

© Э. П. КАСАТКИНА, 2002

УДК 616.64+618.11-007.1-079.4

Э. П. Касаткина

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ПАСПОРТНОГО ПОЛА У БОЛЬНЫХ ЛОЖНЫМ МУЖСКИМ ГЕРМАФРОДИТИЗМОМ

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста РМАПО, Москва

Наиболее актуальной проблемой гермафродитизма является проблема реабилитации больного с целью его максимальной адаптации в обществе. Сложность существования больного гермафродитизмом в обществе обусловлена прежде всего тем обстоятельством, что все остальные люди очень четко разделяются по половому признаку. В связи с этим непереносимым условием успешной реабилитации больного является определение у него в раннем возрасте паспортного пола, формирование фенотипа в соответствии с избранным полом и полового самосознания, соответствующего этому фенотипу.

При соблюдении этих условий человек с интерсексуальными гениталиями, как и все здоровые люди, относит себя к определенному полу и строит свои жизненные планы в соответствии с этим полом. Больной, у которого не были проведены реабилитационные мероприятия, не может быть отнесен к определенному полу и в силу этого становится изгоем общества. Наиболее сложно решить эту задачу у больных ложным мужским гермафродитизмом (ЛМГ, синдром неполной маскулинизации). Прежде всего это обусловлено тем, что ЛМГ является чрезвычайно гетерогенным состоянием. Это значительно затрудняет процесс уточнения нозологической формы заболевания, выбора паспортного пола, своевременного проведения хирургической и гормональной коррекции пола и в конечном итоге — адекватной психосексуальной реабилитации больного в обществе [7, 9—11].

Основная причина патологии формирования синдрома неполной маскулинизации — хромосомные или генетические аномалии. При этом могут иметь место нарушения числа или структуры половых хромосом или мутация генов, ответственных либо за формирование мужской гонады (сексдетерминирующий регион Y хромосомы — SRY-ген),

либо за синтез стероидных гормонов, либо за чувствительность периферии к действию половых гормонов [6].

Итак, дефицит тестостерона в период внутриутробной жизни по причине формирования дисгенетического яичка или нарушения синтеза тестостерона (врожденная ферментопатия — дисгормоногенез), или его действия на периферии (рецепторный дефект или дефицит 5 α -редуктазы) приводит к недостаточной маскулинизации гениталий мужского пола и формированию различных вариантов ЛМГ. На основании вышеизложенного современная рабочая классификация ЛМГ может быть представлена следующим образом (см. таблицу).

Наиболее ответственной задачей на пути реабилитации больного с интерсексуальными гениталиями является выбор паспортного пола, пола воспитания. Именно этим определяется характер всех дальнейших терапевтических вмешательств (хирургическая и гормональная коррекция), а также возможность адаптации больного в половом и социально-психологическом планах.

При выборе пола ребенку с ЛМГ следует в первую очередь помнить о том, что избранный паспортный пол может быть не идентичен гонадному (биологическому) полу. Вопросы половой принадлежности ребенка должны решаться только исходя из принципа целесообразности, т. е. возможности лучшей адаптации больного в обществе. При этом следует учитывать состояние гонад (их функциональные возможности), фенотипические особенности данного варианта заболевания, т. е. строение внутренних и наружных гениталий, возможность их коррекции в соответствии с избранным полом, а также особенности течения пубертата (спонтанная феминизация, андрогенизация или гипогонадизм), что определяет и необходимость и характер гормональной терапии.

Практика показывает, что адаптация больного в избранном поле, даже если он не идентичен биологическому, возможна. Для этого необходимо, чтобы при выборе паспортного пола был учтен характер половой дифференцировки мозга, чтобы ребенок с раннего возраста воспитывался в избранном поле, а окружающие ребенка люди и сам больной не сомневались в его половой принадлежности. Последнее возможно только в том случае, если в любом возрасте внешний вид больного соответствует нашим представлениям о строении наружных гениталий, характере и степени развития вторичных половых признаков у здорового ребенка данного возраста и пола.

Исходя из этого, вопросы половой принадлежности ребенка с интерсексуальными гениталиями должны решаться в ранние сроки жизни, не позд-

Классификация ЛМГ синдрома неполной маскулинизации

- Дисгенезия яичек*
- Смешанная дисгенезия яичек
- Синдром Шерешевского—Тернера с гермафродитными гениталиями
- Чистая дисгенезия яичек
- Синдром рудиментарных яичек
- Врожденные дефекты биосинтеза тестостерона*
- Дефицит десмолазы
- Дефицит 3 β -ОН-дегидрогеназы
- Дефицит 17 α -гидроксилазы
- Дефицит 17,20-лиазы
- Дефицит 17-ОН-дегидрогеназы
- Периферические варианты*
- Дефицит 5 α -редуктазы
- Синдром тестикулярной феминизации — синдром андрогенной нечувствительности
- Синдром полной тестикулярной феминизации
- Синдром неполной тестикулярной феминизации

Схема 1



нее 2-летнего возраста. Это диктуется в первую очередь тем обстоятельством, что именно к этому времени ребенок начинает осознавать себя человеком определенного пола. С другой стороны, решение вопроса половой принадлежности в ранние сроки жизни позволяет своевременно провести хирургическую, а впоследствии и гормональную коррекцию в соответствии с избранным полом. Таким образом, создаются условия для правильного полового воспитания и, следовательно, формирования полового самосознания, соответствующего избранному полу. В этом гарантия хорошей адаптации больного в обществе.

Итак, очень важным этапом на пути реабилитации больного гермафродитизмом является выбор паспортного пола в наиболее ранние сроки жизни больного. Однако выбор паспортного пола у конкретного больного определяется прежде всего особенностями клинического течения данного варианта заболевания. В связи с этим первый вопрос, который должен решить врач, приступая к реабилитационному процессу — определение точного варианта гермафродитизма, нозологической формы заболевания. Только при этом условии можно составить представление о степени повреждения гонад, уровне их функциональной активности и заранее, уже в раннем детстве, предсказать возможность развития и характер течения пубертата. Именно знание этих вопросов и позволяет врачу принять правильное решение при выборе паспортного пола у ребенка с интерсексуальными гениталиями. Следовательно, вопрос дифференциальной диагностики вариантов гермафродитизма является ключевым при реабилитации больных с данной патологией. В то же время дифференциальная диагностика гермафродитизма, особенно в раннем детском возрасте, т. е. когда и должны решаться вопросы половой принадлежности, является довольно сложной задачей [1—5].

В настоящее время дифференциальная диагностика гермафродитизма основывается на данных кариотипирования, данных, характеризующих особенности клинического течения вариантов заболевания, и результатах гормональных тестов. Наиболее трудна дифференциальная диагностика вариантов ЛМГ. Так, наличие в кариотипе Y хромосомы свидетельствует лишь о принадлежности пациента к одному из вариантов синдрома неполной маскулинизации.

На следующих этапах необходимо установить причину недостаточной маскулинизации плода. С этой целью на основании многолетнего опыта работы нашего коллектива (более 30 лет) по этой проблеме и данных литературы нами создан рабочий вариант алгоритма дифференциальной диагностики ЛМГ, который периодически обновляется [1—4]. Процесс дифференциальной диагностики начи-

нается с исследования состояния внутренних гениталий (наличие или отсутствие матки) и проведения теста с хоригономинином (ХГ).

Женское строение внутренних гениталий (наличие матки) у больного ЛМГ свидетельствует о значительном внутриутробном повреждении гонад, которые не способны вырабатывать антимюллеровское вещество и, следовательно, формировать внутренние гениталии мужского типа. В этом случае у больного имеет место один из вариантов дисгенезии тестикулов.

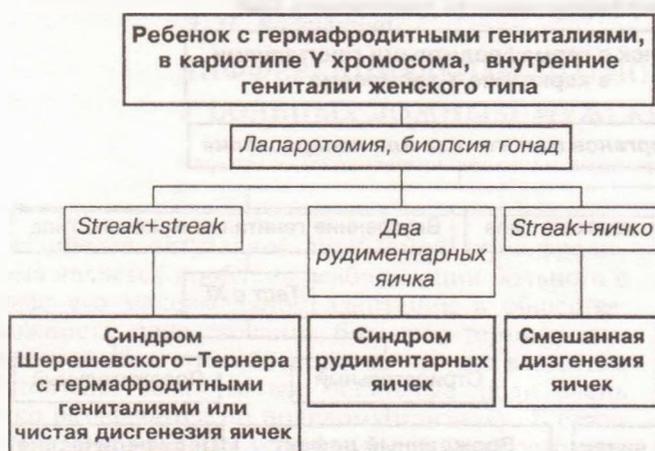
Отрицательная проба с ХГ (при мужском строении внутренних гениталий и достаточно хорошем состоянии гонад) свидетельствует о нарушении синтеза тестостерона как причине тестостероновой недостаточности, т. е. о наличии одного из вариантов врожденной ферментопатии.

Наличие мужского строения внутренних гениталий, хорошо сформированных гонад и положительной пробы с ХГ позволяет исключить обе вышеуказанные группы заболеваний и установить у пациента периферический вариант ЛМГ (схема 1).

При установлении предварительного диагноза дисгенезии тестикулов необходимо продолжить дифференциальную диагностику с целью уточнения варианта заболевания (синдром Шерешевского—Тернера с гермафродитными гениталиями, чистая дисгенезия яичек, синдром рудиментарных яичек, смешанная дисгенезия гонад), так как именно вариант заболевания (нозологическая форма) во многом определяет выбор паспортного пола. С этой целью необходимо провести тщательное исследование состояния органов малого таза (лапароскопия или/и лапаротомия) (схема 2).

Обнаружение 2 дисгенетических гонад (streak) или рудиментарных яичек свидетельствует о наличии у больного 1 из 3 вариантов заболевания (синдрома Шерешевского—Тернера с гермафродитными гениталиями, чистой дисгенезии яичек или синдрома рудиментарных яичек). Дальнейшая дифференциальная диагностика этих вариантов заболевания с практической точки зрения нецелесообразна, так как при любом из них назначают женский паспортный пол. Это обусловлено тем об-

Схема 2
Дифференциальная диагностика дисгенезии яичек



стоятельством, что гонады при этих вариантах заболевания очень повреждены и не в состоянии обеспечить достаточный уровень андрогенизации ни в период внутриутробной жизни (строение наружных гениталий ближе к женскому типу), ни в последующие годы (выраженный гипогонадизм). Значительный дефицит андрогенов в период внутриутробной жизни не в состоянии обеспечить и нормальную мужскую дифференцировку мозга и, таким образом, заложить основы формирования мужского полового самосознания. Кроме того, эти гонады склонны к развитию опухолей и злокачественному их перерождению. В связи с этим после установления больному женского паспортного пола производят гонадэктомию и пластику наружных гениталий, а в дальнейшем назначают заместительную гормональную терапию женскими половыми гормонами. При правильном половом воспитании эти дети хорошо адаптируются в избранном поле.

Вышеперечисленные варианты дисгенезии яичек встречаются крайне редко. Значительно чаще у пациентов с дисгенезией яичек имеет место смешанная дисгенезия гонад. В этом случае, с одной стороны, обнаруживают дисгенетичную гонаду (streak), с другой — хорошо сформированное яичко. Обычно это яичко имеет достаточно высокую функциональную активность. Этим обстоятельством объясняется формирование при данном варианте заболевания однорогой матки (со стороны расположения яичка формируется семявыносящий проток) и более маскулинное, чем при предыдущих вариантах, строение наружных гениталий. Данный уровень андрогенов способен обеспечить мужскую дифференцировку мозга. На фоне пубертатного периода, как правило, имеет место спонтанная андрогенизация. В силу этих причин данной группе пациентов назначают мужской паспортный пол, удаляют дисгенетичную гонаду (опасность развития дисгерминомы) и матку, опускают яичко, если оно находится в состоянии крипторхизма, проводят коррекцию наружных гениталий и на фоне пубертатного периода при необходимости — заместительную гормональную терапию.

Врожденный дефект биосинтеза тестостерона — достаточно редкий вариант ЛМГ. Диагноз ставят

при наличии у пациентов хорошо сформированных яичек и отрицательного теста с ХГ. Этот диагноз является, безусловно, предварительным, так как дефицит тестостерона может быть результатом дефицита одной из 5 ферментных систем. Три из этих ферментных систем (холестерин десмолаза, 3β -ОН-дегидрогеназа, 17α -гидроксилаза) участвуют в синтезе всех стероидных гормонов (глюкокортикоидов, минералокортикоидов, тестостерона), 2 ($17,20$ -лиаза, 17β -дегидрогеназа) — только тестостерона. При дефиците любой из этих ферментных систем нарушается синтез тестостерона и в силу этого происходит неполная маскулинизация наружных гениталий мужского плода.

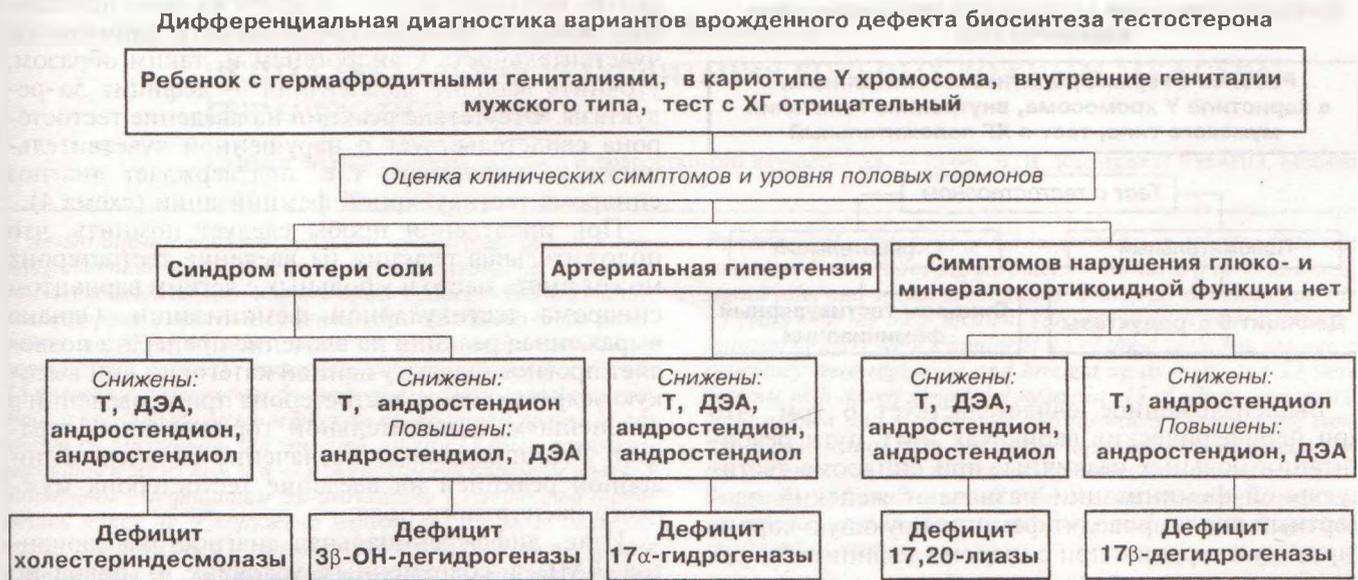
При дефиците ферментных систем, принимающих участие в синтезе всех стероидных гормонов, помимо гермафродитного строения наружных гениталий, имеют место признаки нарушения функции коры надпочечников. Так, при дефиците ферментов холестериндесмолазы и 3β -ОН-дегидрогеназы нарушается синтез жизненно важных гормонов (глюко- и минералокортикоидов) и формируется клиника первичной надпочечниковой недостаточности (синдром потери соли).

При дефиците фермента 17α -гидроксилазы нарушается синтез кортизола, но не страдает синтез минералокортикоидов. Более того, в ответ на снижение уровня кортизола и повышение уровня АКТГ активно синтезируются стероиды с минералокортикоидным эффектом и повышается уровень АД. В силу этих причин данный вариант заболевания характеризуется, помимо гермафродитного строения гениталий, выраженной артериальной гипертензией. Нормализации уровня АД при этом заболевании можно добиться лишь на фоне заместительной терапии глюкокортикоидными препаратами.

Дифференциальная диагностика вариантов врожденного дефекта биосинтеза тестостерона очень важна, так как, с одной стороны, позволяет выбрать более целесообразный для конкретного варианта заболевания паспортный пол, с другой — определить характер заместительной гормональной терапии.

Выбор паспортного пола определяется особенностью течения пубертатного периода каждого варианта заболевания. Так, при двух вариантах заболевания (дефицит 3β -ОН-дегидрогеназы и 17β -дегидрогеназы) на фоне пубертатного периода, несмотря на выраженную феминизацию наружных гениталий при рождении, имеет место спонтанная андрогенизация, что диктует необходимость назначения подобным пациентам мужского паспортного пола, а в дальнейшем — пластической и гормональной коррекции фенотипа в соответствии с избранным полом. Спонтанная андрогенизация при этих вариантах заболевания при наличии выраженного дефицита тестостерона обусловлена избыточным образованием в силу существующего блока в синтезе гормонов таких промежуточных стероидов, дающих выраженный вирилизирующий эффект, как дегидроэпиандростерон (ДЭА) и андростендиол (дефицит 3β -ОН-дегидрогеназы) или ДЭА и андростендион (дефицит 17β -дегидрогеназы).

Схема 3



При других вариантах заболевания наряду с дефицитом тестостерона имеет место дефицит и этих андрогенов. Следовательно, у данных пациентов в течение всей жизни имеют место дефицит мужских половых гормонов и в силу этого выраженная феминизация наружных гениталий при рождении и гипогонадизм в последующие годы. Данной группе пациентов показаны назначение женского паспортного пола, гонадэктомия, пластическая и гормональная коррекция в соответствии с избранным полом.

В тех случаях, когда определить вариант врожденного дефекта синтеза тестостерона не представляется возможным, больному всегда назначают женский паспортный пол и во избежание в дальнейшем андрогенизации обязательно проводят гонадэктомию и корригирующую терапию.

Дифференциальная диагностика вариантов врожденного дефекта биосинтеза тестостерона основывается на оценке клинических симптомов заболевания, свидетельствующих о нарушении глюко- и минералокортикоидной функции коры надпочечников, и данных о высоком уровне промежуточных стероидов, предшествующих блоку в синтезе гормонов. Повышение уровня определенных промежуточных стероидов позволяет уточнить уровень блока и, следовательно, вариант заболевания (схема 3). Однако в практическом здравоохранении методы исследования промежуточных стероидов не нашли широкого применения, так как методы очень дороги, а заболевания, при которых требуется проведение подобных исследований, встречаются крайне редко. В связи с этим больные ЛМГ, обусловленным ферментопатией, должны обследоваться и лечиться в специализированных учреждениях.

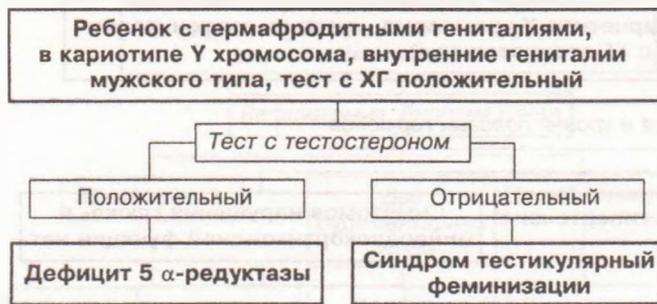
Периферические варианты ЛМГ, которые представлены синдромом тестикулярной феминизации и синдромом дефицита 5 α -редуктазы, устанавливаются путем исключения вариантов дисгенезии тестикулов и врожденного дефекта биосинтеза тестостерона, т. е. при наличии у пациента мужского

строения внутренних гениталий и положительных результатов пробы с ХГ.

Синдром тестикулярной феминизации (нарушение рецепторной чувствительности к андрогенам) характеризуется фемининным (синдром полной тестикулярной феминизации) или смешанным (синдром неполной тестикулярной феминизации) строением наружных гениталий и гипогонадизмом в последующие годы. Реакция на введение экзогенного тестостерона у данной группы пациентов отсутствует. Все это диктует необходимость назначения больным с тестикулярной феминизацией женского паспортного пола, проведения хирургической и гормональной коррекции в соответствии с избранным полом, гонадэктомии. При своевременном проведении всех этих мероприятий, по мнению большинства исследователей, больные хорошо адаптируются в женском поле. Все это свидетельствует о том, что внутриутробная дифференциация мозга при данном варианте ЛМГ происходит в отсутствие эффекта андрогенов.

Синдром дефицита 5 α -редуктазы обусловлен нарушением превращения тестостерона в активную форму гормона — дигидротестостерон (ДГТ). Особенно высока потребность в ДГТ в период внутриутробной жизни, когда формируются наружные гениталии мужского плода. Дефицит ДГТ в этот период жизни приводит к неполной маскулинизации наружных гениталий, т. е. к формированию ЛМГ. Удивителен тот факт, что на фоне пубертата при этом варианте заболевания наблюдается спонтанная андрогенизация, что требует обязательного назначения больным мужского паспортного пола. Больные при условии хирургической коррекции пола полностью адаптируются в мужском поле, хотя многие из них впоследствии нуждаются в дополнительном введении мужских половых гормонов. Вполне удовлетворительная психосексуальная адаптация подобных пациентов в мужском паспортном поле свидетельствует о достаточной активности мужских половых гормонов в период внутриутробной половой дифференцировки мозга.

Схема 4
Дифференциальная диагностика периферических вариантов ЛМГ



Вышеизложенное свидетельствует о том, что при периферических вариантах ЛМГ пути реабилитации больных различны: при синдроме тестикулярной феминизации назначают женский паспортный пол и проводят феминизирующую корригирующую терапию при синдроме дефицита 5 α -редуктазы — мужской паспортный пол и вирилизующую корригирующую терапию. Следовательно, дифференциальная диагностика этих вариантов заболевания имеет принципиальное значение. В этом плане высокую степень информативности имеют методы определения чувствительности андрогензависимых тканей к тестостерону, уровня тестостерона и ДГТ в крови (базальный уровень и на фоне введения ХГ), активности 5 α -редуктазы. В настоящее время с целью выявления нарушенной чувствительности к андрогенам предложен новый тест, основанный на определении уровня сексвязывающего глобулина в крови, до и после введения пероральных анаболических стероидов. У лиц с нормальной чувствительностью к андрогенам отношение уровня данного показателя до проведения теста к его уровню после введения анаболических стероидов снижается примерно наполовину (40—65%). У лиц с резко нарушенной чувствительностью к андрогенам отношение остается без изменений, у лиц с частичным нарушением чувствительности наблюдается снижение в пределах 65—90% [8]. Однако все эти сложные и дорогостоящие методы в настоящее время могут быть использованы лишь в специализированных учреждениях.

В практическом здравоохранении с этой целью обычно используют пробу с введением тестостерона. Проба позволяет уточнить степень чувствительности андрогензависимых тканей к действию тестостерона. В течение 3 мес больному любого возраста вводят пролонгированный препарат тестостерона из расчета 75 мг/м² поверхности тела 1 раз в

3—4 нед. Увеличение размеров полового члена и другие признаки андрогенизации на фоне проведения пробы позволяют предположить нормальную чувствительность к андрогенам и, таким образом, уточнить вариант заболевания — дефицит 5 α -редуктазы. Отсутствие реакции на введение тестостерона свидетельствует о нарушенной чувствительности к андрогенам, т. е. подтверждает диагноз синдрома тестикулярной феминизации (схема 4).

При проведении пробы следует помнить, что положительная реакция на введение тестостерона может иметь место и у больных с легким вариантом синдрома тестикулярной феминизации. Однако выраженная реакция на введение препарата позволяет прогнозировать у данной категории лиц высокую эффективность тестостерона при проведении в дальнейшем заместительной гормональной терапии. Это оправдывает назначение больным с подобной реакцией на введение тестостерона мужского паспортного пола.

Итак, дифференциальная диагностика вариантов ЛМГ в современных условиях — довольно сложная, но вполне решаемая задача. Можно надеяться, что в ближайшем будущем в результате широкого внедрения в практику здравоохранения методов молекулярной генетики, позволяющих выявлять мутацию генов, ответственных за формирование пола, вопросы точного диагноза вариантов гермафродитизма будут решаться значительно проще и в более раннем возрасте, что, безусловно, улучшит возможности адаптации этих больных в обществе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Касаткина Э. П. Дифференциальная диагностика и терапия гермафродитизма у детей: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1976.
2. Касаткина Э. П. Дифференциальная диагностика и лечение гермафродитизма. — М., 1992.
3. Касаткина Э. П. // Актуальные вопросы детской и подростковой эндокринологии. — М., 1999. — С. 132—144.
4. Самсонова Л. Н. Дифференциальная диагностика вариантов гермафродитизма. Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.
5. Grumbach M. M., Conte F // Williams Textbook of Endocrinology / Eds J. W. Wilson, D. W. Foster-9th Ed. — Philadelphia, 1998. — P. 1329—1401.
6. Hawkins J. R. // J. Top. Endocrinol. — 1998. — Vol. 3. — P. 16—17.
7. Hines M. // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 12, N 1. — P. 173—186.
8. Hort O. // — 1998. — Vol. 3. — P. 18—19.
9. Mayer-Bahlburg H. F. // Arh. Sex. Behav. — 1994. — Vol. 23, N 1. — P. 21—39.
10. Quattrin T. // G. Pediatr. Psychol. — 1990. — Vol. 15, N 6. — P. 699—709.
11. Slijper F. M., Drop S. L. et al. // Arh. Sex. Behav. — 1998. — Vol. 27. — P. 125—144.

Поступила 22.01.02