



НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА. ОБСУЖДЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОГО КОНСЕНСУСА ПО ПЕРЕСМОТРУ ТЕРМИНОЛОГИИ И КЛАССИФИКАЦИИ ГЕРМАФРОДИТИЗМА

Н.Ю. Калинин, А.Н. Тюльпаков

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
(дир. — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Нарушение формирования пола — состояние, связанное с клинико-биохимическим проявлением несоответствия между генетическим, гонадным и фенотипическим полом ребенка. Традиционно для описания данного состояния используется термин «гермафродитизм».

В биологии под гермафродитизмом понимают одновременное или последовательное наличие мужских и женских половых признаков и репродуктивных органов у раздельнополых организмов. Различают естественный гермафродитизм, присущий различным видам животных и растений, и аномальный (патологический) гермафродитизм, встречающийся у раздельнополых животных. Термин «гермафродитизм» произошел от слияния имен двух греческих богов — Гермеса (Hermes, бог мужской силы и сексуальности — составной части его божественных качеств) и Афродита (Aphrodite, богиня женской красоты, любви и сексуальности). Так как при рождении ребенка с неправильным строением наружных половых органов половую принадлежность без дополнительных исследований определить сложно, этот термин также стали применять для описания данного клинического состояния в медицине, подчеркивая неопределенность, двойственность пола. При классификации гермафродитизма ориентировались на кариотип пациента: при кариотипе 46XX состояние расценивалось как женский гермафродитизм, при кариотипе 46XY — как мужской гермафродитизм, при обнаружении гонад обоего пола у одного пациента — как истинный гермафродитизм. Однако в последнее время данная классификация перестала удовлетворять как пациентов, так и врачей.

С одной стороны, активное использование термина «гермафродитизм» вне медицинских кругов привело к нарушению конфиденциальности болезни пациента и частым неправильным интерпретациям диагноза в окружении пациента. Рождение ребенка с неправильным строением наружных половых органов является тяжелым психологическим стрессом для семьи малыша, неизбежно влечет за

собой социальные проблемы для родственников, и существующая терминология данного состояния (гермафродитизм, гермафродит), только усугубляет психологический дискомфорт в семье [1, 2]. С другой стороны, после того как механизмы развития тех или иных заболеваний точно установлены и современные возможности уточняющей диагностики позволяют устанавливать нозологический диагноз, возникла необходимость изменения классификации для более полного отображения природы возникшего состояния [3, 4].

В связи с этим в 2006 г. на организованной совместно Европейским и Американским обществами детских эндокринологов международной конференции, посвященной проблемам нарушений полового развития, были пересмотрены ранее существовавшие положения. Работа экспертов завершилась принятием консенсуса по пересмотру терминологии и классификации гермафродитизма [5–7]. Предложено заменить как сам термин «гермафродитизм», звучащий оскорбительно для пациентов, так и указание в диагнозе половой принадлежности, т.е. мужской или женский гермафродитизм. Рекомендовано использование термина «sex differentiation disorder» (SDD), в русском варианте — «нарушение формирования пола» (НФП).

Таким образом, НФП — это врожденное состояние, обусловленное хромосомным, гонадным или соматическим нарушением формирования пола.

Изменения номенклатуры

Старая терминология	Новая терминология
Гермафродитизм	Нарушение формирования пола
Мужской гермафродитизм, неполная маскулинизация	НФП 46 XY
Женский гермафродитизм, вирилизация	НФП 46 XX
Истинный гермафродитизм	Овотестикулярное НФП
XY-женщина	Полный гонадный дисгенез, 46 XY
XX-мужчина	46XX — тестикулярное НФП

В консенсусе подчеркивается, что современная классификация должна отражать генетический пол ребенка, молекулярно-генетическую этиологию с уточнением фенотипической вариабельности, а также оставлять возможность внесения изменений и добавления нозологических форм. В то же время она должна быть доступной пониманию пациентов и не вызывать психологический дискомфорт.

С учетом того, что (как уже упоминалось ранее) в основе нарушений формирования пола могут лежать как хромосомные аномалии, так и не связанные с изменениями хромосомного набора нарушения, в новой классификации предлагается разделение на 3 большие группы: хромосомное НФП, НФП 46XY и НФП 46XX, каждая из которых включает отдельные нозологические формы.

Общие принципы диагностики и лечения нарушений половой дифференцировки

Согласно принятому консенсусу, ведение пациентов с НФП должно отвечать следующим критериям:

— паспортный пол новорожденного должен быть установлен только после консультации со специалистом в данной области и проведении необходимого дополнительного обследования;

— обследование и наблюдение пациентов должно проходить в центрах, имеющих специалистов в разных областях (уролог, эндокринолог, хирург, психолог и т.д.) [8—10];

— соблюдение полной конфиденциальности и соблюдение уважения и защиты прав пациента и его семьи. Рекомендуются обязательное разъяснение проблемы нарушения формирования пола родителям с привлечением их к принятию решения о выборе пола ребенка. Беседы с родителями ребенка имеют большое значение: необходимо объяснить его полноценность в будущем как личности и возможности адекватной адаптации в обществе.

Алгоритм обследования больных

Дифференциальную диагностику НФП необходимо начинать незамедлительно при обнаружении следующих изменений в строении наружных половых органов, независимо от возраста ребенка:

- женские наружные половые органы с гипертрофией клитора в сочетании с частичным срастанием больших половых губ или пальпируемых объемных образований в паховой области либо в половых губах;

- наружные мужские половые органы с двусторонним крипторхизмом в сочетании с микропенисом, изолированной мошоночной гипоспадией или любая форма гипоспадии в сочетании с двусторонним крипторхизмом;

- смешанное или неопределенное строение наружных половых органов;

- семейные случаи тестикулярной феминизации;

- несоответствие между внешним строением наружных половых органов и кариотипом.

На первых этапах обследования ребенка принципиально важен правильный сбор анамнеза жизни и заболевания ребенка, включая установление родственных связей в семье и наличия подобной патологии у родственников, так как ряд форм НФП имеют наследственный характер передачи заболевания. Важно помнить о возможном влиянии лекарственных препаратов, принимаемых матерью во время беременности.

Несмотря на то, что большинство форм НФП диагностируются в неонатальном периоде, подозрение на НФП иногда может возникнуть и в период полового созревания ребенка, в связи с отсутствием формирования вторичных половых признаков, первичной аменореей, вирилизацией у девочек и развитием молочных желез или появлением циклических менструальноподобных выделений у мальчиков.

Предлагаемая новая классификация

Хромосомное НФП

45 X (синдром Шерешевского–Тернера и его варианты)

47, XXY (синдром Клайнфельтера и его варианты)

45,X/46,XY

46,XX/46,XY (смешанная овотестикулярная форма НФП)

НФП 46XY

Нарушения развития яичек:

- чистая дисгенезия яичек
- смешанная дисгенезия яичек

- регрессия гонад (синдром рудиментарных яичек)

Нарушения биосинтеза и действия андрогенов:

- дефект 17β-HSD
- дефект 5α-редуктазы
- дефект StAR
- синдром резистентности к андрогенам — полная и неполная формы
- дефект рецептора к ЛГ

дефект антимюллерового гормона (АМГ) или рецептора к АМГ

НФП 46XX

Нарушения развития яичников:

- дисгенезия гонад
- тестикулярное НФП
- овотестикулярное НФП

Избыток андрогенов:

- дефект 21-гидроксилазы
- дефект 11β-гидроксилазы
- дефект POR
- фетоплацентарное НФП (дефицит ароматазы)
- материнское НФП (лютеома, прием лекарственных препаратов)



Алгоритм диагностики

К сожалению, существующие алгоритмы обследования больных не могут быть применены ко всему многообразию форм НФП. Например, интерпретация данных УЗИ органов малого таза новорожденного в значительной степени зависит от квалификации специалиста. В качестве варианта нормы рассматривается отсутствие визуализации яичников при УЗИ у девочек в возрасте 0–7 лет вследствие их маленького размера, как и яичек у мальчиков с крипторхизмом в паховых каналах или брюшной полости, что существенно ограничивает информативность УЗИ в качестве метода диагностики. Выбор диагностических тестов и гормональных исследований в значительной степени определяется возрастом обследуемого пациента. Вместе с тем существуют общие принципы диагностического поиска.

В первую очередь — определение кариотипа, УЗИ малого таза и паховых областей, определение электролитов, тестостерона, 17-ОР, гонадотропинов, АМГ. В зависимости от результатов исследования первой линии подбирают диагностические тесты: проба с хорионическим гонадотропином, проба с синактеном, дополнительные компьютерная томография или магнитно-резонансная томография малого таза, надпочечников, паховых областей, биопсия половых желез [11].

При рождении ребенка с НФП диагностический поиск должен быть начат незамедлительно с определения кариотипа, так как дальнейшие этапы обследования и лечения основаны именно на генетическом поле ребенка. Определение половой принадлежности новорожденного с неправильным строением наружных половых органов для внесения в свидетельство о рождении (определение паспортного пола) будет зависеть от целого ряда факторов: основного диагноза, внешнего строения половых органов, возможностей проведения адекватной хирургической коррекции наружных половых органов, учета необходимости проведения пожизненной терапии, а также религиозных и культурных традиций семьи. Рекомендуется устанавливать женский пол при рождении всем пациентам с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН) и кариотипом 46XX, независимо от степени вирилизации наружных половых органов (в настоящее время женский пол устанавливается в 90% случаев) [12], и всем пациентам с полной формой тестикулярной феминизации (кариотип 46XY) [13]. Пациентов с дефицитом 5 α -редуктазы и 17 β -HSD, независимо от степени феминизации наружных половых органов, рекомендуется воспитывать в мужском поле. В настоящее время примерно 60% пациентов с дефицитом 5 α -редуктазы (кариотип 46XY) регистрируются в женском поле при рождении, однако выраженная вирилизация в пубертатный период приводит к необходимости смены паспортного пола на мужской, либо (при отказе смены пола), выполнение гонадэктомии с последующей пожизненной заместительной гормональной терапией (ЗГТ) [14]. Сохранение фертильности у пациентов с дефицитом 5 α -редуктазы также является обоснованием для выбора мужского паспортного пола [14–16].

Среди пациентов с частичной нечувствительностью к андрогенам, дефектом биосинтеза андрогенов и частичной дисгенезией гонад почти 25% не удовлетворены своим паспортным полом, независимо от того, в женском или мужском поле они воспитывались [17]. Длительное время не существовало единого мнения об определении половой принадлежности пациентов с микропенисом, однако в настоящее время учитывая почти 100% удовлетворенность своим мужским полом и потенциальную фертильность этих пациентов, их однозначно рекомендуют воспитывать в мужском паспортном поле [13]. При выборе пола у пациентов со смешанной формой дисгенезии гонад необходимо учитывать степень вирилизации при рождении (степень внутриутробного андрогенного влияния), сохранность функции яичек, степень развития полового члена, локализацию яичек.

Хирургическое лечение

Хирургическая коррекция наружных половых органов является важной частью правильной адаптации ребенка в выбранном паспортном поле. Необходимость ее проведения и объем вмешательства должен решаться индивидуально с учетом интересов пациента, а не квалификации хирурга.

В настоящее время пересмотрен взгляд на необходимость хирургического лечения у пациентов с ВДКН и кариотипом 46XX с незначительной степенью клиторомегалии (Прадер 2) [9]. При выполнении операции на клиторе хирург должен стремиться к сохранению эректильной функции, сохраняя иннервацию клитора в большей степени, чем к косметическому устранению дефекта. При ВДКН проведение хирургической коррекции в первый год жизни ребенка считается более предпочтительным как для детей, так и для их родителей [18–20]. Рекомендации о предпочтительном проведении ранней пластики наружных половых органов у девочек с ВДКН основаны на рекомендациях Американской педиатрической академии [21], при составлении которых учитывалось положительное влияние эстрогенов в первые месяцы жизни ребенка, улучшение взаимоотношений в семье (что объясняется снятием фактора стресса — мужского типа строения наружных половых органов у девочки). Проведение вагинопластики, в отсутствие достаточно сформированного влагалища осуществляется уже после завершения полового созревания [22–24].

У пациентов с синдромом полной или частичной формы нечувствительности к андрогенам [24, 25], воспитывающихся в женском поле, яички должны быть удалены в период установления диагноза во избежание малигнизации в пубертатный период. Самый ранний случай малигнизации яичка при синдроме тестикулярной феминизации описан у 14-летнего пациента [25]. Соединительно-тканые тяжи, обнаруживаемые вместо гонад у пациентов с кариотипом 46 XY и у фенотипических девочек с наличием в кариотипе Y-хромосомы (45X0/46XY или 46XX/46XY и т.д.), должны быть также удалены после установления диагноза. В случае расположения яичек в мошонке при дисгенезии гонад под-

ход должен быть индивидуальным, так как наряду с высоким риском малигнизации гонад сохраняется шанс нормального функционирования яичек. Рекомендуются регулярное наблюдение с проведением биопсии яичка в постпубертатный период и при обнаружении малейших признаков малигнизации — сохранение спермы в банке спермы перед началом проведения химиотерапии или лучевой терапии.

Заместительная терапия половыми стероидами

Гипогонадизм служит основным проявлением любой из форм нарушения формирования пола. Решение вопроса о выборе времени начала индукции полового развития является индивидуальным, учитывая зрелость пациента (так как необходимо регулярно и длительное время принимать препараты). Назначение ЗГТ позволяет имитировать начало полового созревания, стимулируя развитие вторичных половых признаков, обеспечивает пубертатный скачок роста и оптимальный набор костной массы. Для достижения адекватной маскулинизации в случае выбора мужского паспортного пола в настоящее время существуют различные формы андро-

генов: внутримышечные пролонгированные эфиры тестостерона, гели или пероральные препараты. В случае парциальной нечувствительности к андрогенам требуются супрафизиологические дозы андрогенов. Девочки с сохраненной маткой нуждаются в эстрогенах для формирования вторичных половых признаков и стимуляции начала менструальноподобных выделений. Прогестины обычно добавляют после появления первых менструальноподобных выделений. В отсутствие матки необходимость в назначении прогестинотерапии отсутствует.

Заключение

В настоящее время использование обобщающего термина «гермафродитизм» для описания всех состояний нарушений формирования пола неприемлемо. Защита прав пациента и сохранение конфиденциальности диагноза не позволяют уточнять в диагнозе женский или мужской варианты нарушения формирования пола. Принятая на международной конференции новая классификация нарушений формирования пола позволит обеспечить бережное и корректное отношение к больным детям и их родителям.

Литература

1. Conn J., Gillam L., Conway G. Revealing the diagnosis of androgen insensitivity syndrome in adulthood. *BMJ* 2005; 331: 628–630.
2. Frader J., Alderson P., Asch A. et al. Health care professionals and intersex conditions. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 426–429.
3. Brown J., Warne G. Practical management of the intersex infant. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 3–23.
4. Dreger A.D., Chase C., Sousa A. et al. Changing the nomenclature/taxonomy for intersex: a scientific and clinical rationale. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 729–733.
5. Lee P.A., Houk C.P. et al. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics* 2006; 118 (2): e488–500.
6. Consortium on the Management of Disorders of Sex Differentiation. Clinical guidelines for the management of disorders of sex development in childhood. 2006.
7. Dreger A.D., Chase C., Sousa A. et al. Changing the nomenclature/taxonomy for intersex: a scientific and clinical rationale. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 729–733.
8. American Academy of Pediatrics, Council on Children With Disabilities. Care coordination in the medical home: integrating health and related systems of care for children with special health care needs. *Pediatrics*. 2005; 116: 1238–1244.
9. Lee P.A. A perspective on the approach to the intersex child born with genital ambiguity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 133–140.
10. Warne G. Support groups for CAH and AIS. *Endocrinologist* 2003; 13: 175–178.
11. Ogilvy-Stuart A.L., Brain C.E. Early assessment of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child*. 2004; 89: 401–407.
12. Dessens A.B., Slijper F.M., Drop S.L. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 2005; 32: 389–397.
13. Mazur T. Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis. *Arch Sex Behav* 2005; 34: 411–421.
14. Cohen-Kettenis P.T. Gender change in 46,XY persons with 5-alpha-reductase-2 deficiency and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Arch Sex Behav* 2005; 34: 399–410.
15. Mendonca B.B., Inacio M., Costa E.M.F. et al. Male pseudohermaphroditism due to 5 alpha-reductase 2 deficiency: outcome of a Brazilian Cohort. *Endocrinologist* 2003; 13: 202–204.
16. Nicolino M., Bendelac N., Jay N. et al. Clinical and biological assessments of the undervirilized male. *BJU Int* 2004; 93 (suppl 3): 20–25.
17. Migeon C.J., Wisniewski A.B., Gearhart J.P. et al. Ambiguous genitalia with perineoscrotal hypospadias in 46,XY individuals: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *Pediatrics* 2002; 110 (3): e31.
18. Baskin L.S. Anatomical studies of the female genitalia: surgical reconstructive implications. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 581–587.
19. Farkas A., Chertin B., Hadas-Halpren I. 1-Stage feminizing genitoplasty: 8 years of experience with 49 cases. *J Urol* 2001; 165: 2341–2346.
20. Rink R.C., Adams M.C. Feminizing genitoplasty: state of the art. *World J Urol* 1998; 16: 212–218.
21. American Academy of Pediatrics, Section on Urology. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anesthesia. *Pediatrics* 1996; 97: 590–594.
22. Alizai N., Thomas D.F.M., Lilford R.J. et al. Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: what happens at puberty? *J Urol* 1999; 161: 1588–1591.
23. Bailez M.M., Gearhart J.P., Migeon C.G., Rock J.A. Vaginal reconstruction after initial construction of the external genitalia in girls with salt wasting adrenal hyperplasia. *J Urol* 1992; 148: 680–684.
24. Eroglu E., Tekant G., Gundogdu G. et al. Feminizing surgical management of intersex patients. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 543–547.
25. Hines M., Ahmed F., Hughes I.A. Psychological outcomes and gender-related development in complete androgen insensitivity syndrome. *Arch Sex Behav* 2003; 32: 93–101.

Поступила 30.04.2008

Отправлена для коррекции 19.05.2008

Возвращена 17.07.2008