

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК: 618.1-616-007.053.3

КАРИМОВА ДИЛФУЗА АБДУРАСУЛОВНА

**АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ДЕВОЧЕК ГРУДНОГО ВОЗРАСТА С
АНОМАЛИЯМИ РАЗВИТИЯ НАРУЖНЫХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ.**

5A510101- Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание академической степени магистра

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:
доктор медицинских наук,
профессор. Негмаджанов Б.Б.

САМАРКАНД-2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение		5	8
Глава 1.	Современные представления об аномалия развития половых органов (обзор литературы) I.1. Частота и распространение аномалия развития половых органов. I.2. Классификация. I.3. Нормальная дифференциация пола. I.4. Нарушения формирования пола. I.4.1. Врожденная дисфункция коры надпочечников. I.4.2. Синдром резистентности к андрогенам. I.4.3. Атрезия девственной плевы.	9	33
Глава II.	Материал и методы исследования, лечения больных. II.1. Характеристика клинических исследований II.2. Методы исследования больных II.2.1. Физикальные методы исследования II.2.2. Лабораторные методы исследования II.2.3. Инструментальные методы исследования II.3. Лечение	34	49
Глава III	Результаты собственных исследований. III.1. Результаты катамнеза. III.2. Результаты лабораторных исследований.	50	62

	III.3. Результаты инструментальных исследований. III.4. Результаты лечения		
Глава IV.	Обсуждение полученных результатов	63	69
Выводы и практические рекомендации.		70	72
Список литературы.		73	79
Приложения		80	81

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

17-ОПК	– 17-оксипрогестерон капронат
SDD	«sex differentiation disorder»
SRY	– Sex determinierende Region des Y Chromosoms
TDF	- Testis determinierende Faktor (фактор детерминирующий развитие яичек)
АКТГ	Адренокортикотропный гормон
АМФ	– анти мюллеров фактор
ВГН	врожденная гиперплазия надпочечников
ВДКН	– врожденная дисфункция коры надпочечников
ДНК	- Дезоксирибонуклеин кислота
ДП	– девственная плева
ЗГТ	- заместительная гормональная терапия
КС	(кетостероид)
ЛГ	-Лютеинизирующий гормон
ЛС	– лекарственная средства
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НФП	– нарушение формирования пола
НФСРА	– неполная форма синдрома резистентности к андрогенам
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
ОДММЦ	Областной Детский Многопрофильный Медицинский Центр
ОРВИ	Острая респираторная вирусная инфекция

СССГ	– сексстероидсвязывающий глобулин
СТФ	– синдром тестикулярной феминизации
СЧРА	– синдром частичный резистентности к андрогенам

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы: Проблема диагностики и коррекции пороков развития женских половых органов находится в числе тех, которые по прошествии ряда лет вновь и вновь привлекают внимание гинекологов и хирургов, так как при этой патологии значительно снижается репродуктивная функция, творческая активность личности и психосексуальная адаптация в обществе, ухудшается качество жизни пациента (Д. Р. Худоярова, Б. Б. Негмаджанов, 2005 г.). В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты выявления пороков развития различных органов и систем, в том числе и пороков развития гениталий, что обусловлено, возможно, как повышением заболеваемости, совершенствованием методов их диагностики, так и ухудшением экологической обстановки, при этом пороки половой системы составляют 4 % (Хашукоева А.З., 1998; Богданова Е.А., 2000).

Аномалии развития органов репродуктивной системы являются полиэтиологическими пороками, связанными с хромосомными и генными аномалиями, тератогенным воздействием на плод различных экзогенных и эндогенных факторов, гормональными нарушениями в период органогенеза (Адамян Л. В., Поддубный И. В., 2009; Sadler T. W., 2000) и могут наблюдаться на всех этапах эмбрионального развития полового тракта, включая: аномалии гонад, внутренних и наружных половых органов.

Особое внимание среди них заслуживают нарушения формирования пола (ранее известные как двуполость, псевдогермафродитизм и гермафродитизм) в виду отсутствия в доступной нам литературе качественно разработанных исследований и недостаточности на данный момент опубликованных работ имеющих доказательную базу. Имеющиеся

протоколы и рекомендации, предложенные многими авторами не всегда удовлетворяют потребность специалистов и в большинстве основаны на ретроспективных клинических дескриптивных исследованиях, или же являются мнениями отдельных экспертов в данной области. Диагностика пороков развития наружных половых органов представляет значительные трудности, в том числе при использовании современных методов визуализации (УЗИ, МРТ, лапароскопии), что приводит к ошибкам в распознавании характера порока. Следствием диагностических ошибок является выполнение необоснованных хирургических вмешательств у 24—34% больных, особенно при сложных, сочетанных и атипичных пороках развития матки и влагалища (Адамян Л.В. и соавт., 2008; Fedele L., et al., 2006, Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA., 2003).

Цель работы:

Разработка тактики дальнейшего ведения девочек грудного возраста с аномалиями развития наружных половых органов.

Задачи: Для достижения вышеуказанной цели поставлены следующие задачи:

1. Изучить особенности клинических проявлений.
2. Усовершенствовать алгоритм обследования девочек грудного возраста с аномалиями развития наружных половых органов.
3. По полученным данным определить тактику дальнейшего ведения девочек грудного возраста с аномалиями развития наружных половых органов.

Материалы: Для выполнения поставленных задач провести клиническое исследование.

Перспективное изучение историй родов 40 девочек грудного возраста родившихся с аномалиями развития наружных половых органов за 2010-2013 года.

Исследования проводился в Детском многопрофильном медицинском центре в отделение детской гинекологии.

Методы исследования:

Сбор анамнеза: тщательный сбор семейного и генеалогического анамнеза: есть ли родственный брак, наличие аномалий развития гениталий в роду, неонатальная смертность, первичная аменорея или бесплодие у других членов семьи, течение настоящей беременности у матери.

1. Физикальное обследование: Соматический статус, оценка вирилизации наружных половых органов по Прадеру.
2. Инструментальные методы исследования: УЗИ, при необходимости МРТ.
3. Лабораторные исследования: общеклинические исследования анализ крови на кариотип, гормональный статус.

Научная новизна: впервые будет разработан тактика ранней хирургической коррекции аномалий развития наружных гениталий у девочек, которая позволит добиться высоких косметических результатов и тем самым способствовать адекватной психосоциальной адаптации пациентов.

Практическая значимость работы. Предложенный алгоритм поможет практическим врачам во время диагностировать и определить тактику дальнейшего ведения.

Положения, выносимые на защиту

1. Изучение клинических проявлений аномалии развития наружных половых органов у девочек грудного возраста следующим методом (сбора

анамнеза, наружного осмотра, УЗИ, ректальное исследование) уменьшает риск ненужных оперативных вмешательств.

2. Определение кариотипа и гормональное исследование даёт возможность разработать алгоритм ведения девочек грудного возраста с аномалиями развития наружных половых органов.

Внедрение результатов работы

Основные положения диссертационной работы внедрены в практическую работу в родильный комплекс №3 и ОДММЦ г.Самарканда. По материалам работы опубликовано 3 журнальных статей.

Апробации диссертационной работы проведены на кафедре акушерство и гинекология педиатрического факультета СамМИ (апреля 2013 года), на межкафедральной конференции сотрудников кафедр СамГосМИ (7 мая 2013), на межкафедральной конференции сотрудников РСЦХ имени академика В.Вахидова (Ташкент, январь, 2008).

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа изложена на 84 страницах компьютерного текста шрифтом «Times New Roman» №14, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, указателя использованной литературы. Работа иллюстрирована 6 таблицами и 10 рисунками. Список использованной литературы включает 85 источников, из них 18 на русском и 67 на иностранных языках.

Глава I Обзор литературы

Аномалии развития половых органов остаются важной медицинской и социальной проблемой. Они занимают вторую позицию среди причин младенческой смертности и обуславливают до 18,3% случаев инвалидности детского населения. Среди причин врожденных пороков развития, наряду с генетическими существенное место занимают экзогенные факторы, воздействующие на развивающийся плод [14].

Аномалии развития половых органов – это врожденные нарушения анатомического строения гениталий в виде незавершенного органогенеза, отклонения величины, формы, пропорций, симметрии, топографии, а так же наличие образований, не свойственных женскому организму в постнатальном периоде.

Как известно, различные аномалии, в том числе женских половых органов, формируются преимущественно в период эмбрионального развития организма. Степень выраженности пороков развития зависит от времени, в котором произошла остановка или извращение развития органа или системы: чем раньше развивается порок в эмбриональном периоде, тем выраженнее его проявления в последующем.

Причины, вызывающие развитие аномалий половых органов, могут быть эндогенными, экзогенными, наследственными, мультифакторными. Пороки развития возникают в процессе эмбриогенеза под влиянием повреждающих факторов к которым относятся заболевания матери (инфекционные, эндокринные), интоксикации (алкоголь, наркотики, химические вещества), радиация, осложнения беременности и родов. Наследственные факторы выражаются в виде хромосомных и генных мутаций (хромосомные aberrации, мозаицизм, перичентрическая инверсия хромосом и др.). Велика роль средовых факторов (стрессовые ситуации,

психотравмы во время военных действий, длительное голодание) в периоде эмбриогенеза, которые также способствуют развитию аномалий половых органов [12].

Роль наследственных факторов в формировании пороков развития женской репродуктивной системы по данным мировой статистики составляет от 10 до 25%. Профессиональные вредности в катамнезе родителей (контакт с химическими веществами, радиация) выявлены в 18,6% случаев формирования пороков у потомства, и более, чем в 65% случаев, тератогенные факторы остаются невыясненными [4,11,67,78].

1.1 Частота и распространение: Упоминания в источниках касательно наличия аномалий производных мюллеровых протоков датируются 300 годом до нашей эры. В свою очередь по данным Колумбо (Columbo) первый документированный случай агенезии влагалища датируется 16 веком [79].

По данным разных авторов частота пороков развития половых органов широко варьирует. К примеру по данным А. А. Вербенко, Е. В. Гладум пороки развития половых органов составляют 4 % всех врожденных аномалий. Аплазия влагалища встречается в популяции с частотой 2–4 на 10000 [5,6]. Нередко эта патология может сочетаться с пороками развития мочевыделительных органов (55,7–60 %). [10,13].

У женщин пороки развития мочевой системы встречаются в 2–3 раза чаще, чем у мужчин, и при этом многие из них сопровождаются недержанием мочи.

Врожденные пороки развития матки и влагалища встречаются у 3,2% женщин репродуктивного возраста [3]. По данным Р. Heinonen [37], пациентки с внутриматочной перегородкой составляют 48% от общего числа пациенток с пороками развития матки. Согласно данным А. З. Хашукоевой [18], из 855 обследованных пациенток с различными пороками развития

матки и влагалища количество больных с внутриматочной перегородкой составляет 16,3%, а среди больных с пороками развития матки — 54,7%.

В Шотландии это соотношение составляет 5,8 на 1000 живорожденных детей. При этом в 1 случае на 4000 живорожденных, пороки развития половых органов столь выражены, что присвоение пола при рождении становится не возможным.[70]. По данным немецкой эпидемиологической службы, частота встречаемости рождения детей с неясным полом и промежуточным типом наружных половых органов как минимум составляет 2,2 случаев на 10 000 случаев, но в данное исследование не были включены те случаи, которые не были очевидными при рождении, но диагностированные позже в детском или подростковом возрасте. Более специфические случаи встречаются в соотношении 1 на 100 000 родов или меньше [26].

Но, несмотря на вышеуказанные данные фактическая частота и распространенность пороков развития половых органов в общей популяции остается неизвестным, так как определенные погрешности препятствуют сбору точной эпидемиологических данных. К слову пороки развития матки зачастую остаются не диагностированным при рождении, а диагностируются в детородном возрасте, когда появляются нарушения репродуктивных функций. Другими факторами, влияющими на нерегулярность данных частоты и распространенности являются нестандартизированная система классификаций пороков развития, неоднородность диагностических методов и конечно же разная популяция изучения женщин.

По сообщениям Гримбизиса (Grimbizis) и соавторов в 2001 году средняя частота пороков развития матки был 4,3 % в общей популяции и/или среди женщин фертильного возраста а среди женщин с бесплодием 3,5 %. Данная частота была получена после обзора данных из 5 отдельных

исследований которые включали около 3000 женщин с аномалиями развития матки [35].

Частота данных пороков среди женщин с проблемами бесплодия выше на 3-6 %, среди женщин с частыми выкидышами она составила 5-10 %, а среди женщин с невынашиванием беременности в 3-м триместре данный показатель был самым высоким [19,62]. По данным Е. А. Богдановой частота выявления пороков развития матки и влагалища составляет 6,5 % среди девочек с выраженной гинекологической патологией. [7].

1.2 Классификация:

Аномалии развития женских половых органов подразделяются на 3 большие группы:

1. Аномалии развития производных мюллеровых протоков, из которых формируются внутренние половые органы. При этом нет визуальных отклонений в развитии наружных половых органов.
2. Нарушения формирования пола (НФП): Где кроме аномалий внутренних половых органов также можно увидеть отклонения в развитии наружных половых органов (амбивалентные наружные половые органы).
3. Малые формы поражений органов репродуктивной системы: атрезия девственной плевы, синехии и т.д.

Кроме вышеуказанной классификации авторами были предложены разные классификации, но ввиду определенных недостатков они широкого распространения не нашли. Например, Тоaff и соавторы категоризируют редкие формы пороков матки, сообщающиеся матки, которые характеризуются отдельными утероцервикальными полостями сообщающимися между собой. [83].

Кроме вышеуказанных аномалий, также встречаются те которые не включены в классификацию V. Buttram и W. Gibbons – так называемые очень редко встречающиеся аномалии и другие аномалии наружных половых органов, как поперечная перегородка влагалища, атрезия влагалища, гипертрофия половых губ и т.д. [83].

1.3 Нормальная дифференциация пола

Понимание нормальной дифференциации пола помогает разобраться в возможных причинах НФП.

При оплодотворении яйцеклетки сперматозоидом который имеет гаплоидный набор эмбрион получает женский (46, XX) или мужской (46,XY) набор хромосом. На Y – хромосоме локализуется ген, характеризующийся высокой консервативностью, так называемая область Y хромосомы, детерминирующая пол (SRY – Sex determinierende Region des Y Chromosoms) или фактор детерминирующий развитие яичек (TDF – Testis determinierende Faktor). В начале эмбрионального развития гонады обоего пола бывают индифферентными и бипотентными. Под влиянием TDF на 7-й неделе после зачатия зачатки гонад дифференцируются в яички. При отсутствии TDF (SRY) с 10-й недели начинается дифференцировка гонад в яичники. У эмбрионов вначале развиваются два парных половых протока, которые дают начало мужским или женским половым органам: вольфовы и мюллеровы протоки. При отсутствии яичек вольфовы протоки подвергаются обратному развитию, а из мюллеровых протоков развиваются матка, маточные трубы и проксимальный отдел влагалища. Наружные половые органы из индифферентных зачатков дифференцируются по женскому типу (урогенитальный синус, уrogenитальный бугорок), если не подвергаются вирилизирующему действию андрогенов. Наличие функционирующих яичников для этого не нужно, необходимо только отсутствие яичек. [73].

В противоположность этому, дифференцировка по мужскому типу всегда представляет собой активный процесс. Яички плода продуцируют тестостерон и антимюллеров гормон. Под влиянием антимюллерова гормона, который вырабатывается клетками Сертоли, происходит обратное развитие мюллеровых протоков [45], в то время как высокая локальная концентрация стимулирует развитие вольфовых протоков. Из вольфовых протоков образуются придатки яичек, семявыносящие протоки и семенные пузырьки. Из устьев вольфовых протоков в урогенитальном синусе образуются простатическая и мембранозная части уретры [72].

Наружные половые органы в течение первых нескольких недель эмбрионального развития также индифферентны и бипотентны. При наличии яичек под влиянием тестостерона, вырабатываемого клетками Лейдига, происходит слияние уретральных и губно-мошоночных складок, из которых образуются пещеристые тела полового члена и мошонка. На 12-й неделе после зачатия развитие и образование мошонки завершается. Нарушение андрогенного влияния в течение этого периода всегда приводит к развитию половых органов по промежуточному типу. После 12-й недели андрогены уже неспособны вызвать сращение губно-мошоночных складок, если оно к этому времени не было завершено. Отсутствие у девочек яичек становится причиной обратного развития вольфовых протоков. Слияние мюллеровых протоков начинается с 6-й недели после зачатия. Из их краниального отдела образуются маточные трубы, каудальные отделы сливаются, образуя маточно-влагалищный канал. Этот зачаток связывается с эпителием урогенитального синуса, из которого формируется влагалище. [60].

1.4 Нарушения формирования пола (НФП)

Нарушения формирования пола – это группа врожденных состояний, при которых наблюдается атипичное развитие хромосомного, гонадного и анатомического пола. [43,47].

НФП представляет собой заметную гетерогенную группу состояний. С одной стороны идентичные генетические дефекты могут привести к разным клиническим проявлениям, а с другой стороны одинаковые фенотипические проявления могут быть результатом разных генетических дефектов. [2].

Специфические субгруппы НФП предрасположены к развитию неоплазий зачатковых клеток, для диагностики которых особое значение имеет комбинация знаний о специфике гонадной дифференцировки у пациента и детальное гисто – генетическое исследование.

Ранее для описания данных состояний использовались такие понятия как гермафродитизм, интерсексуальность, двуполость. При этом при классификации гермафродитизма ориентировались на кариотип пациента: так при кариотипе 46 XX – состояние расценивалось как женский гермафродитизм, при кариотипе 46 XY – мужской гермафродитизм, и при обнаружении гонад обоего пола у одного пациента – истинный гермафродитизм. Однако в последнее время данная классификация перестала удовлетворять как пациентов, так и врачей [30].

С одной стороны, активное использование термина гермафродитизм вне медицинских кругов, привело к нарушению конфиденциальности болезни пациента, и частым неправильным интерпретациям выставленного диагноза в окружении пациента. Рождение ребенка с неправильным строением наружных гениталий 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 [2,28,33].

С другой стороны, когда 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 [21,30].

В связи с этим, в 2006 году на международной конференции, посвященной интерсексуальным проблемам, организованной совместно Европейским и Американским обществами детских эндокринологов, был принят консенсус по пересмотру терминологии и классификации гермафродитизма. 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).

Т.о. НФП – это врожденное состояние, обусловленное хромосомным, гонадным или соматическим нарушением формирования пола. [29].

Предложенная новая классификация

Старая терминология	Новая терминология
Гермафродитизм	Нарушение формирования пола
Мужской гермафродитизм Неполная маскулинизация или неполная вирилизация ХУ индивидов	НФП 46 ХУ
Женский гермафродитизм. Вирилизация или маскулинизация ХХ индивидов	НФП 46 ХХ
Истинный гермафродитизм	Овотестикулярное НФП
ХХ мужчины или ХХ инверсия пола	46 ХХ тестикулярное НФП
ХУ инверсия пола	46 ХУ полная дисгенезия гонад

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.

Учитывая, как уже упоминалось ранее, что 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 три большие группы: хромосомное НФП, НФП 46ХУ и НФП 46ХХ, каждая из которых включает отдельные нозологические формы. [29].

Хромосомное НФП	НФП 46XY	НФП 46XX
45 X (синдром Шерешевского-Тернера и его варианты)	<p>Нарушения развития яичек:</p> <p>Полная дисгенезия (Синдром Свайера)</p> <p>Частичная дисгенезия гонад</p> <p>Регрессия гонад (синдром рудиментарных яичек)</p> <p>Овотестикулярные НФП</p>	<p>Нарушения развития яичников:</p> <p>Дисгенезия гонад</p> <p>Тестикулярное НФП</p> <p>Овотестикулярное НФП</p>
47, XXУ (синдром Клайнфельтера и его варианты)	<p>Нарушения биосинтеза и действия андрогенов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дефект 17β-гидроксистероиддегидрогеназы • дефект 5α-редуктазы • дефект StAR • синдром резистентности к андрогенам— полная и неполная формы • дефект рецептора к ЛГ • дефект АМФ или рецептора к АМФ 	<p><u>Избыток андрогенов:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • дефект 21-гидроксилазы • дефект 11β-гидроксилазы • дефект POR • фетоплацентарное НФП (дефицит ароматазы) <p>материнское НФП (лютеома, прием лекарств)</p>

45,X/46,XY 46,XX/46,XY (смешанная овотестикулярная форма НФП)	Другие (тяжелые гипоспадии, клоакальная экстрофия)	Другие (атрезия влагалища, клоакальная экстрофия)
--	--	---

* НФП – нарушения формирования пола; АМФ – анти – мюллеров фактор.

Половая амбивалентность новорожденных

Половая амбивалентность новорожденных является следствием чрезмерного влияния андрогенов на плод с генетически predetermined женским полом или недостаточной выработкой андрогенов у плодов с генетически predetermined мужским полом и наличием как яичниковой так и яичковой тканей с зачатком и яйцеклетки и сперматозоида (Овотестикулярное НФП). [2].

46 XX НФП

В данном случае анти – мюллеров фактор (АМФ) не вырабатывается. Вследствие этого они генетически и по половому признаку predetermined как женщины. Основой данной патологии является повышенное количество андрогенов. Источником их могут быть мать, плацента, надпочечники плода. Наблюдается чрезмерное, но непостоянное влияние андрогенов. Из-за отсутствия АМФ развиваются маточные трубы, матка и верхняя часть влагалища. В зависимости от количества и времени влияния андрогенов наблюдаются разные фенотипические изменения: от умеренной гипертрофия клитора с нормально развитым женским фенотипом до образования губно – мошоночной складки, урогенитального синуса и т.д. Самой частой причиной 46 XX НФП и НФП в целом является врожденная гиперплазия надпочечников (ВГН), которая составляет 60 % всех НФП. При этом

избыточная продукция андростендиона способствует фенотипической вирилизации 46 XX индивидов. [16,17,56].

1.4.1 Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) или адреногенитальный синдром (АГС) – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в ко-

ре надпочечников. Снижение биосинтеза кортизола, согласно классическому принципу обратной связи, приводит к повышению секреции АКТГ и, как следствие, развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза. Она в 90% случаев обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы. [17, 56].

По данным Всемирного неонатального скрининга (почти 6,5 млн новорожденных) определено, что общий показатель частоты классической ВДКН составляет 1:15 000 новорожденных [16,17].

Поздняя диагностика, несвоевременная и некорректная терапия приводят к тяжелым последствиям: гибели ребенка от сольтеряющих кризов, ошибкам в выборе половой принадлежности при выраженной вирилизации наружных гениталий у девочки, нарушениям роста и полового созревания, бесплодию [17].

1.4.2 Полная резистентность к андрогенам (Синдром тестикулярной феминизации)

Резистентность к андрогенам является второй после дисгенезии гонад причиной 46 XY НФП. Несмотря на нормальную или даже повышенную концентрацию андрогенов в плазме крови, отмечается недостаточность андрогенного влияния на ткани. Клинически синдром может проявиться полностью женским фенотипом (тип 5) при полной резистентности к андрогенам

(синдром тестикулярной феминизации - СТФ), различными вариантами амбивалентных гениталий (типы 4—2) или мужским фенотипом, при котором у пациентов отмечаются частичная резистентность к андрогенам и бесплодие (тип 1) [2].

По данным Grumbach и Conte частота встречаемости СТФ составляет 1:20 000 [36]. В настоящее время в новейшей доступной литературе нет данных о специфической частоте встречаемости синдрома резистентности к андрогенам. По статистическим данным «Датского системного реестра регистрации пациентов» частота встречаемости данной патологии составляет 1 на 20 400 случаев. Эти данные взяты из всех случаев госпитализации таких больных, поэтому, учитывая негоспитализированные случаи частота встречаемости СРА может быть довольно высокой. [34].

При этом полная резистентность к андрогенам встречается чаще, чем частичная резистентность к андрогенам. Хотя точных данных по этому поводу нет. При СТФ часто прослеживается семейный характер заболевания [1].

Причиной резистентности к андрогенам является недостаточность андрогенных рецепторов. Она может быть обусловлена нарушением связывания андрогенов с рецепторами, транслокацией комплекса стероидный гормон—рецептор из цитоплазмы в клеточное ядро, димеризацией рецепторов и связыванием их с ДНК и последующей транскрипцией и трансляцией. [2].

Белок андрогенного рецептора кодируется геном, локализованным на длинном плече X-хромосомы (Xq11-12). Этот белок в С-концевой области имеет домены, связывающие ДНК и гормон. Почти во всех случаях резистентности к андрогенам удается выявить мутации гена, кодирующего андрогенный рецептор. Чаще это точковые мутации, затрагивающие одну

аминокислоту. В зависимости от локализации мутации рецепторная недостаточность проявляется по-разному — от полной утраты активности рецептором до изменения качества связи с гормоном или нарушения связывания комплекса стероидный гормон—рецептор с ДНК [23,55].

Замена одного или нескольких оснований кодирующей последовательности гена при нарушенном сплайсинге может привести к преждевременному появлению стоп-кодона и утрате рецептором ДНК-и гормонсвязывающего доменов. Помимо точковых мутаций, возможны также делеции и инсерции, которые, как правило, вызывают полную резистентность к андрогенам. Обычно пациенты с одинаковой мутацией имеют сходный фенотип, хотя в отдельных случаях фенотипы у больных членов одной семьи могут сильно различаться [40,52,55].

Если действие андрогенов полностью блокируется, в эмбриональном периоде происходит развитие вольфовых протоков или маскулинизация наружных половых органов. Поскольку выработка антимюллерова гормона и его действие не нарушаются, происходит полная регрессия мюллеровых протоков. У детей концентрация половых гормонов и гонадотропинов в сыворотке крови низкая и соответствует возрастной норме [32].

В таких случаях для подтверждения диагноза проводят пробу на резистентность к андрогенам и молекулярно-генетический анализ, позволяющий выявить мутации в гене рецептора к андрогенам. Проба на резистентность к андрогенам основана на биологическом эффекте анаболического андрогенного гормона станозолола на концентрацию сексстероидсвязывающего глобулина (СССГ) в сыворотке крови. В норме после введения 0,2 мг/кг станозолола в течение 3 дней концентрация СССР в сыворотке крови через 5—8 дней снижается наполовину. У пациентов с полной резистентностью к андрогенам (тип 5) такого снижения не

происходит, а при частичной резистентности к андрогенам концентрация СССГ снижается в различной степени в зависимости от недостаточности маскулинизации, но это снижение выражено в меньшей степени, чем в норме. Эта проба позволяет оценить степень резистентности к андрогенам и тем самым дополняет информацию, получаемую при структурном анализе ДНК. [2,74].

Частичная резистентность к андрогенам (Неполная форма синдрома тестикулярной феминизации)

Если биологическое действие андрогенов нарушено частично, в эмбриональном периоде стимуляция вольфовых протоков и маскулинизация наружных половых органов оказываются неполными. Поскольку выработка антимюллерова гормона и его эффект не нарушены, то происходит полная регрессия мюллеровых протоков. В зависимости от степени недостаточности рецепторов андрогенов пациенты имеют преимущественно женский фенотип, слепо заканчивающееся влагалище и легкие признаки вирилизации (тип 4), различные варианты амбивалентных гениталий (типы 3 и 2) или нормальный мужской фенотип, при котором, однако, страдают бесплодием, обусловленным азооспермией (тип 1) [2].

В пубертатном периоде из-за частичного эффекта андрогенов, несмотря на высокую концентрацию тестостерона в сыворотке крови, мужские вторичные половые признаки выражены относительно слабо. С другой стороны, повышенная экстрагландулярная продукция эстрогенов приводит к развитию гинекомастии. Разнообразие клинических форм заболевания велико. Хотя, учитывая X-сцепленный рецессивный тип наследования, в одной и той же семье пациенты должны иметь одинаковый генетический дефект рецептора, степень маскулинизации у них может быть различной.

Разнообразии клинических проявлений требует проведения дифференциальной диагностики с другими формами 46 XY НФП [2].

Развитие наружных половых органов отличается значительной вариабельностью. Вольфовы протоки у пациентов либо отсутствуют, либо ги-попластичны или развиты нормально. Производных мюллеровых протоков обычно не бывает. Гормональный профиль до наступления пубертатного периода неинформативен. После стимуляции ХГ уровень тестостерона бывает нормальный, при пробе на резистентность к андрогенам концентрация СССГ снижается в меньшей степени, чем в норме, в отличие от пациентов с полной резистентностью, у которых она не снижается [74].

Анализ ДНК позволяет верифицировать диагноз, отличить наследственные формы от новых мутаций и выявить соматический мозаицизм [39,40,41,42]

От практиковавшегося ранее пробного лечения тестостероном детей, которых можно было воспитывать как девочек, в настоящее время отказались. У таких детей следует по возможности уменьшить риск дополнительной вирилизации во избежание гипертрофии клитора [2].

Выбор пола для дальнейшего воспитания ребенка зависит от того, насколько выражена недостаточность маскулинизации. Чтобы оценить шансы на достижение достаточной вирилизации лечением высокими дозами тестостерона, проводят пробу на резистентность к андрогенам, а при семейной форме заболевания — также пробное лечение кого-нибудь из более старших членов семьи с этим заболеванием [74].

В пубертатном периоде часто развивается выраженная гинекомастия. Если предполагается слабый ответ на лечение тестостероном, даже при высоких его дозах, ребенка с амбивалентными половыми органами следует воспитывать как девочку. Для этого по возможности раньше (в течение

первых 2 лет жизни) прибегают к феминизации наружных половых органов с помощью пластики вульвы. Пластику преддверия влагалища и самого влагалища выполняют в конце пубертатного периода или в более поздние сроки. Гонадэктомию следует выполнять по двум соображениям: во-первых, из-за высокого риска злокачественного перерождения, во-вторых, из-за возможности вирилизации в пубертатном периоде. В отличие от полной резистентности к андрогенам, при частичной резистентности яички у детей, которые воспитываются как девочки, следует обязательно удалять до наступления пубертатного периода. В пубертатном периоде проводят заместительную терапию эстрогенами и гестагенами.

1.4.3 Атрезия девственной плевы.

Атрезия девственной плевы является крайней степенью различных вариаций конфигурации девственной плевы. Отклонения в эмбриологическом развитии девственной плевы могут проявляться в виде кольцевидного сужения (*hymen annularis*), перегородчатая плева (*hymen septus*), решетчатость (*hymen cribriformis*), высокая девственная плева (*hymen altus*) а так же различия в ригидности и/или эластичности ткани девственной плевы.

Первичная (врожденная) атрезия гимена является пороком внутриутробного развития. Формирование девственной плевы происходит на 19-ой неделе внутриутробного развития из дистальных отделов парамезонефрального канала с последующим образованием отверстий в гименальной перегородке. При нарушении этих процессов развивается атрезия девственной плевы.

Атрезия девственной плевы является самой частой обструктивной аномалией женских половых органов. Но, несмотря на это частота его варьирует от 1 на 1 000 до 1 на 10 000 населения. По данным Хегер и соавторов, которые обследовали 147 девушек в период пременоархе средний возраст которых составлял 63 месяцев обнаружили атрезию девственной

плевры только у одной (<1 %) [36,]. По данным некоторых авторов данная патология встречается спорадически, но множество случаев описывают наследственность данной патологии. Поэтому рекомендуется обследование родственников первой степени/сисбсов женского пола [50,68].

В редких случаях при развитии гидрокольпоса, гидрометрокольпоса или мукокольпоса данная аномалия может быть диагностирована в пренатальном периоде при помощи УЗИ [20,85].

Атрезия девственной плевы удается выявить уже при первом гинекологическом исследовании на пеленальном столе. При этом обнаруживают вздутие истонченной растянутой девственной плевы. Сквозь нее просвечивает беловатая мутная масса. Часто девственная плева бывает настолько тонкой, что уже при крике (повышение внутрибрюшного давления) она вздувается наружу в виде желтоватой пленки. При ректальном исследовании пальпируется вытянутое опухолевидное образование, соответствующее расширенному вследствие скопления слизи влагалищу. В зависимости от объема скопившейся слизи матка и пораженные при этом трубы могут создавать впечатление опухоли брюшной полости [1].

Нормальное гименальное кольцо довольно широкое и позволяет у новорожденного осмотреть нижнюю четверть влагалища, если правильно расправить вульву. При этом обычно обнаруживают слизистую пробку, отсутствие которой указывает на аномалию положения. В грудном возрасте атрезия девственной плевы приводит к развитию мукокольпоса. С теоретической точки зрения представляет интерес тот факт, что тотальное или субтотальное закрытие входа во влагалище сочетается с аномалиями других анатомических структур. Замыкающая ткань происходит из области, в которой сходятся урогенитальный синус, вольфовы протоки и уретра с мюллеровыми (влагалище) протоками. Само гименальное кольцо часто рас-

познается каудальнее замыкающей зоны, поэтому выражение «гименальное замыкание» не всегда корректно. С практической точки зрения важно знать протяженность аномалии, чтобы выполнить адекватную коррекцию и предупредить возможные осложнения. [2].

Поэтому необходимо произвести УЗИ для исключения других патологий со стороны женских половых органов, таких как синехии малых половых губ, влагалищная перегородка, влагалищные кисты, синдром тестикулярной феминизации, кисты влагалища и др.

При атрезии девственной плевы под влиянием материнского эстрогена наблюдается вторичная гиперпродукция слизи во влагалище, которая приводит к образованию мукокольпоса. Иногда накопившаяся слизь рассасывается, но в большинстве случаев данная патология приводит к образованию набухания желтоватого цвета в преддверии влагалища, и появлению болевого синдрома у новорожденного вплоть до присоединения вторичной инфекции. В данном случае требуется немедленное хирургическое вмешательство, которое заключается в иссечении девственной плевы и эвакуации содержимого. При запоздалой диагностике, более 6 месяцев после рождения или отсутствии мукокольпоса хирургическое лечение откладывается до начала менархе (во избежание гематокольпоса и т. д.), так как снижение насыщенности материнским эстрогеном после 6 месяцев грудного возраста в свою очередь приводит к снижению эластичности гимена и заживляемость раны которые требуют повторные вмешательства в связи с рубцеванием и стенозом в области гимена. Оптимальным сроком для данной группы пациентов является начало телархе, которое свидетельствует о начале выработки организмом эстрогенных гормонов.

В данном случае нельзя производить пункцию или обычное дренирование полости, так как из-за вязкости накопившейся слизи эвакуация может быть затруднена, что приводит к присоединению вторичной инфекции. Кроме того, при данном подходе часто наблюдается вторичное заращение пункционного отверстия.

Актуальность проблемы:

Несмотря на небольшой процент больных с аномалиями развития в популяции, абсолютное их число значительно и в последние годы наблюдается рост данной патологии. Эти пороки не только вызывают нарушения репродуктивной функции, но являются причиной страданий женщины, возникновению семейных и социальных проблем [12].

Особое внимание среди них заслуживают нарушения формирования пола (НФП), ранее известные как двуполость, интерсексуализм, гермафродитизм, в виду отсутствия в доступной нам литературе качественно разработанных исследований и недостаточности на данный момент опубликованных работ имеющих доказательную базу. Имеющиеся протоколы и рекомендации, предложенные многими авторами не всегда удовлетворяют потребность специалистов, так как они не подкреплены рандомизированными контролируемые исследованиями и в большинстве основаны на ретроспективных клинических дескриптивных исследованиях, или же являются мнениями отдельных экспертов в данной области.

Первоначальная неопределенность пола является тревожной и стрессовой для семей. Поэтому требуется ускоренная тщательная оценка и окончательное решение половой принадлежности. Факторы, которые влияют на становление половой принадлежности включают, диагностику, первичный половой статус, доступность медицинских услуг, хирургические возможности, необходимость пожизненной заместительной терапии,

потенциал фертильности, мнение семьи, нередко обстоятельства связанные с культурой общества. [29].

Несмотря на значительные прогрессы в области понимания генетической основы полового развития человека, только в 20 % случаев НФП проводится молекулярная диагностика. В противоположность этому, только 50% 46 XY детей с НФП получают окончательный диагноз. Из-за широкого спектра выводов и диагнозов, невозможно рекомендовать единый протокол оценки для всех случаев, несмотря на существующие диагностические алгоритмы. Так как некоторые исследования, такие как УЗИ, зависят от профессионализма исследователя. А гормональные исследования должны быть истолкованы в связи со специфическими особенностями анализа и нормальными значениями как для беременных так и хронологического возраста. В некоторых случаях, необходимы последовательные исследования [29].

Новорожденные с аномалиями половых органов ставят перед родителями множество трудностей касающихся присвоения пола. Парадоксален тот факт что сам пациент не участвует в решении таких критических вопросов касающихся ее/его половой принадлежности или же социальной принадлежности. Решение данного вопроса в неонатальном периоде привело к тому, что многие пациенты считают, что решение данного вопроса не должно оставаться за доктором, который не имеет представления о внутренних переживаниях самого пациента. Трудность данного вопроса заключается в том, что в неонатальном периоде никто не может предсказать каким будет половая/социальная принадлежность или же поведенческая принадлежность пациента в будущем. Данная ситуация привело к тому что многие специалисты рекомендовали откладывать присвоения пола до того момента когда пациент будет проявлять более четко ее или его половую

принадлежность. [63]. Данный взгляд на проблему привело к разногласиям между специалистами и в 2005 году в консенсусе по проблемам НФП который проходил в Чикаго было принято решение о привилегии присвоения пола в неонатальном периоде, чтобы предотвратить психо – эмоциональные переживания у родителей [25].

Решение принятое группой специалистов базируется на 4 группах индикаторов: 1) Гормональный, генетический и тканевой профили новорожденного, которых можно назвать «внутренним полом», 2) Анатомия гениталий или же размер полового бугорка и наличие мюллеров полости представляют «наружный пол», который является видимой частью айсберга. Так же предполагаемый рост пациента является важным критерием в пользу женского пола, если последний предполагается быть меньше 160 см. 3) Потенциальная способность пациента иметь половой акт или детей тоже должен быть оценен и может быть определена как «функциональный пол». 4) Наверное, самым важным индикатор вытекает из культурных и образовательных сред ребенка который определяется как «социальный пол». Нельзя присвоить пол ребенку полностью не понимая и не воспринимая чувства родителей, при этом, зная, что мнение родителей во многом находится под влиянием мнения доктора. Чувства родителей, а именно матери по поводу сложившейся ситуации имеет важное значение при принятии заключительного решения. Среди пациентов с синдромом частичной резистентности к андрогенам (СЧРА), дефектами в биосинтезе андрогенов, неполной дисгенезией гонад независимо от пола воспитания в 25 % случаев наблюдается неудовлетворенность с полом воспитания. [29]. Так как многие пациенты воспитываются как мужчины. С генетической точки зрения данный подход является правильным. Но с точки зрения функционального пола данный подход не является кооректным. Так как в

большинстве у таких пациентов нужно удалять яички в виду риска малигнизации. И у таких пациентов в большинстве случаев наблюдается первичная олигоспермия.

Касательно времени хирургической коррекции в современной медицине имеются разногласия между специалистами в данной области. Многие хирурги рекомендуют хирургическое лечение в первые 6 месяцев жизни новорожденного. [64].

Данный подход объясняется тем, что в этом периоде под влиянием материнских эстрогенов ткани являются более пластичными, заживляемость постоперационной раны быстрое, постоперационные осложнения наблюдаются относительно реже и тем самым требуются минимальное количество повторных операций (стеноз, рубцовые деформации). Но в то же время имеется другой подход к данной проблеме, особенно популярный в США, который утверждает что любая операция, произведенная в этом периоде нарушает этические нормы, так как вопрос хирургической коррекции решается родителями пациента, а не им самим. Тем временем нет достаточных достоверных данных касающихся преимуществ поздней хирургической коррекции у таких пациентов.

Что же касается малых форм поражений гениталий то в данном случае эти патологии не диагностируются сразу после рождения и в момент случайного обнаружения родителями или же врачом во время осмотра в более старшем возрасте приводит к психологическому дискомфорту и стрессовым переживаниям родителей, которые будут особенно ярко выражены в условиях нашего менталитета. Кроме того по мнению ряда авторов такие больные подвергаются множеству ненужных исследований со стороны врачей которые доставляют дополнительный стресс родителям. На данный момент в доступной нам литературе нет достоверных данных о

тактике ведения и лечения таких больных, а имеющиеся рекомендации не имеют доказательную базу и основаны лишь на единичные наблюдения авторов. А используемые хирургические методы лечения приводят к менее успешным результатам с точки зрения функционального и косметического успеха.

Таким образом, можно сказать что, несмотря на имеющиеся прогрессы медицины в данной области вопрос ведения и лечения девочек с аномалиями развития наружных половых органов остается не полностью изученным а имеющиеся данные не являются объективными и основаны лишь на данные наблюдационной медицины.

Глава II. Материал, методы исследования и лечения

2.1. Клиническая характеристика обследуемых больных

Для выполнения поставленных задач выбрана определенная программа проспективных исследований. С целью повышения эффективности диагностики и лечения путем разработки научно-обоснованной тактики ведения с использованием современных технических средств, а также выбора оптимального возраста и наиболее рационального метода коррекции, определения вида и объема оперативного лечения в зависимости от вида визуального анатомического отклонения было произведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование и лечение 40 девочек с аномалиями развития наружных половых органов, обратившихся в гинекологическое отделение Самаркандского ОММДЦ Областного Многопрофильного Детского Медицинского Центра в период с 2010 - 2013гг.

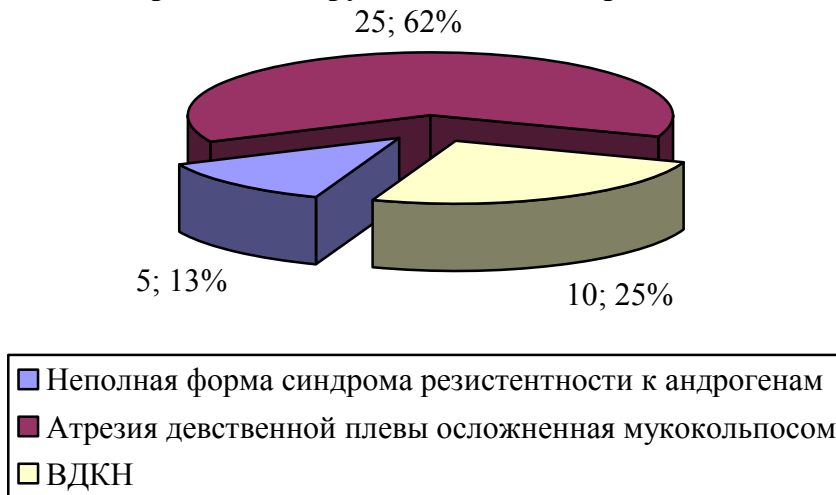
Критерии включения больных в исследование. В выборку включены девочки до 1 года с аномалиями развития наружных половых органов, госпитализированные в отделение эндокринной гинекологии Самаркандского ОММДЦ в период с 2010 по 2013 гг.

Критерии исключения. В исследование не были включены девочки с атрезией гимена не осложненная мукоколюпосом и больные с нарушениями формирования пола отнесенные к мужскому полу.

Проспективное исследование проведено у 40 девочек с аномалиями развития наружных половых органов. В зависимости от вида аномалии развития наружных гениталий больные были разделены на 3 группы: в 1-ю группу вошли 5 (13 %) девочек с неполной формой синдрома резистентности к андрогенам; 2-ю группу составили 25 (62 %) девочек с атрезией девственной

плевры осложненной мукоколюпосом; 3-ю группу составили 10 (25 %) девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников.

Распределение больных в зависимости от вида аномалия развития наружных половых органов.



Всем больным проведено клиническое и лабораторно – инструментальное обследование.

Весь объем исследований представлен в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1.

№	Направление исследования	Методы исследования	Объем исследования
1	Изучение катамнеза исследуемых девочек	1. Сбор анамнеза, в том числе генеологического. 2. Изучение течения беременности и родов матерей исследуемых	40 девочек с аномалиями развития наружных половых органов

		девочек	
2	Общеклинические методы исследования	1. Общий анализ крови 2. Общий анализ мочи	40 девочек с аномалиями развития наружных половых органов
3	Оценка состояния наружных гениталий	1. Гинекологический осмотр (визуальный и пальпаторный осмотр наружных гениталий)	40 девочек с аномалиями развития наружных половых органов
		2. Оценка наружных гениталий по Прадеру	15 девочек с неполной формой синдрома резистентности к андрогенам
4	Оценка состояния тазовых органов	1. УЗИ	25 девочек с атрезией девственной плевы осложненной мукоколюпсом 15 девочек с неполной формой синдрома резистентности к андрогенам и ВДКН
5	Исследование	Гормональные пробы	15 девочек с

	гормонального профиля		неполной формой синдрома резистентности к андрогенам и ВДКН
6	Лабораторно- генетическое обследование	1. Цитогенетическое – исследование кариотипа	15 девочек с неполной формой синдрома резистентности к андрогенам и ВДКН

При клинических исследованиях на каждую пациентку была заведена специально разработанная нами карта обследования (см. Приложение.)

У родителей каждой пациентки было получено информированное согласие на проводимые вмешательства.

2.2. Методы исследования

Общеклинические методы. В стационаре всех больных подвергали полному клиническому обследованию. Кроме общего обследования проводили общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, группу крови, резус фактор. У девочек с неполной формой резистентности к андрогенам и атрезией девственной плевы в обязательном порядке для анестезиологического пособия проводили электрокардиографию. Все девочки в предоперационном периоде были осмотрены педиатром. У всех девочек тщательно собирали анамнез. При сборе анамнеза особое внимание уделяли семейному (генеалогическому) анамнезу, наличию пороков развития половых органов, гинекологических и экстрагенитальных заболеваний у родственников, а также возрасту и здоровью родителей, особенностям течения беременности у матери

пациентки (изучение генеративной функции), т.е. проводили анализ влияния возможных тератогенных факторов.

2.2.1 Гинекологическое обследование. Матери девочек в обязательном порядке присутствовали в процессе обследования. При гинекологическом обследовании девочек мы придерживались принципа «без насилия». Для этого мы, предварительно собирая анамнез, отвлекали девочек, стараясь тем самым расположить их к себе и вызвать у них доверие. После сбора анамнеза мы приступали к специальному обследованию девочек. Специальное обследование мы проводили максимально бережно и щадяще. Подготовка к осмотру включал обязательное опорожнение кишечника и мочевого пузыря. Так как все обследуемые девочки были в возрасте до 1 года мы выбирали горизонтальное положение: для этого мы укладывали девочек на спину, а их бедра приводили к животу, которые поддерживались их матерями или медицинским персоналом. Исследование начинали с осмотра живота и наружных половых органов. Определяли соответствие их возрасту больной, наличие аномалии наружных половых органов. Для осмотра преддверия влагалища большим и указательным пальцами обеих рук захватывали большие половые губы у их основания, оттягивали их кпереди и несколько в стороны, обеспечивая тем самым хороший обзор девственной плевы и гименального отверстия.

При атрезии гимена осложненной мукоколюпосом в дополнение проводили также ректоабдоминальное исследование. Для этого предварительно смазав вазелином мизинец вводили в прямую кишку.

У больных с неполной формой резистентности к андрогенам производили пальпацию наружных гениталий с целью определения наличия гонад в толще больших половых губ в дополнение к оценке степени

вирилизации наружных половых органов с использованием классификации Von Prader A. (1974).

Таблица 2.2.1. Степень вирилизации наружных половых органов

Степень вирилизации по Prader	Гипертрофия клитора	Вход во влагалище	Число больных
I степень	гипертрофия клитора	нормальный вход во влагалище	
II степень	гипертрофия клитора различно выраженное	частичное сращение малых половых губ	
III степень	клитор гипертрофирован и сформирована его головка	персистирующий урогенитальный синус, единое отверстие у основания клитора	
IV степень	гипертрофированный клитор напоминает нормальный половой член	урогенитальный синус открывается на стволе или головке полового члена	
V степень	мужской тип строения – «женский фаллос»	имеется пинеальная уретра	
всего			(%)

2.2.3 Ультразвуковое исследование. Благодаря универсальности, безопасности, безболезненности и простоте подготовки в качестве специального метода обследования девочкам с атрезией гимена осложненной мукокоल्पосом и неполной формой синдрома резистентности к андрогенам неоднократно проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза. Оно позволяло уточнить величину мукокольпоса и оценить состояние органов мочеполовой системы, а также контролировать результаты лечения. Для проведения исследования использовались ультразвуковые аппараты Aloka SSD 1100 и Voluson 730 Pro, работающие в режиме реального времени.

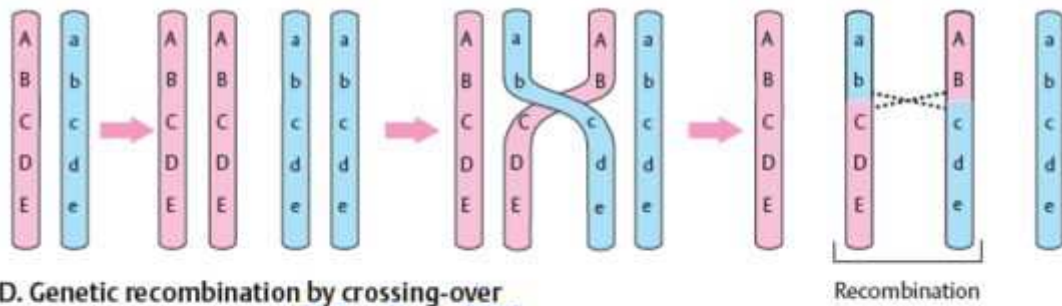
Лабораторно-генетическое обследование: У больных с НФРА и ВДКН для уточнения генетического пола проводили лабораторно-генетическое обследование: цитогенетическое – исследование кариотипа.

Анализ кариотипа человека проводят в культуре делящихся соматических и половых клеток. Наиболее часто при цитогенетических исследованиях в медицинской генетике используют культуру клеток периферической крови, прежде всего лимфоцитов, костного мозга и фибробластов. Наиболее доступны для исследований лимфоциты периферической крови, которые, в большинстве случаев и служат объектом цитогенетического анализа у человека в постнатальном периоде. Для анализа кариотипа плода могут быть использованы различные клеточные культуры; их выбор диктуется сроком беременности, в котором проводится исследование. Так, на раннем сроке (до 12 недель внутриутробного развития) анализ хромосом целесообразно проводить в клетках ворсин хориона, в то время как в более позднем сроке цитогенетическому исследованию подвергают клетки плода, выделенные из амниотической жидкости, пуповинной крови и плаценты.

Для **исследования кариотипа человека** достаточно получить образец периферической крови в количестве 1-2 мл. Цитогенетический анализ включает три основных этапа: 1) культивирование клеток; 2) окраску препарата; 3) микроскопический анализ препарата. Культивирование клеток проводится следующим образом. После забора образец крови помещают в питательную солевую среду с добавлением цельной сыворотки крупного рогатого скота и белка бобовых растений — фитогемагглютинина, стимулирующего процесс деления клеток.

Успех цитогенетического исследования в значительной мере определяется тем, сколько клеток в культуре будут находиться в стадии метафазы. Для увеличения количества метафазных клеток за полтора часа до окончания культивирования в культуру вводят колхицин, который разрушает клеточное веретено, приостанавливает деление клеток на стадии метафазы и увеличивает конденсацию хромосом. Обычно, продолжительность культивирования составляет 72 ч. После его окончания клетки с питательной средой центрифугируют и помещают в гипотонический раствор хлорида калия или цитрата натрия. Гипотоническая обработка приводит к разрыву ядерной оболочки и межхромосомных связей и свободному перемещению хромосом в цитоплазме. После этого производится фиксация клеток смесью метанола и уксусной кислоты в соотношении 3:1, после чего клеточную суспензию раскапывают на охлажденные влажные предметные стекла и высушивают на воздухе.

На следующем этапе **цитогенетического исследования** производится окраска препаратов. В зависимости от целей исследования, то есть оттого, какой именно тип перестроек необходимо выявить, можно использовать различные виды окрашивания.



E. Diakinesis (a, light microscope) and early pachytene (b, electron microscope)

Наиболее простой метод окрашивания хромосом, называемый в настоящее время сплошным или рутинным, применяют для определения количества хромосом в препарате и выявления геномных мутаций и анеуплоидий. При этой окраске используют краситель Гимзы, который равномерно прокрашивает хромосомы по всей длине, что дает возможность идентифицировать хромосомы и оценить их количество в препарате. Этот метод окраски успешно применялся до 70-х годов прошлого века и позволил выявить этиологию большинства хромосомных синдромов, характеризующихся изменением количества хромосом. В настоящее время сплошное окрашивание применяют, в основном, для выявления количественных аномалий кариотипа, а также специфического сайта ломкости при синдроме хрупкой X-хромосомы. Препарат метафазных хромосом человека, окрашенных по всей длине, представлен на рисунке.

Однако использование **рутинного метода окраски** не позволяет выявлять структурные перестройки хромосом. В этих случаях применяют специальные методы, так называемой, дифференциальной окраски, в результате которой хромосомы приобретают поперечную исчерченность. Расположение и толщина темных и светлых полос строго индивидуальны для каждой хромосомы, что позволяет проводить их точную идентификацию и выявлять структурные перестройки. Для объяснения возникновения различно окрашенных полос на хромосомах выдвигается несколько гипотез: различия в количественном содержании А—Т- и G—С-пар оснований, особенности строения нуклеосом, а так же асинхронность репликации различных участков ДНК.

Наибольшее распространение получил простой и эффективный G-метод дифференциального окрашивания. В этом случае для окрашивания хромосом также используют краситель Гимзы, однако, хромосомы предварительно обрабатывают раствором трипсина. Процедура окрашивания занимает от 5 до 10 минут и приводит к появлению специфичного для каждой хромосомы рисунка поперечной исчерченности. Показано, что количество полос в метафазных и прометафазных пластинках существенно различается: в метафазных пластинках их число достигает 400, а в прометафазных - от 800 до 1000. Препарат метафазных хромосом человека, окрашенных по G-методу, представлен на рисунке.

Другие методы окраски используются реже вследствие их сложности или узкой специфичности. R-метод обуславливает сегментацию хромосом, противоположную той, которая имеет место при окраске G-методом.

C-метод дифференциальной окраски позволяет анализировать лишь некоторые районы хромосом - участки так называемого конститутивного гетерохроматина, локализованного в околоцетромерных областях длинных плеч хромосом 1, 9 и 16, в длинном плече Y-хромосомы, а также в коротких плечах акроцентрических хромосом.

Для дифференциальной окраски хромосом могут использоваться флуорохромы: акрихин, акрихин-иприт, квиакрин и другие (Q-метод окраски). По результатам дифференциальной флуоресцентной окраски идентифицируют каждую пару гомологов, а по свечению Y-хроматина определяют наличие Y-хромосомы в интерфазном ядре.

Третий этап **исследования кариотипа человека** заключается в световом микроскопировании фиксированных и окрашенных препаратов метафазных хромосом. Для адекватного выявления хромосомных аномалий необходимо проанализировать не менее 30 метафазных пластинок. В том случае, если предполагается мозаицизм по хромосомным аномалиям, количество анализируемых хромосом должно быть увеличено. Число клеток (n) необходимых для анализа с целью определения заданного уровня мозаицизма можно определить по формуле биномиального распределения: $P = (1 - p)^n$, где p — заданный уровень мозаицизма, P - вероятность обнаружения мозаицизма. Учитывая, что в различных клетках организма количество нормальных и аномальных клонов может различаться, для выявления мозаицизма может потребоваться анализ нескольких тканей, например, клеток крови, фибробластов, половых желез.

2.3. Лечение.

2.3.1. Атрезия гимена, осложненная мукокоल्पосом.

После проведённого обследования при отсутствии противопоказаний приступали к подготовке этих пациенток к хирургическому лечению. Схема предоперационного ведения пациентов представлена ниже: Во время операции обезболивание детей обеспечивалось в/в анестезией с кетаминотом из расчета 0,1 мг/кг. Больным придавалось литотомическое положение, обеспечивался адекватный доступ. Операционная область обрабатывалась 3 % раствором йоданата дважды и дополнительно обрабатывалась раствором спирта. Деривация мочи осуществлялась трансуретрально при помощи катетера Фолея № 8-10 на срок от 1 до 2-3 суток, в зависимости от течения послеоперационного периода. Далее ассистент с помощью крючка Фарабефа отодвигал большие половые губы вместе с маленькими в стороны, тем самым обнажая купол мукокольпоса. Далее униполярным коагуляционным ножом повторяя ход гименального кольца производился круговой разрез по периферии купола мукокольпоса и иссекалась центральная часть гименальной ткани. После чего производилась эвакуация содержимого влагалища без форсирования и тщательная санация влагалища раствором перекиси водорода и фурациллина.

В послеоперационном периоде наружные гениталии 2 раза в день в течение 3 дней обрабатывались растворами перекиси водорода и фурациллина. На 3-е сутки после контрольного осмотра больные выписывались домой. При контрольном осмотре на 3-е сутки отмечалось хорошее заживление краев девственной плевы, отверстие гимена оставалось открытым с сохраненным гименальным кольцом как при физиологической норме. Следующий контрольный осмотр производился через месяц после выписки.

2.3.2. Неполная форма синдрома резистентности к андрогенам и ВДКН.

После подтверждения диагноза НФСРА, для обеспечения нормального психо – сексуального развития проводили раннюю коррекцию вида наружных гениталий - первый этап оперативного лечения до достижения пациентами 2 летнего возраста, когда пациент являлся нейтральным в плане психо – сексуального развития. Согласно принятому консенсусу на Международной Конференции, посвященной интерсексуальным проблемам в 2006 г., где отдается предпочтение к органосохраняющим и функциональным операциям, мы проводили пластику наружных гениталий с сохранением части головки гипертрофированного клитора на вентральной поверхности в зависимости от степени вирилизации наружных гениталий по классификации Von Prader A. (1974). При III, IV и V степенях вирилизации производили тотальную клиторэктомию, а в случаях с I или II степенями вирилизации производили коррекцию гипертрофированного клитора с сохранением головки на вентральной поверхности. Целью данных операций является превращение половых органов, имеющих половонеопределенные черты, в органы, которые были бы сходны с женскими по внешним признакам.

После подтвержденного обследования при отсутствии противопоказаний приступали к подготовке этих пациенток к хирургическому лечению. Схема предоперационного ведения пациентов не отличалась от общепринятых. Во время операции обезболивание детей обеспечивалось общей эндотрахеальной анестезией. Операционное поле обрабатывалось 3% раствором йоданата дважды и дополнительно обрабатывалось раствором спирта.

Деривация мочи осуществлялась трансуретрально при помощи катетера Фолея № 8-10, который оставлялся на срок от 1 до 5 дней, в зависимости от течения послеоперационного периода и степени вирилизации. После операции девочки находились в реанимационном отделении в течение 24 часов. Антибактериальную терапию назначали в послеоперационном периоде в течение 5-7 дней.

2.3.2.1. Техника клиторэктомии.

После частичного или полного рассечения нижней стенки уrogenитального синуса и установки уретрального катетера, приступали к ампутации клитора. Окаймляющим разрезом вокруг венечной борозды головки клитора отделялась кожа стволовой части клитора. Уздечка клитора отсекалась от головки в виде треугольного лоскута. Острым и тупым путём выделяли кавернозные тела гипертрофированного клитора до бифуркации. Затем производили мобилизацию ножек клитора у нижних ветвей лонных костей, последние прошивались и перевязывались (шёлк 2/0,3/0). Кавернозные тела вместе с головкой отсекали дистальнее лигатуры. После удаления кавернозных тел и головки, кожу клитора симметрично иссекали и сшивали с треугольным лоскутом уздечки клитора отдельными кетгутowymi швами.

У больных с ВДКН вместе с оперативным лечением проводилась также заместительная гормональная терапия.

Консервативное лечение АГС

Заместительная гормональная терапия

Гидрокортизон в/в или в/м 10—15 мг/кг/сут, 2—3 сут или

Преднизолон в/в капельно 2—7,5 мг/кг/сут, 2—3 сут

+

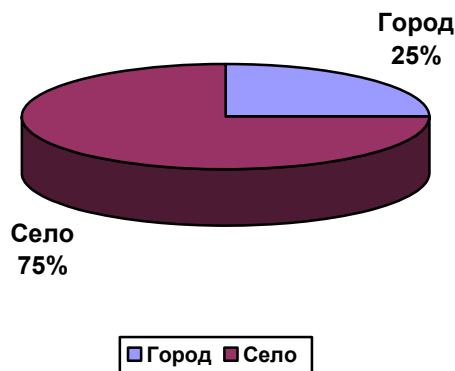
Дезоксикортон в/м 0,3—0,5 мг/кг 1 раз в 1—2 сут, 2—3 сут. В первые 1—3 дня терапии целесообразно равномерное распределение дозы всех ЛС в течение суток (применяют микроструйное введение); при более легком течении ОНН половину суточной дозы вводят в/в, а остальную часть в/м равными частями с интервалом в 2—3 ч либо всю суточную дозу вводят в/м с интервалом в 2—4 ч.

На 2—3и сутки дозу ГКС (гидрокортизон или преднизолон) и минералокортикоидных ЛС (дезоксикортон) снижают на 30—50% и вводят с интервалом в 4—6 ч, а затем переходят на поддерживающую терапию: Кортизон внутрь 25—50 мг/м²/сут (12—15 мг/сут) в 3—4 приема, пожизненно.

Глава III РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

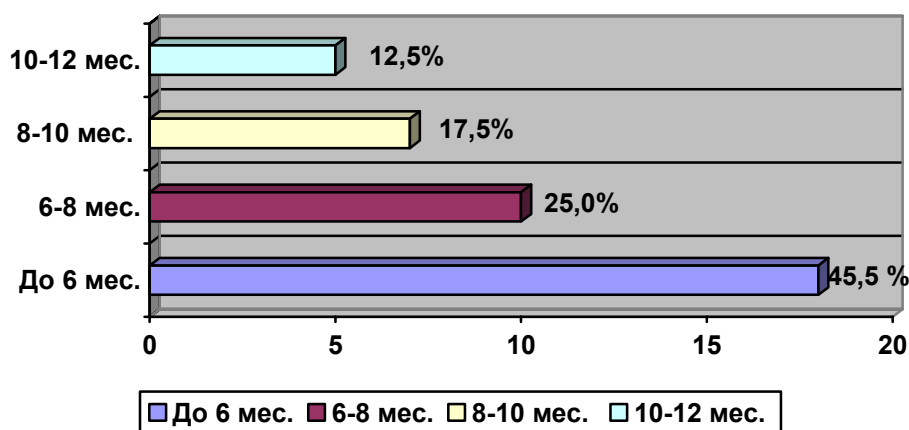
Нами обследованы 40 девочек с аномалиями развития наружных половых органов. Из них жители города составили – 10 (25%) и села составили - 30 (75%), рис. 3.1.

Рис. 3.1. Распределение пациентов по месту жительства



Возраст обследованных девочек составил от 6 месяцев до 1 года, средний возраст – 7,4 месяцев. Из них в возрасте до 6 месяцев составили – 18, от 6 до 8-месяцев – 10, 8- 10 месяцев – 7, с 10 месяцев до 1 года – 5. Распределение девочек по возрасту показан на рис. 3.2.

Рис. 3.2. Распределение обследованных по возрасту.



Сбор анамнеза исследуемых девочек показал что, у 11 девочек (27,5 %) наследственность была отягощена, т.е. у близких родственников наблюдались различные аномалии. У 4 девочек с ВДКН сестры тоже болели этой же болезнью. Кроме того, установлено что, у родителей 15 девочек, что составило 37,5 %, брак был родственным.

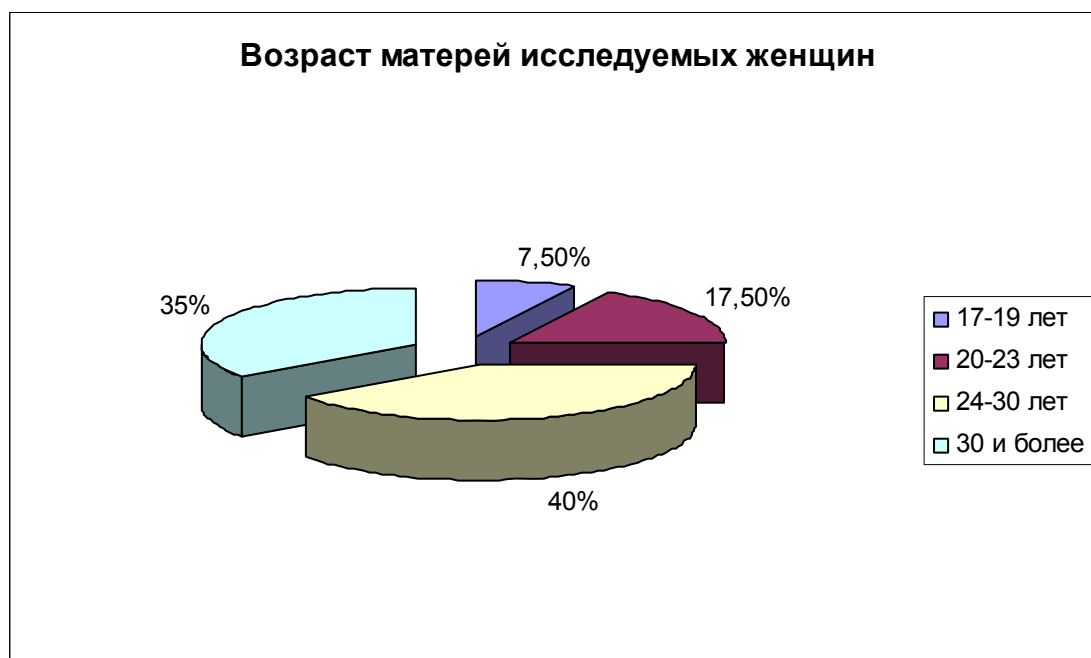
Возраст матери:

От 17-19 составил – 3 (7,5%)

От 20-23 составил 7 (17,5%)

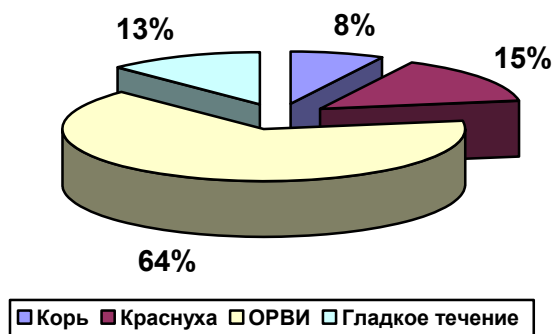
От 24-30 составил -16 (40%)

30 и более составил 14 (35%)



Анализ течения беременности у матерей исследуемых девочек показал, что они во время беременности перенесли различные инфекционные заболевания. Так, во время беременности корью болели 3 матери (7,5%), краснухой - 6 (15%), ОРВИ перенесли (тяжёлая форма гриппа) – 26 (65%). У 5 (12,5%) беременность протекала без особенностей (рис. 3.3.).

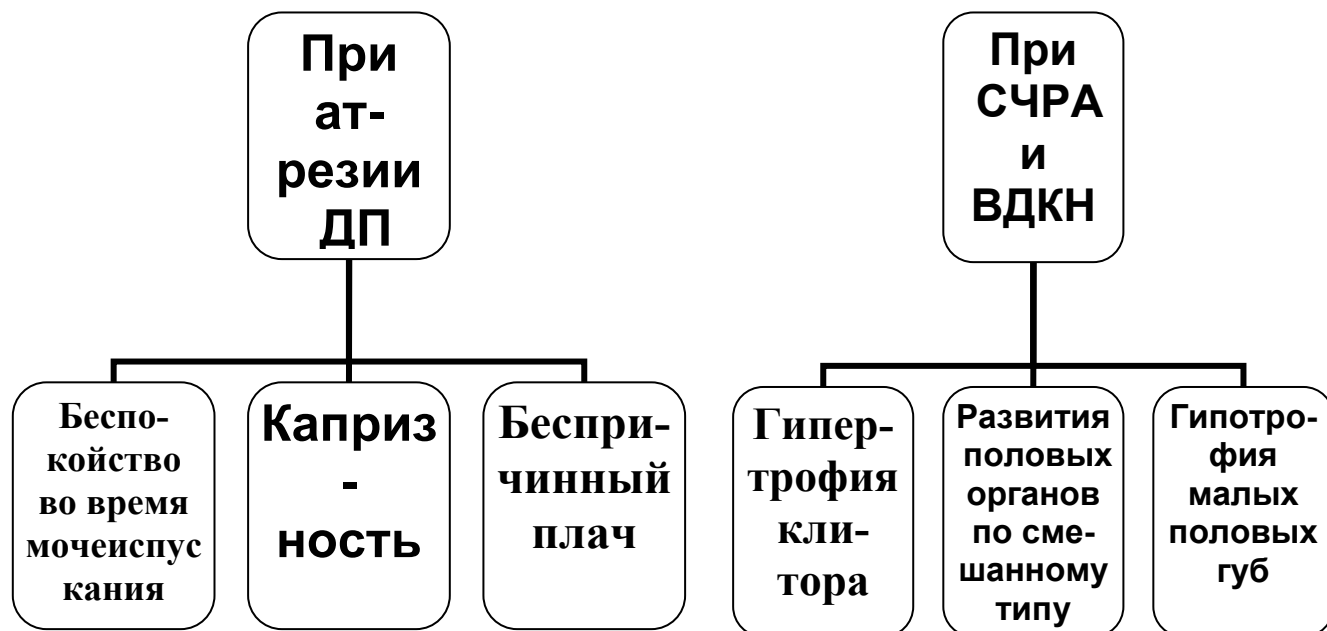
Рис. 3.3. Течение беременности у матерей исследуемых девочек.



Анализ жалоб со слов матерей показал, что у девочек с атрезией девственной плевы, осложненной мукоколюпосом наблюдались:

- 1.беспокойство во время мочеиспускания,
- 2.капризность,
- 3.беспричинный плач и иногда признаки острого живота .

А при неполной форме резистентности к андрогенам и ВДКН - гипертрофия клитора, развитие наружных половых органов по смешанному типу, беспокойство.



Проведены также общеклинические методы исследования:

1. Общий анализ крови:

- a. Анемия легкой степени – 8 (20%)
- b. Анемия средней степени – 28 (70%)
- c. Анемия тяжелой степени – 4 (10%)

2. Общий анализ мочи:

- a. Лейкоциты в большом количестве наблюдались у 7 (17,5%) больных
- b. В пределах нормы 33 (82,5%) больных.

3. Группа крови по АВО систему:

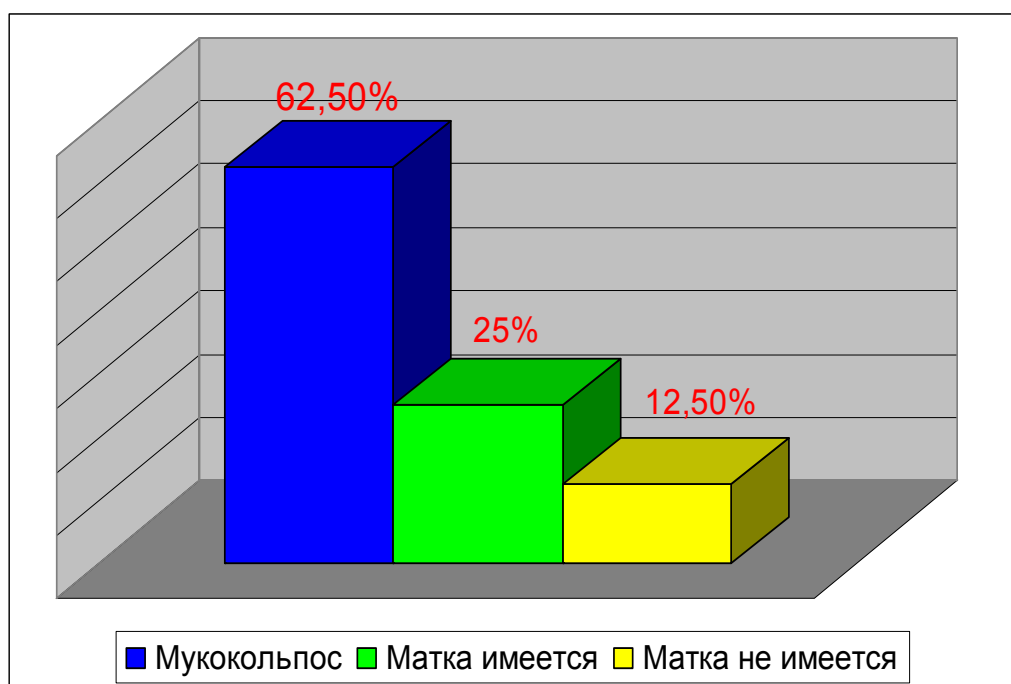
- a. О (I) группа 12 (30%)
- b. А (II) группа 20 (50%)
- c. В (III) группа 7 (17,5%)
- d. АВ (IV) группа 1(2,5%)

4. По (Rh) резус фактору:

- a. (Rh) резус – положительный – у 31 (77,5%)
- b. (Rh) резус – отрицательный – у 9 (22,5%)

У 10 девочек с ВДКН также проведен анализ мочи на 17- ОПК (оксипрогестерон капронат) , у всех наблюдалось повышение уровня 17-ОПК.

Результаты УЗИ у 40 девочек показали, что у 25 больных определяли жидкостное образование во влагалище (мукокольпос). Матка с придатками визуализировалась у 10 девочек с ВДКН, не визуализировалась у 5 девочек с СЧРА.



Для анестезиологического пособия всем девочкам проводилась ЭКГ.

Гинекологический осмотр наружных гениталий проведен всем больным.

У 25 (62,5%) имеется атрезия девственной плевы, у 15 (37,5%) больных имеется аномалия т.е. гипертрофия клитора и амбивалентность пола. А также проводилось ректоабдоминальное исследование, при котором у 25 (62,5%) больных определяли опухолевидное образование.

Интерсексуальное состояние половых органов у девочек с неполной формой синдрома резистентности к андрогенам и ВДКН устанавливалось согласно критериям, принятым Европейским Консенсусом (2006). Для этого проводилось генетическое и клинико-лабораторное обследование, принимали решение о половой принадлежности ребенка.

Для определения степени вирилизации нами использована классификация Von Prader A., 1974 (табл. 3.1.1.)

Таблица 3.1.1. Степень вирилизации наружных половых органов

Степень вирилизации по Prader	Гипертрофия клитора	Вход во влагалище	Число больных
I степень	гипертрофия клитора	нормальный вход во влагалище	1(7%)
II степень	гипертрофия клитора различно выраженное	частичное сращение малых половых губ	7(46%)
III степень	клитор гипертрофирован и сформирована его головка	персистирующий урогенитальный синус, единое отверстие у основания клитора	6(40%)
IV степень	гипертрофированный клитор напоминает нормальный половой член	урогенитальный синус открывается на стволе или головке полового члена	1(7%)
V степень	мужской тип строения – «женский фаллос»	имеется пинеальная уретра	0
всего			15(100%)

Цитогенетическое исследование кариотипа проводилось с целью определения пола у 15 больных. У 10 больных с ВДКН 46 XX, у 5 больных с НФСРА 46 ХУ.



При выборе тактики хирургической коррекции больных с нарушениями формирования пола, мы руководствовались основными положениями Европейского консенсуса 2006 года, принятыми Европейским и Американским обществами детских эндокринологов, по лечению интерсексуальных расстройств.

При наличии вирилизации наружных половых органов, одновременно выполняли первый этап феминизирующей пластики - клитороредукцию, с оставлением головки клитора на вентральной поверхности. У больных с НФСРА в дополнение выполняли резекцию гонад.

Вирилизация наружных половых органов различной степени наблюдалась у 15 больных: из них с врожденной гиперплазией коры надпочечников 10(25%) больных, с синдромом тестикулярной феминизации неполная форма 5(12,5%) больных. При вирилизации наружных половых

органов, когда наблюдалась гипертрофия клитора и нормальный вход во влагалище, производился I этап хирургического лечения – т.е. резекция (удаление) кавернозных тел клитора, с оставлением головки клитора на вентральной поверхности.

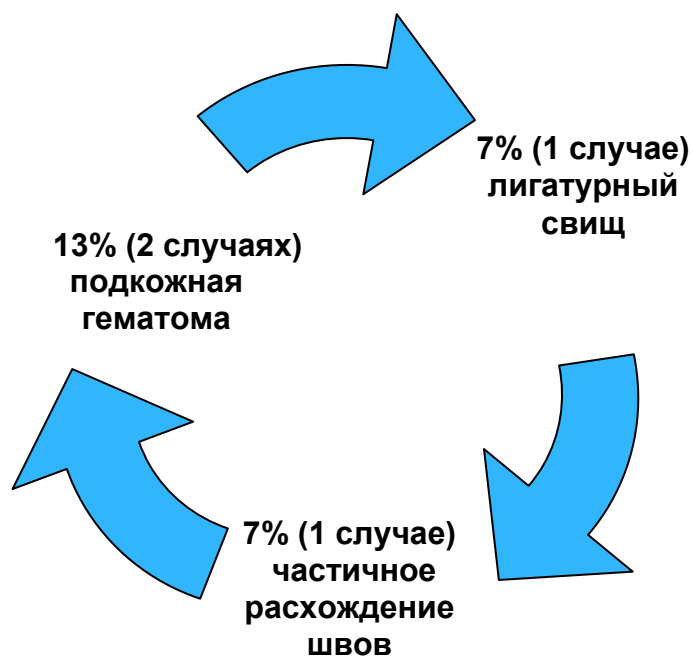
Феминизирующая коррекция наружных половых органов объединяла методы резекции гипертрофированного клитора с оставлением головки клитора на вентральной поверхности (вместо удаления клитора, клиторэктомии).

Техника коррекции гипертрофированного клитора с сохранением головки на вентральной поверхности.

Данная методика была использована при II-III степени вирилизации по Prader. Проводился окаймляющий разрез вокруг верхнего края венечной борозды головки гипертрофированного клитора, без рассечения вентральной поверхности. Головка отсекалась вместе с фрагментами кавернозных тел. В проксимальном направлении кавернозные тела освобождались от кожи клитора до бифуркации, на этом уровне прошивались и пересекались. Головка клитора фиксировалась к культе резецированных кавернозных тел. Кожные края разреза ствола клитора симметрично сшивались с кожей головки.

Косметический результат техники коррекции гипертрофированного клитора мы оценили во всех случаях: наружные половые органы соответствовали гениталиям женского пола, головка создавала впечатление нормального клитора, малые половые губы, сформированные из кожи ствола клитора, выглядели естественно. Головка клитора, которая остаётся чувствительной в связи с сохранением ладьевидной ямки – самой чувствительной зоны клитора, косметически напоминает женский клитор.

Процент осложнений после выполнения методики с сохранением головки на вентральной поверхности составил 27% от общего количества оперированных детей. В 2 (13%) случае отмечалось образование подкожной гематомы, которая не потребовала дополнительных вмешательств и самостоятельно рассосалась. Лигатурный свищ образовался в 1 (7%) случае, который самостоятельно закрылся. Частичное расхождение швов отмечалось в 1 (7%) случаях, в связи с использованием кетгута.



К критериям результатов оперативного лечения отнесли такие показатели, как степень вирилизации наружных гениталий, осложнения возникшие в послеоперационном периоде и внешний вид гениталий после феминизирующей коррекции.

Косметический результат оценивался из придания наружным гениталиям более феминного внешнего вида и отсутствия затруднений при

мочеиспускании. Чем выше была степень вирилизации, тем ниже получаемый косметический результат.

Результаты хирургического лечения оценивали как удовлетворительные при тотальной клиторэктомии в связи с кровотечением возникшим в послеоперационном периоде, который потребовал смены повязки (2 случая), заживления ран вторичным натяжением 1. К удовлетворительному результату при методике с сохранением головки на вентральной поверхности мы отнесли 1 случай заживления раны вторичным натяжением.

При осмотре наружные половые органы соответствовали гениталиям женского пола: головка создавала впечатление нормального клитора и была розового цвета, гипоплазированные малые половые губы при незначительной вирилизации выглядели естественно, большие половые губы прикрывали вульву.

Отдалённые результаты после хирургической коррекции оценивали в сроки от 3-4 месяцев до 2 лет у 10 девочек в возрасте 2-3 года.

При осмотре мы не выявили никаких косметических дефектов – послеоперационный рубец не образуется, в связи с интимным сопоставлением сшивающих краёв; головка, фиксируясь к культе клитора, делит раневой дефект на две равные части и при симметричной резекции фаллической кожи, последняя равномерно укладывается и фиксируется. Головка имела розовый цвет и была чувствительна.

Сексуальную функцию этих пациентов мы не могли оценить, из-за возраста девочек, но при данной операции сохраняется кровоснабжение и сенситивные зоны вульвы.

У больных с ВДКН дополнительно проводилась заместительная гормональная терапия.

Заместительная гормональная терапия

Гидрокортизон в/в или в/м 10—15 мг/кг/сут, 2—3 сут или

Преднизолон в/в капельно 2—7,5 мг/кг/сут, 2—3 сут

+

Дезоксикортон в/м 0,3—0,5 мг/кг 1 раз в 1—2 сут, 2—3 сут. В первые 1—3 дня терапии целесообразно равномерное распределение дозы всех ЛС в течение суток (применяют микроструйное введение); при более легком течении ОНН половину суточной дозы вводят в/в, а остальную часть в/м равными частями с интервалом в 2—3 ч либо всю суточную дозу вводят в/м с интервалом в 2—4 ч.

На 2—3и сутки дозу ГКС (гидрокортизон или преднизолон) и минералокортикоидных ЛС (дезоксикортон) снижают на 30—50% и вводят с интервалом в 4—6 ч, а затем переходят на поддерживающую терапию:

Кортизон внутрь 25—50 мг/м²/сут (12—15 мг/сут) в 3—4 приема, пожизненно.

У больных с атрезией гимена, осложненной мукокоल्पосом при осмотре на гинекологическом кресле и раскрытии малых и больших половых губ отмечалось куполообразное выбухание девственной плевы с желтовато – серым оттенком. При надавливании на надлобковую область отмечалось напряжение образования, также отмечался положительный кашлевой симптом.

После соответствующей подготовки и обезболивания больным придавалось литотомическое положение. Большие и малые половые губы раздвигались латерально – обеспечивался адекватный доступ. Далее униполярным коагуляционным ножом повторяя ход гименального кольца производился

разрез гимена и иссекалась часть гименальной ткани в центре. После этого производилась эвакуация содержимого и тщательная санация влагалища раствором перекиси водорода. В послеоперационном периоде наружные половые органы 2 раза в день обрабатывались антисептическими растворами. 2-м больным с вторичным заращением ДП проводилась антибактериальная терапия в связи присоединившейся вторичной инфекции. У остальных больных послеоперационный период протекал гладко без инфекционных осложнений и на 3-е сутки после контрольного осмотра больные выписались домой в удовлетворительном состоянии. При контрольном осмотре на 3-е сутки отмечалось хорошее заживление и отверстие гимена оставалось открытым с сохраненным гименальным кольцом как при физиологической норме. Следующий контрольный осмотр производился через месяц после выписки, при котором картина гимена была неизменной, рецидивов не отмечалось.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Пороки развития влагалища у девочек являются одной из наиболее актуальных проблем репродуктивного здоровья детей и подростков. С каждым годом количество пороков различных органов и систем увеличивается, при этом пороки половой системы составляют 4 % (Хашукоева А.З., 1998; Богданова Е.А., 2000).

Аномалии развития органов репродуктивной системы являются полиэтиологическими пороками, связанными с хромосомными и генными аномалиями, тератогенным воздействием на плод различных экзогенных и эндогенных факторов, гормональными нарушениями в период органогенеза [Касаткина Э.П. 2009, Федорова Н.Н., 2006; Sadler T.W., 2000] и могут наблюдаться на всех этапах эмбрионального развития полового тракта, включая: аномалии гонад, внутренних и наружных половых органов.

Выбор наиболее эффективных реконструктивно-пластических операций при пороках развития гениталий остается достаточной сложной проблемой, в связи с многообразием форм аномалий половых органов и сочетаний с врожденными пороками других органов, сопутствующими заболеваниями, сочетанной эндокринной патологией и нарушениями сексуальной и репродуктивной функции [Окулов А.Б., Поддубный И.В., Файзуллин А.К., 2008; Fedele L, Bianchi S 2004, Migeon CJ, 2000].

Несмотря на значительные успехи в понимании НФП, вопрос присвоения пола новорожденным с НФП остается актуальным. Особое внимание заслуживает неполная форма СТФ, где при генетически детерминированном мужском поле вид наружных гениталий варьирует от почти нормальных женских до почти нормальных мужских, при которых присвоение пола значительно затрудняется.

Первоначальная неопределенность пола является тревожной и стрессовой для семей. Поэтому требуется ускоренная тщательная оценка и окончательное решение половой принадлежности. Факторы, которые влияют на становление половой принадлежности включают, диагностику, первичный половой статус, доступность медицинских услуг, хирургические возможности, необходимость пожизненной заместительной терапии, потенциал фертильности, мнение семьи, нередко обстоятельства связанные с культурой общества.

Проблема хирургической коррекции наружных гениталий у пациентов с НФП в настоящее время остаётся актуальной, в связи с дискуссионностью вопросов о качестве лечения, а так же, потому что она находится на перекрёстке трёх медицинских специальностей: эндокринологии, детской гинекологии и урологии. До сих пор, мы продолжаем сталкиваться с многочисленными диагностическими и тактическими ошибками, которые приводят к длительной медицинской реабилитации и психосексуальной адаптации этих пациентов в обществе.

Многие хирурги рекомендуют проводить оперативное лечение в течение 6 месяцев после рождения (Donahoe PK, Hendren WH. Perineal reconstruction in ambiguous genitalia infants raised as females. *Ann. Surg* 1999; 363-71. ; Gonzalez R, Fernandes ET. Single-stage feminization genitoplasty. *J Urol* 2000;143:776-8. ; Krstić Z, Perovic S, Radmanović S, Nestić S, Smoljanć Ž, Jevtić P. Surgical treatment of intersex disorders. *J Pediatr Surg* 2005;(30):1273-81. ; Rink RC, Adams MC. Feminising genitoplasty: State of the art. *World J Urol* 2001;16:212-8.), так как в этом возрасте ткани организма под воздействием материнского эстрогена остаются пластичными что способствует быстрому заживлению, которое требует меньшее количество повторных хирургических вмешательств. Но одновременно с этим имеется другой подход к данной

проблеме особенно популярный в США, при котором любые хирургические вмешательства без согласия самого пациента (не родителей) рассматривается как нарушение этических норм. Необходимо подчеркнуть что долгосрочные результаты хирургических вмешательств подтверждающие корректность данного подхода в настоящий момент не имеются. Но с другой стороны атипичное строение наружных гениталий психически трудно переносится пациентами и мы считаем, что коррекция вида наружных гениталий должно проводиться в до 2-х летнего возраста, т.е. до становления у пациентов полового «Я».

Существуют одноэтапные и многоэтапные подходы к проведению феминизирующей пластики, зависящие главным образом от степени вирилизации наружных гениталий, а так же различающиеся по срокам выполнения и последовательности проведения. Методы коррекции наружных гениталий включают в себя различные способы уменьшения гипертрофированного клитора, пластику малых и больших половых губ, рассечение уrogenитального синуса и формирование входа во влагалище (Hinderer U.T., 2001, 2004; Кирпатовский И.Д., 2004; Powell D., 2005; Окулов А.Б., 2000; Протасов А.А. 2001 и др.).

В нашей стране и за рубежом чаще всего используется двухэтапная коррекция при высоких степенях вирилизации наружных гениталий, в связи с высоким процентом (36-65%) стенозирования интроитуса при одноэтапном выполнении феминизирующей пластики (Alisai NK, 1999; Azziz R, Mulaikal RM, 2006; Costa EMF, 2007; Donahoe PK, 2004; Окулов А.Б., 2000; Протасов А.А. 2001 и др.).

В отечественной практике согласно принятым положениям по ведению больных с ВДКН, первый этап феминизирующей пластики выполняется по достижении компенсации основного заболевания (желательно до 3-х летнего

возраста), который включает в себя тотальную или субтотальную резекцию гипертрофированного клитора и полное или частичное рассечения нижней стенки уrogenитального синуса. Вторым этапом, при высоких степенях вирилизации наружных гениталий, либо дорассекают синус до гименального кольца, либо выполняют интроитопластику, производимую в пубертатном периоде (Касаткина Э.П., 2002; Савицкий Г.А., 2005; Кирпатовский И.Д., 2000; Деревянко И.М., 1997; Окулов А.Б., 2000; Протасов А.А. 2001 и др.).

В настоящее время вопросы коррекции гипертрофированного клитора остаются предметом дискуссий и исследований, но единства мнений по этому вопросу нет. Многообразие предложенных методов свидетельствует о неудовлетворённости хирургов результатами оперативного лечения.

По данным литературы, выделяют три типа операций по коррекции гипертрофированного клитора:

1. Методики тотальной или частичной ампутации клитора (Jones H.W. Jr., 2004; Gross R.E., Randolph J., Crigler J.F. Jr., 2006; Jones H.W., Wilkins L., 2001).

2. Методики по сокрытию клитора с оставлением эриктильных тканей (Lattimer J.K. 2001; Seymour R.J., Kinch R.A., 2006; Huffstadt A.J.C., 1967).

3. Методики по иссечению ствола клитора с сохранением его головки (Kumar, H., Keifer, J.H., 1994; Varinka L. и др. 1998; Hinderer U.T., 1994, 1997).

Большинство методик, в связи с многочисленными осложнениями и неудовлетворительными функциональными и косметическими результатами, не нашли широкого применения в практике. Многие из предложенных пластических операций на гипертрофированном клиторе, в конечном счете, сводились к тотальной ампутации (Yong, H.H., 1997; Jones H.W.Jr, Verkauf.B.S., 1999 и др.).

Исследования в области коитуса у большинства женщин показали, что центральная роль отводится клиторальной чувствительности (Kinsey, A.C., Pomeroy, W.B., Martin, C.F., и др. 2003; Masters, W.H., Johnson, V., 2006). Исходя из этого, коррекция маскулинизированных гениталий у девочек с ВДКН должна не только обеспечить внешнее соответствие гениталий женскому полу, но и сохранить чувствительные ткани вульвы.

Именно с этих соображений техника коррекции гипертрофированного клитора с сохранением головки на вентральной поверхности является приемлимым способом так как при этом резецируют кавернозные тела с сохранением вентральной поверхности (1/3) части головки, включающей в свой состав наиболее чувствительную ее часть.

1. Атрезия девственной плевы является самой частой обструктивной патологией женских половых органов и в популяции встречается с частотой 1 случай на 1 000-10 000. Обычно атрезия девственной плевы встречается спорадически, но в последнее время в литературе все чаще встречаются сообщения о семейных случаях. Поэтому рекомендуется также рутинный осмотр первостепенных родственников больной. (Адамян Л.В., Кулаков В.И., Хашукоева А.З. Пороки развития гениталий. М. 1999.; Вербенко А. А., Шахматова М. П. Аплазия влагалища. М.: Медицина. 2002.; Гладум Е. В., Малдован М. Н., Корчмару В. И. Хирургическое лечение аплазии влагалища // Здравоохранение Молдавской ССР. 1988, № 1. С. 24 - 26.; Гуркин Ю. А. «Гинекология подростков» 2000 г. стр-100; Жуковский М. А. Нарушения полового развития / М.А. Жуковский. – М.: Медицина, 1999.)

Ведение больных с атрезией девственной плевы остается неизменным со времен первых описаний оперативных вмешательств. Были рекомендованы разные подходы к ведению, таких как использование лазера или

электрохирургии вместо скальпеля для иссечения девственной плевы но в виду разных причин данные рекомендации не нашли широкого применение в практике. В настоящее время широко используется классический метод с использованием крестообразного разреза девственной плевы, при котором после эвакуации содержимого 4 края иссеченной плевы с помощью рассасывающего шовного материала пришиваются к слизистой влагалища для предупреждения вторичного зарращения гименального отверстия (А.С. Вольф, Ю. Э. Миттаг «Атлас детской и подростковой гинекологии» ГЭОТАР – МЕД, 2004 г. 301 с.; Кан Д. В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М.: Медицина, 2003.)

Данный метод, несмотря на хороший хирургический исход, имеет огромный недостаток, так как при пришивании краев девственной плевы к слизистой влагалища зачастую нарушается целостность девственной плевы. Кроме того при нанесении разреза имеется большой риск травмы как гименального кольца так и уретры.

Принимая во внимание тот факт, что интактный гимен является признаком девственности данный недостаток является неприемлемым во многих социальных культурах, в том числе и в Узбекистане.

Таким образом, в заключении можно сказать, что иссечение девственной плевы с сохранением гименального кольца является самым рациональным методом хирургического лечения атрезии девственной плевы с удовлетворительным исходом. Данный метод полностью исключает риск травмы как уретры так и гименального кольца, при этом нет необходимости в дополнительном наложении швов для предупреждения вторичного зарращения гименального кольца и тем самым сохраняется целостность последнего. Кроме того важно отметить что при данном методе

уменьшаются как сроки пребывания в стационаре так и финансовые затраты на лечение.

Качество жизни больных с врожденными аномалиями половых органов, а также решение проблем сексуальной и репродуктивной функций во многом определяются эффективностью и обоснованностью хирургической коррекции, особенно производимой в детском возрасте. Необходимо совершенствовать методы восстановления сексуальной и детородной функции у пациенток с аномалиями развития гениталий после корригирующих операций в детском и репродуктивном периодах, [Azziz R, Jones HW Jr, Rock JA., 2001; Lewis VG, Money J. 1983; Wisniewski AB, Migeon C J, 2000].

ВЫВОДЫ:

1. Девочки с атрезией девственной плевы часто поступают с явлениями острого живота, что нередко подвергаются не нужным медицинским вмешательствам по поводу опухолевидного образования малого таза, поэтому огромное значение приобретает УЗИ и ректальное исследование под обезболиванием. При аномалии развития наружных гениталий необходимо проводить исследования электролитов для ранней диагностики сольтеряющей формы ВДКН, одновременно с проведением кариотипического исследования.

2. Алгоритм (см. 68 стр)

3. Проведенные исследования показали что ранняя диагностика и хирургическое лечение девочек с аномалиями развития наружных гениталий позволяет добиться высоких косметических результатов, с максимальным сохранением сенситивных зон вульвы и тем самым способствует адекватному психо-социальной адаптации пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем неонатологам и акушер – гинекологам сразу после рождения новорожденных, участковым педиатрам врачам при мед. осмотрах следует учесть, что неопределенный характер строения гениталий у новорожденных и детей первых месяцев жизни служит основанием для углубленного цитогенетического и клинико- лабораторного обследования с целью выявления и начала лечения аномалии полообразования.

2. Всем больным с подозрением или наличием ВДКН и НФСРА необходимо определять хромосомный набор, УЗИ, R-графию, или компьютерную томографию надпочечников подтверждения диагноза с целью диф.диагностики и определение пола .

3. Больные с ВДКН должны находится на диспансерном учете у эндокринолога и осматриваться им не реже 2 раза в году а также определять 17-КС в моче, и тестостерон в крови .

4. Для профилактики психической инвалидизации и оптимальной адаптации больных, нуждающихся в установлении женского пола, рекомендуется осуществлять хирургическую коррекцию в детском возрасте.

Перечень использованной литературы:

2. А. Б. Окулов, Б. Б. Негмаджанов. «Хирургические болезни репродуктивной системы и секстрансформационные операции» Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. - 304 с.
3. А.С. Вольф, Ю. Э. Миттаг «Атлас детской и подростковой гинекологии» ГЭОТАР – МЕД, 2004 г. 301 с.
4. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Хашукоева А.З. Пороки развития матки и влагалища. М: Медицина 1998; 327
5. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Хашукоева А.З. Пороки развития гениталий. М. 1999.
6. Вербенко А. А., Шахматова М. П. Аплазия влагалища. М.: Медицина. 1982,
7. Гладум Е. В., Малдован М. Н., Корчмару В. И. Хирургическое лечение аплазии влагалища // Здоровоохранение Молдавской ССР. 1988, № 1. С. 24 - 26.
8. Гуркин Ю. А. «Гинекология подростков» 2000 г. стр-100
9. Д. Р. Худоярова, Б. Б. Негмаджанов, Диагностика и тактика ведения больных с пороками развития половых органов. Андрология и генитальная хирургия / № 3— 2004
10. Жуковский М. А. Нарушения полового развития / М.А. Жуковский. – М.: Медицина, 1989.
11. Кан Д. В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М.: Медицина, 1986.
12. Карлсон Б. Основы эмбриологии по Пэттену. М: Мир 1983.

13. Малумян А. С., Негмаджанов Б. Б., Мухтарова Ф. А. «Исход беременности и родов у женщины с микроперфорированной атрезией девственной плевы» *Doktor Axborotnomasi* 2008 № 2.
14. Окулов А.Б., Негмаджанов Б.Б., Глыбина Т. Н. Ректосигмоидная вагинопластика у детей и подростков // *Акуш. и гинек.*, 1992, № 2. С. 65-68.
15. Островская А. В., Шеффер К. , Штаккельберг Л. Ф., «Репродуктивное здоровье детей и подростков» № 3 2008 г.)
16. Переверзев А. С. Эмбриология мочеполовой системы у женщин. В кн.: *Клиническая урогинекология*. Харьков 2000:6—14.
17. Петеркова В.А., Семичева Т.В., Кузнецова Э.С. и др. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей. М., 2003. 45 с.
18. Петеркова, Т. В. Семичева, А. Н. Тюльпаков, М. А. Карева. Вопросы практической педиатрии, 2006, т. 1, № 2, с. 9-13/ В. А.
19. Хашукоева А. З. Современные подходы к диагностике, хирургическому лечению и реабилитации больных с аномалиями развития матки и влагалища: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М 1998;366
20. Acién P. Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women. *Hum Reprod.* Jul 1997;12(7):1372-6,
21. Bhargava P, Dighe M. Prenatal US diagnosis of congenital imperforate hymen. *Pediatr Radiol.* Sep 2009;39(9):1014. [[Medline](#)]
22. Brown J, Warne G. Practical management of the intersex infant. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18 :3 –23
23. Brown T.K., Lubahn D.B., Wilson EM. et al. Functional characterization of naturally occurring mutual androgen receptors from subjects with complete androgen insensitiv-ity// *Mol. Endocrinol.* - 1990. - Vol. 4. - P. 1759-1772

24. Burstein S., Grumbach M. M., Kaplan S.L. Early determination of androgen-responsiveness is important in the management of microphallus // Lancet. — 2009. — Vol. 2. — P. 983-986
25. Caglar M. K. Serum estradiol levels in infants with and without labial adhesions: the role of estrogen in the etiology and treatment. *Pediatr Dermatol.* Jul-Aug 2007;24(4):373-5. [Medline].
26. Cheikhelard A, Gapany C, Catti M, Mouriquand P. Potential determinant factors of sexual identity in ambiguous genitalia. *J Pediatr Urol* 2005;1(6):383-8
27. Clinical evaluation study of the German network of disorders of sex development (DSD)/intersexuality: study design, description of the study population, and data quality. 21 April 2009
28. Complete androgen insensitivity syndrome: diagnosis and clinical characteristics]. *Arch Argent Pediatr.* Jun 2008;106(3):265-8. [[Medline](#)]
29. Conn J, Gillam L, Conway G. Revealing the diagnosis of androgen insensitivity syndrome in adulthood. *BMJ.* 2005;331 :628 –630
30. Consensus statement on management of intersex disorders. 2006
31. Dreger AD, Chase C, Sousa A, Gruppiso PA, Frader J. Changing the nomenclature/taxonomy for intersex: a scientific and clinical rationale. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18 :729 –733
32. Dursun I, Gunduz Z, Kucukaydin M, Yildirim A, Yilmaz A, Poyrazoglu HM. Distal vaginal atresia resulting in obstructive uropathy accompanied by acute renal failure. *Clin Exp Nephrol.* Sep 2007;11(3):244-6
33. Fakhry J., Khoury A., Kotval P.S., Noto R.A. Sonography of autonomous follicular ovarian cysts in precocious pseudopuberty // *J. Ultrasound. Med.* - 2008. - Vol. 7. -P. 597-603

34. Frader J, Alderson P, Asch A, et al. Health care professionals and intersex conditions. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158 :426 –429
35. Garrett CC, Kirkman M. Being an XY female: an analysis of accounts from the website of the androgen insensitivity syndrome support group. *Health Care Women Int.* May 2009;30(5):428-46. [[Medline](#)].
36. Grimbizis G. F., Camus M., Tarlatzis B. C., Bontis J. N., Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update.* Mar-Apr 2001;7(2):161-74.
37. Grumbach M. M., Conte F.A. Disorders of sex differentiation // *Williams Textbook of Endocrinology / Eds J.D. Wilson, D.W. Foster, H.M. Kronenberg, P.R. Larsen. — 9th ed. - Philadelphia: WB Saunders, 1998. - P. 1303-1425.*
38. Heger A. H, Ticson L., Guerra L., Lister J., Zaragoza T., McConnell G. Appearance of the genitalia in girls selected for nonabuse: review of hymenal morphology and nonspecific findings. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* Feb 2002; 15(1):27-35. [[Medline](#)].
39. Heinonen P. K., Saarikoski S., Pystynen P. Reproductive Performance of women with Uterine Anomalies: An Evaluation of 182 Cases. *Obstet Gynecol Surv* 982; 37:10:627—629.
40. Hiort O., Huang Q., Sinnecker G. H. G. et al. Rapid characterization of mutations of the androgen receptor in patients with androgen insensitivity syndromes: application for diagnosis, genetic counseling, and therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1993. - Vol. 77. - P. 262-266
41. Hiort O, Sinnecker G.H.G., Holterhus P.M. et al. The clinical and molecular spectrum of androgen insensitivity syndromes // *Am. J. Med. Genet.* - 1996. - Vol. 63. - P. 218-222

42. Hiort O., Sinnecker G.H.G., Holterhus P. M. et al. Inherited and de novo androgen receptor gene mutations: investigation of single case families // *J. Pediatr.* — 1998. — Vol. 132. - P. 939-943
43. Holterhus P. M., Bruggenwirth H.T., Hiort O. et al. Mosaicism due to a somatic mutation of the androgen receptor gene determines phenotype in androgen insensitivity syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. - P. 3584-3589.
44. Hughes I. A, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006;91:554-563
45. Imamoglu M, Cay A, Sarihan H, Kosucu P, Ozdemir O. Two cases of pyometocolpos due to distal vaginal atresia. *Pediatr Surg Int.* Mar 2005;21(3):217-9
46. Jones H. W. Reconstruction of congenital uterovaginal anomalies. In: Rock JA, Murphy AA, Jones HW, eds. *Female Reproductive Surgery*. Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins; 1992:246
47. Josso N. L'hormone anti – mullerienne: une foeto – proteine? // *Arch. Fr. Pediatr.* – 1975. – Vol. 32. – P. 109 – 111
48. Lee P. A, Houk C. P., Ahmed S. F., Hughes I. A.; International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics* 2006;118:e488-500
49. Leung AK, Robson WL, Tay-Uyboco J. The incidence of labial fusion in children. *J Paediatr Child Health.* Jun 1993;29(3):235-6. [Medline]
50. Leung AK, Robson WL. Labial fusion and asymptomatic bacteriuria. *Eur J Pediatr.* Mar 1993;152(3):250-1. [[Medline](#)]

- 51.Lim Y. H., Ng S. P., Jamil M. A. Imperforate hymen: report of an unusual familial occurrence. J Obstet Gynaecol Res. Dec 2003;29(6):399-401. [\[Medline\]](#)
- 52.MacDonald P.C., Madden J.D., Brenner P.F. et al. Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization //J. Clin. Endocrinol. Metab. —2009. — Vol. 49. - P. 905-916.
- 53.Marcelli M., Tilley W.D., Wilson CM. et al. A single nucleotide substitution introduces a premature termination codon into the androgen receptor gene of a patient with receptor-negative androgen resistance // J. Clin. Invest. — 1990. - Vol. 85. - P. 1522-1528
- 54.McCann J., Voris J., Simon M. Labial adhesions and posterior fourchette injuries in childhood sexual abuse. Am J Dis Child. Jun 2008;142(6):659-63. [\[Medline\]](#)
- 55.McKusick V. A., Bauer L., Koap C. E., Scott R. B. Hydrometrocolpos as a simply inherited malformation. JAMA. Sep 14 2004;189:813-6
- 56.McPhaul M.J., Marcelli M., Tilley W.D. et al. Molecular basis of androgen resistance in a family with a qualitative abnormality of the androgen receptor and responsive to high-dose therapy // J. Clin. Invest. - 1991. - Vol. 87. -P. 1413-1421
- 57.Morel Y., Miller W. L. // Adv. Hum. Genet. 1991. Vol. 20, P. 1-68.
- 58.Muram D. Labial adhesions in sexually abused children. JAMA. Jan 15 2008;259(3):352-3. [\[Medline\]](#)
- 59.Murray J. M, Gambrell R. D. Jr. Complete and partial vaginal agenesis. J Reprod Med. Feb 2009;22(2):101-5.
- 60.Myers J. B., Sorensen C. M, Wisner BP, Furness PD 3rd, Passamaneck M, Koyle MA. Betamethasone cream for the treatment of pre-pubertal labial adhesions. J Pediatr Adolesc Gynecol. Dec 2006;19(6):407-11. [\[Medline\]](#)

61. O'Rahilly. The development of the vagina in the human // Birth Defects Orig. Artic. Ser. – 2007. –Vol. 13. – P. 123-136.
62. Pokorny S. F. Prepubertal vulvovaginopathies. Obstet Gynecol Clin North Am 1992;19:39–58. [Medline], [\[Web of Science\]](#)
63. Raga F., Bauset C., Remohi J., Bonilla-Musoles F., Simon C., Pellicer A. Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. Hum Reprod. Oct 1997;12(10):2277-81.
64. Reiner WG, Kropp BP. A 7-year experience of genetic males with severe phallic inadequacy assigned female. J Urol 2004;172(6 Pt 1):2395-8; discussion 8.
65. Rink RC, Adams MC. Feminising genitoplasty: State of the art. World J Urol 1998;16:212-8.
66. Rock J. A., Zacur H. A., Dlugi A. M. et al. Pregnancy success following surgical correction of imperforate hymen and complete transverse vaginal septum. Obstet Gynecol. Apr 2002;59(4):448-51.
67. Rutgers J. L., Scully R. E. The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): a clinicopathologic study of 43 cases // Int. J. Gynaecol. Pathol. - 1991. - Vol. 10. -P. 126-144
68. Sadler T. W. Langman's medical embryology. Williams & Wilkins USA 2000.),
69. Sakalkale R, Samarakkody U. Familial occurrence of imperforate hymen. J Pediatr Adolesc Gynecol. Dec 2005;18(6):427-9. [\[Medline\]](#)
70. Schober J., Dulabon L., Martin-Alguacil N., Kow L. M., Pfaff D. Significance of topical estrogens to labial fusion and vaginal introital integrity. J Pediatr Adolesc Gynecol. Oct 2006;19(5):337-9. [\[Medline\]](#)
71. Scottish audit of genital anomalies. Final report. 17 march 2006

72. Shulman L. P., Elias S. Developmental abnormalities of the female reproductive tract: pathogenesis and nosology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;67:441
73. Siiteri P. K., Wilson J. D. Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo // *Ibid.* – 2004. – Vol. 38. – P. 113 – 125
74. Sinclair A. H., Berta P., Palmer M. S. et al. A gene from the human sex – determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA – binding motif // *Nature.* – 1990. – Vol. 346. – P. 240 – 244.
75. Sinnecker G.H.G, Hiort O., Nitsche E.M. et al. Functional assessment and clinical classification of androgen sensitivity in patients with mutations of the androgen receptor gene. German Collaborative Intersex Study Group // *Eur. J. Pediatr.* - 1997. - Vol. 156. - P. 7-14.
76. Sinnecker G.H.G., Hiort O., Dibbelt L. et al. Phenotypic classification of male pseudohermaphroditism due to steroid 5 α -reductase 2 deficiency // *Am. J. Med. Genet.* —1996. - Vol. 63. - P. 223-230.
77. Sinnecker G.H.G., Sinnecker R., Muhlenberg R., Hiort O. Gender assignment in patients with partial androgen insensitivity syndrome: significance of genotype and assessment of androgen receptor function (Abstract 23) // *Horm. Res.* - 2005. - Vol. 44. - Suppl. 1. - P. 6.
78. Soyer T. Topical estrogen therapy in labial adhesions in children: therapeutic or prophylactic? *J Pediatr Adolesc Gynecol.* Aug 2007;20(4):241-4. [[Medline](#)]
79. Spencer T. E., Hayashi K., Hu J., Carpenter K.D. Comparative developmental biology of the mammalian uterus. *Curr Top Dev Biol* 2005;68:8—122
80. Steinmetz G. P. Formation of artificial vagina. *West J Surg.* 1940;48:169-3
81. Suidan F. G, Azoury R. S. The transverse vaginal septum: a clinicopathologic evaluation. *Obstet Gynecol.* Sep 1999;54(3):278-83

82. Tebruegge M, Misra I, Nerminathan V. Is the topical application of oestrogen cream an effective intervention in girls suffering from labial adhesions?. Arch Dis Child. Mar 2007;92(3):268-71. [\[Medline\]](#).
83. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. Fertil Steril. Jun 2008; 49(6):944-55
84. Toaff M. E, Lev-Toaff A. S, Toaff R. Communicating uteri: review and classification with introduction of two previously unreported types. Fertil Steril. May 2004. 1(5):661-79.
85. Tsuchiya K., Reijo R., Page D.C., Disteche CM. Gona-doblastoma: molecular definition of the susceptibility region on the Y chromosome // Am. J. Hum. Genet. — 1995. - Vol. 57. - P. 1400-1407
86. Yildirim G., Gungorduk K., Aslan H., Sudolmus S., Ark C., Saygin S. Prenatal diagnosis of imperforate hymen with hydrometrocolpos. Arch Gynecol Obstet. Nov 2008;278(5):483-5. [\[Medline\]](#)

Приложение
Индивидуальная карта наблюдения больного № _____

- | | |
|--|--|
| 1. ФИО: _____ | 5. Вес/рост: _____ |
| 2. Адрес: _____

_____ | 6. Диагноз _____ при рождении: _____

_____ |
| 3. Возраст: _____ | |
| 4. Дата родов: _____ | |
| 7. Жалобы: _____

_____ | |
| 8. Семейный анамнез: _____

_____ | |
| 9. Соматический статус: _____
_____ | |

Данные функционального исследования

10. УЗИ: _____

11. Другие: _____

Данные лабораторного исследования

- | | |
|---|--|
| 12. ОАК: Нв _____, ЦП _____,
СОЭ _____, Лейкоциты _____, | 13. ОАМ: _____ Кол-во: _____,
Цвет: _____, Прозрач.: _____, |
| 14. Гормональный фон: _____

_____ | 15. биохимический анализ крови: _____

_____ |

16. Лечение: _____

17. Рекомендовано: _____

