

Оглавление

Авторы	7
Список сокращений и условных обозначений	9
Глава 1. Заболевания гипофиза и гипоталамуса	13
Гипофиз	13
Анатомия и физиология гипофиза	13
Методы визуализации	14
Аденомы гипофиза	15
Пролактиномы	18
Причины гиперпролактинемии	18
СТГ-продуцирующие аденомы гипофиза (соматотропиномы)	20
ТТГ-продуцирующие аденомы (тиреотропиномы)	22
Гормонально-неактивные аденомы	24
Краниофарингиома	25
Киста кармана Ратке	26
Другие периселлярные кисты	26
Гамартома гипоталамуса	27
Нейрогипофиз	28
Несахарный диабет	28
Другие водно-электролитные нарушения	31
Центральный синдром потери соли (Cerebral salt wasting syndrome — CSWS)	32
Гипоталамус	33
Анатомия и физиология гипоталамуса	33
Гамартома гипоталамуса	34
Эпифиз	35
Анатомия и физиология эпифиза	35
Интракраниальные и эпифизарные герминативно-клеточные опухоли	35
Глава 2. Нарушения роста	37
Физиология роста	37
Низкорослость	40
Дефицит других тропных гормонов	61
Вторичный гипокортицизм	62
Вторичный гипогонадизм	65
Дефицит пролактина	66
Дефицит антидиуретического гормона	66
Задержка внутриутробного развития	74
Остеохондродисплазии	74

Гипохондроплазия	76
Хромосомные нарушения	76
Высокорослость и быстрые темпы роста	78
Тактика ведения детей с высокорослостью	79
Глава 3. Заболевания щитовидной железы	81
Физиология щитовидной железы	81
Врожденный гипотиреоз	91
Диффузный токсический зоб	103
Тиреотоксический криз	110
Тиреоидиты	111
Острый тиреоидит	112
Хронический тиреоидит	116
Специфические тиреоидиты	120
Опухоли щитовидной железы	125
Эутиреоидный зоб	136
Эндемический зоб	136
Глава 4. Заболевания надпочечников	147
Физиология коры надпочечников	147
Надпочечниковая недостаточность у детей	149
Клинические варианты первичной надпочечниковой недостаточности	155
Аутоиммунные полигландулярные синдромы	158
Митохондриальные болезни	160
Нарушения метаболизма холестерина	160
Изолированная недостаточность минералокортикоидов	163
Кровянивания в надпочечники	164
Инфекционное поражение надпочечников	164
Метастатическое поражение надпочечников	165
Врожденная дисфункция коры надпочечников	172
Первичный альдостеронизм	192
Феохромоцитомы	203
Глава 5. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена	213
Роль кальция в организме	213
Гомеостаз кальция и фосфора	214
Гипокальциемия	216
Гиперкальциемия	224
Рахит и остеомалация	233
Глава 6. Нарушения дифференцировки пола	236
Физиология дифференцировки пола	236

Глава 7. Нарушения полового созревания	258
Физиология полового развития	258
Преждевременное половое развитие	260
Задержка полового созревания	266
Классификация	267
Глава 8. Сахарный диабет	290
Классификация и диагностика	290
Этиологическая классификация нарушений гликемии	292
Сахарный диабет 1-го типа	294
Гипогликемия и гипогликемическая кома	334
Сахарный диабет 2-го типа	345
Моногенные формы сахарного диабета	352
Глюкометры	357
Системы мониторинга	368
Глава 9. Синдром гипогликемии у детей	370
Биохимическая основа и регуляция метаболизма глюкозы	370
Глава 10. Ожирение	404
Этиология и патогенез ожирения	410
Классификация ожирения	412
Клинические рекомендации	415
Плейотропные синдромы ожирения или синдромальные формы ожирения	418
Моногенные формы ожирения человека	420
Последствия ожирения	423
Скрининг детей с ожирением для поиска метаболических осложнений	427
Медикаментозное лечение	430
Глава 11. Множественная эндокринная неоплазия (синдромы множественных эндокринных опухолей)	434
Глава 12. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта	445
Диффузная (АПУД) и нейроэндокринная система	445
Карциноидный синдром	448
Инсулинома	450
Гастринома (синдром Золлингера—Эллисона)	454
Глюкагонома	456
Випома (синдром Вернера—Моррисона)	457
Соматостатинома	459

Приложения	461
Приложение 1. Функциональные тесты в детской эндокринологии	461
Тесты для оценки функции коры надпочечников	461
Тесты для оценки функции гипофиза	467
Оценка секреции соматотропного гормона и фолликулостимулирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)	467
Оценка секреции антидиуретического гормона (АДГ)	471
Оценка секреции инсулина	472
Пробы для оценки функции половых желез	473
Оценка состояния углеводного обмена и инсулиносекреции	474
Список литературы	476
Приложение 2. Нормативы специальных лабораторных показателей, используемых в детской эндокринологии	478
Предметный указатель	494

Глава 2

Нарушения роста

Физиология роста

Нормальные темпы роста человека можно разделить на три периода, находящихся под контролем различных факторов: период младенчества, детство и пубертат.

1. Рост в младенчестве в значительной степени находится под влиянием факторов питания, имеющих решающее значение в первые два года жизни ребенка. В этом периоде у некоторых детей могут наблюдаться ускоренные или замедленные темпы роста, поэтому скорость роста в первые годы жизни в большей степени определяет прогноз конечного роста, чем длина при рождении.
2. Дальнейший пропорционально стабильный рост в детстве до достижения пубертатного возраста непосредственно регулируется гормоном роста, а также тиреоидными гормонами, гормонами надпочечников.
3. В пубертатном периоде совместное действие гормона роста и половых стероидов (эстрогенов) приводит к ускорению темпов роста (пубертатный ростовой скачок), прогрессивному костному созреванию, приводящему к закрытию зон роста и, в конечном счете, к достижению конечного роста. Именно эстрогены ответственны за закрытие зон роста как у женщин, так и у мужчин.

Половые различия

Конечный рост мужчин в среднем на 13 см выше, чем у женщин. В детстве начало пубертатного ростового скачка у девочек наступает раньше, чем у мальчиков.

Темпы роста

В пределах одного пола могут наблюдаться межличностные различия в темпах роста (или скорости достижения конечного роста). Скорость костного созревания, ее задержка или ускорение, определяет время начала и длительность полового развития. Часто эти особенности имеют семейный характер, указывая на вовлеченность генетических факторов. Сравнение «костного возраста» (определяется по рентгенограмме кистей рук с лучезапястными суставами) с хронологическим возрастом имеет важное значение в прогнозировании роста.

Конечный рост

Конечный рост определяется как достигнутый человеком рост на момент снижения темпов роста менее 2 см/год, что можно подтвердить закрытием зон роста на рентгенограмме кистей рук. Конечный рост генетически детерминирован. Прогнозируемый конечный рост может быть рассчитан у каждого ребенка индивидуально, исходя из роста его родителей.

Оценка роста

Измерение роста

В целях минимизации ошибки при расчете скорости роста (см/год), интервал между измерениями роста должен составлять как минимум 6 мес. Измерения должны проводиться на одном и том же стадиометре, желательнее одним и тем же персоналом.

Измерение роста сидя и сравнение с длиной ног (рост стоя — рост сидя) проводят с целью оценки пропорциональности телосложения.

Средний рост родителей

Средний родительский рост определяет генетический рост ребенка, который рассчитывается по формуле:

Для мальчиков = $\text{рост отца} + \text{рост матери} / 2 + 6,5 \text{ см}$

Для девочек = $\text{рост отца} + \text{рост матери} / 2 - 6,5 \text{ см}$.

Коэффициент стандартного отклонения

Для оценки соответствия индивидуального роста ребенка референсным для соответствующего возраста и пола данные используют «коэффициент стандартного отклонения» (SDS, standard deviation score), показывающий сколько стандартных (сигмальных) отклонений составляет различия между измеренным значением и средним показателем роста для данного возраста и пола. Расчет SDS роста производится по формуле:

$$\text{SDS роста} = (x - X) / \text{SD},$$

где x — рост ребенка, X — средний рост для данного хронологического возраста и пола, SD — стандартное отклонение роста для данного хронологического возраста и пола. SDS роста можно рассчитать вручную, зная величину стандартного отклонения для данного возраста и пола, или с помощью компьютерных программ.

Кривые роста

Для оценки показателей роста в раннем детстве (от 0 до 36 мес) разработаны специальные весо-ростовые перцентильные кривые (рис. 2.1, 2.2). У детей старшего возраста используются другие перцентильные кривые (от 2 до 10 лет) (рис. 2.3, 2.4).

Костный возраст

Степень оссификации эпифизарных зон роста является важным критерием в диагностике нанизма и прогнозировании конечного роста. Различия между костным и хронологическим возрастом дают возможность прогнозировать темпы роста, время начала пубертата, который обычно наступает при достижении костного возраста 10,5 лет у девочек и 11–11,5 лет у мальчиков, однако связь между костным возрастом и временем начала пубертата относительна. Девочки достигают скелетной зрелости при костном возрасте в 15 лет, мальчики — 17 лет. Таким образом, по костному возрасту можно оценить остающийся ростовой потенциал,

Перцентильные кривые
роста и веса для девочек

Имя _____

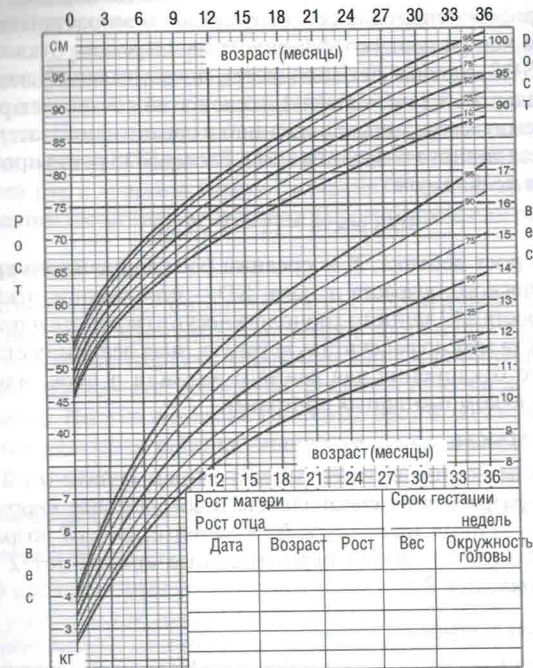


Рис. 2.1. Перцентильные кривые роста и веса для девочек (0–36 мес)

он может быть использован в прогнозировании конечного роста.

Низкорослость

Дефицит роста (низкорослость) — рост ниже 3 перцентили или ниже 2 стандартных отклонений ($<-2,0$ SDS) от популяционной средней для данного хронологического возраста и пола.

Перцентильные кривые
роста и веса для мальчиков

Имя _____

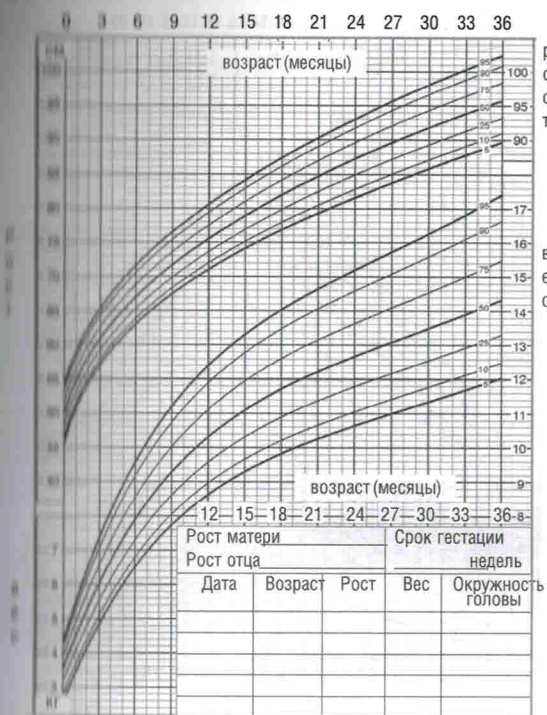


Рис. 2.2. Перцентильные кривые роста и веса для мальчиков (0–36 мес)

Нарушения роста могут присутствовать задолго до того момента, когда рост окажется ниже этого уровня и могут быть выявлены намного раньше при оценке скорости роста ребенка и анализе его индивидуальной кривой роста (рис. 2.5).

6. Глава 6 Нарушения дифференцировки пола

Физиология дифференцировки пола

Пол человека (как и всех млекопитающих) определяется набором половых хромосом — XY и XX, которые содержат необходимые гены, включающие процесс трансформации первичной бипотенциальной гонады в тестикул или в яичник. Функционирующие яички обуславливают формирование внутренних и наружных мужских гениталий. Женский тип формирования внутренних и наружных гениталий является базовым, не требует активного гормонального влияния и развивается при отсутствии яичек.

Процесс дифференцировки пола в период эмбриогенеза разграничен на три основных этапа.

Первый этап — общий для эмбрионов любого пола, ограничен 1–7-й неделей эмбриогенеза. В этот период формируются недифференцированные первичные гонады и предшественники внутренних и наружных гениталий, общие для плода любого пола. К 4-й неделе развития от урогенитального гребешка (производного мезодермы) дифференцируются фетальные надпочечники, а первичная гонада в виде утолщения целомического эпителия над мезонефросом (первичной почкой). С 4-й недели в первичную гонаду начинают активно мигрировать примордиальные герминативные клетки — гоноциты. Этот процесс контролируется большим количеством генов аутосомного происхождения.

Предшественники внутренних половых органов у плода любого пола формируются к 4-й неделе эмбриогенеза и представляют собой две пары протоков, отщуривающихся от части мезонефроса, не участвующего в образовании первичной гонады: вольфовы и мюллеровы протоки

Эти два протока заканчиваются в урогенитальном синусе — в мочеполовом отверстии, открывающемся на поверхности. Вольфовы протоки являются предшественниками внутренних половых органов мальчика, мюллеровы протоки — предшественники внутренних гениталий девочки.

Предшественники наружных гениталий формируются из общего эктодермального зачатка — генитального бугорка — из двух уретральных складок и валиков.

Нитология на этом этапе: мутации аутосомных генов, экспрессирующихся в урогенитальном кольце, приводят к гонадному дисгенезу у плода любого генетического пола в сочетании с патологией почек, надпочечников и других органов.

Второй этап эмбриональной дифференцировки пола — формирование из первичной гонады тестикула или яичника (7–10 нед). Этот критический период эмбриогенеза обусловлен влиянием генов, экспрессирующихся на половых хромосомах. К 7–8-й неделе эмбриогенеза начинает экспрессироваться ген *SRY*, локализованный на коротком плече Y-хромосомы. Экспрессия этого гена служит сигналом для дифференцировки клеток Сертоли, которые начинают ограничивать герминативные клетки, формируя клубящую структуру (7–8 нед). Клетки Лейдига дифференцируются чуть позже (8–10 нед) и быстро формируют свою ультраструктуру, включая ферменты стероидогенеза и рецепторы к ЛГ/ХГ, что приводит к повышению секреции тестостерона.

Отсутствие экспрессии *SRY* является сигналом для дифференцировки первичной гонады в яичник. Однако одного этого фактора недостаточно. Для полноценного формирования овариальных структур необходимо участие других генетических факторов. Наиболее важным является ген, экспрессирующийся на X-хромосоме. Удвоение этого гена (при кариотипе XX) — необходимое условие для овариальной дифференцировки, поэтому ген имеет название *DSX* — dosage-sensitive sex reversal region on X chromosome (в литературе этот ген известен под названием *DAX1*-ген

(Dosage-sensitive sex reversal, Adrenal hypoplasia congenita, X-chromosome), так как его мутации у мальчиков приводят к врожденной аплазии надпочечников). После получения необходимого генетического сигнала о возможности формирования первичной гонады в яичник, гаметогенез. Клетки начинают перемещаться к периферии, формируя корковый слой яичника. С 8 по 13-ю неделю эмбрионального развития число герминативных клеток в яичнике начинает существенно увеличиваться за счет массивного митотического деления. С 13-й недели митотическое деление прекращается — оогонии превращаются в ооциты. Ооциты окружаются слоем веретенообразных клеток — предшественниками гранулезы. Клетки гранулезы содержат необходимые ферментные системы стероидогенеза, однако рецепторы к ЛГ и ФСГ на поверхности этих клеток отсутствуют, поэтому секреция эстрогенов в яичниках в эмбриональный период минимальна.

Патология на этом этапе: отсутствие гена *SRY* у субъекта с нормальным кариотипом XY приводит к дисгенезу тестикул. И наоборот, наличие *SRY* у субъекта с нормальным женским кариотипом приводит к формированию первичной гонады в тестикул (XX — мужчины, истинный гермафродитизм).

Возможны патологические ситуации, когда происходит удвоение гена *DSS* у субъекта с нормальным мужским кариотипом XY — в этой ситуации первичная гонада формируется в яичник. Недостаточность дозы *DSS* приводит к гонадному дисгенезу у субъектов с кариотипом XO.

Третий, завершающий этап половой дифференцировки — формирование внутренних и наружных гениталий плода (9–14 нед). Этот этап у плода мужского пола полностью зависит от функциональной активности эмбриональных тестикул. Клетки Сертоли с 9 по 10-ю неделю эмбриогенеза секретируют белок — антимюллеровый гормон (АМГ), который приводит к регрессу мюллеровых протоков. Клетки Лейдига, стимулированные плацентарным ХГ, а затем и собственным ЛГ, секретируют нара-

стающее количество тестостерона, концентрация которого к 14-й неделе развития достигает пубертатных значений. Под влиянием тестостерона вольфовы протоки дифференцируются в семенные пузырьки, семявыносящие протоки и придаток тестикула. Активный метаболит тестостерона (продукт воздействия клеточного фермента 5 α -редуктазы — дигидротестостерон) активно трансформирует предшественники наружных гениталий: половой член — в половой член, половые складки — в мошонку, формируя мужской тип половых органов.

У плода женского пола отсутствие АМГ приводит к персистенции мюллеровых протоков, из которых формируются матка, верхняя часть влагалища и фаллопиевы трубы. Отсутствие тестостерона приводит к регрессу вольфовых протоков. Отсутствие дигидротестостерона приводит к формированию женских наружных гениталий: половой бугорок сохраняется как клитор, половые складки — как половые губы.

Патология на этом этапе: различные варианты ложного мужского и женского гермафродитизма. Дефект секреции АМГ у мальчиков приводит к формированию у них матки и фаллопиевых труб (иногда — как случайная находка у здоровых мужчин, чаще — сочетание с бесплодием). Дефект биосинтеза тестостерона и дигидротестостерона — фемининное или бисексуальное строение наружных гениталий при нормальном развитии тестикул.

У девочек экстрагонадальная секреция тестостерона (ВДКН) приводит к андрогенизации наружных гениталий при нормально сформированных яичниках. Повышенная экспрессия АМГ приводит к агенезии матки и влагалища (синдром Рокитанского).

Классификация нарушений формирования пола (НФП).

- Хромосомные НФП:
 - синдром Шершевского–Тернера 45XO;
 - синдром Кляйнфельтера 47XXY;
 - смешанная дисгенезия гонад 46XY/45XO;
 - овотестикулярное НФП 46XY/46XX.

• НФП 46ХУ:

- обусловленное нарушением развития гонад:
 - овотестикулярное НФП 46ХУ;
 - дисгенезия гонад;
 - синдром эмбриональной тестикулярной регрессии;
- обусловленное нарушением биосинтеза тестостерона:
 - дефект рецептора ЛГ;
 - врожденная дисфункция коры надпочечников:
 - дефект *STAR*-протеина;
 - дефицит 20,22-десмолазы;
 - дефицит 17- α -гидроксилазы/17,20-лиазы;
 - дефицит 3- β -гидроксистероиддегидрогеназы;
 - дефицит оксидоредуктазы;
 - дефицит 17- β -гидроксистероиддегидрогеназы;
- обусловленное нарушением метаболизма или действия тестостерона:
 - дефицит 5- α -редуктазы;
 - синдром резистентности к андрогенам вследствие дефекта рецептора к андрогенам;
- эмбриопатии, не связанные с эндокринной дисфункцией.

• НФП 46ХХ:

- обусловленное нарушением развития гонад:
 - дисгенезия гонад;
 - овотестикулярное НФП 46ХХ;
 - тестикулярное НФП 46ХХ;
- обусловленное внутриутробной гиперандрогенией:
 - врожденная дисфункция коры надпочечников:
 - дефицит 21-гидроксилазы;
 - дефицит 11- β -гидроксилазы;
 - дефицит 3- β -гидроксистероиддегидрогеназы;
 - дефицит ароматазы;
 - ятрогенная внутриутробная гиперандрогения;
 - вирилизующие заболевания матери;
- эмбриопатии.

Клиника нарушений формирования пола

Симптомы.

Анализ мочи (калий, натрий).

УЗИ органов малого таза.

Гормоны крови: ЛГ, ФСГ, тестостерон, эстрадиол, 17-ОНП, 17-гидроксипрегненолон, ДГЭАс, андростендион.

Проба с ХГЧ (по 1000–1500 ЕД 1 раз в сутки в течение 3 дней, на 5 день забор крови на тестостерон, дигидротестостерон, андростендион).

Проба с АКТГ (Синактен-депо* 1 мг в/м однократно, забор крови через 10–12 ч и через 24 ч на кортизол или синактен короткого действия 250 мкг в/в однократно, забор крови через 30 и 60 мин, 17-ОНП, 17-гидроксипрегненолон, ДГЭАс, андростендион, 11-дезоксикортизол).

Молекулярно-генетические исследования.

Лапароскопия.

При первичном осмотре уточняют строение наружных половых органов, которое оценивается по шкале Прадера (см. «Врожденная дисфункция коры надпочечников» и табл. 6.1). Если удается пальпировать гонады в расщепленной мошонке или по ходу паховых каналов, речь идет о крипторхах.

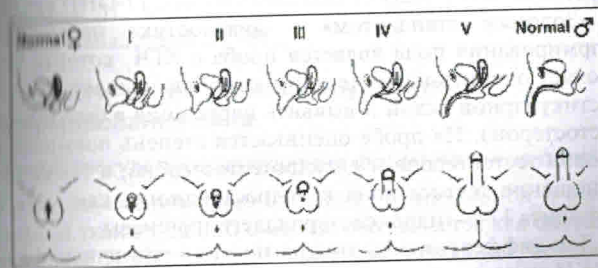


Рис. 6.1. Степени вирилизации наружных гениталий по шкале Прадера

Прадера

Поскольку значительная часть НФП приходится на различные формы нарушения стероидогенеза, которые могут сопровождаться надпочечниковой недостаточностью, важно новорожденным проводить мониторинг электролитов крови во избежание развития солирующего криза. Нарастающая гиперпигментация свидетельствует в пользу врожденной дисфункции коры надпочечников.

Обязательно всем новорожденным проводится цитогенетическое исследование. Определение кариотипа должно служить поводом для выбора паспортного пола ребенка.

В первые дни жизни проводится УЗИ органов малого таза, при котором оценивается наличие или отсутствие матки и осуществляется поиск гонад. При НФП, связанном с нарушением закладки и развития гонад, как правило, независимо от кариотипа у пациентов имеется производный мюллеровых протоков. Отсутствие матки при кариотипе 46XY свидетельствует в пользу форм НФП, связанных с нарушением синтеза или действия андрогенов.

Отсутствие пальпируемых гонад, наличие матки при УЗИ и кариотип 46XX у ребенка с неправильным строением гениталий чаще всего обусловлены дефицитом 21-гидроксилазы (самой распространенной формой ВДКН). Подтверждается диагноз высоким уровнем 17-ОНП крови.

«Золотым стандартом» в диагностике нарушения формирования пола является проба с ХГЧ, которая позволяет оценить наличие и функциональную активность тестикулярной ткани и выявить нарушения в биосинтезе тестостерона. На пробе оценивается степень повышения уровня тестостерона и дигидротестостерона, а также соотношение тестостерона к андростендиону, как маркер дефицита 17- β -гидроксистероиддегидрогеназы.

Для дифференциальной диагностики различных форм ВДКН используется проба с АКТГ, на которой оценивается соотношение предшественников к продуктам стеро-

идогенеза (см. «Врожденная дисфункция коры надпочечников»). Целесообразно исследование стероидов с помощью метода tandemной масс-спектрометрии или жидкостной хроматографии.

Передко дисгенезия гонад сочетается с пороками развития почек, что может быть выявлено с помощью УЗИ и анализов мочи.

В том случае, когда не удастся обнаружить гонады в мошонке или паховых каналах и имеется кариотип 46XY или положительная проба с ХГЧ, необходимо проведение лапароскопии с возможной биопсией гонад. Диагноз овотестикулярного НФП может быть установлен только после анагностической лапароскопии. При дисгенезии гонад велика вероятность развития гонадобластом.

Во многих случаях нарушения формирования пола установить нозологическую форму можно только по результатам молекулярно-генетического исследования. В ряде случаев установить причину нарушения формирования пола на сегодняшний день не удастся.

Нужно помнить, что причинами микропениса и/или двустороннего крипторхизма могут быть гипопитуитаризм и изолированный гипогонадотропный гипогонадизм. В таком случае проводится гормональное обследование (св.Т₄, кортизол, пролактин), у мальчиков первых трех месяцев жизни информативным будет определение уровней ЛГ, ФСГ и тестостерона и при необходимости проба с аналогами ЛГ-РГ.

Нозологические формы нарушения формирования пола

Овотестикулярное нарушение формирования пола

Одновременное формирование тестикулярной и овариальной ткани у одного субъекта обозначается как овотестикулярное НФП, или, по старой классификации, истинный гермафродитизм. Гонады — тестикул и яичник — могут быть сформированы изолированно или овариальная и тестику-

лирная ткань могут находиться в пределах одной гонады *ovotestis*. Кариотип при овотестикулярном НФП достаточно вариабелен. С наибольшей частотой встречается нормальный женский кариотип — 46XX, реже — нормальный мужской — 46XY или мозаика 46XX/46XY (химеризм). Клинические проявления данной формы НФП разнообразны и обусловлены функциональной активностью овариальной и тестикулярной ткани. При рождении наружные гениталии имеют бисексуальное строение, часто имеется паховая грыжа, содержащая одну из гонад (как правило, тестикулярную или *ovotestis*). Строение внутренних гениталий также вариабельно и отражает эндокринную функцию гонад во внутриутробный период. Матка и маточные трубы формируются на стороне локализации яичника. При двустороннем овотестикулярном НФП матка рудиментарна. В пубертатном возрасте чаще преобладает овариальная активность, сопровождающаяся повышенной секрецией эстрогенов. У подростка, воспитывающегося как мальчик, увеличиваются молочные железы, появляются выделения из половых путей. Значительно реже встречаются случаи с преобладанием тестикулярной активности. При этом в пубертате отмечаются явления андрогенизации.

Диагноз овотестикулярного НФП окончательно подтверждается после гистологического исследования гонады при проведении диагностической лапаротомии. Обнаруженные *ovotestis* подлежат обязательному удалению в связи с высоким риском малигнизации. У большинства детей предпочтительнее выбор женской половой принадлежности, так как тестикулярная ткань, как правило, неполноценна, дисгенетична и также подлежит удалению. Обнаружение ткани яичника является неоспоримым доводом в пользу выбора женского пола, так как овариальная ткань обладает хорошей функциональной активностью и обеспечивает в пубертатном возрасте самостоятельное половое созревание.

Смешанная дисгенезия гонад

Смешанная дисгенезия яичек характеризуется асимметричным формированием гонад, при котором имеется с од-

ной стороны стрекковая гонада и тестикул с противоположной стороны. Причиной являются хромосомные аномалии типа мозаицизма 45XO/46XY.

Наружные гениталии при рождении бисексуальны (расширена мошонка, имеется урогенитальный синус). Все паценты имеют женские внутренние гениталии: матку, фаллопиевы трубы, формирующиеся в большей степени со стороны стрекковой гонады. В фенотипе могут отмечаться признаки дисэмбриогенеза, характерные для синдрома Шерешевского–Тернера. В период пубертата возможно удовлетворительное формирование вторичных мужских половых признаков вследствие сохраненной андрогеновой функции яичка. Возможна адаптация в мужском поле после соответствующей хирургической коррекции наружных гениталий (резекция пениальной уретры) и обязательном удалении стрекковой гонады в связи с опасностью гонадбластома (до 25%). Яичко, расположенное в мошонке, требует обязательного контроля на предмет развития опухоли, у подростков проводят биопсию для исключения карциномы *in situ*.

При меньшей степени вирилизации гениталий целесообразно проводить адаптацию в женском поле, поскольку пациенты имеют матку, ухудшенный ростовой прогноз и риск развития гонадбластомы. В таком случае гонадэктомия проводится в допубертатном возрасте для предотвращения вирилизации в период полового созревания, кроме того, проводятся феминизирующая пластика и заместительная терапия женскими половыми гормонами.

Дисгенезия гонад 46XY

Дисгенезия гонад 46XY характеризуется двусторонним дисгенезом яичек с недостаточной функцией клеток Лейдига и Сертоли. Причиной дисгенезии гонад являются мутации генов, ответственных за дифференцировку яичка (*WT1*, *SFI*, *SRY*, *SOX9*, *DHH*, *ATRX*, *ARX*) или чрезмерная экспрессия факторов, которые в избыточном количестве препятствуют нормальной дифференцировке яичка (*DAX1*, *SOX9*). В табл. 6.2 представлены известные на сегодняш-