

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	7	Глава 12. Гонорея	97
Предисловие к изданию на английском языке	8	<i>Гулиан Сетхи</i>	
Участники издания	9	Глава 13. Хламидиоз	100
Благодарности	10	<i>Гулиан Сетхи</i>	
Список сокращений и условных обозначений	11	Глава 14. Трихомониаз	103
		<i>Гулиан Сетхи</i>	
РАЗДЕЛ 1. Основные сведения о заболеваниях		Глава 15. Генитальный герпес	105
вульвы	13	<i>Гулиан Сетхи</i>	
Глава 1. Формирование вульвы в эмбриональный		Глава 16. Вирус папилломы человека	109
период и аномалии ее развития	15	<i>Гулиан Сетхи</i>	
<i>Фиона М. Льюис</i>		Глава 17. Другие инфекции, передаваемые	
Глава 2. Здоровая вульва	31	половым путем	114
<i>Фиона М. Льюис</i>		<i>Гулиан Сетхи</i>	
Глава 3. Физиология вульвы и изменения,		Глава 18. Тропические болезни	119
которые с ней происходят		<i>Фиона М. Льюис</i>	
на протяжении жизни	49	Глава 19. Инфекции, не передаваемые	
<i>Фиона М. Льюис</i>		половым путем	126
Глава 4. Нормальная микробиология вульвы	55	<i>Фиона М. Льюис</i>	
<i>Фиона М. Льюис</i>		Глава 20. ВИЧ-инфекция и заболевания	
Глава 5. Медицинские учреждения,		вульвы	139
специализирующиеся на лечении заболеваний		<i>Гулиан Сетхи</i>	
вульвы. Сбор анамнеза		РАЗДЕЛ 3. Воспалительные дерматозы	141
и проведение обследования	58	Глава 21. Псориаз вульвы	143
<i>Фиона М. Льюис</i>		<i>Ширин Веланги</i>	
Глава 6. Симптомы и признаки		Глава 22. Экзема и аллергические реакции	148
заболеваний вульвы	65	<i>Фиона М. Льюис</i>	
<i>Фиона М. Льюис</i>		Глава 23. Склеротический лишай	157
Глава 7. Исследования заболеваний вульвы	70	<i>Фиона М. Льюис</i>	
<i>Фиона М. Льюис</i>		Глава 24. Красный плоский лишай	173
Глава 8. Местная и консервативная терапия	77	<i>Фиона М. Льюис</i>	
<i>Фиона М. Льюис</i>		Глава 25. Гнойный гидраденит	185
РАЗДЕЛ 2. Инфекционные заболевания вульвы	83	<i>Элли Рашидехамат</i>	
Глава 9. Бактериальный вагиноз	85	Глава 26. Аутоиммунные буллезные	
<i>Гулиан Сетхи</i>		дерматозы	193
Глава 10. Вульвовагинальный кандидоз	88	<i>Элизабет Ниландер</i>	
<i>Гулиан Сетхи</i>		Глава 27. Другие воспалительные дерматозы	199
Глава 11. Сифилис	92	<i>Фиона М. Льюис</i>	
<i>Гулиан Сетхи</i>			

РАЗДЕЛ 4. Другие дерматологические патологические состояния.....	209	РАЗДЕЛ 8. Рак вульвы	323
Глава 28. Генетические заболевания	211	Глава 43. Плоскоклеточный рак вульвы.....	325
<i>Фиона М. Льюис</i>		<i>Марк ван Берден</i>	
Глава 29. Нарушение пигментации	218	Глава 44. Злокачественная меланома вульвы.....	337
<i>Фиона М. Льюис</i>		<i>Фиона М. Льюис</i>	
Глава 30. Поражения кожных придатков и волос	224	Глава 45. Другие злокачественные опухоли вульвы	342
<i>Фиона М. Льюис</i>		<i>Златко Марусич, Эдуардо Калонье</i>	
Глава 31. Реакция вульвы на лекарственные препараты.....	229	РАЗДЕЛ 9. Хирургическое лечение других заболеваний вульвы	355
<i>Фиона М. Льюис</i>		Глава 46. Калечащие операции на женских половых органах	357
Глава 32. Состояния вульвы, связанные с системными заболеваниями	235	<i>Рефат Карим</i>	
<i>Фиона М. Льюис</i>		Глава 47. Операция по смене пола и формирование неовульвы.....	363
Глава 33. Патологии лимфатической системы вульвы	246	<i>Фиона М. Льюис</i>	
<i>Кристиана Гордон</i>		РАЗДЕЛ 10. Психологические аспекты заболеваний вульвы	367
Глава 34. Патологии сосудистой системы вульвы	251	Глава 48. Психологические аспекты заболеваний вульвы	369
<i>Фиона М. Льюис</i>		<i>Алия Ахмед, Фиона М. Льюис</i>	
РАЗДЕЛ 5. Вульводиния.....	255	РАЗДЕЛ 11. Заболевания вульвы у детей.....	381
Глава 35. Вульводиния: история исследования, классификация, терминология	257	Глава 49. Воспалительные дерматозы вульвы у детей	383
<i>Нина Бом-Старке, Ульрика Йоханнессон</i>		<i>Фиона М. Льюис</i>	
Глава 36. Вульводиния: патофизиология и клинические признаки	260	Глава 50. Инфекции вульвы у детей	393
<i>Нина Бом-Старке, Ульрика Йоханнессон</i>		<i>Фиона М. Льюис</i>	
Глава 37. Вульводиния: лечение	271	Глава 51. Аномалии развития вульвы у детей.....	399
<i>Нина Бом-Старке, Ульрика Йоханнессон</i>		<i>Фиона М. Льюис</i>	
РАЗДЕЛ 6. Доброкачественные опухоли вульвы ...	279	Глава 52. Травмы вульвы у детей	404
Глава 38. Доброкачественные опухоли вульвы ...	281	<i>Фиона М. Льюис</i>	
<i>Златко Марусич, Эдуардо Калонье</i>		Глава 53. Другие поражения вульвы у детей.....	408
Глава 39. Доброкачественные невусы вульвы	299	<i>Фиона М. Льюис</i>	
<i>Златко Марусич, Эдуардо Калонье</i>		РАЗДЕЛ 12. Другие состояния вульвы.....	411
РАЗДЕЛ 7. Интраэпителиальные поражения.....	303	Глава 54. Травма вульвы.....	413
Глава 40. Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени злокачественности	305	<i>Фиона М. Льюис</i>	
<i>Фабрицио Больятто, Фиона М. Льюис</i>		Глава 55. Косметические процедуры в области вульвы и сопутствующие осложнения	421
Глава 41. Дифференцированная интраэпителиальная неоплазия вульвы.....	313	<i>Фиона М. Льюис</i>	
<i>Фиона М. Льюис</i>		Предметный указатель.....	425
Глава 42. Экстрамаммарная болезнь Педжета	318	Список литературы ко всем главам доступен по ссылке:	
<i>Мишель ван дер Линден</i>		http://books-map.net/redirect/13604.html	



Предисловие к изданию на русском языке

Как редактор перевода, я получила огромное удовольствие при работе над книгой. Патологии вульвы посвящено не так много работ, поэтому такой современный всесторонний источник знаний в данной области представляет особую ценность. С момента публикации предыдущего издания прошло уже более 10 лет, за эти годы медицинская наука ушла далеко вперед, что потребовало от авторов полной переработки материала.

Вниманию читателя представлено уникальное четвертое издание книги «Заболевания вульвы по Ридли». Данное руководство позволит доктору пройти путь от эмбриологии, анатомии и физиологии вульвы до самых редких заболеваний. Издание включает разделы, посвященные симптомам, принципам диагностики и основам лечения патологии вульвы. Большой раздел посвящен воспалительным заболеваниям как у взрослых, так и у детей. Осо-

бой интерес могут представлять доброкачественные и злокачественные заболевания вульвы. Авторы не обошли стороной и современные тренды, такие как косметические процедуры и возможные нежелательные явления, что поможет врачу правильно поставить диагноз и назначить лечение даже при самых редких формах осложнений. В книге подробно разобрана табуированная тема женского обрезания, что большая редкость и огромная удача для читателя.

Книга снабжена большим количеством великолепных рисунков и фотографий, которые делают ее чтение максимально познавательным.

*Ирина Александровна Лапина,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры акушерства и гинекологии
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России (Пироговский Университет)*

Предисловие к изданию на английском языке

Прошло более 10 лет с тех пор, как было опубликовано третье издание книги «Заболевания вульвы по Ридли» на английском языке. За это время мой соредактор, доктор Салли Нил, ушла на пенсию, но она доверила мне продолжить работу над новым, четвертым изданием.

Цель этого издания — не только обновить уже имеющиеся знания, но и расширить охват тем, связанных с заболеваниями вульвы. В новом издании книга стала более современной и удобной для навигации, а количество глав было увеличено для включения новых и перспективных направлений.

Кроме того, в книге появились новые авторы — эксперты в своих областях, которые помогли по-новому взглянуть на старые темы.

Несмотря на все эти изменения, цель книги остается верной первоначальному замыслу ее автора, Констанс Марджори Ридли. Она сохранит свое имя в знак признания ее новаторской работы в этой области. Я надеюсь, что книга станет полезным инструментом для всех, кто занимается ведением пациенток с заболеваниями вульвы, и в конечном итоге улучшит качество медицинской помощи этой группе пациенток.

Фиона М. Льюис

Глава 1

Формирование вульвы в эмбриональный период и anomalies ее развития

Фиона М. Льюис

СОДЕРЖАНИЕ ГЛАВЫ

Формирование вульвы в эмбриональный период	15	Избыток андрогенов у плода	26
Определение и дифференциация пола	15	Избыток андрогенов у матери	27
Ранний этап эмбриогенеза женских половых органов (1–8 нед).....	16	Избыток экзогенных андрогенов	27
Стадии Карнеги 1–3.....	16	Аномалии по кариотипу 46,XY.....	27
Стадии Карнеги 4–6.....	16	Нарушения развития гонад.....	27
Стадия Карнеги 8.....	18	Полная или частичная дисгенезия гонад.....	27
Стадия Карнеги 9.....	19	Гермафродитизм.....	28
Стадия Карнеги 11.....	20	Структурные пороки развития	28
Стадии Карнеги 13 и 14.....	20	Влагалище	28
Стадия Карнеги 15 и 16.....	20	Агенезия влагалища	
Стадия Карнеги 19.....	22	(агенезия мюллеровых протоков).....	28
Стадии Карнеги 20–23.....	23	Атрезия влагалища.....	28
Окончание эмбриогенеза женских половых органов и дальнейшее развитие эмбриона (с 8 нед).....	23	Влагалищная перегородка	28
Развитие эпителиальных тканей	24	Неперфорированная девственная плева	28
Нарушения полового развития	25	Киста влагалища	29
Аномалии в половых хромосомах.....	25	Наружные половые органы.....	29
Синдром Шерешевского–Тернера.....	25	Аномалии развития вульвы и мочевыделительной системы.....	29
Мозаицизм	26	Почки	29
Хромосомные нарушения в кариотипе 46,XX.....	26	Мочеточник	29
		Мочевой пузырь	29
		Уретра	30
		Аномалии развития вульвы и кишечника	30

Для понимания возможных anomalies развития важно обладать базовыми знаниями о нормальном эмбриогенезе и органогенезе женских половых путей. Эмбриогенез женских половых органов тесно связан с эмбриогенезом мочевыводящих путей и концевой части желудочно-кишечного тракта, это объясняет, почему anomalies развития женских половых органов часто наблюдают в сочетании с anomalies этих систем.

Формирование вульвы в эмбриональный период

Определение и дифференциация пола

Определение пола — это процесс, в ходе которого клетки выбирают определенный ход развития. Генетический пол человека определяется в момент оплодотворения, это можно считать отправной точкой.

Однако в течение первых 6 нед гонады и внешние половые органы остаются недетерминированными в половом отношении.

Дифференциация пола — это процесс достижения клетками полового развития, установленного при оплодотворении. Процессы дифференциации регулируются по меньшей мере 30 специфическими генами, расположенными на половых хромосомах, или аутосомах, которые действуют через различные механизмы. Наличие Y-хромосомы определяет, разовьется ли недифференцированная гонада в яичко или яичник, и является чрезвычайно важным фактором дифференцировки яичек. Она содержит ген, известный как *SRY* (определяющий пол участок Y-хромосомы). Фактор, определяющий развитие яичек, представляет собой последовательность из 3,5 пары килобаз, расположенную в локусе Yp11.31. Если *SRY* отсутствует или изменен, недифференцированная гонада развивается в яичник. Однако ген *SRY* был обнаружен в некоторых случаях синдрома Шерешевского–Тернера, когда в кариотипе отсутствовала Y-хромосома. Это свидетельствует о том, что одного доминантного гена Y-хромосомы недостаточно для определения дифференцировки яичек [1] и в процесс вовлечены другие гены. К ним относятся ген-супрессор опухоли Вильмса *WT1*, который регулирует экспрессию *SRY*, *DAX1* на X-хромосоме, *SFI* на хромосоме 9, *SOX9* на хромосоме 17 и антимюллерового гормона на хромосоме 19. Ген *Wnt4* также является важным геном, который обуславливает женский фенотип [2].

Дифференциация гонад в яичники определяется наличием двух X-хромосом, а ген *DAX1* на коротком плече X-хромосомы считается геном, запускающим развитие яичников из недифференцированной гонады. Отсутствие этого короткого плеча приводит к агенезии яичников. Другие гены, в том числе аутосомно-рецессивные, также могут быть вовлечены в развитие яичников и мезонефрального протока [3, 4].

Половая дифференциация также находится под влиянием гормонов. Развитие внутренних протоков происходит в результате паракринного влияния односторонней гонады. Дальнейшее развитие органов зависит в первую очередь от наличия яичка. При его отсутствии женские органы будут развиваться независимо от наличия яичников. Женский фенотип развивается в отсутствие андрогенов: тестостерона, дигидротестостерона, антимюллерова гормона и гормона, ингибирующего вещество Мюллера. Антимюллеров гормон — представитель семейства белков трансформирующего фактора роста (transforming growth factor — TGF) β , который вызывает регрессию парамезонефральных протоков. У женщин он не вырабатывается, так как отсутствуют клетки Сертоли, поэтому парамезонефральные протоки сохраняются [5]. Неполная маскулинизация может происходить, когда тестостерон не превращается в дигидротестостерон или когда

дигидротестостерон не оказывает действия в цитоплазме или ядре клеток наружных половых органов и мочеполювого синуса. Это может произойти даже при наличии яичек. Для развития мезонефрального протока Вольфа необходим высокий уровень тестостерона. Это подтверждается тем, что прием андрогенов женщиной не приводит к внутренней дифференцировке мужских половых органов у плода женского пола, равно как и у женщин с врожденной гиперплазией надпочечников (ВГН). И, наоборот, высокие уровни эстрогенов могут иногда снижать действие ингибирующего вещества Мюллера, что приводит к частичному развитию парамезонефрального (мюллерова) протока.

Таким образом, генетический пол определяет гонадный пол, который, в свою очередь, определяет дифференциацию/регрессию внутренних протоков (то есть мюллерова и вольфова протоков) и конечный фенотипический пол. Однако окончательная половая идентичность индивида зависит не только от фенотипической внешности, но и от пренатального и постнатального развития мозга.

Ранний этап эмбриогенеза женских половых органов (1–8 нед)

В первые 8 нед эмбриогенеза после овуляции для описания степени созревания эмбриона используется система, известная как стадии Карнеги. Существуют 23 стадии Карнеги, и каждая из них основана на внешних физических признаках и копчиково-торменном размере (табл. 1.1) [6].

Стадии Карнеги 1–3

Момент оплодотворения происходит в первый постовуляторный день, когда человеческая зигота с половой хромосомой XX зарождается в дистальной трети маточной трубы. Зигота окружена гликопротеиновой оболочкой — *zona pellucida*. Первое деление зиготы происходит через 24–30 ч после оплодотворения, и двухклеточная зигота увеличивается до 8–16 бластомеров.

Затем развивается бластоциста с заполненной жидкостью полостью. В ней имеются 16–32 бластомера, которые начинают формировать внутреннюю клеточную массу (эмбриональный полюс) и внешнюю клеточную массу (муральный и полярный трофобласт). В конечном итоге бластоциста свободно располагается в репродуктивном тракте по мере дегенерации окружающей ее *zona pellucida* (рис. 1.1).

Стадии Карнеги 4–6

Бластоциста проникает в эндометрий и встраивается в него. Внешняя оболочка цистотрофобласта, образующая стенку бластоцисты, формирует синцитиотрофобласт на ее внешней поверхности [7] и экстраэмбриональную мезодерму на ее внутренней поверхности. Эта структура называется *хорионом* (рис. 1.2, а).

Таблица 1.1. Стадии Карнеги в раннем эмбриогенезе

Стадия Карнеги	День после овуляции	Примерный размер, мм	Ключевые события в эмбриогенезе половых органов и урологического тракта
1	1 (1-я неделя)	0,1–0,15	Момент оплодотворения
2	2–3	0,1–0,2	—
3	4–5	0,1–0,2	Формирование бластоцисты
4	5–6	0,1–0,2	Имплантация бластоцисты в эндометрий
5	7–12 (2-я неделя)	0,1–0,2	Формирование дивертикула желточного протока
6	13–15	0,2	Формирование клоакальной мембраны
7	15–17 (3-я неделя)	0,4	—
8	17–19	1–1,5	Присутствие примордиальных зародышевых клеток
9	19–21	1,5–2,5	Формируется задняя кишка, а мочеполовая перегородка мигрирует каудально
10	22–23 (4-я неделя)	2–3,5	—
11	23–26	2,5–4,5	Формируются генитальные бугорки, клоакальные складки и генитальные припухлости
12	26–30	3–5	—
13	28–32 (5-я неделя)	4–6	Мочеполовая перегородка разделяет заднюю кишку на мочеполовой синус и прямую кишку
14	31–35	5–7	Лабияскротальные складки сливаются, образуя тело промежности
15	35–42	7–9	Формируется первичная гонада
16	37–42 (6-я неделя)	8–11	Появляются парамезонефральные протоки, формируются треугольник мочевого пузыря и задняя часть уретры
17	42–44	11–14	—
18	44–48 (7-я неделя)	13–17	У плода мужского пола формируются яички
19	48–51	16–18	Формируются мочевой пузырь и уретра
20	51–53 (8-я неделя)	18–22	Формируются яичники
21	56–60	27–31	—
22	54–56	23–28	—
23	56–60	27–31	Формируются зачатки наружных половых органов, но пол все еще не определен

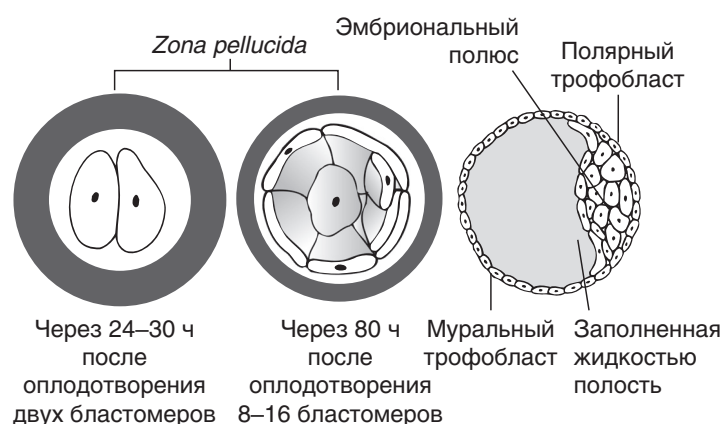


Рис. 1.1. Концептус (плод и окружающие его плодные оболочки) заключен в бесклеточную оболочку, *zona pellucida*. После формирования бластоцисты и растворения *zona pellucida* можно выделить характерную полость, заполненную жидкостью, эмбриональный полюс или внутреннюю клеточную массу, а также муральный трофобласт

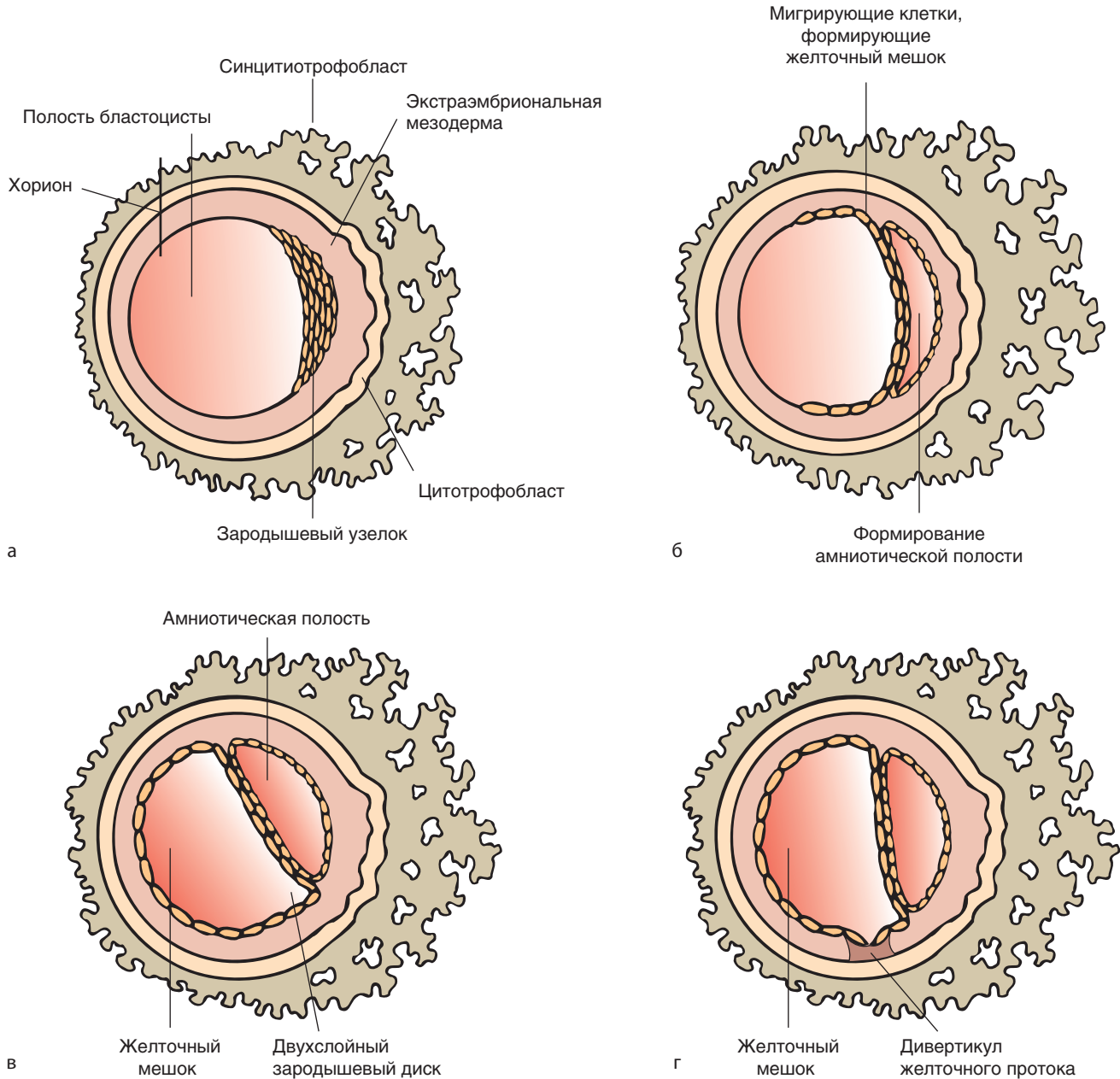


Рис. 1.2. Концептус продолжает дифференцироваться, формируя (а) хорион, (б) амниотическую полость и (в) желточный мешок. Область контакта между амниотической полостью и желточным мешком представляет собой двухслойный зародышевый диск. Выступание эндодермы желточного мешка в мезодерму с образованием дивертикула желточного протока (г)

Примитивная амниотическая полость развивается примерно на 7–9-й день после овуляции, и ее дно образует первичная эктодерма (рис. 1.2, б). Первичная эндодерма, вероятно, формируется из клеток, возникших из эктодермы, которые мигрируют вокруг бластоцельной полости и окружают желточный мешок. Эктодерма, покрывающая дно амниотической полости, и эндодерма, образующая свод желточного мешка, срастаются, образуя двухслойный зародышевый диск (рис. 1.2, в). Выступание эндодермы желточного мешка в экстраэмбриональную мезодерму образует дивертикул желточного протока, задающий расположение задней части двухслойного зародышевого диска и место закладки брюшного стебелька (рис. 1.2, г).

Формируется первичная полоска (рис. 1.3, а), которая лежит каудально по средней линии эмбрионального диска. Из примитивной полоски впоследствии формируется внутриэмбриональная мезодерма, которая мигрирует через двухслойный зародышевый диск в плоскости между эктодермой и эндодермой (рис. 1.3, б), превращая его в трехслойный диск. Диск остается двухслойным на каудальном и роstralном концах. На каудальном конце образуется клоакальная мембрана.

Стадия Карнеги 8

Примордиальные зародышевые клетки, которые являются предшественниками мужских и женских гамет, присутствуют в эндодерме вокруг диверти-

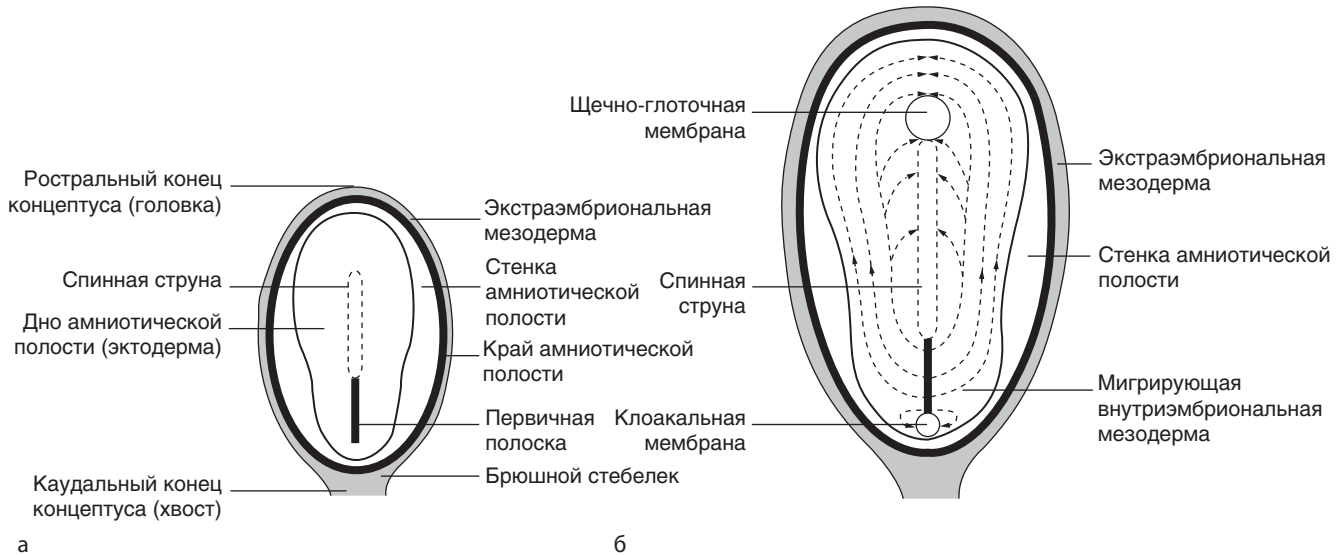


Рис. 1.3. Дно амниотической полости, дорсальная поверхность двухслойного зародышевого диска, на которой видны первичная полоска и спинная струна (а). Внутримезодерма, образованная первичной полоской и расположенная между дном амниотической полости и сводом желточного мешка, преобразует двухслойный зародышевый диск в трехслойный. Щечно-глоточная и клоакальная мембраны остаются двухслойными (б)

кула желточного протока (в настоящее время это выступ задней кишки спереди) и обычно видны у 17–20-дневного эмбриона, хотя не исключено, что примордиальные зародышевые клетки могут быть выявлены и в 13 дней [8]. Примордиальные зародышевые клетки имеют эктодермальное происхождение, мигрировав в дивертикул желточного протока из эпибласта, и сохраняют две функциональные X-хромосомы, в отличие от соматических клеток, которые обладают только одной функциональной X-хромосомой [9]. Отсюда они мигрируют через мезодерму, окружающую заднюю кишку, и попадают в спинную брыжейку. Конечным пунктом миграции является половой гребень, которого они достигают примерно в 35 дней (рис. 1.4).



Рис. 1.4. Миграция примордиальных зародышевых клеток в половой гребень из брюшного стебелька

Стадия Карнеги 9

На данной стадии развиваются нервная пластинка и продольные нервные гребни. Зародыш изгибается, чтобы вместить нервную трубку (рис. 1.5, а–в), и при этом происходит переориентация примитивных эмбриональных тканей и их взаимоотношений друг с другом. Эндодерма передней части желточного мешка втягивается в вентральную вогнутость тела зародыша и подразделяется на переднюю, среднюю и заднюю кишку (рис. 1.6, а, б). Задняя кишка появляется примерно на 20-й день и заключена в хвостовой складке эмбриона. В этой ситуации задняя кишка лежит кзади от ростральной границы дивертикула желточного протока и кпереди от клоакальной мембраны. Мезодерма в средней части эмбриона подразделяется на параксиальную (окружающую нервную трубку), латеральную и промежуточную мезодерму. Промежуточная мезодерма располагается кпереди и сбоку от параксиальной мезодермы, дифференцируется в середине в гонадальный гребень и сбоку в мезонефральную область. Промежуточная мезодерма у ростральной границы дивертикула простирается вверх, а затем вниз в соответствии с изгибом хвостовой складки, разделяя заднюю кишку на вентральную и дорсальную части. По мере этого разделения две части задней кишки сохраняют непрерывность между собой в направлении хвостовой части мезодермы уроректальной перегородки. Кaudальный конец задней кишки выстлан эндодермой и известен как клоака. На вентральной стороне клоаки находится мембрана, отделяющая эндодерму от поверхностной эктодермы, — клоакальная мембрана. По мере развития мезенхимальная (мочеполовая) перегородка мигрирует в хвостовом направлении (рис. 1.7, а–в).

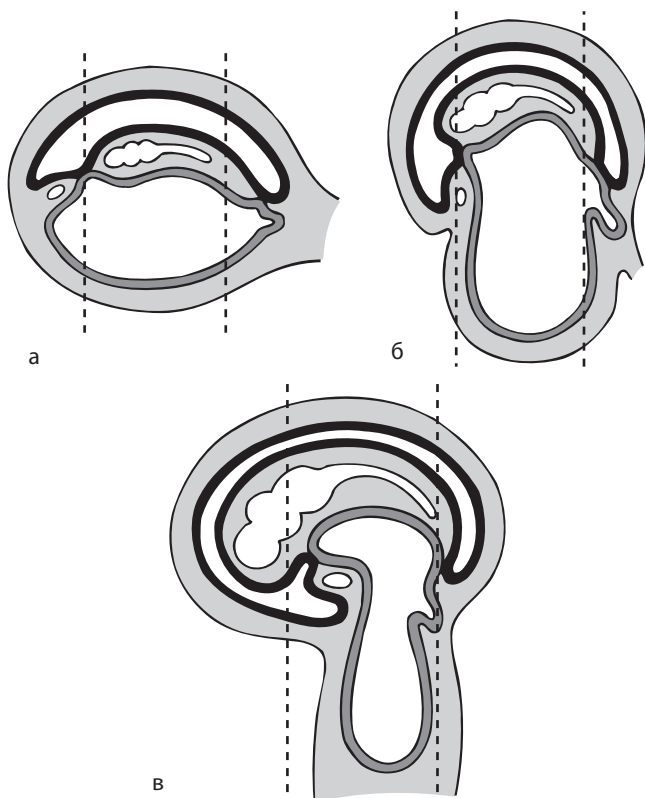


Рис. 1.5. По мере того как нервная трубка оказывается в пределах внутриэмбриональной мезодермы, она удлиняется и расширяется в ростральном направлении, образуя выпуклость в дорсальной и вогнутость в вентральной плоскости (а). Дальнейший рост нервной трубки (б) увеличивает эту кривизну в продольной плоскости (в) с окончательным формированием головной и хвостовой складок

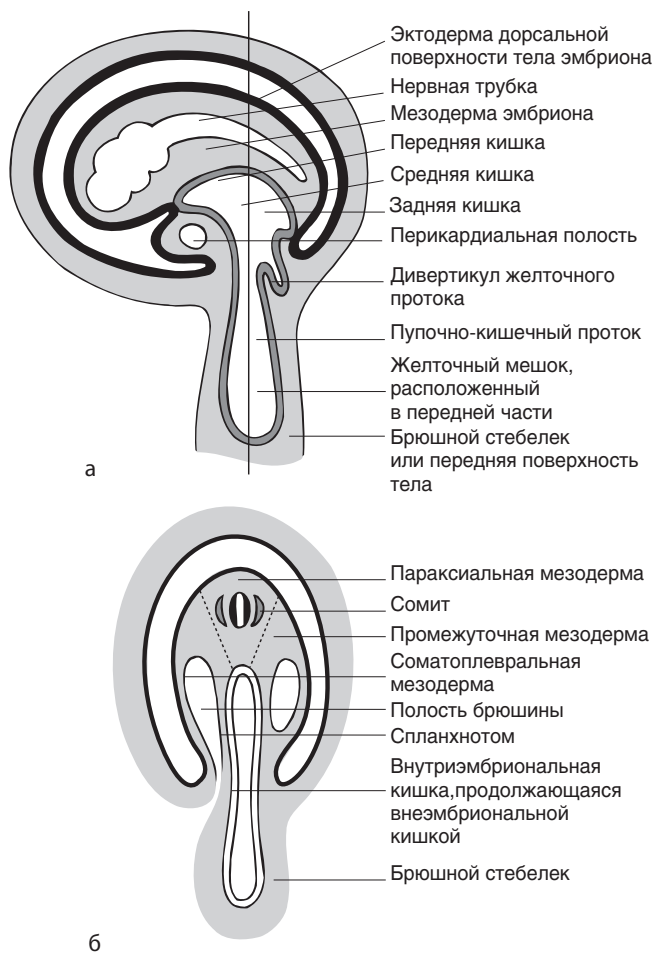


Рис. 1.6. Разрез эмбриона по средней линии после формирования головной и хвостовой складок (а). Поперечный разрез эмбриона по средней линии после формирования боковых складок (б)

Стадия Карнеги 11

Когда сгибание эмбриона завершено (24-й день), передняя граница клоакальной мембраны прилегает к основанию пуповины. По обеим сторонам клоаки расположены парные зачатки полового бугорка (**рис. 1.8, а**), которые сливаются по мере отхождения клоаки от пуповины и образуют переднюю стенку. Сзади от бугорка и латерально по бокам клоакальной мембраны расположены клоакальные складки, а латерально от них — половые валики (**рис. 1.8, б**).

Стадии Карнеги 13 и 14

Мочеполовая перегородка достигает клоакальной мембраны на 30–32-й день и сливается с клоакальной мембраной, разделяя заднюю кишку эмбриона на вентральный (передний) мочеполовой синус и дорсальную (заднюю) прямую кишку.

Клоакальная мембрана также делится на две части: вентральная часть образует мочеполовую мембрану, а дорсальная — анальную. В конце концов она рвется, образуя мочеполовое и анальное отверстия. Генитальные складки развиваются из передней части клоакальных складок, а анальные складки образуют задний компонент (**рис. 1.8, в**). Две первичные

гонадные полосы разрастаются, образуя половой бугорок на передней части клоакальной мембраны. Эти два половых бугорка растут дальше и должны достичь критической массы, иначе будут сформированы только рудиментарные структуры. Затем они сливаются, образуя головку клитора. С каждой стороны клоакальной мембраны развиваются лабиоскротальные валики и мочеполовые складки. Когда мочеполовая перегородка достигает клоакальной мембраны, лабиоскротальные складки сливаются в заднем направлении, образуя тело промежности, которое отделяет мочеполовую мембрану от анальной мембраны, но половая дифференциация на этой стадии еще не выражена. Клетки из цефалических мезонефральных пузырьков вторгаются в целомический эпителий на медиальной стороне прилегающей промежуточной мезодермы и вызывают формирование первичной гонады на 30–32-й день [10].

Стадии Карнеги 15 и 16

Первичная гонада начинает развиваться (35-й день) на медиальной стороне мезонефроса благодаря вторжению трех других типов клеток: примордиальных

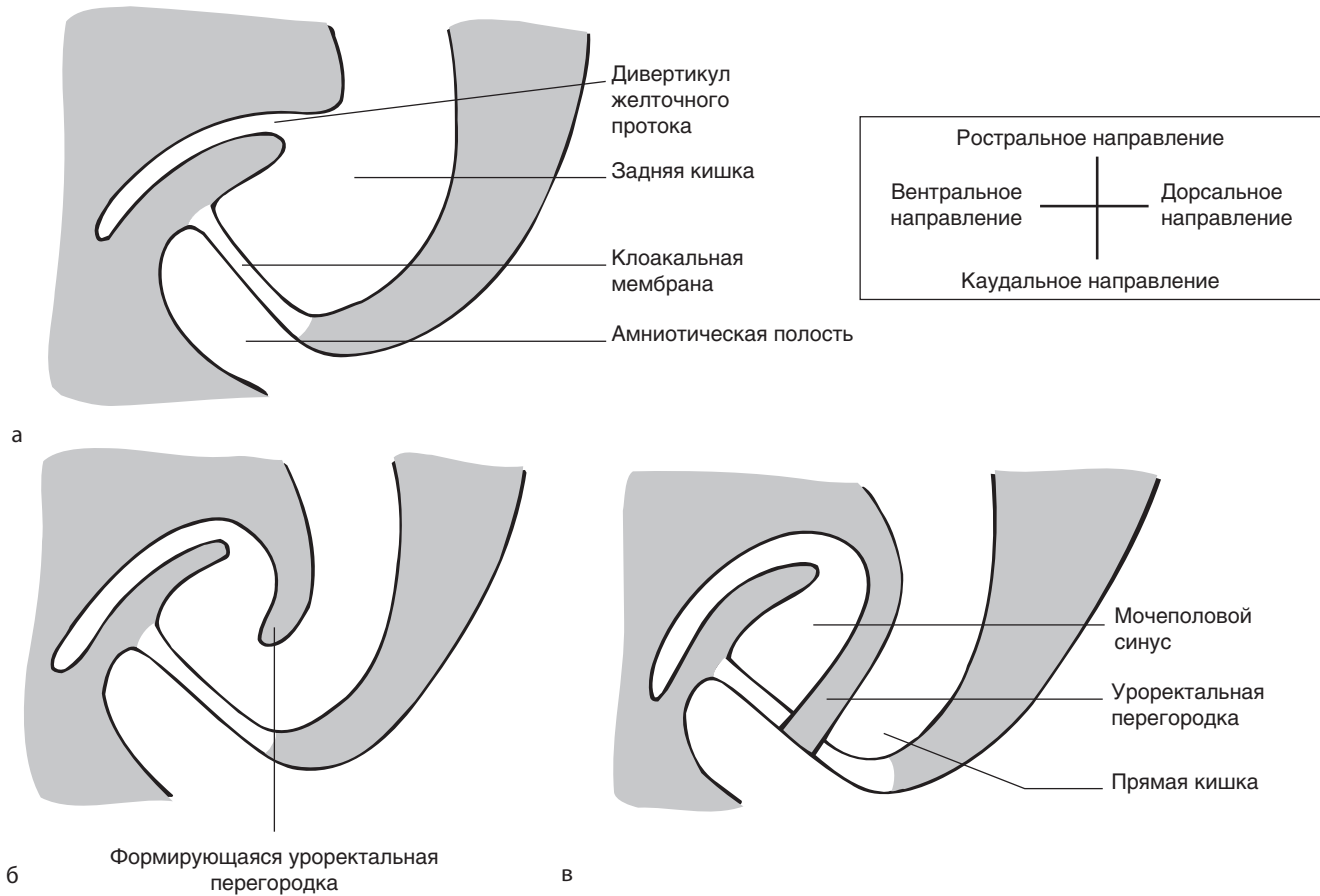


Рис. 1.7. Первичная задняя кишка расположена внутри эмбриональной хвостовой складки (а). Формирующаяся уроректальная перегородка растет вверх и вниз от роstralной границы дивертикула желточного протока (б). Слияние уроректальной перегородки с клоакальной мембраной разделяет заднюю кишку на мочеполовой синус и прямую кишку (в)

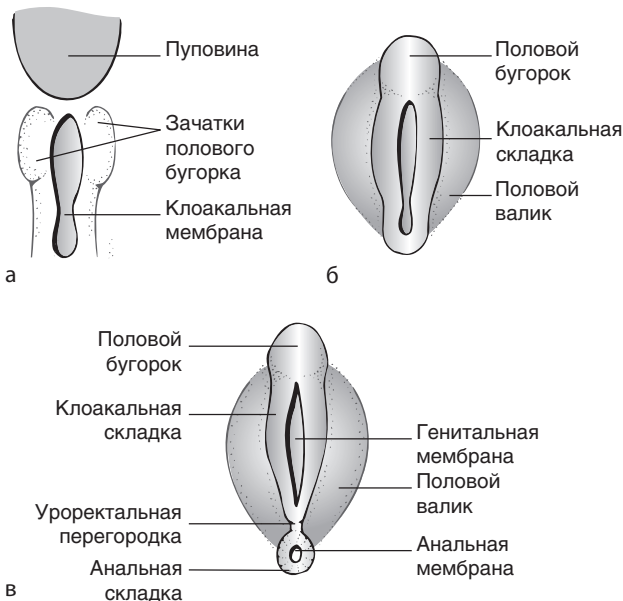


Рис. 1.8. Парные зачатки полового бугорка лежат непосредственно в каудальном направлении от пуповины (а). Миграция тканей к средней линии с обеих сторон разделяет пуповину и клоакальную мембрану, в результате чего зачатки полового бугорка сливаются, образуя срединный половой бугорок и формируя двусторонние клоакальные складки и половые валики (б). Слияние уроректальной перегородки с клоакальной мембраной отделяет переднюю генитальную область от задней анальной области (в)

зародышевых клеток, клеток из вышележащего целомического эпителия и клеток из соседнего мезонефроса. Для правильной дифференцировки гонады, по всей видимости, необходимы все типы клеток. Парамезонефральные протоки (мюллеровы протоки) появляются примерно на 40-й день. Предшественник каждого протока простирается каудально в виде сплошного ряда клеток в промежуточной мезодерме, в тесной связи и первоначально латерально по отношению к мезонефральному (вольфову) протоку. Экспериментально было показано, что мезонефральный проток индуцирует парамезонефральный проток [11] и определяет его нисхождение [12]. Растущая каудальная верхушка парамезонефрального протока находится в пределах базальной мембраны мезонефрального протока. По мере нисхождения парамезонефральные протоки проходят вентральнее мезонефральных протоков и, тесно примыкая друг к другу, достигают задней части мочеполового синуса в пределах уроректальной перегородки (рис. 1.9). Два парамезонефральных протока начинают сливаться еще до того, как их растущие концы достигают мочеполового синуса [13]. Когда уроректальная перегородка достигает клоакальной мембраны (30–32-й день), каудальный конец мезонефрального протока, уже открывшийся в мочеполовой синус, начинает фор-

мировать зачаток мочеточника и встраиваться в заднюю стенку мочепоолового синуса. Часть каждого протока включена в заднюю стенку уретры (рис. 1.10, а–г). На 42-й день после овуляции в первичных гонадах насчитывается 300–1300 примордиальных половых клеток, которым суждено стать либо сперматогониями, либо оогониями. Тесная связь между гонадой и надпочечниками на этой ранней стадии развития может привести к тому, что клетки надпочечников будут изолированы в гонаде и сохраняют свою функцию в зрелом яичнике или яйчке.

Стадия Карнеги 19

Мезонефральные протоки заканчиваются в мочепооловом синусе по обе стороны от синусного бугорка на 49-й день развития. На ростральном конце синусного бугорка мочепооловой синус называется везикоуретральным каналом, из него выходят мочевой пузырь и уретра. Часть мочепоолового синуса, расположенная каудальнее синусного бугорка, продолжает называться мочепооловым синусом и подразделяется на тазовый и уретральный отделы мочепоолового синуса.

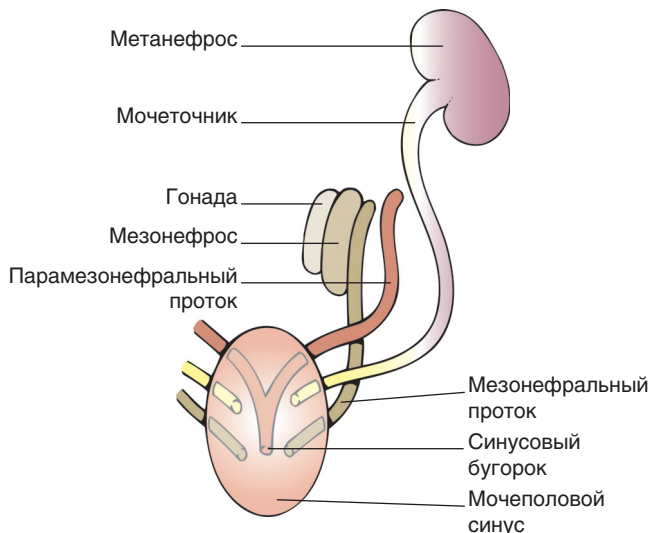


Рис. 1.9. Еще не дифференцированный по половому признаку эмбрион человека имеет мезонефральный и парамезонефральный протоки. Конечные парамезонефральные протоки сливаются в уроректальной перегородке и достигают мочепоолового синуса в синусовом бугорке, расположенном между отверстиями двух мезонефральных протоков

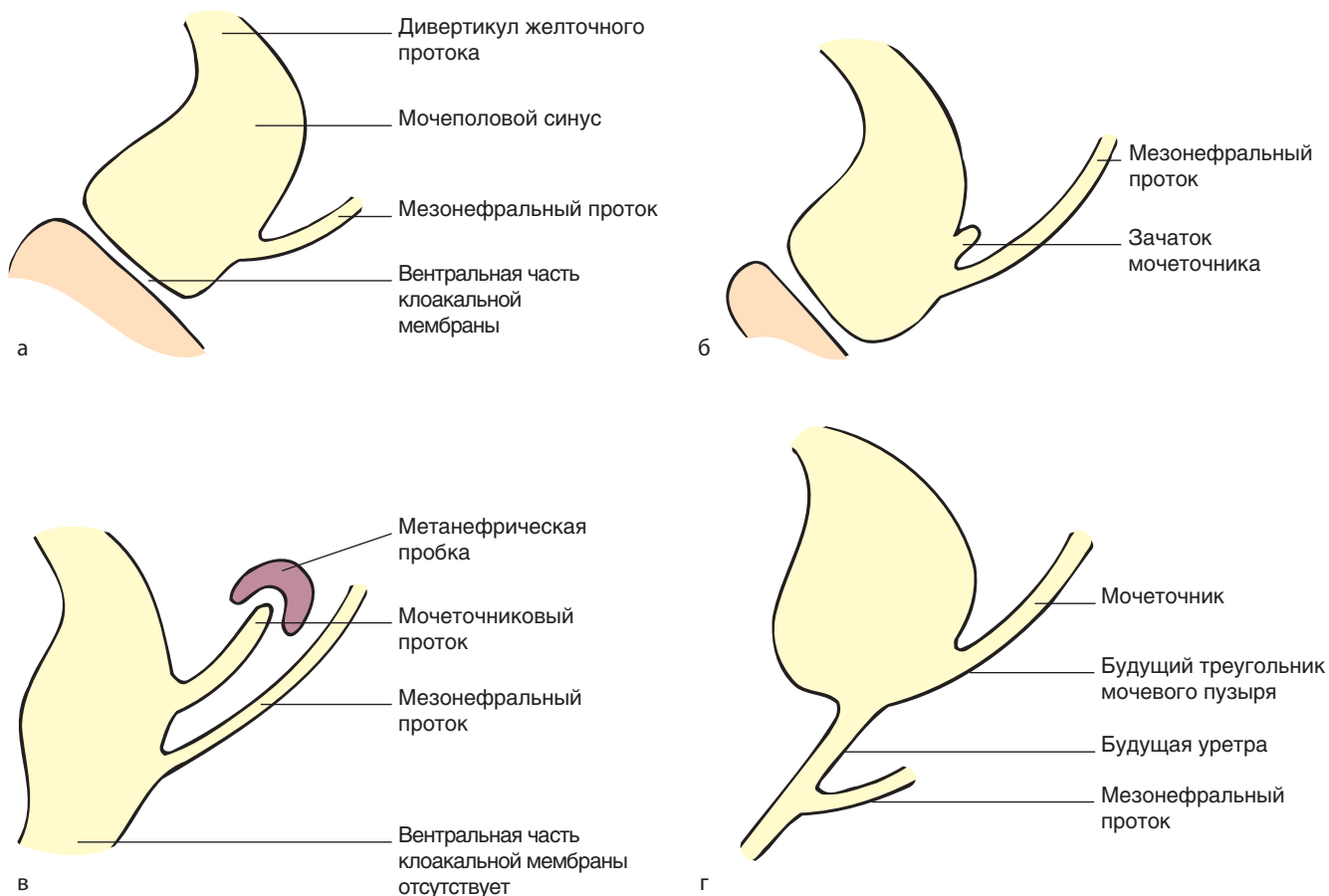


Рис. 1.10. Мезонефральный проток в пределах уроректальной перегородки открывается в мочепооловой синус (а). Каудальная граница мезонефрального протока дает начало почке мочеточника (б). На растущем конце мочеточниковой почки или протока формируется метанефрическая пробка (в). Мезонефральный проток дает начало мочеточнику и формирует треугольник мочепоолового пузыря и заднюю стенку уретры (г)

Стадии Карнеги 20–23

Первичная гонада у 45–55-дневного эмбриона постепенно превращается в яичник, а к 56-му дню развиваются зачатки наружных половых органов, но пол все еще остается неопределенным.

Окончание эмбриогенеза женских половых органов и дальнейшее развитие эмбриона (с 8 нед)

В конце эмбрионального периода у зародыша появляются гонады, которые можно идентифицировать как яичники, но наружные гениталии еще не выражены, а мезонефральная и парамезонефральная системы протоков еще присутствуют. Последующая половая дифференцировка этих протоков у эмбриона женского пола развивается из-за отсутствия антимюллера гормона. Мезонефральные протоки (вольфовы протоки) дегенерируют, но иногда могут сохраняться их остатки. Остаток верхней части мезонефрального протока и прилегающие к нему везикулы неизменно встречаются в яичнике. Нижняя часть мезонефроса может встречаться в широ-

кой связке в виде пареофорона (придатка яичника), а остатки терминального мезонефрального протока сохраняются сбоку от матки и влагалища или включаются в шейку матки. Остатки этого протока, обнаруженные рядом с нижними половыми путями, называются протоками Гартнера.

Маточные трубы, матка и шейка матки развиваются из верхних неслившихся частей парамезонефральных протоков, а влагалище — из нижней сросшейся части (рис. 1.11, а). Попадание каудального конца полового канала в урогенитальный синус стимулирует клеточную пролиферацию эпителия синуса для формирования трех выступов (синовагинальных луковок), которые смещают половой канал дорсально (рис. 1.11, б). Неспособность этих луковок развиваться приводит к агенезии влагалища. Они твердеют и вместе с солидным концом генитального канала образуют влагалищную пластинку, формирование которой завершается в 19 нед беременности (рис. 1.11, в). Позднее синовагинальные луковки срастаются, но в конце концов подвергаются апоптозу и образуют просвет. Где-то между 14-й и 20-й неделями беременности влагалище плода открывается в тазовую часть мочепоолового синуса, образуя преддверие влагалища (рис. 1.11, г).

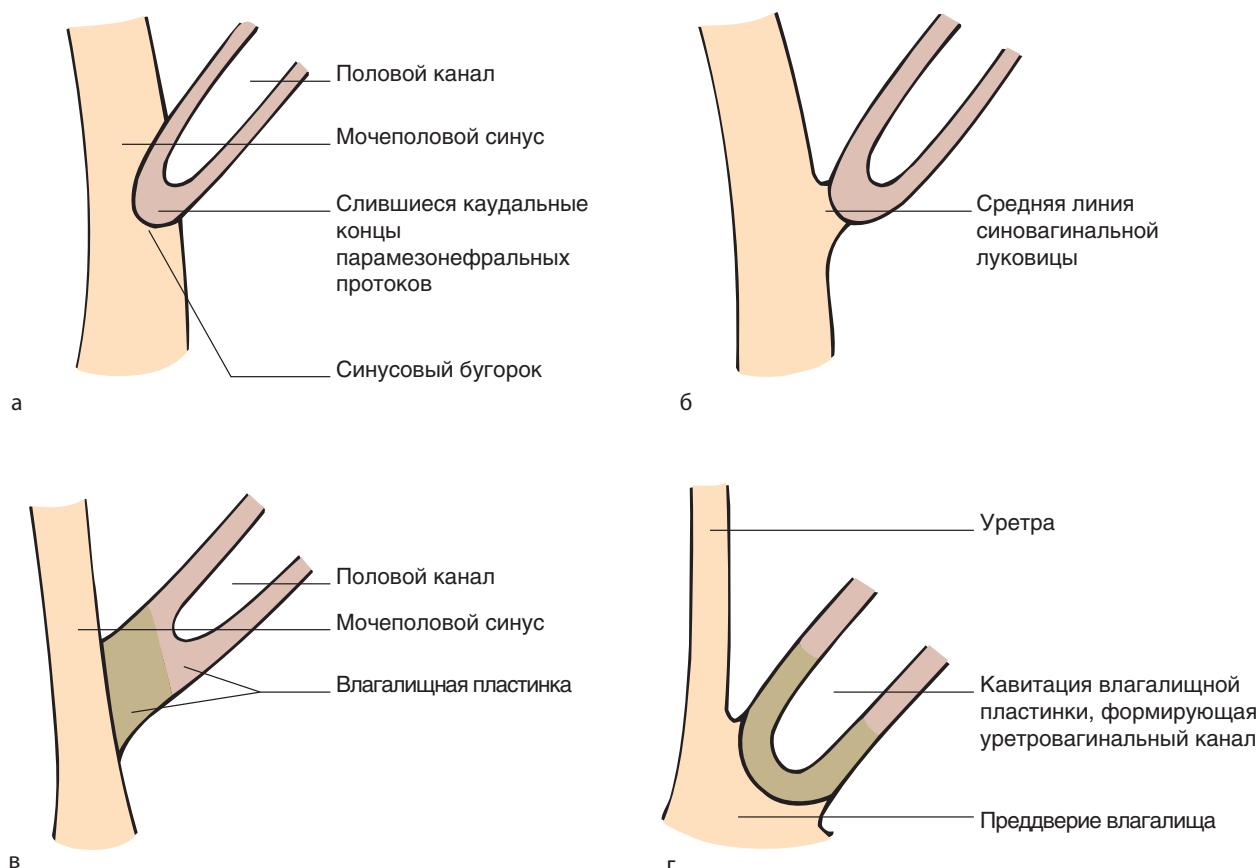


Рис. 1.11. Слившиеся парамезонефральные протоки образуют половой канал, твердая задняя часть которого прилегает к задней стенке мочепоолового синуса у синусного бугорка (а). В результате клеточной пролиферации эпителия синуса образуются синовагинальные луковки, которые вытесняют половой канал в дорсальном направлении (б). Дальнейшая клеточная пролиферация превращает синовагинальные луковки в твердые тканевые образования, которые участвуют в формировании влагалищной пластинки (в). Благодаря экстенсивному росту влагалищной пластинки в каудальном направлении ее нижняя поверхность становится частью преддверия влагалища (г)

Дальнейшая феминизация наружных половых органов начинается между 63-м и 77-м днями беременности, когда половой бугорок удлиняется, образуя фаллос. Затем он изгибается каудально, образуя головку клитора. В этот период аногенитальное расстояние остается неизменным, не происходит слияния половых складок, а мочеполовой синус остается открытым. Отверстия уретры и влагалища разделяются позже. Фаллос становится клитором,

входящим в состав сросшихся передних концов половых складок, которые превращаются в малые половые губы. Половые валики, расположенные по бокам от малых половых губ, становятся большими половыми губами (*labia majora*) и соединяются с будущим лобком (*mons pubis*). Малые половые губы развиваются из половых складок и разделяются в передней части на крайнюю плоть и уздечку половых губ (рис. 1.12).

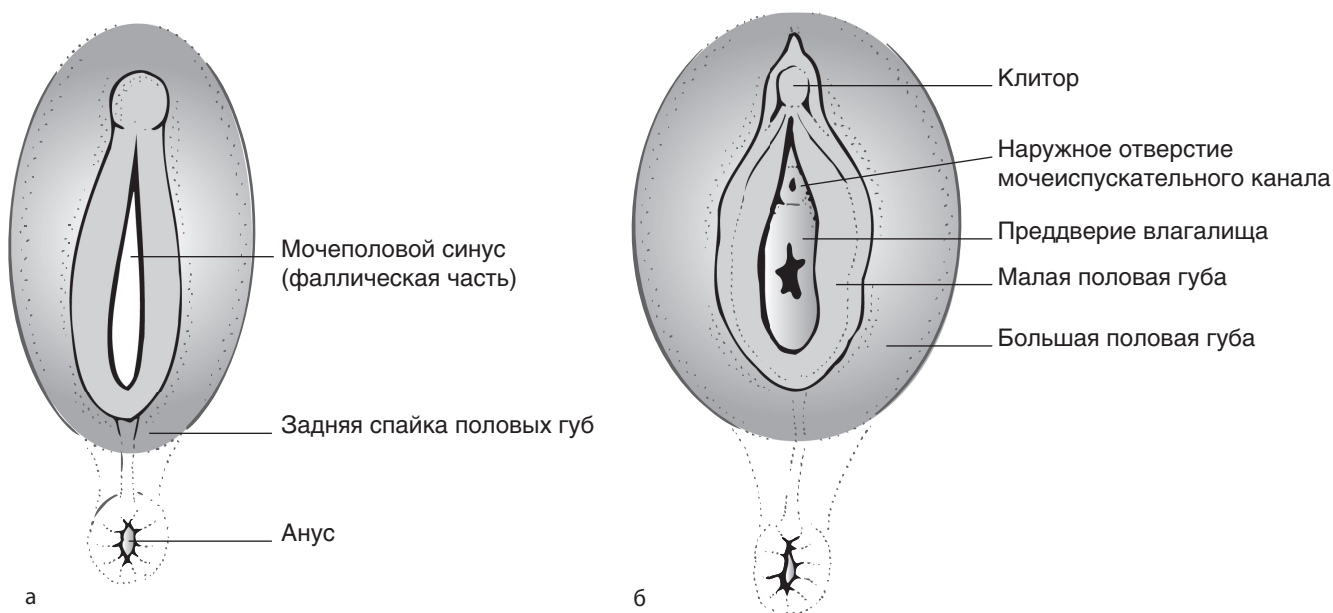


Рис. 1.12. Половые и анальные мембраны разрываются (а). У плода женского пола мочеполовой синус остается открытым, поскольку благодаря разрастанию влагалищной пластинки в каудальном направлении отверстия уретры и влагалища попадают в эту область, превращая ее в преддверие влагалища (б)

Развитие эпителиальных тканей

Эпидермис кожи вульвы и соответствующие придатки — волосы, сальные и потовые железы — развиваются из эктодермы, а дерма — из мезодермы. Первичный эпидермис образуется примерно на 8-й день эмбриогенеза, когда эктодерма дифференцируется в развивающемся эмбрионе. На этой стадии эпидермис представляет собой один слой клеток, но затем развивается второй наружный слой — перидерма, под которым начинается процесс стратификации первичного эпидермиса. В конце 6-го месяца происходит кератинизация, и перидерма отторгается в амниотическую жидкость. Клетки, отделяющиеся от рогового слоя, соединяются с секретом сальных желез и образуют первородную смазку, которая защищает эмбрион от воздействия амниотической жидкости и сохраняется до рождения.

В течение первых 6 мес внутриутробной жизни в развивающийся эпидермис проникают три типа клеток. Меланоциты, происходящие из нервных гребней, и клетки Лангерганса, образующиеся из мезодермы, появляются к концу 3-го месяца,

а клетки Меркеля, происхождение которых неясно, — к 6-му месяцу [14, 15].

Дермоэпидермальное соединение является плоским во всех частях тела, пока волосы и зачатки желез не достигнут дермы. Первичные фолликулы пушковых волос начинают формироваться на 3-м месяце беременности, и этот процесс протекает от головы к верхним и далее к нижним конечностям. Вторичные фолликулы формируются в тесном взаимодействии с первичными, и считается, что при рождении присутствует полный набор волосяных фолликулов.

Сальные железы образуются в виде зачатков в основном из волосяных фолликулов. Они начинают появляться на 4-м месяце и быстро дифференцируются в клетки, вырабатывающие кожное сало. Считается, что развитие и функционирование сальных желез до рождения и в неонатальный период регулируется материнскими андрогенами и эндогенными фетальными стероидами. При рождении сальные железы большие и хорошо развиты по всему телу, что свидетельствует о вариативности их размеров, как и у взрослого человека. После рождения они инволюционируют и остаются в состоянии покоя до полового созревания.

Эккриновые потовые железы начинают появляться на 3-м месяце внутриутробной жизни, а их протоки раскрываются на поверхности кожи к 6-му месяцу. У недоношенных детей реакция пототделения обычно отсутствует или ограничена [16], хотя железы иннервируются сразу же после их развития. При рождении количество потовых желез, как и волосяных фолликулов, обычно окончательное.

Развитие апокриновых желез происходит на 6-м месяце внутриутробной жизни. Предполагается, что их зачатки развиваются вместе с каждым волосяным фолликулом, но затем регрессируют во всех областях, кроме ареолы, подмышечной впадины, кожи головы, век, наружного слухового прохода, пуповины и аногенитальной области [17]. Активность желез проявляется в течение последнего триместра беременности, но вскоре после рождения прекращается, а затем возобновляется в период полового созревания.

Дерма возникает из мезодермы на 2-м месяце эмбриональной жизни. Из мезодермальных клеток образуются фибробласты, макрофаги, меланобласты и тучные клетки (лаброциты), а матрикс состоит из коллагена и эластина. Формирование дермы происходит постепенно на протяжении всего периода беременности и завершается только через несколько месяцев после рождения.

О происхождении эпителия влагалища давно ведутся споры, но результаты недавних молекулярных исследований, включая изучение иммуноокрашивания транскрипционных факторов PAX2 и FOXa1 [18, 19], подтверждают предположение о его происхождении из эпителия мочеполювого синуса, как и предполагалось ранее [20].

Нарушения полового развития

Правильное половое развитие зависит от ряда активирующих, подавляющих и генетических факторов. Нарушения полового развития включают в себя ряд заболеваний, которые могут влиять на развитие внутренних и внешних половых органов [21]. Подобные anomalies развития могут быть обнаружены при рождении, так как по фенотипическим признакам они не могут быть характерны ни для мужского, ни для женского пола. Однако проблема может проявиться и на более поздних стадиях: нарастающая вирилизация гениталий, задержка или отсутствие полового созревания, бесплодие. Такие пациентки должны наблюдаться в специализированных центрах с участием многопрофильной команды с целью обсуждения методов лечения и сроков проведения хирургического вмешательства [22]. Необходимо учитывать этические вопросы и мнение пациентки, а также рекомендации по направлению пациенток в специализированные учреждения по детской эндокринологии для консультации и дальнейшего лечения [23].

Классификация нарушений полового развития пересматривалась [24]. В табл. 1.2 представлен принятый в настоящее время метод классификации этих состояний. Такие термины, как «интерсекс» и «гермафродит», больше недопустимы.

Таблица 1.2. Классификация нарушений полового развития

1. Anomalii в половых хромосомах.

- Синдром Шерешевского–Тернера (45,X).
- Синдром Кляйнфельтера (47,XXY).
- 45,X/46,XY-мозаицизм.
- Трисомия по X-хромосоме.
- XXYY-синдром.

2. Хромосомные нарушения в кариотипе 46,XX.

Андроген-индуцированные нарушения/избыток андрогенов.

- Врожденная гиперплазия надпочечников.
- Дефицит ароматазы.
- Мутации гена рецептора глюкокортикоидов.
- Андрогенсекретирующие опухоли у матери (например, лютеомы).
- Воздействие андрогенных препаратов.

Другие.

- Сопутствующие синдромальные состояния, например врожденная клоака.
- Агенезия мюллеровых протоков.
- Атрезия влагалища.
- Anomalii развития матки.

3. Хромосомные нарушения в кариотипе 46,XY DSD.

Нарушения синтеза и действия андрогенов.

- Мутации гена рецептора лютеинизирующего гормона.
- Синдром Смита–Лемли–Опица.
- Расщепление боковой цепи холестерина.
- Мутации стероидных белков.
- Дефицит 5 α -редуктазы.
- Синдром нечувствительности к андрогенам.
- Агенезия клеток Лейдига.

Другие.

- Синдромальные сопутствующие нарушения развития мужских половых органов, например синдром anomalies кистей, стоп и гениталий, врожденная клоака.
- Синдром персистирующих мюллеровых протоков.
- Крипторхизм.
- Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм.

4. Нарушения развития гонад.

- Полная или частичная дисгенезия гонад.
- Гермафродитизм

Аномалии в половых хромосомах

Синдром Шерешевского–Тернера

По имеющимся данным, синдром Шерешевского–Тернера встречается у 1 на 2500 детей женского пола [25]. В этом случае наблюдается полное или частичное отсутствие половой хромосомы — большинство имеет кариотип 45,XO, но у 15% отмечается мозаичный тип 46,XX, а у 7–10% присутствует некоторое количество Y-хроматина. Яичники, находящиеся в нормальном анатомическом положении, состоят в основном из фиброзной стромы и называются полосковидными гонадами. Зародышевые клетки редко выживают после мейоза, формирование фолликулов

обычно не происходит, а образующиеся полосковидные гонады стерильны и лишены эндокринной активности. В случае наличия данного синдрома половые протоки и наружные гениталии сформированы по женскому типу при рождении, хотя иногда может наблюдаться увеличение клитора. Однако почти у 25% девочек с синдромом Шерешевского–Тернера наблюдаются признаки вторичного полового развития, у 2–5% — менструации из-за остаточной функции яичников, и в редких случаях может наступить спонтанная беременность [26], хотя из-за сопутствующих кардиологических осложнений данное состояние связано с высоким риском. Пациентки с синдромом Шерешевского–Тернера отличаются низким ростом и целым рядом соматических аномалий, включая перепончатость шеи, коарктацию аорты и нарушения работы почек. Также у таких пациенток имеется предрасположенность к развитию сахарного диабета и других аутоиммунных заболеваний, особенно тех, которые поражают щитовидную железу [27]. Им требуется гормональное лечение, и эти пациентки нуждаются в наблюдении на базе многопрофильного учреждения на протяжении всей жизни [28]. Кроме того, у пациенток с данным синдромом снижен риск развития рака молочной железы, но повышен риск развития гонадобластомы и рака эндометрия [29].

Мозаицизм

Мозаичный вариант 45,X/46,XX и аномалия X-хромосомы

Эта форма мозаицизма является наиболее распространенной причиной дисгенезии яичников после синдрома Шерешевского–Тернера. Один яичник может быть полосковидным, а противоположный — нормально развит или гипопластичен; как вариант, оба яичника могут быть либо нормальными, либо гипопластичными. Соматические заболевания, связанные с синдромом Шерешевского–Тернера, наблюдаются редко. Фенотип неизменно женский, а у некоторых пациенток присутствуют менструации и способность к деторождению.

Мозаичный вариант 45,X/46,XY и аномалия Y-хромосомы

При мозаицизме в кариотипе 45,X/46,XY встречаются весьма разнообразные фенотипы, поскольку присутствие Y-несущей клеточной линии может вызвать определенную дифференциацию по мужскому типу. Такие люди могут выглядеть как мужчины или женщины и при этом иметь не соответствующие их фенотипу наружные гениталии с различным развитием половых протоков. Распространенность опухолей гонад у таких пациенток зависит от фенотипа и, по-видимому, выше у тех, кто имеет женский фенотип [30].

Хромосомные нарушения в кариотипе 46,XX

При хромосомном варианте 46,XX яичники и мюллеровы протоки в норме. А вот наружные половые органы имеют аномалии развития. Клитор

увеличен, наблюдается различная степень сращения половых губ, а отверстие уретры может быть не отделено от влагалища. Наружные половые органы плода мужского пола полностью маскулинизируются к 84–98-му дню внутриутробного развития. Если плод женского пола подвергается воздействию большого количества андрогенов в присутствии 5 α -редуктазы до окончания этого периода развития, наступает полная вирилизация. Более низкие уровни андрогенов или их более позднее воздействие приводят к различным формам неполной вирилизации. Источник избытка андрогенов может быть фетальным, материнским или экзогенным.

Избыток андрогенов у плода

Избыток андрогенов у плода обычно обусловлен формами ВГН. Наиболее распространенным заболеванием в этой группе является вирилизующая форма ВГН. Обычно это аутосомно-рецессивное наследственное состояние, обусловленное мутациями в гене *CYP21A2*, что приводит к снижению активности 21-гидроксилазы. Это, в свою очередь, вызывает снижение уровня кортизола и альдостерона, повышение уровня адренокортикотропного гормона, гиперплазию надпочечников и, как следствие, высокий уровень 17-гидроксипрогестерона и тестостерона. Поскольку дефицит солей и надпочечниковая недостаточность в неонатальный период являются серьезными осложнениями, существуют программы скрининга, благодаря которым большинство подобных случаев диагностируется в этот период.

Типичная ВГН приводит к клиторомегалии, сращению больших половых губ и образованию одного промежностного отверстия, разделяющегося на уретру и влагалище. Здесь требуется хирургическое вмешательство, но определение его сроков может быть затруднено. Целью хирургического вмешательства является восстановление нормального положения влагалища на промежности, отделение дистального отдела влагалища от уретры и формирование подлежащего входа во влагалище [31]. Очень важно сохранить иннервацию клитора, если необходимо уменьшить клиторомегалию хирургическим путем. Однако со временем клиторомегалия может уменьшиться, поэтому операцию по ее устранению можно отложить. Основными осложнениями этих процедур являются недержание мочи и энурез, разрыв послеоперационной раны, инфекция и стеноз влагалища [32]. При последующем наблюдении отмечается, что большинство пациенток ведут активную половую жизнь, но при этом сообщают о снижении степени чувствительности.

Атипичные проявления могут быть диагностированы только в подростковом или взрослом возрасте, а характерные черты ВГН могут совпадать с признаками синдрома поликистозных яичников. Пациентки с ВГН подвержены повышенному риску развития сахарного диабета, тромбозомболических осложнений и заболеваний щитовидной железы [33].

Существуют и другие аутосомно-рецессивные формы ВГН, приводящие к нарушениям стероидогенеза. К ним относятся дефицит 11- β -гидроксилазы (мутация *CYP11B1*), 3- β -гидроксистероиддегидрогеназы (мутация *HSD3B2*), оксидоредуктазы P450 (мутация *POR*), ароматазы (мутация *CYP19A1*) и 17-гидроксистероиддегидрогеназы. Дефицит 3- β -гидроксистероиддегидрогеназы и 17-гидроксистероиддегидрогеназы снижает выработку кортизола, а также нарушает синтез половых стероидов в гонадах и надпочечниках. При дефиците 3- β -гидроксистероидов единственным синтезируемым андрогеном является дегидроэпиандростерон, который относительно слаб, и женщины с таким дефицитом менее маскулинизированы, чем те, кто страдает дефицитом 21- или 11- β -гидроксилазы при ВГН. При сниженном уровне 17-гидроксистероиддегидрогеназы наружные половые органы женщины при рождении нормальные, но в период полового созревания вторичное половое развитие не происходит.

Избыток андрогенов у матери

В редких случаях маскулинизация (вирилизация) плода женского пола может произойти, если женщина страдает от некоторых опухолей яичников или надпочечников или если у нее имеется недиагностированная ВГН. Отсутствие вирилизации у женщины не исключает материнского источника андрогенов, поскольку уровень андрогенов, необходимый для изменения наружных половых органов у плода в ранний период развития, гораздо меньше, чем для того, чтобы оказать такое же воздействие на взрослую женщину [34].

Избыток экзогенных андрогенов

Вирилизация наружных половых органов у новорожденных женского пола часто наблюдается после приема матерью тестостерона или синтетических прогестагенных препаратов в течение I триместра беременности [35]. Прием таких препаратов между 8-й и 12-й неделями беременности вызывает выраженную вирилизацию, а на более поздних сроках беременности они провоцируют увеличение клитора. Эти препараты, а также стилбоэстрол, раньше часто назначались женщинам с привычным невынашиванием беременности. Известно, что воздействие стилбоэстрола во время внутриутробного периода приводит к порокам развития репродуктивных систем обоих полов, нарушению в кариотипе 46,XX, а также к увеличению частоты неоплазии шейки матки и влагалища [36].

Внутриутробное воздействие даназола, используемого для лечения эндометриоза, также ассоциируется с вирилизацией плода женского пола. В одном из исследований на примере 94 беременностей у женщин, принимавших даназол, у 23 детей женского пола наблюдались anomalies развития половых органов, включая клиторомегалию и сросшиеся половые губы [37].

Употребление кокаина матерью во время беременности связывают с развитием наружных половых органов промежуточного типа у детей как мужского, так и женского пола, а также с другими врожденными пороками развития [38].

Аномалии по кариотипу 46,XY

Такие нарушения характерны для пациенток с anomalies дифференциации яичек, синтеза или активности андрогенов. Наиболее распространенным нарушением синтеза андрогенов является дефицит 5 α -редуктазы, обусловленный мутациями в гене *SRD5A2*. Этот фермент участвует в вирилизации наружных гениталий во время эмбриогенеза. При рождении в таких случаях наружные половые органы могут иметь промежуточный тип, но в период полового созревания у таких пациенток могут развиваться дополнительные черты мужского пола.

Синдром нечувствительности к андрогенам, полный или частичный, обусловлен мутацией в генах рецепторов андрогенов, приводящей к гормонорезистентности при кариотипе 46,XY. При полной форме заболевания функциональные рецепторы андрогенов отсутствуют. Наружные половые органы развиты по женскому типу, но остатки мюллеровых протоков отсутствуют, и пациентки чаще всего страдают отсутствием менструаций. Имеются закрытое влагалище и двусторонние яички, обычно расположенные в брюшной полости или паховом канале. При наличии эстрогена проявляются вторичные половые признаки, но лобковые волосы редки или отсутствуют. Существует повышенный риск развития неоплазии яичек, поэтому после полового созревания яички обычно удаляют.

При частичных формах нечувствительности к андрогенам функция рецепторов андрогенов сохраняется, и, хотя наружные половые органы соответствуют женскому типу, в период полового созревания наблюдается вирилизация, которая может включать фаллическое увеличение головки клитора и сращение половых валиков.

Нарушения развития гонад

Полная или частичная дисгенезия гонад

Эти пациентки имеют кариотип 46,XY, но не имеют гонадной ткани. Характеризуется наличием наружных половых органов промежуточного типа в сочетании с гипопластическими остатками мюллеровых и вольфовых протоков. Увеличение клитора, плохо развитые большие половые губы и слияние половых валиков являются характерными признаками нарушений формирования наружных половых органов. Кроме того, имеются сообщения о генетических мутациях, в том числе в гене *SRY* [39]. Иногда такое нарушение развития называют синдромом Свайера, и одним из важнейших аспек-

тов этого состояния является повышенная частота развития новообразований в гонадах, поэтому в качестве профилактической меры показана двусторонняя гонадэктомия. Ранняя терапия половыми гормонами необходима для нормального полового созревания и накопления минералов в костной ткани [40].

Гермафродитизм

Гермафродитизм означает наличие у одного и того же пациента как яичников, так и яичек. С одной стороны может быть яичник, с другой — яичко, или, что бывает чаще, яички и яичники расположены либо по обе стороны, либо по одной стороне. Дифференциация половых каналов, внешний вид наружных половых органов и развитие вторичных половых признаков варьируются. Это зависит от относительной экспрессии генов и секреции гормонов, а гистология гонад может включать смесь овариальной и тестикулярной ткани. Наружные гениталии часто сформированы по промежуточному типу, но матка почти всегда присутствует, а кариотип 46,XX характерен для 60% пациенток. Беременность возможна [41].

Структурные пороки развития

Влагалище

Агенезия влагалища (агенезия мюллеровых протоков)

Синдром Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаусера (МРКХ) — самая распространенная форма агенезии мюллеровых протоков, встречающаяся примерно у 1 из 4500 новорожденных женского пола. Матка, шейка матки и верхняя часть влагалища отсутствуют у фенотипически нормальных женщин с кариотипом 46,XX. Заболевание проявляется в период полового созревания при аменорее. Вульва выглядит нормальной, но обнаруживается короткое закрытое влагалище. МРКХ 1-го типа поражает только верхние отделы репродуктивного тракта, а 2-й тип ассоциируется с аномалиями почек (40–60%), скелета и, в редких случаях, сердца и органов слуха [42, 43]. Большинство случаев заболевания являются эпизодическими, но описаны и случаи семейной патологии, а также известны различные ассоциированные генетические аномалии [44, 45].

Ведение таких пациенток требует специализированного мультидисциплинарного подхода с консультацией специалиста-психолога и рекомендациями по лечению [46]. Давно описанная техника дилатации влагалища, предложенная Франком [47], позволяет создать неовагину в 95% случаев [48]. Несколько хирургических методов вагинопластики использовались с разным успехом, но при безоперационном подходе сексуальная удовлетворенность выше.

Атрезия влагалища

Если уrogenитальный синус не сформировал нижнюю часть влагалища, то нижняя часть влагалища замещается фиброзной тканью, и может произойти наложение на нее поперечной влагалищной перегородки. У большинства пациенток в период полового созревания наблюдается аменорея. Могут существовать сопутствующие аномалии шейки матки и матки [49, 50], а хирургическая коррекция должна проводиться в индивидуальном порядке [51]. Известен случай с дистальной атрезией влагалища, когда была обнаружена мутация гена *TBX6* с потерей функциональности [52].

Атрезия влагалища может быть частью сложных аномалий, включая МРКХ, синдром Барде–Бидля, синдром Мак-Кьюсика–Кауфмана, синдром Фрейзера [53] и синдром Барайтсера–Винтера [54]. Синдромы Барде–Бидля и МакКьюсика–Кауфмана во многом пересекаются, и их нельзя достоверно диагностировать при рождении, поскольку офтальмологические осложнения синдрома Барде–Бидля могут проявиться позже [55].

Влагалищная перегородка

Перегородки могут быть поперечными или продольными. *Поперечные* влагалищные перегородки обычно располагаются на стыке верхней трети и нижних двух третей влагалища. Они, вероятно, вызваны тем, что мюллеров проток или уrogenитальный синус не могут полностью пройти через влагалище, поэтому они могут возникать на любом уровне. Наследуется как аутосомно-рецессивный признак в общине амишей [56]. Проявляется обычно в период полового созревания с сохранением менструального цикла или постоянными выделениями из влагалища [57].

Продольная влагалищная перегородка встречается нечасто и располагается в сагиттальной плоскости. Она является результатом дефекта слияния мюллеровых протоков и связана с аномалиями развития матки и шейки матки. В одном исследовании с участием 83 женщин с продольной влагалищной перегородкой только у трех была нормальная полость матки [58]. Эти перегородки могут быть смещены в одну сторону, и их трудно увидеть. Рекомендуются их хирургическое удаление, так как они могут вызвать значительные трудности при влагалищных родах. Также в этих случаях может наблюдаться двойное влагалище, когда одна сторона матки непроходима и там скапливается менструальная кровь.

Неперфорированная девственная плева

Неперфорированная девственная плева обычно возникает из-за того, что центральные эпителиальные клетки мембраны девственной плевы не успевают дегенерировать. Эта патология также может возникнуть в результате воспалительной реакции в девственной плеве после рождения, проявляющейся скоплением жидкости за мембраной (муко-

кольпос), в результате чего на фоне непроходимости уретры может развиваться почечная недостаточность [59].

Неперфорированная девственная плева обычно не обнаруживается до полового созревания, когда на дистальном конце влагалища появляется оболочка, иногда с синеватым оттенком, если она тонкая, и девственная плева может быть отделена. Необычные варианты включают распространение мембраны во влагалище, в результате чего иногда может блокироваться одна его сторона, если во влагалище есть перегородки.

К другим редким anomalies формирования девственной плевы относятся решетчатая, микроперфорированная или перегородчатая форма девственной плевы (см. главу 51).

Киста влагалища

В неонатальный период кисты влагалища можно обнаружить на передней или боковой стенке влагалища в области входа, и обычно они разрываются самопроизвольно. Иногда одна или несколько из них могут увеличиваться и перекрывать уретру. Считается, что они представляют собой включения из эпителия урогенитального синуса и могут бессимптомно сохраняться до зрелого возраста [60]. Примерно у 3% взрослых пациенток в одном и том же месте — внутри малых половых губ и снаружи от девственной плевы — обнаруживаются слизистые кисты [61]. Кроме того, в результате дегенерации вольфовых протоков у женщин в боковых стенках влагалища сохраняются их остатки. Они могут подвергаться кистозной дегенерации, и тогда их называют кистами Гартнера. При больших размерах они могут вызывать диспареунию или затрудненное мочеиспускание. Трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) помогает подтвердить их наличие, а хирургическое иссечение было признано успешным у 29 пациенток [62].

Наружные половые органы

Различные anomalies вульвы обусловлены нарушениями половой дифференциации, что приводит к промежуточному типу развития наружных половых органов. Другие дефекты развития, такие как дупликация (удвоение), часто возникают в связи с anomalies верхних половых путей и мочевыделительной системы.

Вероятно, в результате того, что половые бугорки остаются гипопластичными или не срастаются, клитор может отсутствовать [63]. Описан пенисоподобный клитор при кариотипе 46,XX DSD, который, вероятно, связан с anomalies развития клоакальной мембраны [64]. Увеличение клитора встречается при семи других генетических синдромах (см. главу 51).

Агенезия малых половых губ и клитора описана отдельно [65]. Гипертрофия и/или выраженная

асимметрия малых половых губ может возникать без какой-либо основной проблемы. Истинная гипоплазия малых половых губ встречается нечасто и может быть признаком нарушения стероидогенеза. Сращение малых половых губ происходит при нарушении половой дифференциации и не должно ассоциироваться с поверхностными сращениями малых половых губ, наблюдаемыми в неонатальный период или в младенчестве в результате воспалительного процесса.

Аномалии развития вульвы и мочевыделительной системы

Почки

Двусторонняя агенезия почек является смертельным врожденным пороком развития и часто ассоциируется с anomalies наружных половых органов, отсутствием матки и влагалища, а также нарушениями развития других систем [66]. Односторонняя агенезия почек в 40% случаев может быть связана с пороками развития наружных половых органов [67].

Мочеточник

Закладка мочеточника возникает из вольфова (мезонефрального) протока и отделяется от него, когда проток включается в мочеполовой синус, образуя треугольник мочевого пузыря и уретру. При отсутствии диссоциации между зачатком мочеточника и вольфовым протоком у плода женского пола отверстие мочеточника может располагаться в любом месте каудального остатка вольфова протока (канала Гартнера). Вторичный разрыв канала Гартнера во влагалище [68] позволяет осуществлять вагинальное дренирование мочи из эктопического мочеточника. Наиболее распространенным местом отверстия эктопического мочеточника является преддверие влагалища, и обычно это проявляется в виде непрерывного подтекания мочи, но также может быть ошибочно принято за преждевременный разрыв плодных оболочек у беременной пациентки [69].

Мочевой пузырь

Если подпулочная часть передней брюшной стенки не сходится по средней линии над половыми бугорками, передняя стенка мочевого пузыря частично или полностью отсутствует, что приводит к неполной или полной экстрофии мочевого пузыря. Всегда ассоциируется с эписпадией и другими anomalies наружных половых органов. Тело клитора раздвоено, а лобок и половые губы выступают вперед. Вход во влагалище расположен спереди и часто стенозирован. Для выявления анатомических anomalies очень полезна магнитно-резонансная то-

мография (МРТ), которая используется перед операцией, как правило, поэтапной [70, 71]. Большинство пациенток в подростковом возрасте нуждаются в вагинопластике.

Более тяжелой формой этого структурного порока развития является экстрофия клоаки, при которой наблюдаются дефекты уроректальных структур, мочевого пузыря и терминального отдела желудочно-кишечного тракта [72]. Достижения в области неонатальной хирургии в настоящее время позволяют добиться выживаемости до 100%, и, кроме того, существуют рекомендации по лечению, которое должно осуществляться специализированными многопрофильными коллективами [73].

Уретра

Если мочеполовая перегородка не достигает клоакальной мембраны, уретра, влагалище и прямая кишка соединяются в один канал с единым отверстием в промежности.

Врожденные аномалии уретры встречаются у женщин гораздо реже, чем у мужчин, однако дубликация уретры является причиной недержания мочи. Добавочная уретра обычно происходит из треугольника мочевого пузыря и открывается в переднюю стенку влагалища. Легкие формы эписпадии могут встречаться у женщин, что приводит к нарушению контроля над мочевым пузырем и недержанию мочи. Отверстие уретры располагается на лобковом возвышении, также наблюдается раздвоенный клитор [74]. Гипоспадия у женщин встречается в соче-

тании с 46,XX DSD. Как при эписпадии, так и при гипоспадии женская уретра врожденно укорочена [75]. Меатальный стеноз уретры у женщин встречается редко, но может иметь сходство с обструкцией шейки мочевого пузыря, а уретральные кисты парауретральных желез Скина могут приводить к рецидивирующим симптомам нарушения мочеиспускания. Проплапс слизистой оболочки уретры встречается только у женщин [76]. Эктопический мочеточник открывается в уретру, и любая из этих аномалий уретры может сопровождаться недержанием мочи, что приводит к раздражающему вульварному дерматиту.

Аномалии развития вульвы и кишечника

Промежностная бороздка — редкий порок развития анально-промежностной области, причина которого до конца не ясна. Она может быть обусловлена неспособностью половых складок к слиянию или дефектом уроректальной перегородки. Обнаженная слизистая простирается от уздечки половых губ до ануса и в большинстве случаев рассасывается спонтанно [77]. Непроходимость ануса или анальный стеноз могут быть связаны с различными аномалиями половых путей и вульвы [78]. Эктопическое отверстие нижнего отдела желудочно-кишечного тракта можно обнаружить во влагалище или в других местах промежности. Аномалии мочевыводящих путей часто наблюдаются при формировании ректовагинального свища [79].