### Врожденные пороки развития половой системы

Развитие половой системы - длительный процесс, который не завершается в эмбриональном периоде, а продолжается после рождения, вплоть до достижения организмом половой зрелости.

Формирование полового тракта в эмбриогенезе определяется взаимодействием трех групп факторов: генетического механизма, внутренних эпигенетических факторов (ферментные системы, гормоны) и внешних эпигенетических факторов, отражаюших влияние внешней среды.

Генетический пол будущего ребенка предопределяется в момент слияния яйцеклетки и сперматозоида и обусловлен набором половых хромосом, и набором особых генов, определяющих прежде всего тип гонад, уровень активности ферментных систем, реактивность тканей к половым гормонам, синтез половых гормонов.

Мужские и женские половые железы развиваются из одного недифференцированного зачатка. До 6 нед. эмбриональной жизни он морфологически одинаков как для женского, так и для мужского пола и состоит из коркового и мозгового слоев. В последующем из коркового слоя образуется яичник, а из мозгового - яичко.

В настоящее время доказано, что ген, детерминирующий дифференцировку зачатка гонады по мужскому типу, определяет биосинтез специфического мембранного белка, H - Y - антигена. Захват H - Y - антигена рецепторами, покрывающими поверхность примордиальной гонады, индуцирует развитие первичной гонады в яичко.

Дифференцировка первичной гонады в яичник - не пассивный процесс, она индуцируется специфическими молекулами, соответствующими H - Y - антигену у мужской особи. В дифференцировке яичников определенную роль играют локусы X - хромосомы.

Развитие мужской и женской гонады начинается однотипно, с образования на медиальной стороне первичной почки половых валиков будущих гонад. Элементами развивающихся гонад являются гоноциты, дающие начало овогониям и сперматогониям. Дифференцировка яичка начинается несколько раньше, чем яичника, так как высокая гормональная активность фетального яичка необходима для дальнейшего формирования полового тракта мужского плода. Яичники в период внутриутробной жизни в гормональном отношении малоактивны.

Следующим этапом полового формирования становится дифференцировка внутренних и наружных гениталий. На ранних стадиях эмбриогенеза половая система имеет бисексуальные закладки внутренних и наружных половых органов. Внутренние половые органы дифференцируются на 10 - 12 неделе внутриутробного периода. Основой их развития являются индифферентные мезонефральные (вольфовы) и парамезонефральные (мюллеровы) протоки.

При развитии плода женского пола мезонефральные протоки регрессируют, а парамезонефральные дифференцируются в матку, яйцеводы, свод влагалища. Этому способствует автономная тенденция любого пола к развитию по женскому, “нейтральному” типу. Маточные трубы формируются в виде парных образований из не слившихся в верхней трети мюллеровых тяжей, в то время как матка и влагалище образуются в результате срастания мюллеровых протоков. Слияние мюллеровых ходов начинается с каудального конца к 9-ой неделе эмбриогенеза. Завершение формирования матки как органа происходит к 11-ой неделе. Матка разделяется на тело и шейку к концу 4-го месяца внутриутробного развития.

При развитии плода мужского пола парамезонефральные протоки регрессируют, а мезонефральные дифференцируются в придатки яичка, семенные пузырьки, семяпровод. Формирование половых путей по мужскому типу возможно только при наличии полноценного, активного эмбрионального яичка. Парамезонефральные (мюллеровы) протоки у эмбрионов мужского пола регрессируют под влиянием фактора синтезируемого фетальными яичками и названного “антимиллеровым фактором”. Активность его сохраняется в яичках в течении всей внутриутробной жизни и даже после рождения. Однако парамезонефральные протоки очень недолго чувствительны к фактору регрессии и уже в постнатальном периоде эта чувствительность исчезает. Мезонефральные протоки персистирует и диференцируют только при достаточном количестве андрогенов, продуцируемых фетальными яичками. Дифференцировке парамезонефральных протоков тестостерон не препятствует.

Наружные половые органы формируются с 12-ой по 20-ю неделю внутриутробного периода. Основой развития наружных половых органов плодов обоего пола являются половой бугорок, лабиоскротальные валики и урогенитальный синус. У плода женского пола дифференцировка наружных гениталий происходит не зависимо от состояния гонад. Формирование наружных гениталий плода мужского пола происходит только при достаточно высокой функциональной активности эмбриональных яичек. Нисхождение яичек из брюшной полости начинается с 3-го месяца эмбриональной жизни, а к 8 - 9 месяцу яички опускаются в мошонку. Их опускание обусловленно как механическими так и гормональными факторами.

Аномалия одного или нескольких детерминант пола, поломка комплексного механизма “запускающего” половое развитие, могут привести к анатомическим и функциональным отклонениям от нормы, к различным клиническим формам нарушений половой дифференцировки, которые не столь редки, как принято считать. Различные хромосомные аберрации, генные мутации, способствуя нарушению гормонального баланса или изменению рецепции гормонов в эмбриональном периоде могут быть причинами врожденных аномалий полового развития. Наряду с хромосомными аберрациями (структурными и количественными), генными мутациями врожденные нарушения половой дифференцировки могут быть обусловленны и различными эмбриотоксическими факторами (интоксикация, инфекция, травма, лекарственные средства), нарушением гормонального баланса у беременной в ответственные за формирование полового тракта периоды эмбрионального развития.

Тип нарушения половой дифференцировки зависит от причины и времени ее возникновения в онтогенезе. На более ранних этапах эмбриогенеза (6-10 нед.) возникает агенезия гонад. Если по каким-то причинам нарушается процесс дифференцировки, т.е. формирование гонад, то может развится организм без половых желез, с полным отсутствием функциональных элементов (агенезия гонад). Наиболее часто агенезия гонад становится следствием патологии половых хромосом. Иногда причиной агенезии гонад бывают другие повреждающие факторы (интоксикация, инфекция, радиация), препятствующие дифференцировке гонад. В таких случаях находят нормальный для женщин и мужчин набор половых хромосом. Независимо от причины, вызывающей агенезию гонад, клиническая картина будет во многом сходна. Вместо гонад у больных находят полоски соединительной ткани не содержащие функциональных элементов. В дальнейшем развивается женский фенотип с выраженным гипогонадизмом как следствие отсутствия фетальных гонад и автономной тенденцией любого плода к развитию по женскому, “нейтральному” типу. Таким образом агенезия гонад представляет собой наиболее рано возникающую патологию полового формирования. К ней относят синдром Шерешевского - Тернера, “чистую” агенезию гонад.

В более поздние периоды эмбриогенеза возникает патология полового формирования, называемая дисгенезией гонад. Дисгенезия гонад - собирательное понятие, включающее в себя ряд синдромов обусловленных нарушеними эмбрионального развития гонад в результате хромосомных аберраций, генных мутаций или эмбриотоксических факторов. Сюда относят синдром дисгенезии яичников и синдром дисгенезии яичек. Во многих случаях синдрома дисгенезии яичников определяют мозаичный кариотип 45,ХO/46,ХХ, что препятствует нормальной дифференцировке яичника. При нормальном женском кариотипе не исключается генная мутация, возможно действие других повреждающих факторов, способствующих формированию неполноценного, дисгенетичного яичника. Фенотип у больных с синдромом дисгенезии яичников всегда женский, а неполноценность яичника проявляется лишь в пубертатном периоде более или менее выраженным гипогонадизмом. Нарушение формирования полового тракта может быть свзано с недоразвитием, дисгенезией яичек. Причины те же. Дисгенетичные яички не обеспечивают регресс парамезонефральных протоков и нормальную маскулинизацию наружных гениталий, что способствует развитию дериватов парамезонефральных протоков.

Генетически обусловленные нарушения половой дифференцировки при синдроме тестикулярной феминизации происходят в период эмбриогенеза. В результате нарушения специфической реакции органов-мишеней на андрогены развивается женский фенотип у плода мужского генетически и гонадного пола. Внутренние половые органы у таких больных мужские, а наружные - женские. При неполной форме синдрома отмечается незначительная маскулинизация наружных гениталий.

Одним из хромосомных синдромов, протекающих с нарушениями полового развития, является синдром Шерешевского - Тернера. Типичная клиническая картина которого проявляется при кариотипе 45,ХО, существуют следующие варианты мозаицизма: 45,ХО/46,ХХ; 45,ХО/46,ХУ; 45,ХО/47,ХХХ, редко 45,ХО/47,ХХУ. Масса тела детей с синдромом Шерешевского - Тернера при рождении меньше нормы. У новорожденных выявляется лимфатический отек стоп, голеней, кистей рук, складки кожи на шее. Задержка роста проявляется в любом возрасте, в отдельных случаях с рождения. Отставание в росте особенно заметно в пубертатном периоде. Рост редко достигает 150 см. При осмотре обращает на себя внимание общая диспластичность, дети коренастые (низко посаженная голова, короткая шея, бочкообразная грудная клетка с широко раставленными сосками и вдавлением в области грудины /щитовидная грудь/) Для больных с синдромом Шерешевского - Тернера характерно: короткая шея с широким основанием, низкая граница роста волос на шее сзади, крыловид-ные кожные складки от затылка к надплечьям, так называемая “шея сфинкса”. Выделяют следующие особенности лицевого черепа: микрогнатия, ретрогнатия, птоз, эпикантус, деформированные и низко расположенные уши. Мозговой череп относительно больше лицевого. В некоторых случаях наблюдается вальгусная девиация локтевых и коленных суставов, укорочение метакарпальных и метатарзальных костей, деформации ногтей глубоко сидящих в ногтевом ложе. На коже много пигментных пятен, витилиго. Легкое припухание кончиков пальцев (подушечки). Врожденные пороки развития внутренних органов такие как коарктация аорты, незаращение межжелудочковой перегородки и артериального протока, стеноз аорты, легочной артерии, подковообразная почка, двойные лоханки и мочеточники, ротация, гипоплазия почки. Интеллект снижен. Половой инфантилизм проявляется в пубертатном периоде:нет вторичных половых признаков, молочные железы не развиваются, вторичное оволосение отсутствует или скудное, недоразвиты половые губы, влагалище и матка. Слизистая оболочка вульвы и влагалища сухая, ее эпителиальный покров тонкий. Больные с синдромом Шерешевского - Тернера обращаются за медицинской помощью в основном в связи с низкорослостью. При УЗИ матка инфантильная, гипоплазирована, придатки в виде тяжей. Рентгенологическое исследование кистей и лучезапястных суставов выявляет отставание дифференцировки костей (костный возраст отстает на 2 - 4 года), гипертрофический остеопороз. На краниограмме гиперпневматизация пазух основной кости. Пневмопельвиограмма - резко гипоплазированная матка и тяжи в местах расположения яичников. Повышение гонадотропной активности, особенно ФСГ в пубертатном периоде (9 - 13 лет), максимальный объем функциональной активности к 16 - 17 годам. Секреция ЛГ имеет такой же характер, но его уровень обычно составляет 1/2 - 1/6 уровня ФСГ. Резкое увеличение ЛГ и ФСГ с частыми хаотичными десинхронизированными колебаниями, сохраняется обратная связь в системе гипофиз - гонады, неоходима эстрогенотерапия. Экскреция эстрогенов низкая, вагинальные мазки атрофического типа. Небольшое повышение СТГ, возможна нечувствительность тканей к тиреоидным гормонам. Снижена толерантность к глюкозе, гликемическая кривая сомнительная или деабетоидна. Цитогенетическое исследование выявляет кариотип 45хо или 45хо/46хх, половой хроматин отсутствует или резко снижен. Требуется гормональное лечение.

Классический вариант синдрома Клайнфельтера представляет собой триаду симптомов в виде гипогонадизма, гинекомастии и дисгенезии семен-ных канальцев яичек. Причина данного состояния одна или более лишняя Х-хромосома в кариотипе, т.е. хромосомный набор 47,ХХУ или 48,ХХХУ. Иногда выявляется хромосомный мозаицизм типа ХХУ/ХУ или ХХУ/ХХ или ХХХУ/ХУ или ХХХ/ХХУ. каждая лишняя Х-хромосома усиливает интеллектуальную недостаточнось, а при мозаицизме внешние проявления синдрома могут быть неярко выраженными, стертыми. Основным проявлением аномального набора половых хромосом является дефект функции интерстициальных клеток и как следствие - асперматогенез. Недостаточность функции интерстициальных клеток проявля-ется в клинике заболевания признаками общей андрогенной недостаточности, с одной стороны, и местной гиалинизацией семявыносящих канальцев - с другой. Клиническая диагностика синдрома Клайнфельтера в период новорожденности невозможна, так как никаких характерных особенностей при обследовании новорожденных мальчиков с аномальным набором половых хромосом XXY не выявляется. При исследовании мазков слизистой щек определяются хроматинположительные интерфазные ядра. Обязательный признак заболевания - гипоплазия гонад - в допубертатном периоде определяется редко. В части случаев в допубертатном периоде проявляются признаки задержки умственного развития, что может служить основанием для исследования полового хроматина. Предварительный диагноз заболевания на основании клинических данных возможен лишь в препубертатном или пубертатном периоде. Несмотря на немногочисленность признаков, клиника синдрома отличается достаточно выраженным полиморфизмом. В зависимости от соматического развития выделяют следующие типы синдрома Клайнфельтера: диспластический - худощавый тип, псевдомускулистый с так называемым евнухоидным отложением жира на бедрах, груди и нижней части живота. При евнухоидном сложении хроматин положительные больные обычно выше среднего роста. Высокий рост больных обусловлен длинными ногами. Отмечается склонность к более узким плечам и более широкому тазу. Определяется плоская и узкая грудная клетка, слабое развитие мускулатуры, сутуловатость. У подростков и больных молодого возраста наблюдается синюшность кистей и стоп, их повышенная потливость. Гинекомастия развивается в препубертатном и пубертатном возрасте с 12 до 16 лет, обычно с двух сторон. Ткань железы больного состоит из протоков, вокруг которых преобладает развитие плотной фиброзной ткани, обычно железы не секретируют. Развитие гинекомастии объясняется повышенным образованием эстрогенов интерстициальными клетками тестикулы. Наружные половые органы мужского типа. Яички опущены в мошонку, плотные, очень маленькие 1,5см.(при норме 5см.). Внутренние половые органы значительно меньших размеров по сравнению с нормой. Оволосение на лице скудное, вместе с тем, характерна низкая граница роста волос на лбу, подмышечное редкое, на лобке обычно женского типа (по всей видимости обусловлено общей количественной и качественной недостаточностью андрогенов, а также пониженной чувствительностью к андрогенам со стороны тканей). Для больных характерен высокий уровень гонадотропинов.

Еще один синдром протекающий с нарушением полового развития и имеющий выраженный семейный характер называется синдром тестикулярной феминизации. Передается женщинам - носительницам патологического гена, у них отмечается слабое половое оволосение, позднее начало менструаций. Синдром тестикулярной феминизации объясняют недостаточной активностью или нестабильностью фермента 5-&-редуктазы, ответственной за образование важного метаболита тестостерона 5-&-дигидротестостерона, который обеспечивает раз-витие наружных гениталий по мужскому типу. Показано, что при данном синдроме снижены, либо полностью отсутствуют рецепторы к андрогенам в клетках некоторых тканей. При отсутствии реакции тканей на половой гормон тоническая секреция гонадотропинов повышается. При тестикулярной феминизации резко повышено содержание ЛГ в крови. Гонадотропины, взаимодействуя со специфическими рецепторами, расположенными внутри клеточных мембран не только реагируют с рецепторными белками, но и влияют на их образование. Большие количества ЛГ тормозят собственные рецепторы. Несмотря на ареактивность тканей к андрогенам, происходит нормальная маскулинизация центров регулирующих секрецию гонадотропинов. Большинство исследователей считают, что в основе патогенеза лежит генетически обусловленная ареактивность тканей к андрогенам при сохраненной чувствительности к эстрогенам. Фетальные яички обладают антимюллеровыми свойствами что приводит к атрофии парамезонефральных протоков. В следствие этого у больных отсутствует матка, маточные трубы и верхняя треть влагалища. Внутренние гениталии мужские, предстательной железы нет, есть слепой влагалищный отросток урогенитального синуса. При полной ареактивности тканей к андрогенам или нарушении биосинтеза тестостерона маскулинизации наружных гениталий не происходит и они сохраняют женское, нейтральное строение. Явления феминизации в пубертатном периоде объясняются повышенной продукцией эстрогенов яичками вследствии усиленной стимуляции гонадотропинами. Выделяют две формы в зависимости от выраженности эстрогеного и андрогеного воздествия. Для полной формы характерно полное отсутствие чувствительности к андрогенам в результате чего больные имеют женский фенотип и правильное строение наружных гениталий. В пубертатном периоде формируется женское строение тела, развиваются молочные железы. Половое оволосение чаще отсутствует или очень скудное, тогда как волосы на голове великолепные, внешность привлекательная, миловидная, женственная. Неполная форма характеризуется частично сохранной чувствительностью органов-мишений к андрогенам, что выражается в незавершенной маскулинизации наружных гениталий проявляющейся уже при рождении. В пубертатном периоде маскулинные черты, интерсексуальное телосложение. Основными признаками синдрома тестикулярной феминизации являются генетический и гонадный мужской пол, отсутствие матки, маточных труб, верхней трети влагалища, незавершенная маскулинизация наружных гениталий, развитие феминизации в пубертатный период. Нет полового оволосения, менструаций. Цитогенетически: половой хроматин отрицательный, кариотип - мужской 46 XY. Уровень базального тестостерона находится в пределах возрастной нормы для мальчиков. Уровень базального эстрадиола превышает возрастную норму для мальчиков, а в некоторых случаях приближается к возрастной норме девочек. Функциональная проба с хорионическим гонадотропином неоднозначна. Повышен уровень ЛГ. Повышение гонадотропной активности наблюдается в 12 - 13 лет. В 13 - 14 лет увеличивается уровень тестостерона и эстрадиола. К 16 - 17 годам тестостерон приближается к возрастной норме мальчиков, а уровень эстрадиола повышается.

Нарушения половой дифференцировки могут быть обусловлены не только хромосомными аберрациями, но и генными мутациями и различными эмбриотоксическими факторами. В следствие этого в практике встречается множество синдромов протекающих с теми или иными признаками нарушений полового развития. Ниже приведено ряд синдромов в ядерные признаки (т.е. встречается в 80% наблюдений этого синдрома) которых входят некоторые провления нарушений полового развития.

1. Перрольта синдром: глухота, тугоухость любого типа; а-, гипоплазия, дисгенезия яичников; гипогонадизм; а-, гипоплазия, однорогая матка; нанизм пропорциональный; атаксия; задержка интеллектуального развития; короткая шея; сколиоз и др.. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
2. Вудхауза олигофрении - глухоты - гипогонадизма синдром: задержка интеллектуального развития; глухота, тугоухость; гипогонадизм; сахарный диабет; гипотрихоз скальпа; а-, гипоплазия бровей; а-, гипоплазия, однорогая матка;а-, гипоплазия, дисгенезия яичников; гипоплазия грудных желез и др..Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
3. Де Груши олигофрении - нанизма - инверсии пола синдром: задержка интеллектального развития; микроцефалия;а-, гипоплазия, однорогая матка; инверсия пола, ХУ дисгенез; нанизм пропорциональный; гирсутизм, густые брови, большой нос; а-, гипоплазия, дисгенезия яичников; гипоплазия половых губ и др..Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
4. Майнека полидактилии - мочеполовых аномалий синдром: а-, гипоплазия почек; а-, гипоплазия, однорогая матка;а-, гипоплазия, дисгенезия яичников;опухоли половых желез; пренатальная гипоплазия и др..Неуточненный тип наследования.
5. Тиби олигофрении - ожирения - гипогонадизма синдром: задержка интеллектуального развития;гинекомастия; гипогонадизм; ожирение; арахнодактилия кисти; а-, гипоплазия, однорогая матка; а-, гипоплазия, дисгенезия яичников;сутулость; Х-образное искривление ног и др..Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
6. Ульнаро - маммарный синдром: гипоплазия сосков; гипогонадизм; а-, гипо-плазия 4-5 пальцев кисти или стопы; микроцефалия; а-, гипоплазия однорогая матка; нанизм пропорциональный; ожирение; евнухоидное сложение и др..
7. Хеймета глухоты - нефропатии - гипогонадизма синдром: глухота,тугоухость; нефропатия, протеинурия; гипогонадизм; начало заболевания после 5 лет; а-, гипоплазия, однорогая матка; а-, гипоплазия, дисгенезия яичников; аменоррея и др..Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
8. Аль - Эвейди гипотрихоза - гипогонадизма синдром: а-, гипоплазия, однорогая матка; а-, гипоплазия яичек; гипогонадизм; очаговая алопеция; гипотрихоз тела; а-, гипоплазия, дисгенезия яичников; аменоррея и др.. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
9. Бернара - Уэйла неврологических аномалий - гипогонадизма синдром: атаксия; дизартрия, дислалия; гипогонадизм; высокий свод стопы; начало заболевания после 10 лет; аменоррея и др..Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
10. Фразье гонадального дисгенеза - нефропатии синдром: нефропатия; а-, гипоплазия, дисгенезия яичников; инверсия пола, ХУ дисгенез; аменоррея и др..Неуточненный тип наследования.
11. Бенгстеда олигофрении - нанизма - гипогонадизма синдром: атаксия; задержка интеллектуального развития; микроцефалия; гипогонадизм; нанизм пропорциональный; сахарный диабет и др..Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
12. Броснека олигофрении - нанизма - инверсии пола синдром: задержка интеллектуального развития; тригонцефалия; атрезия, стеноз слуховых проходов;инверсия пола, ХУ дисгенез; нанизм пропорциональный; а-, гипоплазия, однорогая матка и др..Наследование по аутосомно-рецессивному типу.
13. Малоуфа кардиопатии - гипогонадизма синдром: птоз век; широкая, высокая спинка носа, переносье; кардиопатия; а-, гипоплазия, дисгенезия яичников; гипогонадизм и др..Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
14. Неумена множественной гипоплазии эндокринных желез синдром: а-, гипоплазия гипофиза, щитовидной железы, надпочечников; а-, гипоплазия, дисгенезия яичников, яичек. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
15. Вейнштейна глухоты - катаракты - нанизма - гипогонадизма синдром: катаракта; глухота, тугоухость; гипогонадизм; нанизм; ожирение.
16. Фриска аномалий лица - гипогонадизма синдром: задержка интеллектуального развития; энофтальм; широкая спинка носа, переносье; прогения; гипогонадизм; евнухоидное сложение и др..Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
17. Фитч нанизма - аномалий кистей - гипогонадизма синдром: гипогонадизм; нанизм; изодактилия; а-, гипоплазия фаланг кистей и др..Наследуется по аутосомно-доминантному типу.
18. Фамизимы акромегалии - черного акантоза синдром: широкая спинка носа, толстые губы, макрогения; гипогонадизм; нанизм; брахидактилия; черный акантоз; нечувствительность к инсулину. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Следует отметить, что распространенность в популяциях вышеперечисленных синдромов невелика: для подавляющего большинства данных нозологий составляет 1:200000-500000.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1 “Нарушения полового развития” под редакцией профессора М.А. Жуковского М. Мед. 1989 г.

2 Беникова Е.А., Бужиевская Т.И., Сильванская Е.М. “Генетика эндокринных заболеваний” Киев Наукова Думка 1993г.

3 Симпсон Дж.Л., Голбус М.С., Мартин Э.О., Сарто Г.Е. “Генетика в акушерстве и гинекологии” М. Мед. 1985г.

4 Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. “Медицинская генетика”

М. Мед. 1984г.

5 Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е.,

“Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование” М. Практика 1996г.

6 Ильина Е.Г., Колосов С.В. “СинДиаг” Программа Синдромальной

Диагностики Версия - 1.1 Минск - 1993г.

 7 “ Наследственная патология человека” руководство в 2 - х томах. п/р

 Вельтищева Ю. Е. Бочкова Н.П. М. 1992