

АНОМАЛИИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Д.м.н., проф. Хадарцева К.А.

Появление вторичных половых признаков

КРИТЕРИЙ НОРМАЛЬНОГО ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ДЕВОЧКИ – строгая последовательность появления вторичных половых признаков

- **8-9 лет** – рост костей таза, округление ягодиц, УЗИ М: 1,92x1,43x1,79 (плечевой пояс становится уже, чем бедра)
- **10 лет** – рост сосков (набухание околососкового кружка, начало роста молочной железы (асимметричное), рост волос на лобке, дифференцируется шейка матки, угол намечен, длина матки 3,45 см, шейки матки – 2,4 см.

Появление вторичных половых признаков

- **11 лет** – рост внутренних половых органов: матка от 3,45 см длиной, передне-задний размер - 1,5 см, ширина - 2,3 см; соотношение матка/шейка – 3/2; яичник - 2,7x1,61x1,98 см, есть слабо выраженный угол. Молочных желез нет – (Ma0), оволосения – нет.
- **12-13 лет** – начинается увеличение молочных желез - (Ma1), рост волос в подмышечных впадинах
- **13 лет** – менархе, УЗИ матки – 3,8x2,23x3,0 см, длина шейки – 2,48; яичников – 2,54x1,8x2,24 см

Появление вторичных половых признаков

- **14-16 лет** – юношеская грудь, молочные железы конической формы - Ma2, пигментации околососкового кружка нет, сосок не возвышен, УЗИ матки – 4,34x2,82x3,84 см, шейки – 2,57 см, яичников – 3,07x1,95x2,04
- **17-19 лет** – имеются молочные железы сферической формы – (Ma3), подмышечное и лобковое оволосение выражено, менструации регулярные. УЗИ матки: 4,76x3,29x4,07 см, шейка – 2,66 см. Яичники – 3,24x2,06x2,6 см

Появление вторичных половых признаков

СТАДИИ РАЗВИТИЯ ОВОЛОСЕНИЯ

- **10 лет** – волосы отсутствуют – (АХ0, Р0) или появляются только на лобке - (Ах0, Р1)
- **11 лет** – единичные прямые волосы в подмышечной впадине и на лобке– (Ах1, Р1)
- **12-13 лет** на центральной части лобковой и подмышечной области более густые и длинные волосы - (Ах2, Р2)
- **14 лет** – весь треугольник лобка и половые губы покрыты густыми вьющимися волосами, вся подмышечная впадина покрыта волосами – (Ах3, Р3).

Появление вторичных половых признаков

ОБОЗНАЧЕНИЕ ВТОРИЧНЫХ ПОЛОВЫХ ПРИЗНАКОВ

- **Молочные железы** – Ма
- **Лобковое оволосение** – Р
- **Подмышечное оволосение** – Ах
- **Менархе** – Ме и указывается возраст девочки при появлении менархе
- В детской поликлинике каждой девочке после 14 лет записывают ее половую формулу в амбулаторной карте

Например: в 12 лет – Ма1 Р2 Ах1 Ме0

в 14 лет – Ма2 Р3 Ах3 Ме13

Аномалии полового развития

- **Аномалии развития без нарушения половой дифференцировки:**
преждевременное изосексуальное половое развитие, задержка полового развития
- **Аномалии полового развития с нарушением половой дифференцировки:**
преждевременное гетеросексуальное половое развитие - врожденный адреногенитальный синдром, дисгенезия гонад

Аномалии полового развития

- **Частота аномалий полового развития составляет 2-3%**
- ***Примерно в 30% причиной нарушения полового развития является хромосомная и генная патология***

ПОВРЕЖДАЮЩИЕ ФАКТОРЫ

- **Физические факторы:** ионизирующая радиация, гипоксия, экстремальные термические и механические воздействия
- **Биологические факторы:** бактерии, вирусы (краснуха, цитомегалия и др.)
- **Химические факторы:** алкоголь, наркотики, химические соединения угнетающие ферментные системы и синтез белков

Аномалии полового развития без нарушения половой дифференцировки

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

- **Преждевременное половое развитие** – это появление вторичных половых признаков у ребенка до 8 лет. Частота ее около 2,5% гинекологической патологии у девочек
- **Преждевременное половое созревание** может быть **изосексуальным** (по женскому типу) и **гетеросексуальным** (по мужскому типу). Оно может быть **полным** и **неполным**. **Полная** форма зависит от причин функционального и органического характера патологии ЦНС

Аномалии полового развития

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ПО ИЗОСЕКСУАЛЬНОМУ ТИПУ

- *Церебральная форма* – связана с преимущественно функциональными нарушениями ЦНС
- *Яичниковые формы* – связаны с гормонопродуцирующими опухолями яичников или связаны с фолликулярными кистами
- *Конституциональные формы*

ЭТИОЛОГИЯ

При органических и функциональных поражениях ЦНС развивается церебральная форма истинного преждевременного полового развития. Причины органических поражений ЦНС:

- **Анте- и интранатальная патология:** асфиксия и гипоксия, родовая травма, недоношенность и гипотрофия плода при тяжелых формах гестоза и экстрагенитальных заболеваниях матери
- **Тяжелые интоксикации и инфекции** в течение первого года жизни ребенка (диспепсия, дизентерия, пневмония)
- **Церебральные инфекции** (менингиты, менингоэнцефалиты, энцефалиты)

Аномалии полового развития

- При **органическом поражении ЦНС** – опухоли чаще в задней доле гипоталамуса, в шишковидном теле или срединной области гипофиза
- **Инфекционно-токсические заболевания непосредственно воздействует на диэнцефальную область**, а также вызывают развитие хронического гипотензивного синдрома, который ведет к механическому давлению на гипоталамус со стороны III желудочка и основания мозга

Аномалии полового развития

- Особое место среди опухолей занимает **гамартома гипоталамуса** – образование гипофизотропной зоны на дне III желудочка между срединными возвышениями и мамиллярными телами. **Гамартома** морфологически сходна с серым веществом головного мозга, представляя **гиперплазию малых ганглиозных клеток**, образующих сексуальные центры. **Гамартома** продуцирует рилизинг-гормон

Аномалии полового развития

- **Нарушения функционального характера возникают после перенесенных инфекционных заболеваний и интоксикаций в первые 2-4 года жизни. Чаще всего причина – тонзиллогенная инфекция, вызывающая нейроэндокринные нарушения у детей**

Клиника центральной формы преждевременного полового развития

- **Задержка интеллектуального развития, эмоциональная неустойчивость, патологические рефлексy, нарушение функций III, VIII, XII пар черепно-мозговых нервов, нарушение мышечного тонуса, застойные изменения глазного дна, церебральная гипертензия**
- **Внутричерепная гипертензия проявляется гидроцефалией. На рентгенограмме черепа – усиленный сосудистый рисунок и пальцевые вдавления в костях свода и основания черепа**

Аномалии полового развития

- При **функциональных нарушениях** гипоталамической области неврологическая симптоматика – скудная
- **Обменные и вегетативные нарушения:** субфебрилитет, ожирение, гипергидроз, акроцианоз.
- Иногда единственный синдром – данные **электроэнцефалографии:** патологические спайк-волны, комплексы «острая-медленная волна» с высокоамплитудными веретенообразными колебаниями бета-активности (вовлечение в процесс диэнцефальных структур)

ДИАГНОСТИКА

- *Церебральная форма преждевременного полового созревания* – **полная** и **неполная**. Для **полной** формы характерно – развитие вторичных половых признаков и менструального цикла, как и при физиологическом половом созревании
- Девочки быстро растут в длину, темп созревания (окостенения эпифизарных зон роста) опережает темп роста костей. Девочки в первые 10 лет достигают 150-155 см длины, а затем – не растут. Достигнув 14-15 лет, они имеют относительно короткие руки и ноги при длинном туловище

Аномалии полового развития

- К редким формам **церебрального ППР** относится **синдром Олбрайта-Брайцева** (преждевременное половое созревание в сочетании с фиброзной дисплазией костей и асимметричной пигментацией кожи).
- **Клинически:** патология костной ткани (переломы костей, дисплазия, остеопороз), хотя на фоне гиперэстрогении усиливаются костеобразование и кальцинация костей. С возрастом иногда уменьшение симптоматики. Наблюдается только у девочек. Имеются асимметричные пигментные пятна на груди и спине

Диагностика

- **Неполная форма ППР** (изолированная) проявляется в раннем наступлении *телархе, адренархе и пубархе*. Изолированная *менархе* – редко
- *Телархе* – увеличение молочных желез на втором году жизни (из-за повышения чувствительности ткани молочной железы к нормальному уровню эстрогенов или из-за кратковременного повышения гонадотропинов в крови). *Телархе* считается обратимым состоянием
- **Гонадотропины, эстрогены** - не повышены, иногда кратковременное повышение **эстрадиола**. Костный возраст соответствует календарному

Диагностика

- **Адренархе и пубархе** – изолированное, или в сочетании с **телархе** – часто, так как уровни **дегидроэпиандростерона** и его **сульфата** обычно повышены. Из-за перехода **дегидроэпиандростерона** в **тестостерон** появляется рост волос
- **Менархе** – изолированное встречается редко. Причина не установлена

Диагностика

- **Полная и неполная форма ППР** отличаются также и ***темпом полового развития***
- **При полной форме** – бурное развитие вторичных половых признаков, превосходящее темпы физиологического полового развития, укорачивается период от начала развития молочных желез до менархе
- **При неполной форме ППР** – парадоксальная задержка преждевременно начавшегося полового созревания. Эта задержка происходит на стадии увеличения молочных желез и (или) оволосения лобковой области

Диагностика

- **Исследование выделения гонадотропинов, эстрогенов, кольпоцитология** – у детей с **полной формой ППР** (выявление овуляторных циклов, увеличения ФСГ, ЛГ, иногда и того и другого, эстрогены выше нормы, гиперпролактинемия без выраженной неврологической симптоматики)

Диагностика

Конституциональная форма истинного преждевременного полового развития

- Не удастся установить неврологическую, церебральную или другую патологию.
Преждевременный – только возраст начала полового созревания (темп и последовательность которого не нарушаются)
- При **конституциональной форме ППР** имеются генетически обусловленные отклонения от программы созревания, раннее формирование ритма секреции РГЛГ (люлиберина), запускающего репродуктивную систему

Аномалии полового развития

Яичниковая форма ППР изосексуального типа

- Обусловлена **гормонально-активной опухолью яичников или фолликулярными кистами**. Секреция эстрогенов яичниками осуществляется автономно. Гипоталамические структуры – незрелые, РГ и гонадотропины не выделяются, эта форма называется ложной
- Другие **гормонально активные опухоли: гранулезоклеточные, текалипоидные, гранулезотекаклеточные** – от микро до макроскопических – потенциально злокачественны. Величина опухоли и гормональная активность между собой не связаны

Клиника при гормонально активных опухолях и фолликулярных кистах

- **Кровянистые выделения** из влагалища, нерегулярные, при незначительном развитии вторичных половых признаков
- **Набухание и потемнение** сосков, околососкового поля, **увеличение молочных желез** до 1, редко 2 степени
- Наружные и внутренние половые органы имеют выраженные **черты эстрогенного влияния**: цианотичность вульвы, складчатость слизистой влагалища, положительные симптомы «зрачка», «папоротника» и растяжения слизи

Клиника при гормонально активных опухолях и фолликулярных кистах

- Выделение эстрогенов соответствует уровню взрослых. Содержание гонадотропинов не повышено. **При этой форме ППР нет такого ускорения развития, как при ППР центрального генеза**
- **Костный возраст соответствует календарному (кратковременность эстрогенного влияния)**

Клиника при гормонально активных опухолях и фолликулярных кистах

- При **фолликулярных кистах** первый симптом – **появление кровянистых выделений при незначительном увеличении молочных желез. Соматическое развитие соответствует возрасту**
- Сам вопрос о **фолликулярных кистах**, как о **причине ППР**, является спорным. Кисты – причина, или следствие преждевременной активизации гипофиза и реакция яичников на гонадотропины?
- **Фолликулярные кисты** могут быть причиной неполной и транзиторной формы ППР

Клиника при гормонально активных опухолях и фолликулярных кистах

- **При гинекологическом исследовании** у девочек с **фолликулярными кистами** – не соответствующая возрасту «сочность» влагалища, выраженная его складчатость, положительный симптом «зрачка». Нет увеличения матки, угла между телом и шейкой, открытого кпереди, характерных для физиологического пубертата
- **При гормональном исследовании** – гонадотропины в пределах возрастной нормы, секреция эстрогенов повышена. Кольпоцитологическое исследование – наличие промежуточных клеток и клеток с пикнотическими ядрами

ДИАГНОСТИКА ППР

- **Оценка физического развития**
- **Оценка полового развития, его темпов, последовательности развития вторичных половых признаков**
- **Гинекологическое исследование (регистрация состояния вульвы, влагалища, шейки матки, с-ма «зрачка», растяжения шейечной слизи, кольпоцитология)**
- **Ультразвуковое исследование органов малого таза**
- **Лапароскопия при сомнительных данных УЗИ**

ДИАГНОСТИКА ППР

- **Неврологическое исследование с применением ЭЭГ и РЭГ**
- **Определение содержания гонадотропинов в плазме крови для проведения дифференциальной диагностики между ложным и истинным ППР**
- **Исследование тестов функциональной диагностики в динамике**
- **Определение костного возраста**

ЛЕЧЕНИЕ ППР

Принципы лечения изосексуального ППР – терапия основного заболевания и торможение процесса ППР:

- **Лечение диэнцефальной патологии у детей – трудное и малоэффективное. Назначают витамины, эндонозальный электрофорез с витамином В1 (или новокаином, димедролом), дегидратационная терапия**
- **При опухолях мозга – оперативное лечение. При операциях по поводу гамартомы – высокая смертность, надо проводить консервативное торможение ППР**

ЛЕЧЕНИЕ ППР

Для торможения процессов ППР:

- ***Медроксипрогестерон- ацетат*** (антигонадотропное действие) – по 50-100 мг внутримышечно через каждые 15 дней в течение 2-6 мес.
- ***17 – оксипрогестерон капронат*** (антигонадотропное действие) 6,5% по 1 мл внутримышечно каждые 10 дней в течение 5-6 месяцев
- ***Андрокур (ципротерон-ацетат)*** – действие антигонадотропное, высокая гестагенная активность, антиандрогенное действие: по 70-139 мг на 1 кв. м поверхности тела (в 1 таб – 0,05 г) в течение 6-12 месяцев

ЛЕЧЕНИЕ ППР

- ***Даназол*** – (антигонадотропное действие), лишен эстрогенного и прогестеронового действия, в высоких дозах – слабое андрогенное действие, в капсулах по 0,1-0,2 г, по 100-400 мг в зависимости от возраста и состояния. Аналог – ***дановал*** – по 0,1-0,2 по 100 шт. в упаковке
- ***Агонисты рилизинг-гормонов***, аналоги ***гонадотропин-рилизинг-гормона***, 3,75 мг ***бусерилина*** в/м 1 раз в мес. (***декапептил-депо, золадекс, диферелин***) интраназально по 900 мкг ежедневно. Они кратковременно подавляют гонадотропины и половые стероидные гормоны при ППР центрального генеза

ЛЕЧЕНИЕ ППР

ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ:

- **Отрицательное воздействие на гипоталамическую систему, ведущее к нарушению функции эндокринных желез, коры надпочечников, иногда тяжелые нарушения функции печени**

ЛЕЧЕНИЕ ППР

- При **неполном независимом ППР** и **соответствии костного и календарного возрастов** подбор препарата осуществляется с учетом особенностей функционального состояния ЦНС и психомоторного развития
- Рекомендуются при этом:
психостимуляторы и *ноотропные препараты*, препараты для *устранения головокружения*, *противоэпилептические препараты* – производные жирных кислот (*винпоцетин, пирацетам, трентал*)

АНОМАЛИИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

ГЕТЕРОСЕКСУАЛЬНОЕ преждевременное половое развитие (ППР):

- Врожденный адреногенитальный синдром (*врожденная дисфункция коры надпочечников, вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников, надпочечно-половой синдром*)
- Впервые описано Филлипсом в 1886 г. как *псевдогермафродитизм* у девочки в возрасте 19 дней

ЭТИОЛОГИЯ:

- **Врожденная дисфункция коры надпочечников** - классический пример наследственного заболевания, связанного с нарушением биосинтеза кортикостероидов вследствие врожденного дефицита ряда ферментных систем коры надпочечников. Это дало повод назвать заболевание **«врожденной ошибкой метаболизма»**
- Врожденная дисфункция коры надпочечников **наследуется рецессивно с передачей мутантных генов от обоих родителей**, которые в таких случаях являются здоровыми гетерозиготными носителями. Эти гены проявляют себя только в гомозиготном состоянии

Гетеросексуальное ППР

ПАТОГЕНЕЗ:

- Ферментный дефицит при врожденной дисфункции коры надпочечников проявляется **дефицитом 21-гидроксилазы и 11-β гидроксилазы**. При этом заболевании имеются дефициты других ферментных систем, обуславливающих особенности клинической картины заболевания
- В основе патогенеза ВДКН лежит низкий уровень кортизола в крови, так как из-за дефицита **21-гидроксилазы** не осуществляется переход прогестерона и **17-оксипрогестерона** в **кортизол**. Снижение **кортизола** по принципу обратной связи усиливает секрецию **АКТГ** гипофизом. Из-за стимуляции **АКТГ** - гиперплазия коры надпочечников, в основном, сетчатой зоны, где усиленно вырабатываются те гормоны, синтез которых не нарушен – преимущественно андрогены. Наряду с ними образуются промежуточные продукты синтеза **кортизола** – **прогестерон и 17-оксипрогестерон**

Гетеросексуальное ППР

- Ввиду более длительного роста плоских костей черепа и позвоночника возникает **картина непропорционального развития**: большая голова с грубыми чертами лица, длинное туловище и относительно короткие и широкие конечности.
- **Анаболическое влияние андрогенов** подчеркивает атлетическое телосложение: широкие мощные плечи, узкий таз, мускулистые ягодицы, развитые грудные мышцы и развитая мускулатура конечностей.
- С 5-6 лет на коже лица и спины появляются ***acne vulgaris***
- Ближе к пубертатному возрасту появляется **клиника преждевременного гетеросексуального полового развития**: гипертрихоз или гирсутизм, грубый голос, гипертрофия и вирилизация клитора прогрессирует, молочные железы не развиваются, менструации отсутствуют.

Гетеросексуальное ППР

- Анаболический эффект андрогенов проявляется в интенсификации процессов синтеза белка и дети рождаются крупными. Характерно ускорение роста больных детей, начиная с 2-3 летнего возраста с постепенным изменением пропорций тела (с 7-8 лет) в сторону маскулинизации
- Наряду с этим ускоряется созревание скелета ребенка, поэтому к 5-7 годам костный возраст опережает паспортный иногда на 100%. К 10-13 годам больные перестают расти вследствие раннего закрытия зон роста. Конечный рост не леченных больных составляет от 121 до 160 см
- С момента закрытия зон роста большинство больных отстает в росте от сверстников, что значительно угнетает психику ребенка

Гетеросексуальное ППР

- **Нарушение синтеза кортикостероидов** начинается внутриутробно: кора надпочечников начинает функционировать после 9 недель, к этому времени оказываются уже сформированными (с 5—7 недель) **гонады и внутренние половые органы по женскому типу**, а **наружные гениталии** подвергаются различной степени **вирилизации**
- При более глубоком дефиците **21-гидроксилазы** нарушается, кроме того, синтез альдостерона. Снижение альдостерона способствует усиленному выведению натрия и хлоридов из организма
- При дефиците **11-β гидроксилазы** накапливается большое количество **11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола**. Эти гормоны обладают выраженным гипертензивным действием

Гетеросексуальное ППР

Различают **три основных** клинических формы заболевания: *вирильную, сольтеряющую и гипертоническую.*

- **ВИРИЛЬНАЯ ФОРМА** врожденной дисфункции **коры надпочечников** встречается чаще всего. Проявляется уже при рождении ребенка, так как **гиперпродукция андрогенов** начинается внутриутробно: у девочек возникают затруднения с определением пола в виду ложного женского гермафродитизма. Степень **вирилизации** может быть различной — от *гипертрофии клитора до пенисообразного клитора с пенильной уретрой и мошонкообразными половыми губами*

Гетеросексуальное ППР **СОЛЬТЕРЯЮЩАЯ** ФОРМА **ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ**

- У всех больных с **сольтеряющим синдромом** - повышенная потребность в соли. Дети охотно едят соленое
- У девочек с **сольтеряющей формой** отмечается различная форма **вирилизации** и почти всегда гиперпигментации кожи больших половых губ. Гиперпигментация обусловлена избыточным количеством АКТГ, который обладает некоторой **меланоцитостимулирующей активностью**
- Ввиду нарушения синтеза **минералокортикоидов** на первый план выступают клинические симптомы нарушения обмена электролитов — усиленное выделение натрия и хлоридов, возникает гиперкалиемия

Гетеросексуальное ППР **СОЛЬТЕРЯЮЩАЯ ФОРМА** **ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ**

- **Рвота**, иногда фонтаном, не всегда после приема пищи. Иногда остановка прироста массы тела или повторное срыгивание
- К рвоте присоединяется **жидкий стул, обезвоживание, быстрое похудание, эксикоз, мышечная гипотония, затем – судороги**
- Без лечения – **коллапс, расстройства сердечного ритма, смерть**. Причина – нарушение водно-электролитного обмена

Гетеросексуальное ППР **ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ ФОРМА ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ**

- Девочки жалуются на неправильное строение наружных гениталий – **вирилизация, избыточное оволосение, грубый голос, отсутствие молочных желез и менструаций**
- Кроме **вирилизации** – нарушение сердечно-сосудистой системы из-за **артериальной гипертензии, гипертонические кризы в раннем возрасте с кровоизлиянием в мозг, иногда с гемипарезом. Тяжесть гипертензии зависит не столько от возраста, сколько от дефекта гормонов коры надпочечников (кол-ва **11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола**)**

Гетеросексуальное ППР

ДИАГНОСТИКА

- ***Гинекологическое исследование***
гипертрофированный клитор не менее 5 см длиной, с большой головкой, похож на мужской половой член со сморщенной крайней плотью. Вход во влагалище прикрыт кожной складкой, устье мочеиспускательного канала низко, иногда на верхушке гипертрофированного клитора
- ***Пневмопельвеография*** – в полости малого таза – тень матки и яичников, двустороннее увеличение надпочечников

Гетеросексуальное ППР

- **Лабораторные исследования:** высокая экскреция **17-КС**, повышение промежуточных продуктов стероидогенеза: прогестерона и **17- оксипрогестерона**. Диагностическая ценность суммарных **17-ОКС** не велика, но отмечается снижение **кортизола** и **кортизона**
- Проба с **дексаметазоном**: определяем исходный уровень **17-КС**, на 5-10 дней назначаем **дексаметазон** в дозе: до 5 лет – 2 мг, 6-12 лет – 4 мг, 13 лет и старше – 4-8 мг в сутки, затем снова определяем **17-КС**. Проба положительна, если **17-КС** снижаются на **50%**

Гетеросексуальное ППР

- ***Влагалищные мазки*** – смешанный тип: клетки нижних рядов наряду с промежуточными верхнего ряда и поверхностными
- ***Цитогенетическое исследование*** – половой хроматин положителен, кариотип 46/XX
- ***Лапароскопия*** – эмбриональная или инфантильная матка, небольших размеров яичники без рубцов овуляции
- ***Гистологическое исследование надпочечников и яичников***: тонкая клубочковая и пучковая зоны, гипертрофированная сетчатая зона, в яичниках – утолщенная белочная оболочка, в корковом слое – примордиальные фолликулы в стадии атрезии с умеренной гиперплазией текальной ткани

Гетеросексуальное ППР

ПРИНЦИПЫ лечения ВДКН:

- **Начало лечения** - с момента установления диагноза
- **Преднизолон** в дозе: 3-6 лет – по 2,5-5 мг, 7-11 лет – 5-5,7 мг, 13-15 лет – 7,5-10 мг, 16 лет 10-12 мг. Длительно, контроль АД, глюкозы крови, содержания 17-КС. Можно комбинировать с анаболическими гормонами. Лечение продолжают и при беременности, при стрессах – доза увеличивается
- **Сложно лечение сольтеряющей формы (без лечения – смерть!).** Применяют **глюкокортикоиды**. При нарушении водно-электролитного баланса – **дезоксикортикостерон-ацетат (ДОКСА) 0,5% р-р** 0,5-1,0 мл/сутки (5-10 мг). Иногда переходят на сублингвальный прием **ДОКСА** по 5 мг в таблетке. В пищу – 3-5 г поваренной соли. Сользадерживающий препарат - **флоринеф**

АНОМАЛИИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Установление пола и его коррекция:

- ***Пол ребенка должен быть установлен к 2 годам.*** Но в любом возрасте начинается заместительная терапия
- ***Через 1 год после начала заместительной терапии*** при необходимости проводится **пластическая операция на наружных гениталиях** (пластическая резекция клитора, вскрытие уrogenитального синуса и формирование половых губ)

ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

- Отсутствие вторичных половых признаков и аменорея в 14 лет, или отставание от возрастных норм на 2 года
- По определению Е.А. Богдановой, отсутствие в 12-13 лет роста молочных желез и отсутствие менструаций у девочек в 15-16 лет – называется задержкой полового развития
- Частота **задержки полового развития** у девочек – 2,2%. У современных девочек этот показатель - повышается

ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

- При патологическом течении беременности **нарушается нормальная дифференциация гонад** (отстает, либо опережает нормальные сроки)
- Обеднение гонад половыми клетками или их исчезновение ведет к возникновению после рождения девочки **недостаточности функции яичников** – дисгенезии гонад разных форм, инфантилизму, СПКЯ
- Иногда **участки изоляции оогоний и прегранулезных клеток** становятся злокачественными очагами

ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Причины ЗПР:

- **Конституциональные особенности созревания репродуктивной системы, в семьях, где у родителей было позднее появление вторичных половых признаков, поллюций, менархе, у детей – также ЗПР**
- **ЗПР часто сочетается с задержкой соматического развития**
- **ЗПР – при снижении «критической» массы тела (45 кг при росте 163 см)**

ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

ЗПР яичникового генеза – различные формы дисгенезии гонад:

- **Связанные с хромосомными и генетическими дефектами**
- **Связанные с поражением гонад в эмбриональном и постнатальном периоде:**
- **типичная форма дисгенезии гонад или синдром Шерешевского-Тернера**
- **чистая форма или синдром Суайера – агенезия гонад**
- **смешанная форма или дисгенезия семенников – тестикулярная феминизация**
- **стертая форма**

«Типичная» форма – с-м Шерешевского-Тернера

- **Хромосомное нарушение, кариотип 45X0 – т.е. потеря одной половины хромосомы, поэтому не происходит образования половой железы и вместо яичников – имеется соединительнотканый тяж**
- **Клинически проявляется в виде врожденной стигмы – шея «трапециевидная», грудь бочкообразная, широко расставленные соски, птоз, косоглазие, НПО гипопластичны, гипоплазия ВПО, вторичных половых признаков нет. Низкий рост, аменорея первичная, высокий уровень гонадотропинов, особенно ФСГ.**

«Чистая» форма – с-м Суайера

- Сохранены обе хромосомы, но кариотип женский 46XX или мужской 46XY, или мозаицизм – хромосомные мутации ведут к гибели первичных половых клеток – гоноцитов, в результате – гонады без половых клеток и не продуцируют гормонов.
- Половые органы развиваются по индифферентному женскому типу даже при кариотипе 46xy и новорожденного считают девочкой, воспитывают в женской психосексуальной ориентации и выявляется патология только в 15-16 лет и старше, когда нет вторичных половых признаков и месячных.
- ВПО отсутствуют, инфантильные НПО, высокая секреция гонадотропинов – ФСГ и ЛГ, снижена секреция эстрогенов и прогестерона.
- Высокий рост и задержка созревания костей

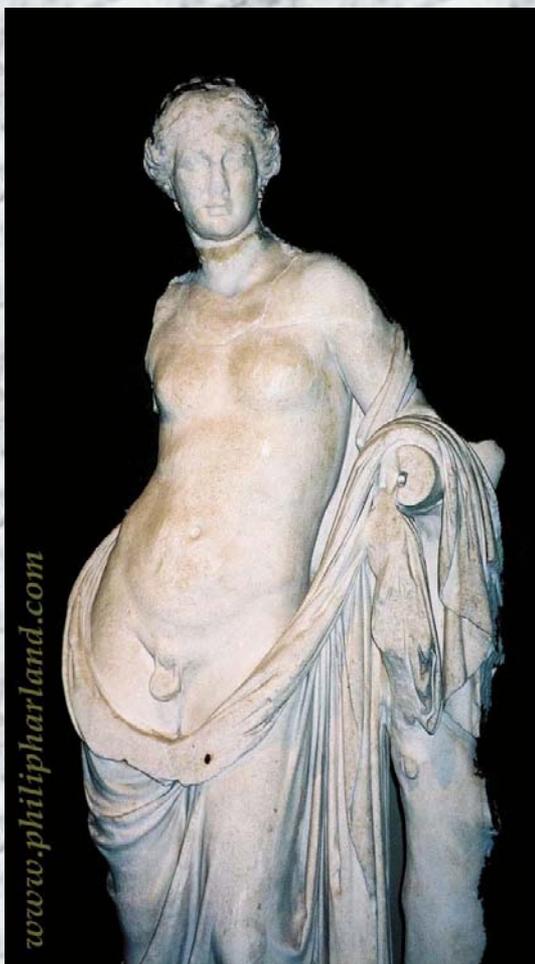
«Смешанная» форма – тестикулярная дисгенезия

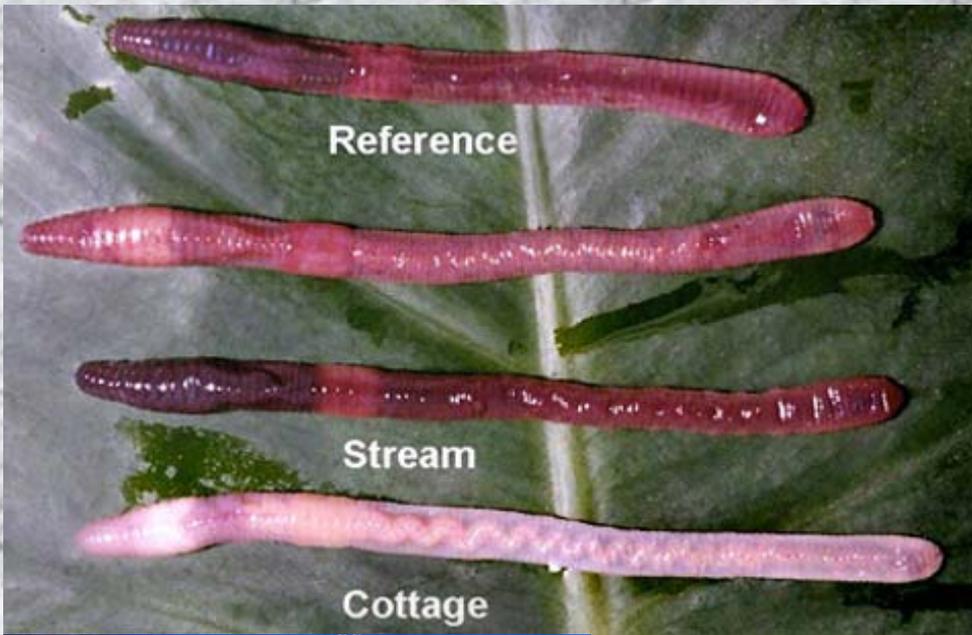
- Кариотип мужской – 46ХУ или мозаицизм с сохранением мужской – У хромосомы
- Половая железа не продуцирует гормон эмбрионального тестикула, который способствует рассасыванию зачатков матки, поэтому ВПО развиваются по женскому типу
- **Клинически:** высокий рост с мужскими чертами, слаборазвитые молочные железы или их отсутствие, маскулинизация НПО, наличие одной гонады или ее опухоль, имеется матка
- Из-за частоты опухолевидного перерождения гонад в 11-13 лет должна быть произведена **ГОНАДЭКТОМИЯ** и последующая ЗГТ до 45 лет

Агенезия гонад – отсутствие половых желез

- **Внутренние и наружные половые органы при агенезии гонад развиваются только по женскому типу, независимо от набора и структуры половых хромосом**
- **Истинный гермафродитизм – ДВУПОЛОСТЬ, имеется полный набор 2х видов половых хромосом или ОВОТЕСТИС**
- **Строение ВПО и НПО зависит от наличия элементов яичка в гонаде смешанного типа, т.е.- зависит от действия и наличия гормонально активной – тестостерон-секретирующей ткани элементов мужской гонады – яичек**

ГЕРМАФРОДИТИЗМ





ИСТИННЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ, СИНДРОМ ДВУПОЛЫХ ГОНАД

- характерное для гермафродитов **строение наружных половых органов** (имеются одновременно **мужские и женские** половые железы)
- встречается гораздо **реже ложного** (во всей мировой литературе описано около 150 случаев).
- **яички и яичники** при истинном гермафродитизме могут быть или объединены в одну смешанную половую железу, или располагаются отдельно.
- **хромосомный набор (кариотип)** соответствует женскому кариотипу, реже имеются клетки, содержащие **женский хромосомный набор**, и клетки, содержащие **мужской хромосомный набор** (явление так называемого **мозаицизма**)
- при определении **полового хроматина** результат бывает положительным; отмечаются **молочные железы**, возможно появление спонтанных **менструаций**, оволосение по женскому типу, реже — с мужскими чертами, фигура - бисексуальная

ИСТИННЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ, СИНДРОМ ДВУПОЛЫХ ГОНАД

- женский набор половых хромосом (46XX), мужской набор (46XY) отмечается редко. Обычно имеются матка, трубы, своды влагалища; вторичные половые признаки, как правило, относятся к обоим полам
- различают *двусторонний* (с каждой стороны имеется по яичку и яичнику) и *односторонний* (на одной стороне находится яичко и яичник, на другой — либо яичко, либо яичник) истинный гермафродитизм
- *латеральный гермафродитизм*, когда на одной стороне находится яичник, а на другой — яичко
- *билатеральный гермафродитизм (ovotestis)*, при котором половая железа имеет смешанный характер: одна ее часть построена как яичник, другая — как семенник

ИСТИННЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ, СИНДРОМ ДВУПОЛЫХ ГОНАД

- **Больные обращаются к врачу по поводу аномалии наружных половых органов или недоразвития женских признаков (если воспитывались как женщины). У детей истинный гермафродитизм диагностируется на основании двойственности наружных половых органов. Нередко гермафродитизм встречается среди членов одной семьи**

Различают четыре типа половых органов.

- **Тип 1** — дифференциация в женскую сторону: отдельное устье мочеиспускательного канала на промежности, отдельный вход во влагалище, хорошо сформированное преддверие влагалища; клитор обычно гипертрофирован
- **Тип 2** — отделены устье мочеиспускательного канала и вход во влагалище на участке рудиментарного мочеполового синуса; гипертрофированный клитор похож на половой член
- **Тип 3** — высокое расположение устья мочеиспускательного канала во влагалище, сформирован малый половой член; иногда обнаруживают предстательную железу
- **Тип 4** — дифференциация наружных половых органов в мужскую сторону: имеется мошонка, устье мочеиспускательного канала в головке полового члена; матка и влагалище рудиментарны

ЛЕЧЕНИЕ

- **у детей до 2-х лет** вопрос о выборе лечебных мероприятий предопределяет тип наружных половых органов: **1-й, 2-й и 3-й** необходимо лечить **в женском направлении**, **4-й тип — в мужском**
- **у детей более старшего возраста** и подростков, а также **у взрослых** выбор лечения зависит от осознания своей половой принадлежности, психосексуальной ориентации и типа наружных половых органов

ИСТИННЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ, СИНДРОМ ДВУПОЛЫХ ГОНАД

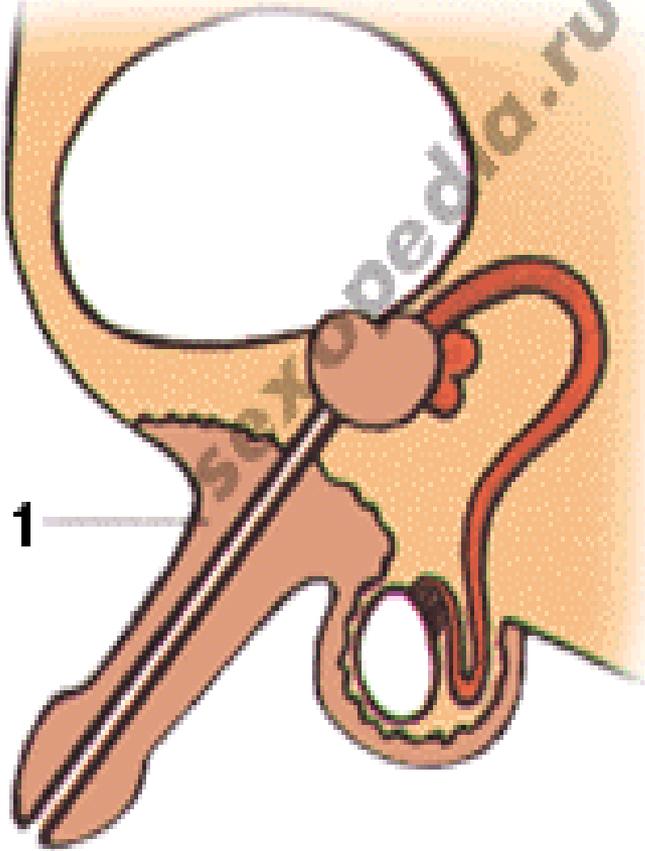
- Если показана **маскулинизирующая** терапия, то следует удалить **матку** и те части гонады, которые содержат **овариальные элементы**. Кроме того, проводят ряд **пластических операций** с целью полного **омужествления наружных половых органов**. Если же у больного преобладают **женские вторичные половые признаки**, следует удалить **мужские компоненты** и сделать пластическую операцию по поводу **феминизации наружных половых органов**, дополняя ее **эстрогенной терапией**

ЛОЖНЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ

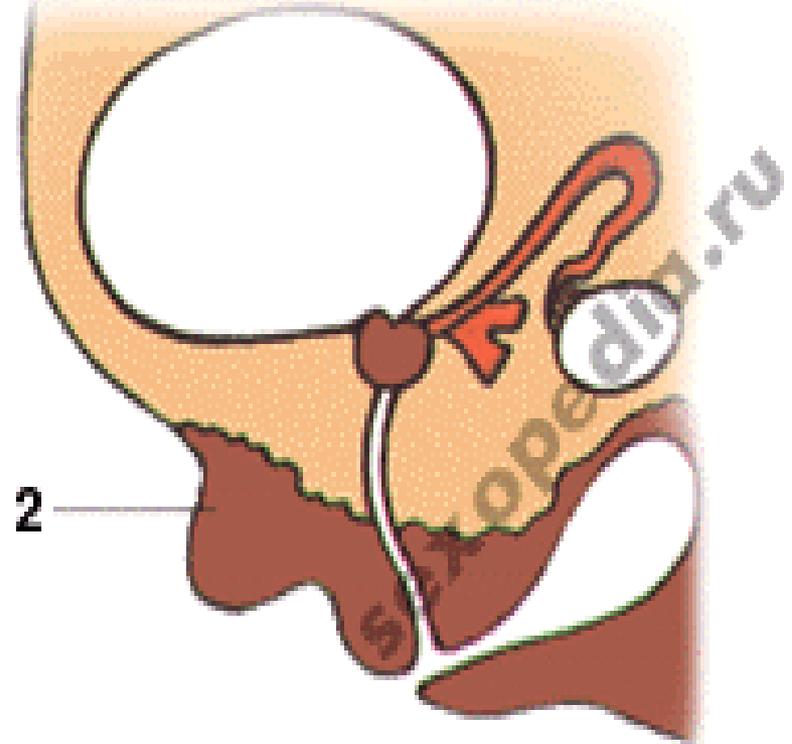
- **половые железы** сформированы правильно по **мужскому** или **женскому** типу, но наружные половые органы имеют **признаки двуполости**
- Признаки **мужского ложного гермафродитизма** имеются при синдроме дисгенезии гонад и синдроме неполной маскулинизации
- при **ложном женском гермафродитизме** наиболее часто диагностируется врождённый адреногенитальный синдром
- У больных с этими синдромами имеются **функционально и морфологически неполноценные внутренние половые органы** — в зависимости от формы заболевания либо и **мужские**, и **женские**, либо только **мужские**, а **наружные половые органы имеют признаки обоих полов**
- Особая форма ложного мужского гермафродитизма — синдром тестикулярной феминизации

Схематическое изображение наружных мужских половых органов при **нормальном развитии (А)** и при **псевдогермафродитизме (Б)**. 1 — дигидротестостерон - зависимые участки при нормальном развитии; 2 — дигидротестостерон - зависимые участки, в которых влияние дигидротестостерона не произошло.

А



Б



слепой (вагинальный) карман

ЛОЖНЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ

- **Мужской ложный гермафродитизм** определяет состояние, при котором половые железы и хромосомный набор **мужского типа**, но некоторые (или даже большинство) внутренних и наружных половых органов развиваются в **женском направлении**.
- Наружные половые органы, как правило, бывают гермафродитными. Отмечается **короткий половой член**, устье мочеиспускательного канала расположено в промежности, мошонка раздвоена, **яички** обычно находятся в паховых каналах, но нередко половые железы определяются в мошонке, **вагина короткая и узкая, имеются матка и трубы**. У детей наружные половые органы могут быть сформированы по **женскому типу**, а **маскулинизация** проявляется позднее, в конце периода полового созревания происходит увеличение **полового члена**

ЛОЖНЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ

- Лечение **мужского гермафродитизма** представляет сложную медицинскую и психологическую проблему. При решении вопроса о выборе пола необходимо руководствоваться осознанием больным своей половой принадлежности, а также анатомическим строением его наружных половых органов. Эти два фактора должны играть определяющую роль. **Хромосомный набор и морфология гонад не могут быть решающими факторами, хотя имеют существенное значение для классифицирования каждого конкретного случая**

ЛОЖНЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ, ЛЕЧЕНИЕ

- Только после установления основного пола и удаления гонад второго пола целесообразно приступить к **корректирующим оперативным вмешательствам и гормонотерапии**. Производят **пластику полового члена и уретры, низводят яичко**. Ребенка воспитывают как **мальчика**. При выборе пола больного следует учитывать, что в случае **интерсексуализма** значительно легче осуществлять коррекцию в **женском направлении**, чем в **мужском**

ЛОЖНЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ

- **Женский ложный гермафродитизм** характеризуется наличием в организме только женских половых желез — **яичников**, наружные же половые органы и вторичные половые признаки развиваются **по мужскому типу**. Отмечается **гипертрофированный клитор** (длиной не менее 6 см), с большой головкой, напоминающей мужской половой член, и широкой сморщенной крайней плотью. Вход **во влагалище** прикрыт кожной складкой. Иногда отмечаются полная проходимость мочеиспускательного канала и закрытие входа во **влагалище** с образованием кожных складок, напоминающих мошонку. Малые половые губы отсутствуют, большие половые губы имеют сходство с мошонкой и содержат **один или оба яичника**. На вертикальном основании **клитора** находится мочеполовое отверстие

ЛОЖНЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ

- Обычно **женский ложный гермафродитизм** связан с врожденной гиперплазией коры надпочечников, расстройствами синтеза кортизола и его прогестероновых предшественников. Доказана тенденция обнаружения адреногенитального синдрома у членов одной семьи. Имеются данные, позволяющие предположить, что адреногенитальный синдром является наследственной болезнью, передающейся аутосомно-рецессивным путем
- Основные жалобы относятся к трудности определения пола ребенка в связи с **двойственностью его наружных половых органов**. В период созревания или половой зрелости пациенты обращаются за помощью по поводу недоразвития **женских половых признаков** в сочетании с низким ростом

ЛОЖНЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ, ЛЕЧЕНИЕ

- При лечении больных применяются кортикостероиды для **торможения** излишней секреции АКТГ и уменьшения продукции **надпочечных андрогенов**. С целью феминизации используются также **эстрогены**. Чем раньше поставлен диагноз и начато лечение, тем больше шансов предупредить **вирилизацию** и возникновение **соматополовых аномалий** (низкий рост, карикатурно-атлетическое телосложение)
- В некоторых случаях у **генетически женских особей** может полностью произойти смена пола с ошибочным установлением **мужского паспортного пола** и развитием у ребенка осознания мужской принадлежности. При этом обычно удаляют **матку с придатками** и применяют **маскулинизирующую терапию**

ЛОЖНЫЙ ГЕРМАФРОДИТИЗМ, ЛЕЧЕНИЕ

- Чаще всего при **женском ложном гермафродитизме** дети воспитываются как девочки. **Гипертрофированный клитор** удаляется, повышенную **андрогенную** активность, наблюдаемую обычно в связи с гиперплазией коры надпочечников, подавляют с помощью кортизона. **Клиторэктомию** рекомендуется производить в возрасте от 1-го до 3-х лет. Одновременно выполняют пластическую операцию по разделению сращенных половых губ и образованию отверстия **влагалища**. В случаях **женского ложного гермафродитизма** без гиперплазии надпочечников удаляют **пенисообразный клитор** и исправляют моче-половой синус, образуя отдельное **влагалище**

Основные принципы лечения ЗПР яичникового гонеза:

- Стимуляция роста девочки и формирование фигуры по женскому типу
- Уменьшение полового инфантилизма
- Восстановление нервно-психического равновесия
- **В 6–8 лет** – **ЭЛКАР** (карнитин хлорид) по 25 капель 3 раза в день.
- **В 10–11 лет** – **МЕТИЛЭСТРАДИОЛ** по 20 мкг(0,00002) через день в течение 4х мес., с перерывом 2мес., всего 6 курсов.
- **В 14–15 лет** – **МИКРОФОЛЛИН** по 50мкг(0,00005)ежедневно - 20 дней + 10дней перерыв, так – ежемесячно до появления месячных.
- После менархе – ЗГТ

ЗПР центрального генеза связаны с функциональными или органическими поражениями гипоталамо-гипофизарных структур

- ***Гипогонадотропный гипогонадизм – синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля*** – семейная форма ЗПР из-за недостаточности секреции гонадотропинов
- ***Синдром Кальмана*** – дефект развития обонятельного центра мозга
- ЗПР при ***органических поражениях передней доли гипофиза*** – с-м «пустого турецкого седла»
- ***Микрогипофиз*** или ***опухоль гипофиза***

ЗПР центрального генеза

Клинические проявления зависят от уровня поражения:

- При гипогонадотропном гипогонадизме – *синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля* или *болезнь Хенде-Шюлмера-Крисчена* – нанизм, экзофтальм, половой инфантилизм, изменение костного скелета и др.
- При гипоталамическом гипогонадотропном гипогонадизме – *с-м Кальмана* – аносмия, дефект развития обонятельного центра мозга, низкий рост, первичная аменорея
- **Клиника** очень разнообразная, только 25% имеют нормальное физическое развитие

Лечение ЗПР центрального генеза

Перед лечением – необходимо
определение степени
функциональных возможностей
яичника:

- Внутримышечно вводится **ПЕРГОНАЛ** по 150 мг в течение 3 дней, затем доза удваивается – 300 ед./сутки. При **положительной пробе** появляется **симптом «зрачка»**, **повышается количество эстрадиола**, **при УЗИ в яичниках - фолликулы**

Лечение ЗПР центрального генеза

Проводится КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ:

- Невропатологом
- Эндокринологом
- Гинекологом
- Вводятся малые дозы *эстрогенов*. При дефиците СТГ – *соматотропин*, *гонадотропные гормоны* в сочетании с общеукрепляющей терапией *негормональными анаболиками* (оротат калия, инозин), *ферментами* (абомин, панзинорм, мезим) и *витаминами*.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!