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 "Нарушение формирования пола"

Выполнила: врач-ординатор 1 года

Специальность неонатология

Подголова И.И

г. Красноярск, 2023 год

**Список сокращений**

DSD - disordersof sex develooment

CAIS - синдромом полной нечувствительности к андрогенам

PAIS - синдрому частичной нечувствительности к андрогенам

АКТГ - адренокортикотропный гормон

ВДКН – врожденная дисфункция коры надпочечников

ЛГ – лютеинизирующий гормон

НФП - нарушение формирования пола

Оглавление

[**Введение** 4](#_Toc138015373)

[**Актуальность** 5](#_Toc138015374)

[**Классификация нарушений формирования пола** 6](#_Toc138015375)

[**Развитие репродуктивной системы** 7](#_Toc138015376)

[**Причины нарушения половой дифференцировки** 9](#_Toc138015377)

[**Клиническая оценка** 13](#_Toc138015378)

[**Ведение пациентов** 18](#_Toc138015379)

[**Диагностика** 20](#_Toc138015380)

[**Лечение** 22](#_Toc138015381)

[**Заключение** 25](#_Toc138015382)

[**Список литературы** 26](#_Toc138015383)

# **Введение**

Половая (репродуктивная) система индивида женского или мужского пола формируется путем многоэтапного процесса, происходящего в результате каскада молекулярных и морфологических взаимодействий в ходе онтогенетического развития человека.
Bce критические этапы половой дифференцировки закладываются еще в эмбриогенезе.
Закладка и развитие мочеполовой системы эмбриона основываются на 2 последовательных событиях - детерминации пола и половой дифференцировке. Детерминация пола по мужскому типу обусловлена наличием и активацией генов, регулирующих половую дифференцировку первичных половых клеток в гонадах. Эти гены, как правило, локализуются на коротком плече Y-хромосомы.
Дифференциация клеток канальцев первичной почки в клетки Лейдига и Сертоли определяет развитие тестикулов. Клетки Лейдига синтезируют андрогены, под воздействием которых происходит развитие внутренних и наружных половых органов по мужскому типу. В клетках Сертоли происходит синтез антимюллерова гормона (AMГ), приводящего к регрессу мюллеровых протоков [1-4]
Отсутствие самой Y-хромосомы или SRY-локуса на ней по умолчанию включает процессы формирования яичников и развитие внутренних и наружных половых органов по женскому типу. Таким образом, генетический пол предопределяет пол гонадный [1-4]

Врожденные состояния, обусловленные хромосомными, гонадными или соматическими нарушениями формирования пола, согласно заключению консенсуса 2006 г., следует обозначать термином «disordersof sex develooment» (DSD),или в русском варианте «нарушение формирования пола» (НФП) [5].

Пациенты и родители должны иметь доступ к поддержке психического здоровья и получать полную и непредвзятую информацию о DSD, включая варианты лечения, характерные для их конкретного состояния. [5].

# **Актуальность**

Первоначальная неопределенность в отношении пола ребенка — тревожная и напряженная ситуация для всей семьи. Данная проблема должна носить мультидисциплинарный подход, т.к включает многие аспекты дальнейшей жизни ребенка.

Верификация причины НФП является принципиальной для решения вопроса об определении паспортного пола (какого пола регистрировать и воспитывать ребенка) и выбора тактики лечения.

На психосексуальное развитие влияет множество факторов, таких как воздействие андрогенов, генов половых хромосом, структур мозга, а также социальных и семейных обстоятельств. У лиц с НПР чаще возникает гендерное недовольство или недовольство своей половой принадлежностью. Например, девочки, имеющие ВГКН, при тяжелом течении заболевания, обусловленном определенными мутациями, а соответственно, и более выраженной вирилизацией, чаще играют с игрушками для мальчиков.

Факторы, влияющие на выбор будущего пола у ребенка многообразны и включают фенотипические проявления, 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, иногда и многие другие обстоятельства. [6-9].

Врачу важно понимать всю обширность проблемы и уметь правильно преподнести информацию родителям, чтобы те смогли правильно оценить риски и последствия, и принять решение, влияющее на всю дальнейшую судьбу их ребенка.

**Классификация нарушений формирования пола.** [10]

**Хромосомные НФП:**
1) синдром Шерешевского-Тернера 45Х0;
2) синдром Кляйнфельтера 47XXY;
3) смешанная дисгенезия гонад 46XY/45Х0;
4) овотестикулярное НФП 46XY/46ХХ.

**НФП 46XY:**
1) обусловленное нарушением развития гонад:

* овотестикулярное НФП 46XY;
* дисгенезия гонад;
* синдром эмбриональной тестикулярной регрессии;

2) обусловленное нарушением биосинтеза тестостерона:

* дефект рецептора ЛГ;
* ВДКН

3) обусловленное нарушением метаболизма или действия тестостерона:

* дефицит 5а-редуктазы;
* синдром резистентности к андрогенам

4) эмбриопатии, не связанные с эндокринной дисфункцией.

**НФП 46ХХ:**

1. обусловленное нарушением развития гонад: дисгенезия гонад;
* овотестикулярное НФП 46ХХ;
* тестикулярное НФП 46ХХ;

2) обусловленное внутриутробной гиперандрогенией:

* ВДКН:
* дефицит 21-гидроксилазы; дефицит 11ß-гидроксилазы;
* дефицит 3В-гидроксистероиддегидрогеназы;
* дефицит ароматазы; ятрогенная внутриутробная гиперандрогения;
* вирилизирующие заболевания матери;
1. эмбриопатии

# **Развитие репродуктивной системы**

Для правильного подхода в работе с детьми, имеющими нарушения полового развития, необходимо 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. [3]

# **Причины нарушения половой дифференцировки**

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** [11]

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).

**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 [11].

**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 [11].

**Г. Развитие наружных половых органов**

1. На 3–8-й недеде гестации 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 недели гестации 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 [11].

# **Клиническая оценка**

НФП может быть заподозрено в любом возрастном периоде. Однако в большинстве случаев НФП диагностируется при рождении ребенка или в раннем неонатальном периоде.
К клиническим проявлениям НФП, определяемым в неонатальном периоде, в случае кариотипа 46,XY фрагмент Y-хромосомы относят двусторонний крипторхизм с непальпируемыми гонадами; микропенис; проксимальную (промежностную) гипоспадию; комбинацию пороков развития наружных половых органов, феминное строение наружных половых органов.
В случае кариотипа 46,XX клиническими проявлениями при рождении являются гипертрофия клитора, образование общего мочевого и полового отверстия, дополнительные пальпируемые образования в половых губах/лабиоскротальных складках.

Также поводом для постановки диагноза «НФП» в раннем возрасте могут служить данные пренатального обследования. К ним относятся несоответствие пренатально установленного кариотипа строению половых органов, патологическое строение наружных половых органов,

по данным пренатального ультразвукового исследования, патология гоносом по результатам пренатального генетического тестирования.

Симптомами НФП в нейтральном и пубертатном периоде являются вирилизация наружных половых органов, паховая грыжа, задержка полового развития/аменорея у ребенка, воспитываемого в женском поле. У мальчиков к редким поздним признакам НФП относят гинекомастию и циклическую гематурию.

Для описания гениталий у детей с интерсексуальным строением наружных половых органов используют шкалу A. Prader



I степень — небольшая гипертрофия клитора без вирилизации, вход во влагалище, развитие малых и больших половых губ нормальные;

II степень — намечаются признаки вирилизации клитора (головка, кавернозные тела), большие половые губы увеличены, малые — недоразвиты, вход во влагалище сужен;

III степень — клитор крупный с головкой и крайней плотью, напоминающий половой член, большие половые губы мошонкообразные, общее отверстие уретры и влагалища — урогенитальный синус, который открывается у корня клитора по типу мошоночной гипоспадии;

IV степень — клитор пенисообразный с пенильной уретрой, открывающейся на нижней поверхности или под головкой клитора, большие половые губы не отличаются от мошонки, сращены по средней линии;

V степень — пенисообразный клитор ничем не отличается от полового члена мальчика соответствующего возраста с отверстием уретры на конце головки

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 [7-8, 12,13,].

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 [7,8, 12,13]. Тем более, что частота выявления аномального строения половых органов составляет приблизительно 1 на 300 новорожденных, распространенность же проявлений НПР 1 на 5000

S. F. Ahmed et al. (2011) предложена методика расчета оценки риска наличия НПР у мальчиков [14]. Объективизация оценки степени внешней маскулинизации достигается за счет суммирования балльной оценки каждого признака: скротального слияния, наличия микропениса, расположения отверстия мочеиспускательного канала, расположения яичек. Максимальное количество баллов — 12. Согласно данным, полученным авторами, риск наличия НПР возрастает при оценке  < 11. Группа детей с подозрением на НПР, которые требуют обязательного дальнейшего клинического и лабораторного обследования включает пациентов с изолированной промежностной гипоспадией, изолированным микропенисом, изолированной клиторомегалией, любой формой семейной гипоспадии и тех, кто имеет сочетание врожденных аномалий с суммарной оценкой маскулинизации  <11.



Табл.1 Оценка степени маскулинизации наружных половых органов

46,XY DSD может быть вызван дефектами действия андрогенов, как правило, из-за дисфункции андрогеновых рецепторов (AR) [ [14](https://www.mdpi.com/1422-0067/21/7/2282#B27-ijms-21-02282)]. DSD из-за полной потери функции AR называется синдромом полной нечувствительности к андрогенам (CAIS), тогда как мутации, которые сохраняют некоторую остаточную функцию, приводят к синдрому частичной нечувствительности к андрогенам (PAIS). CAIS обычно проявляется в подростковом возрасте как первичная аменорея, несмотря на нормальное развитие молочной железы. Альтернативно, CAIS может проявляться в младенчестве пальпируемыми паховыми массами у людей с кариотипом 46, XY и типичным женским внешним видом наружных половых органов. Фенотип при PAIS варьирует в зависимости от степени чувствительности к андрогенам и может сопровождаться гинекомастией из-за периферического превращения тестостерона в эстрадиол. Лица с инактивирующими мутациями рецептора ЛГ (гипоплазия клеток Лейдига) имеют вариабельный внешний вид, варьирующийся от полностью женского фенотипа до различной степени вирилизации, что очень похоже на пациентов с AIS. Однако развития груди не наблюдается. Фертильность нарушается у большинства лиц с нарушениями действия андрогенов в результате потери половых клеток и/или недостаточности сперматогенеза.

46,XX DSD обычно характеризуется неоднозначными или вирилизированными гениталиями в результате воздействия на плод избытка андрогенов и нормального развития мюллеровых структур и яичников. Андрогены могут быть получены из надпочечников плода, например, при ХАГ или недостаточности плацентарной ароматазы, или редко из экзогенных источников, таких как трансплацентарное проникновение андрогенов из материнского надпочечника или опухоли яичника. Воздействие андрогенов может повлиять на фертильность у лиц 46,XX с НСД, несмотря на наличие нормальной женской репродуктивной анатомии. Андрогены, возникающие из изолированной тестикулярной ткани (46,XX тестикулярная DSD) или из смешанной гонадной ткани яичек и яичников (46,XX овотестикулярная DSD), встречаются в редкой подгруппе 46,XX DSD. У этих людей нарушается развитие зародышевых клеток, что влияет на фертильность [15]

# **Ведение пациентов**

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.

 До проведения экспертной оценки необходимо избегать преждевременных выводов о половой принадлежности новорожденного, не употреблять гендерноспецифические имена и обращения

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. [3]

# **Диагностика**

При выявлении неправильного строения наружных половых органов на первом этапе необходимо:

**Сбор анамнеза** [7, 16, 11-13, 17-19]

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).

**Объективное обследование**

1. Должен быть выполнен полный медицинский осмотр для оценки наличия любых проявлений дизморфизма.

2. Оценить размер гонад, их положение, опущение.

4. Обязательно измерение АД.

5. Выявление сопутствующих аномалий

**Лабораторные и инструментальные методы**

• Кариотипирование. Оптимально — кариотип должен быть получен в течение 24 часов после родов.
• Исследование уровня электролитов (калий, натрий). 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).

• УЗИ органов малого таза, МРТ может обнаружить яички в брюшной полости.

• 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.

# **Лечение**

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. 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. 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. 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. [3]



Схема дифференциального диагноза у новорожденных и грудных детей с НПР. Римскими цифрами обозначены наиболее вероятные диагнозы

# **Заключение**

Понимание причин и механизмов нарушений формирования пола, а также принятие максимально корректных решений в оказании помощи остается сложной и не окончательно решенной проблемой научнопрактической медицины, требующей участия многопрофильной группы специалистов. Это связано со многими факторами, в первую очередь, с сущностью собственно понятия «пола человека». К настоящему моменту хорошо известно, что это понятие многосоставное и включает, как минимум, генетический, гонадный, гормональный, фенотипический и психологический пол. В свою очередь разногласие этих составляющих в разные периоды эмбриогенеза приводит к развитию нарушений формирования пола. Особенности диагностики и лечения при нарушениях формирования пола связаны с тем, что данное расстройство ассоциировано не только с медицинскими, но и с социальными и психологическими проблемами, связанными с адаптацией растущих пациентов в обществе с точки зрения их гендерной роли и способности к репродукции.

# **Список литературы**

1. Демисенко С.В. Дарий А.С. Кононенко м.и., Зерова-Пюбимова Т.3. Генетика репродукции. Киев : Ферзь, 2008. 652 c.
2. Черных В.Б. Аномалии половых хромосом при нарушениях формирования пола и репродукции человека дис.. д-ра мед. наук. М. 2015. 436 с
3. Иванов Д.О.. Мавролупо Т.К. Клинические рекомендации по ведению и терапии новорожденных с нарушением полового pазвития (проект). 2016. URL: htta://[www.raspm.ru/](http://www.raspm.ru/)files/oolodi.
4. Смирнов А.Н.: Эндокринная регуляция. Биохимический
и физиологические аспекты: учебное пособие / под ред. В.А. Ткачука. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. 368 с
5. Нарушение детерминации пола и половой дифференцировки ребенка, зарегистрированного в женском поле. Журнал [Репродуктивное здоровье детей и подростков](https://cyberleninka.ru/journal/n/reproduktivnoe-zdorovie-detey-i-podrostkov) 2018 Т.14 №3, С92-103
6. 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. 2010. Vol. 95, N 10. P. 4501–4508.
7. 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.
8. 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
9. 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.
10. "Неонатология. Национальное руководство в 2-х томах. Том 2" c 169-170
11. Эндокринология (учебник). Н. Лавин (ред.). Пер. с англ. М.: Практика, 1999.
12. Полин Р. А., Спитцер А. Р. Секреты неонатологии и перинатологии. М.: Бином, 2011. 624 с.
13. Шабалов Н. П. Неонатология: Учебное пособие в 2 т. Т. II. М.:МЕДпресс-информ, 2004. 640 с
14. Ahmed S. F., Achermann J. C., Arlt W. et al. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development. Clinical Endocrinology. 2011. Vol. 75. P. 12–26
15. Disorders of Sex Development—Novel Regulators, Impacts on Fertility, and Options for Fertility Preservation Int. J. Mol. Sci. **2020**, 21(7), 2282;
16. Посібник з неонатології: Пер. з англ.. Ред. Д. П. Клоерті, Е. К. Ейхенвальд, Е. Р. Старк. Шосте видання. К.: Фонд допомоги і розвитку дітям Чорнобиля; Вид-во «Фенікс», 2010. 856 с
17. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: Учебн. пособие. Под ред. Проф. Н. П. Шабалова. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 528 с.
18. Lee P.A, Houk K. P., Ahmed S. F., Hughes I. A Consensus Statement on management of intersex disorders. Pediatricsю 2006. Vol. 118, N 2. P. 488–500.
19. Warne G. L. Evaluation of a child with ambiguous genitalia — Diagnosis and Management. Desai Meena P, Menon P. S. N., Bhatia V editors. Pediatric Endocrine Disorders. Chennai: Orient Longman Private Ltd; 2008. P. 401–24.