллопластику проводят обычно в несколько этапов. В большей степени их количество зависит от степени гипоспадии и степени искривления полового члена. При выборе пола ребенка должны быть приняты во внимание масштабы и сложность фаллопластики в зрелом возрасте.

Пациентам не должны предоставляться нереалистичные ожидания относительно реконструктивных операций .Гипогонадизм встречается у пациентов с дизгенетическими половыми железами, дефектами биосинтеза половых стероидов, устойчивостью к андрогенам. Гормонзаместительная терапия требуется, чтобы вызвать и поддерживать половое созревание, вызвать формирование вторичных половых признаков и пубертатный скачок роста, оптимизировать формирование костной ткани, а также для психосоциального созревания у пациентов с НПР .

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Комкова Г. Н., Басова А. В. Проблемы определения пола у новорожденных: социальный, медицинский и юридический аспекты //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64. – №. 3.

2. Солнцева А. В. Нарушение половой дифференцировки: новые концепции диагностики и ведения пациентов детского возраста //Педиатрия. Восточная Европа. – 2020. – Т. 8. – №. 2. – С. 239-250.

3. David M., Donahoe P. Sex Determination and Differentiation. N. England Journal. 2016. Vol. 350, S.4. P. 367–378.

4. Witchel S. F. Disorders of sex development //Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2018. – Т. 48. – С. 90-102.

5. Санникова Е. С., Каболова К. Л. Этиологическая структура нарушения

формирования пола 46, ХY //Эндокринология: новости, мнения, обучение. –

2019. – Т. 8. – №. 2. – С. 113-114.

6. Болотова Н. В., Морозов Д. А., Райгородская Н. Ю. и др. Критерии клинической диагностики и выбор лечебной тактики у пациентов с неопределенностью пола. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 1. С. 178–182.

7. Houk C. P., Lee P. A. Approach to Assigning Gender in 46, XX Congenital Adrenal Hyperplasia with Male External Genitalia: Replacing Dogmatism with Pragmatism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016. Vol. 95, N 10. P. 4501–4508.

8. Honecker F., Stoop H., de Krijger R. R. et al. Pathobiological implications of the expression of markers of testicular carcinoma in situ by fetal germ cells. J. Pathol. 2014. Vol. 203. P. 849–857.

10. Hughes I. A., Houk C., Ahmed S. F, Lee P. A. LWPES 1/ESPE 2 Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch. Dis. Child. 2006. Vol. 91. P. 554–563.

11. Посібник з неонатології: Пер. з англ.. Ред. Д. П. Клоерті, Е. К. Ейхенвальд, Е. Р. Старк. Шостевидання. К.: Фонд допомоги і розвитку дітям Чорнобиля; Вид-во «Фенікс», 2010. 856 с.

12. Houk C. P., Hughes, I. A., Ahmed S. F. et al. Summary of Consensus Statement on Intersex Disorders and Their Management. Pediatrics. 2006. Vol. 118, N 2. P. 753–757.

13. Джонс К. Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник. Пер. с англ. М.: Практика, 2011. 1024 с.

14. Полин Р. А., Спитцер А. Р. Секреты неонатологии и перинатологии. М.: Бином, 2011. 624 с.

15. Шабалов Н. П. Неонатология: Учебное пособие в 2 т. Т. II. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 640 с.

16. Эндокринология (учебник). Н. Лавин (ред.). Пер. с англ. М.: Практика, 1999.

17. Chi K. Chong G. L., Neely E. K. Аmbiguous genitalia in newborns. NeoReviews. 2008. Vol. 9, N 2. P. 78–84.

18. De Silva K. S. H. Initial assessment of a baby with indeterminate sex. Sri Lanka Journal of Child Health. 2008. Vol. 37. P. 122–124.

19. Hill M. UNSW Embryology 2009. URL: http//embryology.med.unsw.edu.au/embryo.htm.

20. Gubbay J. et al. A gene mapping to the sex-determining region of the mouse Y chromosome is a member of a novel family of embryonically expressed genes. Nature. 1990. Vol. 346, N 245.