

Интерсексуальные состояния (бисексуальные гениталии)

Рождение детей с бисексуальными гениталиями или с интерсексуальным состоянием (когда при осмотре наружных гениталий пол ребенка неясен) представляет собой сложную проблему не только для медицинского персонала, но и для родителей ребенка. Полное диагностическое обследование должно быть предпринято как можно в ранние сроки после рождения ребёнка с бисексуальными гениталиями.

Нормальная половая детерминация и дифференциация

- До 6-7 недели гестации эмбрионы по половому признаку неразличимы
- При наличии Y-хромосомы недифференцированная гонада развивается в яичко, а при ее отсутствии в яичник. Генетическая информация для этого хранится в коротком плече Y-хромосомы (область, определяющая пол или SRY). В отсутствие SRY, гонада развивается в яичник.
- Примитивная гонада развивается из примордиальных зародышевых клеток в области задней энтодермы желточного мешка. При наличии Y-хромосомы в центре гонады развиваются примитивные полунунные каналы. Фетальный гипофизарный лютеинизирующий гормон (ЛГ) и плацентарный хорионический гонадотропин (ХГЧ) индуцируют развитие клеток Лейдига и продуцирование тестостерона.

При отсутствии Y-хромосомы зародышевые клетки подвергаются митотическому и мейотическому делению для формирования ооцитов. После того, как ооциты покрываются гранулозными клетками их называют примордиальными фолликулами. К 20-25 неделе гестации их количество достигает около 7 миллионов. Под действием фетального гипофизарного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) появляются первичные фолликулы.

- **Дифференциация генитальных протоков**

Для дифференциации генитальных протоков по мужскому типу важны 2 вещества: тестостерон и антимюллеровский гормон (АМН). Тестостерон индуцирует превращение примордиального протока Вольфа (Wolf) в придаток яичка, семявыносящий проток и семенные пузырьки. Для достижения этого необходимы высокие локальные концентрации тестостерона. В яичке клетки Сертоли продуцируют АМН, который подавляет пассивное развитие Мюллеровых протоков (в верхнюю треть влагалища, матку и фаллопиевы трубы). Тестостерон может усиливать действие антимюллеровского гормона.

У девочек протоки Вольфа исчезают и мюллеровские протоки развиваются в верхнюю треть влагалища, матку и фаллопиевы трубы. На этот процесс не влияют андрогены, так же как отсутствие или наличие яичников.

- **Дифференциация наружных гениталий.** В первые 7 недель гестации наружные гениталии мальчиков и девочек идентичны.

У мальчиков начиная с 7 недели активная дифференциация в направлении мужского фенотипа управляется тестостероном и его конверсией в дегидротестостерон ферментом 5- α редуктазой (присутствует в клетках наружных гениталий и уrogenитального синуса). Половой бугорок становится головкой полового члена. Слияние уретральных складок формирует ствол пениса. Лабioskротальные складки сливаются и становятся мошонкой.

У девочек половой бугорок становится клитором, лабioskротальные складки – большими половыми губами, уретральные складки становятся малыми половыми губами. Уrogenитальный синус формирует нижние 2/3 влагалища.

Начиная с 6 недели гестации тестостерон-зависимое развитие зависит от лютеинизирующего гормона, а с 14 недели гестации уровень тестостерона зависит от плацентарного хорионического гонадотропина. Фетальный тестостерон способствует росту фаллоса, мошонки и участвует в процессе опускания яичка. Микропенис и крипторхизм возникают вследствие врожденного дефицита гонадотропина.

Эпидемиология

Аномалии гениталий встречаются достаточно редко, с частотой 1 на 4.500 рождений. Самая частая причина бисексуальных гениталий у новорожденных – врожденная гиперплазия надпочечников (congenital adrenal hyperplasia – CAH) с частотой 1 на 15.000 живорожденных. На втором месте – смешанная дисгенезия гонад (Mixed gonadal dysgenesis - MGD).

Классификация и патофизиология интерсексуальных состояний

Традиционная классификация акцентирует внимание на внешних признаках и проявлениях:

- Женский псевдогермафродитизм (2 яичника). Кариотип 46 XX, нормальные яичники и внутренние женские гениталии, с различной степенью наружной вирилизации наружных гениталий. Самая частая причина - врожденная гиперплазия надпочечников;
- Мужской псевдогермафродитизм (2 яичка). Кариотип 46 XY. Недостаточная маскулинизация либо генитальных протоков, либо наружных гениталий или обоих. Причиной могут быть дефицит мюллеровской ингибирующей субстанции (MIS), нарушение биосинтеза тестостерона, нечувствительность к андрогенам и дефицит 5- α редуктазы;
- Истинный гермафродитизм (яичник и/или яички и/или овотестис). Это редкая причина бисексуальных гениталий (10% от всех случаев).
- Смешанная дисгенезия гонад (яичко плюс зачаток гонады)
- Чистая дисгенезия гонад (зачатки гонад с 2 сторон)

Классификация, основанная на патофизиологических механизмах:

Вирилизированные (маскулинизированные) девочки.

- Вирилизация андрогенами фетального происхождения. Обычно связано с врожденной гиперплазией надпочечников.
- Вирилизация андрогенами материнского происхождения. Может быть связано с приемом лекарств (анаболические гормоны, тестостерон, прогестерон и др.); также причиной могут быть опухоли (яичников или надпочечников) или врожденной гиперплазией надпочечников у матери.
- Дисморфические синдромы (Beckwith, Seckel, Zellweger).
- Локальные аномалии (нейрофиброматоз).
- Идиопатические причины

Неполностью маскулинизированные (вирилизированные) мальчики

- Гипоплазия или агенезия клеток Лейдига
- Дефицит лютеинизирующего гормона
- Нарушения биосинтеза тестостерона. Нарушения могут затрагивать яички и надпочечники или только яички
- Дефекты органов-мишеней. Включают дефекты метаболизма тестостерона (например, дефицит 5- α редуктазы или дефекты рецепторов андрогенов)
- Синдром персистирующего мюллеровского протока. Причина – дефицит АМН
- Дисморфические синдромы (Dubowitz, Smith-Lemli-Opitz и др.)

Нарушения дифференциации гонад.

Роль яичек в развитии внутренних и наружных гениталий означает, что дисгенетические гонады продуцируют различные комбинации аномалий внутренних и наружных гениталий:

- Дисгенезия гонад. Пациенты могут иметь кариотип XO (часто с мозаицизмом, например синдром Турнера) или кариотип XY.
- Смешанная дисгенезия гонад. Обычно можно пропальпировать яички в паховой области или в мошонке с сопутствующей промежностной формой гипоспадии. С одной стороны могут быть структуры протоков Вольфа, с другой зачатки Мюллеровых гонад.
- Синдром отсутствия яичек или анорхия. Мальчики могут иметь нормальные гениталии и 2-сторонний крипторхизм.
- Истинный гермафродитизм. Имеют хорошо развитые ткани яичка с одной стороны и яичника с противоположной. Развитие генитального протока соответствует гонаде с этой же стороны.

Диагностика

Анамнез

- Мать: прием медикаментов, особенно если имеются признаки вирилизации у матери
- Семейный анамнез: бисексуальные гениталии, бесплодие, первичная аменорея, поздний пубертат

Осмотр

- Поиск дисморфических признаков и других врожденных аномалий
- Тщательный осмотр наружных гениталий (размер фаллоса, степень дифференциации (классификация Прадера), клиторомегалия (степень увеличения клитора), гипоспадия, позиция меатуса (отверстия уретры). Лабио-скротальные складки могут сливаться, напоминая мошонку и быть пигментированными при адреногенитальном синдроме.
- Исследование гонад. Тщательный осмотр лабио-скротальных складок, паховых областей.
- Ректальный осмотр (можно выявить матку)

Лабораторная диагностика

1. Хромосомный анализ на кариотип

2. Гормональные исследования:

- Тестостерон, андростендион дегидротестостерон, ДНЕА, 17- α -гидроксипрогестерон
- ЛГ, ФСГ
- АКТГ, ренин, альдостерон
- Электролиты, мочевины, креатинин
- 5- α редуктаза

Методы визуализации

- УЗИ органов таза, почек и мочевого пузыря
- Генитоуретрография
- КТ И МРТ по показаниям
- Для дифференциации диагноза иногда требуется лапаротомия или лапароскопия для биопсии гонад (яички, яичники, овотестис или зачатки гонад)

Лечение

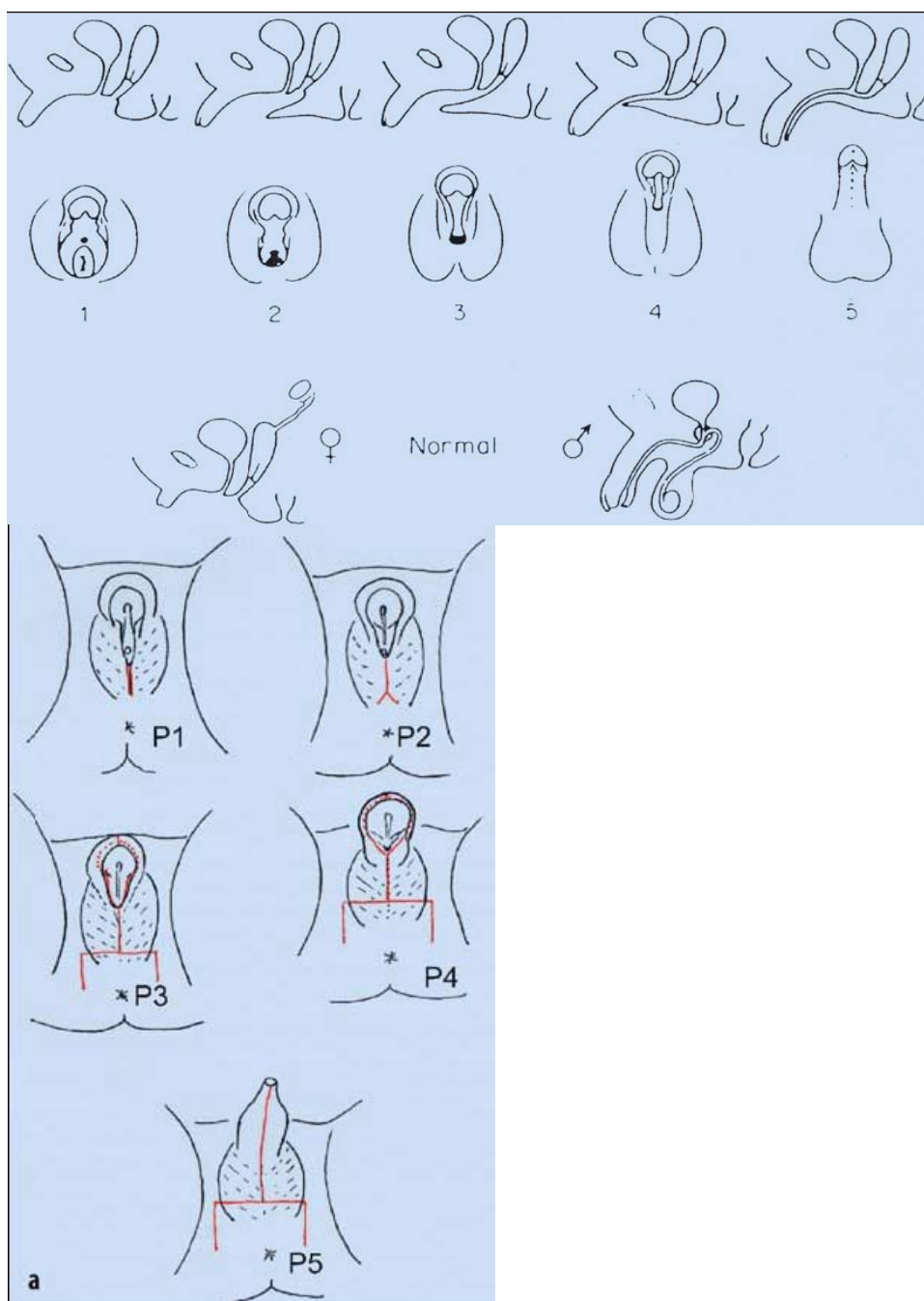
Лечение интерсексуальных состояний требует усилий врачей различных специальностей: детского уролога, детского эндокринолога, медицинского генетика и психолога.

Хирургическая реконструкция:

Цели операции:

- восстановление сексуальной функции
- косметическая коррекция для создания гениталий мальчиков или девочек, близких к нормальным.

В ряде случаев назначается гормональная заместительная терапия



Классификация интерсексуальных гениталий по Прадеру