ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ А.И. ЕВДОКИМОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

Копылов Илья Викторович

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

14.01.19 – «Детская хирургия»

Научный руководитель: **д.м.н., профессор Поддубный И.В.**

МОСКВА – 2018г.

ОГЛАВЛЕНИЕ		2
ВВЕДЕНИЕ		4
ГЛАВА 1	Современные взгляды на проблему применения лапароскопии у детей с нарушениями половой дифференцировки (обзор литературы)	10
1.1.	Определение понятия пола и составляющих компонентов	10
1.2.	Сведения о нормальной половой дифференцировке и её патологии	11
1.3.	Классификация и определение форм нарушений половой дифференцировки.	15
1.4.	Краткое изложение основ патогенеза заболеваний, включенных в исследование	18
1.5.	Морфогистологические особенности строения органов репродуктивной системы при нарушениях половой дифференцировки	23
1.5.1.	Макроскопические и гистологические изменения гонадальной ткани при нарушениях половой дифференцировки.	24
1.5.2.	Аномалии развития дериватов мюллеровых протоков при нарушениях половой дифференцировки	31
1.5.3.	Классификация степени вирилизации наружных половых органов у пациентов с нарушениями половой дифференцировки	33
1.5.4.	Сочетанные пороки развития	33
1.6.	Предоперационная подготовка и актуальные подходы к коррекции аномалий внутренних органов репродуктивной системы у пациентов с нарушениями половой дифференцировки.	34
1.6.1.	Алгоритм обследования и предоперационной подготовки пациентов с нарушениями половой дифференцировки	34
1.6.2.	Актуальные методики коррекции аномалий органов репродуктивной системы у детей с нарушениями половой дифференцировки	35
1.6.3.	Актуальные подходы определения тактики и объема оперативного вмешательства в лечении детей с нарушениями половой дифференцировки	39
1.7.	Заключение по обзору литературы	45

ГЛАВА 2	Материалы и методы	47
2.1.	Общая характеристика группы пациентов.	47
2.2.	Общая характеристика методов исследования.	59
2.3.	Предоперационная подготовка и материально-техническое обеспечение	62
2.4.	Тактика и методы лапароскопической коррекции аномалий органов репродуктивной системы в исследуемой группе пациентов.	65
2.5	Симультанная коррекция сочетанной и сопутствующей патологии при лапароскопическом лечении пациентов с нарушениями половой дифференцировки.	87
ГЛАВА 3	Клинические примеры.	90
ГЛАВА 4	Анализ результатов.	95
4.1.	Анализ тактических подходов к лапароскопической диагностике и коррекции аномалий органов репродуктивной системы у детей с нарушениями половой дифференцировки.	96
4.2.	Анализ практикуемых методик лапароскопической диагностики и коррекции аномалий органов репродуктивной системы у детей с нарушениями половой дифференцировки.	110
4.3.	Обсуждение результатов применения лапароскопии при коррекции аномалий развития органов репродуктивной системы у детей с нарушениями половой дифференцировки.	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		129
ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ		134
ВЫВОДЫ		135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		138
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ		146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Порочное формирование органов репродуктивной системы, нуждающихся в хирургической коррекции, определяется на уровне 1:100 новорожденных [Файзулин А.К. 2003]. Данная группа включает ряд нозологических форм, объединенных определением «нарушение половой дифференцировки», это группа патологических состояний, характеризующаяся несоответствием между основными компонентами биологического пола: хромосомным, гонадным или фенотипическим [Houk C.P. et all 2006г]. Распространенность заболеваний, связанных с нарушением половой дифференцировки, определена на уровне 1:4500 новорожденных детей [Brown J., Warne G 2005; Hughes I.A. et all 2006]. Пороки развития, связанные с нарушениями половой дифференцировки, в большинстве случаев сопровождаются грубыми аномалиями развития наружных и внутренних половых органов, мочевыводящих путей, нарушением обмена стероидов, нередко в комбинации с патологией развития других органов и систем.

Рождение ребенка с нарушением половой дифференцировки требует индивидуального подхода для определения долгосрочной тактики лечения. Для решения данной задачи необходимо участие множества специалистов различного профиля: хирургов, урологов, андрологов, гинекологов, эндокринологов, психологов и педиатров. Верное составление плана лечения является залогом высокой степени психосоциальной адаптации пациентов [Houk C.P. et all 2006].

В настоящее время все большее число оперативных вмешательств в детской хирургической практике выполняется при помощи лапароскопических технологий. Однако ряд вопросов, связанных с использованием современной лапароскопической техники у детей с нарушениями половой дифференцировки, в научной литературе недостаточно освещены. Учитывая влияние указанной патологии на репродуктивное здоровье детей, уровень их социальной адаптации и риск развития неопластических процессов, возникает необходимость доработки существующих подходов к тактике оперативного лечения. Очевидным методом улучшения результатов лечения данной группы пациентов является совершенствование тактики оперативного пособия и методических подходов применения лапароскопического доступа. Доказанными преимуществами лапароскопии являются меньший травматизм операции, ранние сроки восстановления, лучший косметический эффект и меньший процент осложнений в послеоперационном периоде. Большая визуальная информативность при выполнении оперативного пособия лапароскопическим доступом

зачастую имеет решающее значение для определения тактики обследования и лечения детей с данной патологией.

Степень разработанности проблемы

При изучении литературы, посвященной проблеме лапароскопической коррекции аномалий развития органов репродуктивной системы у детей с нарушениями половой дифференцировки, выявлены существенные отличия в подходах к определению хирургической тактики, практикуемых различными авторами. В частности, в ряде клиник широко используется методика радикальных операций, заключающаяся в удалении порочной гонадальной ткани в сочетании с дериватами мюллеровых протоков. Обоснованием данной тактики служит необходимость исключения высокого риска развития неопластических процессов (Denes F.T 2001; Francisco T. et all 2004г; Major T. 1995). Однако в современных сообщениях отмечается устойчивая тенденция к проведению органосохраняющих операций. Данный подход основан на использовании современных технологий, позволяющих проводить операции, связанные с сохранением органов репродуктивной системы. Щадящая методика хирургического лечения пациентов с нарушением половой дифференцировки, по мнению авторов, приводит к снижению травматичности операции, повышению качества жизни и, в некоторых случаях, сохранению фертильности пациентов. При этом существенного повышения риска развития злокачественных процессов в послеоперационном периоде не отмечено (Esegbonaa G. 2003, Cutner A. 2010; Crouch N.S. 2004; Klaas M.A. 2008, Farikullah J. et all 2012, John M.H. et all 2012, Wünsch L. 2012).

Большинство представленных в научной литературе сообщений носят описательный характер, указывая лишь тип патологии и объем хирургической коррекции аномалий развития органов репродуктивной системы у детей с нарушениями формирования пола. При этом зачастую отсутствует детальное описание анатомической формы порока развития и не учитываются возрастные особенности, оказывающие влияние на технику оперативного пособия. Остаются нераскрытыми вопросы хирургической тактики при интраоперационном выявлении признаков нарушения формирования пола у пациентов с ранее не диагностированной патологией. Не полностью освещены вопросы, связанные с проведением симультанных операций. Несмотря на значительный срок использования малоинвазивных вмешательств в детской хирургической практике, на наш взгляд, в научной литературе не уделено должного внимания проблеме применения лапароскопии при коррекции аномалий развития органов репродуктивной системы у детей с нарушениями половой

дифференцировки. Отсутствие современных методических рекомендаций по выполнению диагностических и лечебных лапароскопических вмешательств у детей с нарушениями формирования пола является фактором, препятствующим развитию методов малоинвазивной хирургии при коррекции аномалий органов репродуктивной системы у детей с данной патологией.

Необходимо отметить, что описанные в периодической литературе результаты применения лапароскопии при хирургическом лечении детей с нарушениями половой дифференцировки многими авторами признаются удовлетворительными, о том же свидетельствует накопленный нами опыт.

Таким образом, становится очевидной необходимость обобщения данных, представленных в отечественной и мировой научной литературе, проведения анализа собственного опыта и разработки актуальных методических рекомендаций по проведению диагностических и лечебных лапароскопических вмешательств на органах малого таза у детей с нарушениями половой дифференцировки.

Цель исследования:

Улучшение результатов хирургического лечения детей с нарушениями половой дифференцировки за счет совершенствования тактических и методических подходов к хирургической коррекции аномалий внутренних органов репродуктивной системы, с учетом современных возможностей лапароскопической техники.

Задачи исследования:

1. Определить современные тенденции и приоритетные направления хирургического лечения пациентов с нарушениями половой дифференцировки с учетом актуальных возможностей лапароскопической техники.
2. Оптимизировать тактические подходы к хирургической коррекции аномалий органов репродуктивной системы у детей с нарушениями формирования пола.
3. Выработать актуальные методики проведения лапароскопической коррекции аномалий органов репродуктивной системы у детей с нарушениями формирования пола.
4. Обосновать значимость симультанной коррекции сопутствующей и сочетанной патологии у пациентов с нарушениями половой дифференцировки.
5. Определить тактику при первичном интраоперационном выявлении характерных аномалий развития органов репродуктивной системы у пациентов с ранее не диагностированными формами нарушений половой дифференцировки.

Научная новизна:

1. На обширном клиническом материале изучены возможности современной лапароскопической диагностики и коррекции аномалий развития органов репродуктивной системы у детей с нарушением формирования пола.
2. Описаны современные тактические и методические подходы к хирургической коррекции различных форм нарушений половой дифференцировки с учетом анатомо-функциональных особенностей пороков.
3. Проведено сопоставление интраоперационных данных о предположительной структуре гонад с результатами морфогистологического изучения удаляемой гонадальной ткани.
4. Обоснован своевременный подход к проведению симультанных операций у детей с нарушением формирования пола.
5. Определены тактические действия при выявлении аномалий развития внутренних половых органов в случае первичного выявления нарушения половой дифференцировки.

Теоретическая и практическая значимость работы:

1. Выделены приоритетные направления хирургического лечения детей с нарушениями половой дифференцировки, позволяющие внедрить индивидуальный подход при коррекции аномалий внутренних органов репродуктивной системы.
2. Разработаны теоретические основы рационального подхода к биопсии гонадальной ткани и дифференцированного подхода к объему операции на органах репродуктивной системы.
3. Детально описаны особенности современных методик проведения лапароскопической диагностики и коррекции аномалий развития внутренних половых органов у детей с различными формами нарушений половой дифференцировки.
4. Даны практические рекомендации по тактике проведения диагностических и лечебных мероприятий при первичном обнаружении признаков нарушения половой дифференцировки и симультанному лечению сопутствующей и сочетанной патологии.

Методология и методы исследования:

При проведении исследования было проведено ознакомление с текущей и ретроспективной информацией обзорно-аналитического характера по вопросу хирургической коррекции аномалий внутренних органов репродуктивной системы у детей с нарушениями половой дифференцировки. Особое внимание уделялось вопросам тактических подходов и способам проведения оперативного пособия. Используемым

методом исследования явился метод натурного наблюдения. Опытная группа представлена 86 пациентами. При этом использовались методики описания и учета клинико-анатомических, лабораторных и инструментально определяемых изменений, результатов гистологического изучения биопсии и удаляемых органов и тканей. Статистический анализ полученных данных проводился в соответствии с методами классической статистики, включающий в себя анализ меры средних тенденций, корреляционный анализ и описательные статистики.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Применение современной лапароскопической техники обеспечивает возможность проведения полного комплекса диагностических и лечебных мероприятий у пациентов с различными формами нарушений формирования пола.
2. Актуальные методы лапароскопической коррекции пороков развития органов репродуктивной системы у детей с нарушениями формирования пола обеспечивают удовлетворительные результаты хирургического лечения за счет повышения эффективности и снижения травматичности операции.
3. Сопутствующая и сочетанная хирургическая патология у детей с нарушениями половой дифференцировки может быть устранена проведением симультанной операции.
4. Целесообразно повышение информированности врачей общей практики о группе патологий, связанных с нарушением половой дифференцировки, однако необходимо концентрировать данных пациентов в специализированных стационарах.

Внедрение результатов в практику здравоохранения:

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность хирургических отделений ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница Федерального медико-биологического агентства». Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации при чтении лекций и проведении семинарских занятий со студентами, ординаторами и аспирантами.

Степень достоверности результатов исследования:

В диссертационной работе теория построена на основе известных данных и фактах об этиологии и патогенезе включенных в исследование заболеваний, которые широко представлены в научной литературе по теме диссертации и смежным специальностям. Идея

базируется на обобщении передового отечественного и зарубежного опыта по лечению пациентов с нарушениями половой дифференцировки, анализе имеющихся практических наработок. В работе проведено сравнение результатов авторских данных и данных по рассматриваемой тематике, представленных в независимых источниках. При этом, использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с критериями выбора случаев наблюдения в соответствии с поставленной целью и задачами исследования.

Апробация работы:

Материалы диссертации доложены и обсуждены: на заседании Общества детских хирургов Москвы и Московской области №550, г. Москва 27 ноября 2014г; на II научно-практической конференции с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и подростков», г. Москва, 26-29 апреля 2016г.

Публикации по теме работы:

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 6 научных работах, в том числе 3 работы в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук.

Степень личного участия в работе:

Личное участие соискателя основано на активном содействии автора при обследовании и лечении пациентов с нарушениями половой дифференцировки; внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций; изучении научной литературы, посвященной современному состоянию исследуемого вопроса; проведении медико-статистического анализа полученных результатов; оформлении научных статей и участии в научно-практических конференциях.

Объем и структура диссертации:

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, указателя перспективных направлений дальнейшей разработки темы диссертации, библиографического указателя и списка сокращений. Текст их изложен на 147 станицах машинописного текста, иллюстрирован 11 таблицами, 16 рисунками, 1 схемой. Список литературы включает 105 источников, из них 47 отечественных, 58 иностранных.

ГЛАВА 1

Современные взгляды на проблему применения лапароскопии у детей с нарушениями половой дифференцировки (обзор литературы)

1.1. Определение понятия пола и составляющих компонентов.

Пол - это совокупность биологических и социальных особенностей, определяющих роль индивидуума в семье и обществе [29]. Пол определяется набором характерных половых признаков, которые подразумевают не только репродуктивные свойства организма, но и весь спектр расхождения анатомических, физиологических, психических и поведенческих признаков особей данного вида. Понятие пола у человека включает биологическую и психосоциальную составляющие [21]. Оба приведенных понятия являются многокомпонентными, их совокупность обеспечивает комфортное существование человека в обществе.

Биологический пол представляет собой совокупность генетических, анатомических, физиологических и биохимических характеристик, отличающих мужской организм от женского, которые могут оцениваться по отдельности или в комплексе для идентификации.

Основными компонентами биологического пола являются:

- Генетический пол – определяется набором половых хромосом, аутосом или отдельными генами.
- Гонадный пол – определяется строением половых желёз и типом их гормональной секреции.
- Соматический пол – определяется строением и степенью развития наружных и внутренних половых органов, вторичных половых признаков.

Формирование половых признаков происходит в процессе половой дифференцировки, последовательного и упорядоченного процесса, обеспечивающего своевременное и правильное развитие органов репродуктивной системы. Хромосомный пол формируется в момент оплодотворения и определяет гонадный пол, который, в свою очередь, обусловливает развитие определенного гормонального фона и фенотипических проявлений. Полноценная реализация механизмов половой дифференцировки предопределяет успешную биологическую и социальную адаптацию человека. Изменения на любом этапе указанного процесса во время эмбриогенеза приводят к аномальному развитию и дисфункции органов репродуктивной системы [2; 11; 23; 41; 56; 73].

На основе поэтапного развития компонентов биологического пола под воздействием факторов окружающей среды и культуры формируется психосоциальный пол индивидуума,

который в норме соответствует его биологическому полу [6; 53; 73; 80; 93]. Одним из основных компонентов, определяющих психосоциальную адаптацию человека в определенном поле, является гендерный пол. Гендерный пол – это половая роль человека, заключающаяся в самоидентификации в мужском или женском поле, типе сексуального поведения и сфере интимного интереса [61; 92].

1.2. Сведения о нормальной половой дифференцировке и ее патологии.

Поскольку половая дифференцировка определяется совокупным результатом действия множества генетических, молекулярных и эндокринных механизмов, для диагностики и лечения конкретных патологических состояний представляется необходимым рассмотреть механизмы, обеспечивающие нормальное формирование половых признаков и условия, приводящие к аномальному развитию органов репродуктивной системы.

В случае нормального течения половой дифференцировки кариотип человеческого вида представлен двумя видами наборов хромосом: 46XX (женский пол) или 46XY (мужской пол). Соответственно, женский пол является гомогаметным, а мужской пол гетерогаметным.

На первом этапе половой дифференцировки вариативное слияние гамет определяет формирование хромосомного пола плода. В дальнейшем происходит формирование не дифференцированных первичных гонад и предшественников внутренних и наружных гениталий, общих для плода любого пола, до этого момента плод остается сексуально бипотенциален. С четвертой недели под контролем аутосомных генов в первичную гонаду начинают активно мигрировать гоноциты [2; 22; 41; 45; 98].

Вторая стадия половой дифференцировки протекает с 7 по 10 неделю эмбрионального периода и заключается в развитии недифференцированных гонад в яички или яичники. В этот период под влиянием продуктов экспрессии SRY-гена (sex-determining region Y-chromosome) гонобласты начинают дифференцироваться в сперматогонии, а из недифференцированных гонадных валиков формируются примитивные яички. При отсутствии влияния продуктов экспрессии Y-хромосомы гонобласты дифференцируются в овогонии. Предшественники зародышевого эпителия у мужчин развиваются в клетки Сертоли или фолликулярные клетки у женщин. Из мезенхимы, появляющейся под зародышевым эпителием, развиваются тестикулярные интерстициальные клетки Лейдига или клетки стромы яичника theca [41; 45]. Для полноценного формирования и дифференцировки овариальных структур необходимым условием является наличие удвоенного DAX-1-гена, расположенного в локусе DSS (dosage-sensitive sex reversal region on X-chromosome), локализующегося на X-хромосоме.

Параллельно с развитием системы гонад и мочевыделительной системы формируются мезонефротичекий (вольфов) и парамезонефротический (мюллеров) протоки. Оба этих протока оканчиваются в урогенитальном синусе (УГС), т.е. едином мочеполовом отверстии, открывающемся на промежности. Развитие протоков**,** в свою очередь, контролируется специфической тестикулярной секрецией: у эмбриона мужского пола предшественники клеток Сертоли продуцируют мюллерингибирующий фактор (МИФ), который вызывает дегенерацию мюллерова протока, а тестостерон, синтезируемый предшественниками клеток Лейдига, стимулирует дальнейшее развитие вольфового протока. Особенностью МИФ является региональность его воздействия, заключающаяся в том, что эмбриональное яичко подавляет развитие структур мюллерового протока только на своей стороне. [8; 23; 29; 54; 98]. При отсутствии тестостерона вольфовы протоки регрессируют. Производными вольфовых протоков являются придатки яичка, семявыносящие протоки и семенные пузырьки. Из мюллеровых протоков развиваются маточные трубы, матка и верхняя часть влагалища.

Третий этап половой дифференцировки определяет завершение формирования наружных и внутренних гениталий плода. Данный этап зависит от функциональной активности эмбриональных тестикул и сформированности специфического рецепторного аппарата местных тканей. Развитие наружных половых органов и уретры у плодов обоих полов происходит из общего эктодермального зачатка: генитального бугорка, двух уретральных складок и валиков. Формирование гениталий плода мужского пола до восьмой недели внутриутробного развития определяется наличием дигидротестостерона (ДГТ), получаемого из тестостерона с помощью фермента 5-альфа-редуктазы (5αRD2). При этом из полового бугорка образуется головка полового члена у плодов мужского пола или клитор у плодов женского пола. Урогенитальные вздутия превращаются в мошонку или большие половые губы, а половые складки — в малые половые губы или сливаются, образуя мужскую уретру и ствол полового члена.

Формирование полового фенотипа завершается в основном к концу I триместра. На поздних стадиях беременности у плодов женского пола происходят развитие фолликулов в яичниках и созревание влагалища, а у плодов мужского пола - опущение яичек и рост наружных гениталий [11; 29; 41; 73; 80; 98].

Патологические состояния репродуктивной системы имеют ряд общих признаков и отличаются некоторыми особенностями, связанными со степенью вовлечения в патологический процесс ее отдельных органов. Главными общими признаками являются:

нарушение строения наружных и внутренних половых органов, нарушение сроков полового созревания, нередко протекающее по гетеросексуальному типу, и снижение фертильности [28]. Сложность и многоэтапность процесса половой дифференцировки обуславливает большое число патологических процессов, приводящих к аномальному формированию половых признаков. Степень выраженности отдельного симптома определяется уровнем и гестационным сроком воздействия патологического фактора. Чем выше уровень (генетический, гонадный, гормональный) и раньше его воздействие, тем глубже патология и тем больше смежных систем вовлекаются в поражение [29; 80]

Современные представления позволяют утверждать, что в основе поражений репродуктивной системы лежит один из возможных механизмов: наличие генетического порока, аномалия развития фетальных гонад, нарушение цепи синтеза или метаболизма тестостерона, а также патология андрогеновых рецепторов.

Аномальный генетический пол может формироваться при вступлении в оплодотворение гаметы с измененным численным составом половых хромосом [11; 14; 16; 24; 49]. Наиболее типичным примером является моносомия по Х хромосоме, формирующая кариотип 45Х0, свойственный синдрому Шерешевского-Тернера (СШТ), или полисомия по половым хромосомам, свойственная синдрому Клайнфельтера с кариотипом 47ХХУ. Другим механизмом возникновения генетического порока развития, приводящего к нарушениям половой дифференцировки, является патология митотического расхождения половых хромосом после оплодотворения. В этом случае возникает мозаицизм из двух или более клонов клеток различного кариотипа. Также может отмечаться сочетание хромосомного мозаицизма с аберрациями половых хромосом [41]. В результате раннего слияния клеток разнояйцевых эмбрионов, в одном организме может отмечаться сосуществование клеток с кариотипом 46ХХ/46ХУ, что приводит к персистенции в одном организме двух типов гонадальной ткани. Аберрации половых хромосом, приводящие к нарушениям половой дифференцировки, наиболее часто связаны с аномалией локуса SRY Y-хромосомы. Делеция генетического материала локуса SRY предопределяет отсутствие реализации ее генетического материала, что приводит к аплазии тестикулярной ткани при наличии правильного хромосомного набора 46ХУ. Транслокация локуса SRY на Х-хромосому приводит к риску одновременной персистенции в организме тестикулярной и овариальной ткани.

Нарушение количества или структуры половых хромосом сопровождается патологичной дифференцировкой гонадальной ткани и приводит к формированию

специфического фенотипа, характерного для того или иного клинического синдрома [3; 4; 16; 23; 57]. В случае мозаицизма патологичный клеточный пул обеспечивает проявления дизморфии. Напротив, пул клеток, имеющих неизмененный набор хромосом, обеспечивает нормальное развитие и функционирование соответствующих органов и систем. Степень выраженности явлений дизморфии, как правило, находится в прямой зависимости от количественного соотношения клеток с нормальным и патологичным кариотипом. Также среди наследственных причин нарушений половой дифференцировки актуальны мутации генов аутосом и половых хромосом, не влияющих непосредственно на развитие гонадальной ткани, но кодирующих ферменты биосинтеза гормонов и рецепторы гормонов.

Гормоны коркового вещества надпочечников и гонад синтезируются однотипными путями с наличием ряда общих ферментов [41]. При наличии дефицита одного из ферментов стероидогенеза нарушается вся последующая цепь преобразований, приводя к недостаточности конечного гормона. Возникшая гормональная недостаточность ведет к повышению секреции соответствующего тропного гормона гипофиза и рилизинг-гормона гипоталамуса. Дефицит кортикостероидных гормонов приводит к усиленной стимуляции выработки адренокортикотропного гормона (АКТГ), что влечет компенсаторную гиперплазию клеток коркового вещества надпочечников, что, в свою очередь, приводит к избыточной секреции всех стероидов, образующихся до уровня дефектного звена, а также в цепях, не зависящих от этого звена. Если дефектное звено стероидогенеза не затрагивает цепи биосинтеза андрогенов, то их избыточная продукция надпочечниками приводит к излишней вирилизации плода. Однако в случае если дефект стероидогенеза блокирует биосинтез гормонов коркового вещества надпочечников в сочетании с нарушением биосинтеза в гонадах, то врожденная дисфункция коркового вещества надпочечников будет протекать с клинической картиной надпочечниковой недостаточности в сочетании с дефицитом функции половых желез. [8; 11; 56; 73; 99].

Дальнейшее развитие половых органов связано с формированием определенного гормонального статуса и его воздействием на тропные ткани плода. Степень недостаточности маскулинизации плода мужского пола прямо пропорциональна степени дефицита эффективного гормонального воздействия. При этом значение имеет качественная и количественная сохранность аппарата андрогенных рецепторов. При отсутствии специфического гормонального воздействия на ткани организма формирование гениталий плода имеет тенденцию к феминизации. [5; 14; 19; 29; 42; 47; 80; 87; 94; 99]. Пубертатная гиперэстрогенемия, связанная с усиленной ароматизацией нарастающего количества

андрогенов при отсутствии их эффективной рецепции, усугубляет картину феминизации. Дефицит действия тестостерона объясняет недостаточное или полное отсутствие развития вольфовых протоков, а дефицит действия МИФ объясняет персистенцию дериватов мюллеровых протоков у пациентов с кариотипом 46XY.

Также к нарушениям половой дифференцировки могут приводить воздействия внешней среды, оказывающие негативное влияние на формирование плода на эмбриональном этапе, такие как инфекционные и хронические заболевания матери или прием лекарственных средств. Существенную роль могут играть антропогенные средовые факторы, оказывающие негативное влияние на стабильность генома и процессы половой дифференциации плода [25; 29; 41].

1.3. Классификация и определение форм нарушений половой дифференцировки.

Большое число нозологических форм, разнообразие этиологических факторов, наличие переходных состояний между различными формами патологий, большая вариативность проявлений в рамках одной патологии, первостепенная роль индивидуального подхода при определении пола и подбора тактики хирургического лечения обуславливает сложность систематизации форм нарушений половой дифференцировки для создания единой классификации.

Разработано и используется множество классификаций интерсексуальных расстройств [1; 29; 56; 73; 76; 96; 104]. Большинство из них основано, исходя из проблем, возникающих перед специалистами различного профиля, и используются при решении задач, ставящихся перед соответствующей рабочей группой. В основу таких классификаций положено наличие патологии анатомической структуры наружных и/или внутренних половых органов, нарушение морфологического и цитологического строения гонад, аномальное функционирование органов эндокринной и репродуктивной системы.

Основным недостатком большинства имеющихся классификаций является отсутствие совокупного отражения анатомо-функциональных и генетических особенностей порока развития, обеспечивающего достаточное удобство для применения в практической медицине [4; 76; 77; 78; 79]. Прогресс в расшифровке молекулярно-генетических причин большинства аномалий половой дифференцировки создал предпосылки для пересмотра номенклатуры. На современном этапе к использованию рекомендована номенклатура, утвержденная в 2006 году на Международном Консенсусе по ведению интерсексуальных расстройств (Consensus statement on management of intersex disorders), проведенном Обществом педиатрической эндокринологии Лоусон Вилькинса и Европейским обществом педиатрической

эндокринологии (Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and European Society for Pediatric Endocrinology) [76; 77]. По результатам данного Консенсуса были пересмотрены ранее использовавшаяся терминология и определения заболеваний (Таблица 1). Также были сформулированы основные рекомендации по ведению и хирургической коррекции соответствующих аномалий у пациентов с патологией половой дифференцировки.

Экспертным обществом было предложено заменить ранее использовавшиеся термины «гермафродитизм» (Hermaphroditism) и «межпол» (Intersex) на «нарушение формирования пола» (Disorders of sex development «DSD»). В документе указано, что современная классификация должна отражать генетическую основу пола, оставлять возможность для внесения изменений и добавления нозологических форм (Таблица 2). В то же время она должна быть доступной пониманию и уважительной к человеческому достоинству пациента.

Таблица 1. Рекомендованные изменения номенклатуры (в соответствии с рекомендациями Consensus statement on management of intersex disorders)

Ранее используемые определения	**Рекомендованные к использованию**
Гермафродитизм (intersex)	DSD
Мужской псевдогермафродитизм, Синдром неполной маскулинизации/вирилизации 46XY	46XY DSD
Женский псевдогермафродитизм, Синдром женской вирилизации /маскулинизации 46XX	46XX DSD
Истинный гермафродитизм	Овотестикулярная форма DSD
XX мужской пол или XX реверсия пола	46XX тестикулярное DSD
XY реверсия пола	46XY полная дисгенезия гонад

Таблица 2. Классификация нарушений половой дифференцировки (в соответствии с рекомендациями Consensus statement on management of intersex disorders)

Аномалии половых хромосом	**46XY DSD**	**46XX DSD**
45X0 (синдром Тернера и варианты)	Нарушение гонадного (тестикулярного) развития: 1) полная дисгенезия гонад (синдром Свайера); 2) частичная дисгенезия гонад; 3) гонадальная регрессия; 4) Овотестикулярное DSD.	Нарушение гонадного (овариального) развития: 1) овотестикулярное DSD; 2) тестикулярное DSD; 3) дисгенезия гонад.

Таблица 2. Классификация нарушений половой дифференцировки (в соответствии с рекомендациями Consensus statement on management of intersex disorders)

47XXY	Нарушения синтеза андрогенов или их воздействия: 1) дефект биосинтеза андрогенов (дефицит 17-гидроксистероид дегидрогеназы, дефицит 5αRD2, мутация StAR – регуляторный протеин стероидогенеза); 2) дефект воздействия андрогенов (синдром полной и неполной нечувствительности к андрогенам); 3)дефекты рецепторов лютеинизирующего гормона (гипоплазия или аплазия клеток Лейдига); 4) нарушения синтеза анти-мюллерова гормона и рецепции анти-мюллерова протока (синдром персистирующих мюллеровых протоков).	Избыток андрогенов: 1) фетальный (дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11-гидроксилазы); 2) фетоплацентарный (дефицит ароматазы, дефицит Р450 оксидоредуктазы); 3) материнский (лютеома, экзогенный избыток).
45X0/46XY (смешанная дисгенезия гонад, овотестикулярное DSD)		Экстрофия клоаки, атрезия влагалища, синдром Рокитанского-Кюстера-Хаузера. Аномалии почек, Мюллеровых протоков, другие синдромы
46XX/46XY (химеризм, овотестикулярное DSD)		

Достоинствами утвержденной классификации является ее структурная последовательность, учет генетической детерминанты в формировании пола и возможность дополнения за счет включения информации о новых патологических состояниях, приводящих к DSD. Однако здесь не конкретизируются анатомические варианты указанных форм аномалии. Поэтому при попытке практического использования данной классификации в клинической работе часть авторов отмечает возникающие трудности, связанные с отсутствием информации о нозологической форме заболевания и структуре внутренних и наружных половых органов [4; 5; 25; 78; 79]. Такое положение дел затрудняет разработку алгоритма лечения пациентов с нарушением половой дифференцировки, определение индивидуальной хирургической тактики и прогноза заболевания.

Для удобства практического применения классификация аномалий половой дифференцировки должна быть основана на нозологических формах заболеваний и отражать

данные о клинико-морфологических особенностях порока развития половых органов, то есть учитывать особенности строения и степень развития наружных и внутренних половых органов, содержать данные гистологического обследования гонадальной ткани, кариотип [6; 33; 26; 70; 72; 73].

1.4. Краткое изложение основ патогенеза заболеваний, включенных в исследование.

В рамках представленной диссертационной работы представляется необходимым рассмотреть заболевания, требующие проведения дифференциальной диагностики и коррекции аномалий внутренних органов репродуктивной системы с возможным использованием лапароскопической техники.

Синдром агонадизма – группа патологических состояний, характеризующаяся полным отсутствием сформированной гонадальной ткани. Наиболее распространенными причинами отсутствия гонад являются аплазия гонадальной ткани и синдром тестикулярного регресса.

Чистая агенезия гонад - характеризуется двусторонним отсутствием закладки половых желез. Кариотип данной группы пациентов может содержать XY или XX набор половых хромосом. В отсутствии хромосомных аномалий признаков дизморфии нет. На месте гонад определяются соединительнотканные тяжи, не содержащие герминогенных тканей. Аплазия генеративной части гонад приводит к полному отсутствию соответствующей гормональной секреции, что, в свою очередь, определяет развитие плода с женским фенотипом. При данной патологии установить гистологический пол гонады не представляется возможным. Мюллеровы канальцы не подвергаются регрессии. В пубертатном периоде по тем же причинам не происходит развития вторичных половых признаков. [11; 20; 29; 32; 56; 59; 73; 80; 98].

Синдром тестикулярного регресса – группа пациентов с кариотипом 46XY, однако не исключен вариант генной мутации. При данной патологии тестикулы отсутствуют, но имеются несомненные признаки функционирования этих желез во внутриутробном периоде, заключающиеся в обязательной регрессии мюллеровых протоков. Клинически синдром проявляется по-разному: от полного отсутствия признаков вирилизации наружных половых органов до формирования нормального мужского фенотипа. Такие больные отличаются от лиц с 46XY-формой чистой дисгенезии гонад тем, что у них не удается обнаружить ни гонадальных тяжей, ни производных мюллеровых протоков [7; 12; 15; 34; 59; 73; 96].

Дисгенезия гонад – группа заболеваний, характеризующаяся порочным развитием (дисгенезом) гонадальной ткани в эмбриональном периоде. Наличие слабо

дифференцированных клеточных клонов приводит к значимому снижению функциональных возможностей дисгенетичных гонад и повышению риска малигнизации. Степень сохранности функциональной активности патологичной гонадальной ткани определяет уровень вирилизации организма. [8; 11; 14; 19; 21; 29; 39; 49; 56; 65; 73; 80; 93; 98; 102; 105].

Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ). Особенности клинической картины заболевания определяются персистенцией клеточного клона с кариотипом 45Х0. Распространенное мозаичное сочетание пула клеток с кариотипом 45Х0 с материалом, содержащим иные генетические клеточные клоны, обуславливает вариативность клинических проявлений. Степень выраженности признаков дизморфии обусловлена количественным соотношением нормальных и патологических клонов [3; 25; 27; 29; 57; 70; 80; 93].

Типичная форма синдрома Шерешевского-Тернера – это первично генетическая аномалия, характеризующаяся моносомией по Х-хромосоме без явлений мозаицизма и сопровождаемая симметричной агенезией гонадальной ткани, на месте которой выявляют соединительнотканные тяжи. Формирование репродуктивной системы определяется полным отсутствием закладки половых желез и, соответственно, их функции в эмбриональном и последующих периодах. Вследствие наличия хромосомной аномалии имеются характерные признаки дизморфии [11; 29; 73; 80; 98]. Необходимо отметить, что нередки случаи местного мозаицизма, приводящие к развитию дисгенетичного клона клеток, что обуславливает необходимость рассмотрения данной патологии как дисгенезию гонад.

Феминизирующая форма синдрома Шерешевского-Тернера определяется в случае мозаицизма, при котором клеточный пул с 45Х0 набором хромосом представлен в сочетании с клоном, содержащим 46ХХ набор хромосом, обеспечивающий дифференцировку половой закладки в яичник, что обуславливает развитие половых органов по женскому типу. В некоторых случаях при данной форме патологии возможно сохранение репродуктивной функции и/или возникновение спонтанного пубертата. Данные проявления редко являются полноценными и не носят длительный характер [14; 29; 73; 80].

Маскулинизирующая форма синдрома Шерешевского-Тернера определяется в случае одновременной персистенции клеточного пула с 45Х0 набором хромосом и клеточных клонов, несущих Y-хромосому. Клон клеток, содержащий Y-хромосому, определяет развитие тестикулярной ткани, тогда как клон с кариотипом 45Х0, как и в остальных случаях СШТ, определяет развитие характерных признаков дизморфии. При мозаицизме 46XY/45X0 клинические проявления данной патологии могут соответствовать смешанной форме

дисгенезии гонад [11]. Таким образом, у данной группы пациентов отмечается персистенция дистопированной дисгенетичной тестикулярной ткани, в сочетании с наличием фиброзных стреков. Наружные гениталии при этом могут быть достаточно андрогенизированы, а дериваты мюллеровых протоков в значительной степени подвергаются регрессу. Вероятность персистенции дистопированной тестикулярной ткани создает угрозу развития неопластических процессов в патологичной гонаде [11; 14; 29; 49; 73; 80].

"Чистая" форма дисгенезии гонад – патологическое состояние, характеризующееся ранней остановкой эмбрионального развития гонадальной ткани при отсутствии хромосомных аномалий. Основным патогенетическим звеном считается значительное снижение функциональной активности первично неполноценных клеток патологичных гонад в эмбриональном и последующем периодах [8; 11; 19; 29; 80; 98].

Чистая дисгенезия яичников (овариальная дисгенезия) – встречается в группе пациентов с кариотипом 46XX. Гонады представлены стромальной тканью с включениями овариальной ткани. Причиной патологии считается гибель первичных половых клеток (гоноцитов). Наружные половые органы (НПО) сформированы по женскому типу. Внутренние половые органы (ВПО) представлены дериватами мюллеровых протоков, инфантильны. Степень развития вторичных половых признаков (ВПП) находится в прямой зависимости от степени сохранности эндокринной функции яичников, которые чаще являются глубоко дисгенетичными. Риск развития неопластических процессов относительно невелик в связи с отсутствием низкодифференцированных тестикулярных клеток. [11; 29; 80; 98].

Чистая дисгенезия яичек (Swyer syndrome) – группа пациентов с мужским кариотипом 46XY. Порок развития связанный с повреждением генов, ответственных за детерминацию яичек. Клинические проявления обусловлены дефицитом функционально активной тестикулярной ткани. Наружные половые органы носят черты двойственного строения, зачастую приближенного к женскому типу. Матка и маточные трубы зачастую имеют высокую степень развития. В пубертатном периоде могут отмечаться признаки вирилизации. Персистенция дисгенетичных тестикулярных клеток обуславливает высокий риск малигнизации патологичной гонадальной ткани [8; 11; 14; 17; 23; 29; 49; 50; 54; 73; 80; 80; 98].

Смешанная форма дисгенезии гонад (Mixed gonadal dysgenesis «MGD») (тестикулярная, ассиметричная дисгенезия) – генетически обусловленное заболевание, связанное со структурными и количественными аномалиями Y-хромосомы. Характерным признаком

является ассиметричное развитие тестикулярной ткани, содержащей низкодифференцированный клон гонадальных клеток. Данное положение обуславливает соответствующую асимметрию резорбции дериватов мюллеровых протоков и высокий риск развития неопластических процессов. Наличие сниженного количества функционально значимой зрелой тестикулярной ткани определяет вариативность степени маскулинизации наружных половых органов и вирилизацию в пубертатном периоде [8; 11; 14 17; 26; 29; 49; 51; 54; 73; 80; 80; 98].

Овотестикулярная форма нарушения половой дифференцировки (истинный гермафродитизм) «OT-DSD» – это форма дисгенезии гонад, при которой закладка гонадальной ткани дифференцируется одновременно в тестикулярном и в овариальном направлениях. При кариотипировании чаще обнаруживается генотип 46XY, 46XX или 46XY/46XX, также возможны другие варианты генных аномалий. При данной патологии встречаются различные варианты взаимного расположения женских и мужских гонадальных структур: овариальной, тестикулярной тканей, овотестиса и соединительнотканного стрека. Овотестикулярная гонадальная ткань имеет повышенные риски к малигнизации. Функциональные возможности гонад при истинном гермафродитизме снижены, особенно в случае овотестис [29]. В эмбриональном периоде тестикулярная часть смешанных гонад проявляет значительную андрогенную активность, что приводит к двойственному строению половой системы. В пубертатном периоде отмечается функциональное преобладание овариальной ткани, что приводит к развитию вторичных половых признаков по женскому типу и может обеспечить возникновение спонтанной менструальной функции [14; 19; 29; 31; 36; 63; 86; 88; 95].

Синдром Де ля Шапелля (Синдром XX-male) - для данной группы пациентов характерно наличие кариотипа 46XX, при этом зачастую определяют транслокацию SRY участка на X-хромосому или аутосому. В большинстве случаев у пациентов данной группы отмечается мужской тип строения гениталий, однако может отмечаться гипоспадия или микропения, крипторхизм или гипоплазия тестикул, часто наблюдается гинекомастия и азооспермия, половой член нормальных либо уменьшенных размеров. Строение внутренних половых органов соответствуют мужскому полу. В пубертатном периоде отмечается симптомы парциальной недостаточности тестостерона. Такие пациенты инфертильны [11; 27; 73; 80; 98].

Внегонадные формы нарушения половой дифференцировки – это группа патологических состояний, при которых гонадальная ткань имеет высокую степень

дифференцировки и удовлетворительную функциональную активность. Явления аномального развития соматического пола связаны с патологией специфического рецепторного аппарата или нарушениями гормонального метаболизма.

Синдром тестикулярной феминизации (синдром нечувствительности к андрогенам) (Androgen insensitivity syndrome «AIS»). Кариотип у больных 46XY, мутантный ген сцеплен с Х-хромосомой. В данной группе пациентов тестикулы относительно хорошо сформированы, при этом в большинстве случаев отмечается различная степень их дистопии. Данная патология возникает вследствие качественного или количественного изменения рецепторов андрогенов. Различная резистентность тканей к андрогенам объясняет широкий диапазон степени нарушения вирилизации при различных клинических синдромах [4; 11; 19; 30; 73; 74; 80; 90; 98].

Полная форма тестикулярной феминизации (синдром Морриса) (Complete AIS «CAIS»). При данном клиническом варианте отсутствуют все признаки, обусловленные действием андрогенов. Наружные половые органы сформированы по женскому типу. Клитор нормального или несколько уменьшенного размера. Влагалище является дериватом урогенитального синуса, оно укорочено и заканчивается слепо [11]. Производные мюллеровых протоков отсутствуют. Крипторхированные тестикулы хорошо развиты, локализуются в брюшной полости, по ходу пахового канала или в больших половых губах [11; 14; 24; 29; 74; 80].

Неполная форма тестикулярной феминизации (Partial AIS «PAIS») по своей форме выраженности чрезвычайно гетерогена. Строение наружных гениталий отражает степень дефицита воздействия андрогенов в период внутриутробного развития плода. В большинстве случаев отмечается недоразвитие кавернозных тел мошонки с дистопией меатуса. Тестикулы гипоплазированы, чаще располагаются по ходу пахового канала или в расщепленной мошонке. Наиболее выраженной формой частичной формы тестикулярной феминизации является синдромом Рейфенштейна – в этом случае строение наружных половых органов близко к нормальному мужскому. Зачастую отмечаются различные сочетания гипоспадии и гинекомастии, крипторхизма и гипоплазии тестикул. Зачастую единственным проявлением синдрома Рейфенштейна является синдром мужского бесплодия. Бесплодие у членов пораженной семьи обусловлено азооспермией вследствие рецепторных нарушений [11; 29; 74; 80].

Дефицит 5α-редуктазы II типа (*5αRD2-deficien*). Данное заболевание имеет аутосомно-рецессивной тип наследования. Фермент 5*α*-редуктаза 2 типа катализирует

переход тестостерона в дигидротестостерон, обеспечивающий вирилизацию урогенитального синуса (УГС), простаты и наружных половых органов плода. При рождении пациента с 5αRD2-deficien наружные гениталии близки к женскому строению с формированием лябиоскротальных складок и промежностной формой дистопии уретры. Определяется наличие хорошо развитых дистопированных яичек с нормальными придатками, семявыносящими протоками и семенными пузырьками. УГС содержит короткий, слепо заканчивающийся вагинальный отросток с открывающимися в нем эякуляторными путями. В пубертатном возрасте, как правило, отмечается активная вирилизация наружных половых органов с развитием вторичных половых признаков по мужскому типу. Необходимо отметить, что у пациентов с 5αRD2-deficien имеется выраженная склонность к психосоциальной самоидентификации в мужском поле. [1; 11; 29; 49; 73; 75; 90; 102].

Синдром персистенции дериватов мюллеровых протоков (Persistent Müllerian duct syndrome «PMDS») - патология связана с дефицитом продукции или рецепции мюллерингибирующего фактора (МИФ), что определяется аномалией 19-й аутосомной хромосомы [71]. Кариотип 46XY соответствует фенотипу [29]. Внутренние половые органы представлены в различной степени развитыми дериватами мюллеровых протоков, сохраненными в результате нарушения воздействия МИФ. Вследствие региональности действия МИФ развитие дериватов мюллеровых протоков может происходить асимметрично. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу. При этом в большинстве случаев имеет место крипторхизм или эктопия тестикул, у некоторых пациентов в сочетании с гипоспадией [28; 54; 60; 66; 70].

1.5. Морфогистологические особенности строения органов репродуктивной системы при нарушениях половой дифференцировки.

Основное влияние на тактику лапароскопической коррекции аномалий внутренних органов репродуктивной системы у пациентов с нарушениями половой дифференцировки оказывают тип гонадальной ткани и степень развития дериватов мюллеровых протоков. В связи с этим необходимо подробное рассмотрение имеющихся современных данных о морфогистологическом строении гонадальной ткани и вариантов строения дериватов мюллеровых протоков у пациентов с DSD.

1.5.1 Макроскопические и гистологические изменения гонадальной ткани при нарушениях половой дифференцировки.

Информация, получаемая при осмотре и биопсии гонадальной ткани у пациентов с нарушениями половой дифференцировки, важна для идентификации заболевания, определения прогноза фертильности и раннего выявления течения неопластических процессов. Оценка данных визуального осмотра и гистологического изучения гонад должна проводиться с учетом клинических, генетических, гормональных и психосоциальных факторов, на этапе, предшествующем определению окончательной тактики хирургического лечения [33; 47; 57; 80; 96]. Типы гонад, выявляемые при интерсексуальных состояниях, отображены в Таблице 3.

Таблица 3. Виды гонадальной ткани, выявляемой при интерсексуальной патологии*

1. Отсутствие яичек (синдром тестикулярного регресса). — Истинный агонадизм. — Синдром рудиментарных яичек. — Врожденный билатеральный анорхизм. — Синдром неопущенных «исчезающих» яичек. — Синдром персистенции клеток Лейдига. — Макро- и микроскопические находки.
2. Соединительнотканный стрек.
3. Дисгенетичный тестикул.
4. Тестикулярный стрек.
5. Овотестис.
6. Макроскопически не измененные яички.
7. Персистенция овариальной ткани.

* [Usefulness of gonadal biopsy in the diagnosis of sexual developmental disorders. Nistal M].

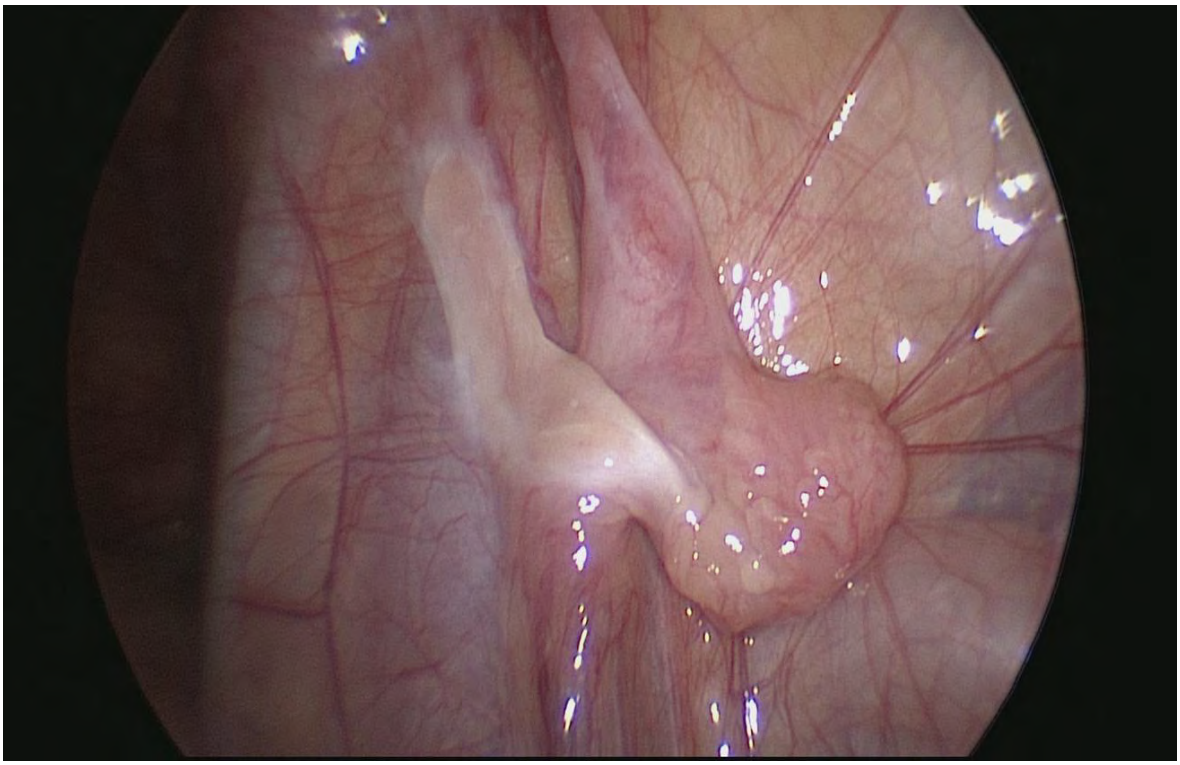
Синдром тестикулярного регресса – включает в себя совокупность видов морфологических изменений тестикулярной ткани, сопровождающихся её анатомическим и функциональным дефицитом. Вследствие отсутствия явлений дисплазии гонадальной ткани у пациентов с синдромом тестикулярного регресса риск развития неопластических процессов низкий. Морфологические изменения гонадальной ткани выражаются в одно- или двусторонней регрессии тестикул различной степени выраженности: от полного двустороннего агонадизма до хорошо развитых яичек с явлениями гипоплазии. Вид и степень нарушения маскулинизации определяются эмбриональным сроком, на котором было прекращено влияние специфической тестикулярной секреции. Необходимо отметить, что

функциональная недостаточность тестикулярной ткани отражается не только на этапе внутриутробного развития, приводя к формированию врожденных пороков развития различной степени выраженности, но проявляется и в постнатальном периоде, вследствие патологии тестикулярного звена стероидогенеза [27; 34; 49; 57; 67; 75; 96; 98].

В случаях, когда патология гонадальной ткани у пациентов с DSD сопровождается дисгенезом, в структуре гонад незрелых клеточных форм. Наличие недифференцированных гонадальных клеток определяет их сниженную функциональную активность и значительное повышение риска развития неопластических процессов.

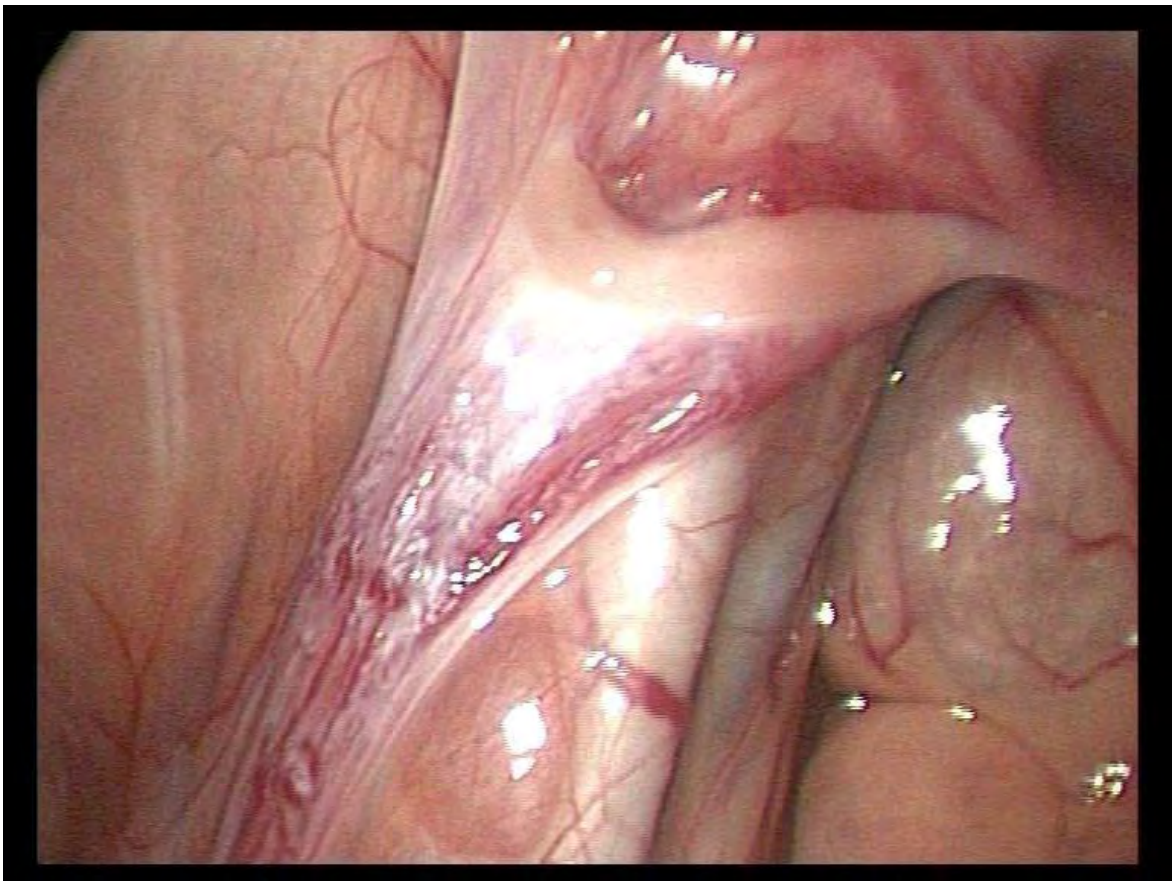
Фиброзный стрек – соединительно-тканная структура, представленная грубоволокнистой, частично гиалинизированной соединительной тканью с толстостенными сосудами. Внешне определяется характерная удлиненная, тонкая белесоватая полоска длиной около 1,5-2 см, толщиной 2-3 мм [3; 4; 96] (Рисунок 1). Классический вариант строения стрека определяется при агенезии гонад, в этом случае строма фиброзных тяжей не имеет дополнительных включений гонадальной ткани. В случае если в кариотипе пациента имеется 46XX набор хромосом, то с большой долей вероятности стрек будет содержать мозговые элементы, характерные для овариальной ткани. Соответственно, при наличии в кариотипе Y хромосомы или ее SRY участка, в стрековой ткани могут определяться корковые элементы, характерные для незрелой тестикулярной ткани [8].

Рисунок 1. Стрек у пациента с синдромом Шерешевского-Тернера



Тестикулярный стрек - при данном варианте патологии развития мужской гонадальной ткани отмечается наличие пула слабо дифференцированных тестикулярных клеток в структуре фиброзного тяжа (Рисунок 2). При этом дисгенетичные тестикулярные клетки могут быть расположены на всем протяжении фиброзной структуры или на одном из ее полюсов. В этом случае степень сохранности дериватов мюллерового протока обратно пропорциональна уровню функциональной активности тестикулярной ткани [33; 80; 96; 98].

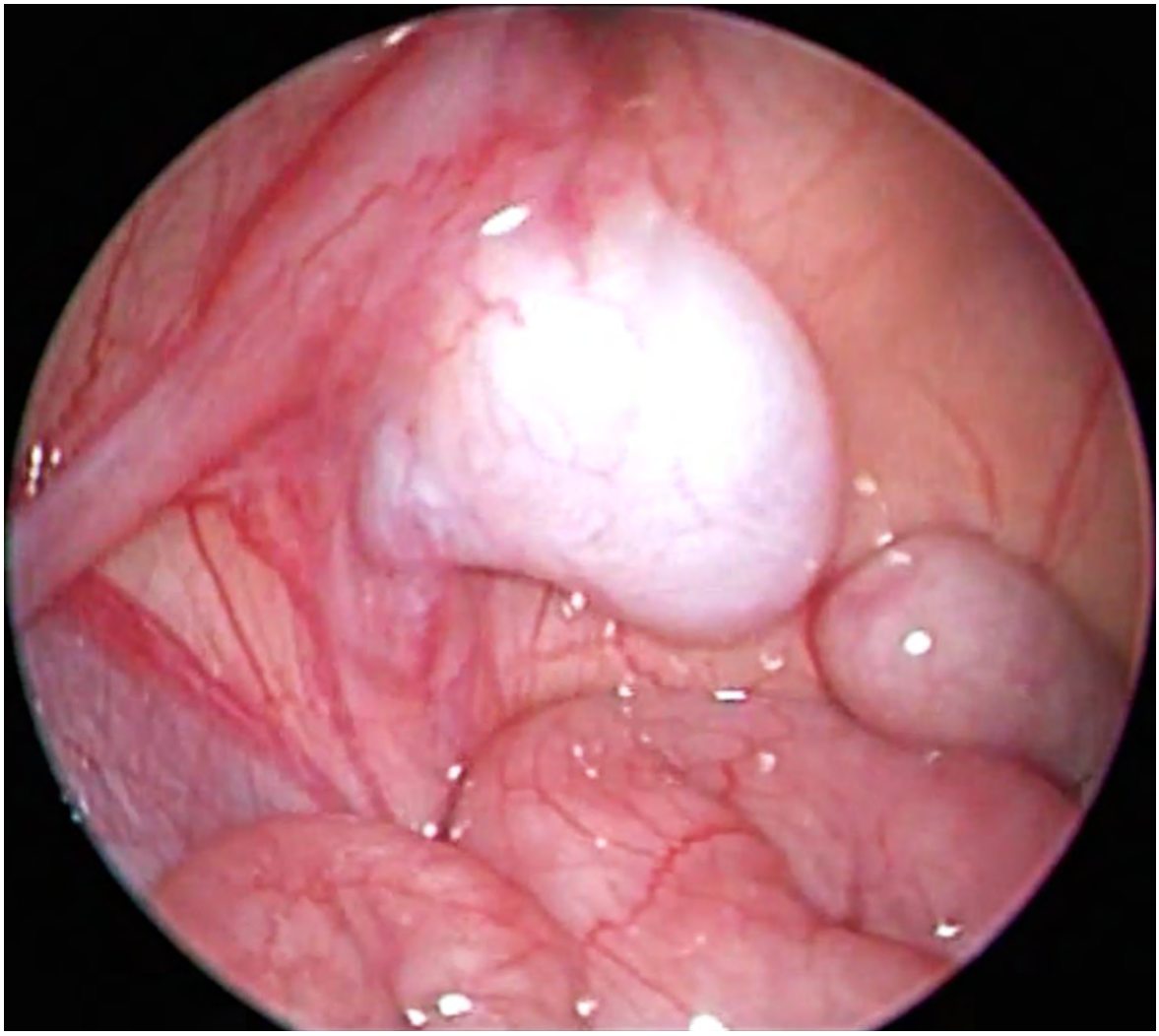
Рисунок 2. Элементы дисгенетичной тестикулярной ткани в структуре фиброзного тяжа у пациента со смешанной формой дисгенезии гонад



Дисгенетичный тестикул – это форма нарушения формирования яичка, обусловленная незавершенной дифференцировкой тестикулярной ткани (Рисунок 3). При гистологическом изучении определяется группа структурно измененных клеток с недостаточным разграничением элементов белочной оболочки от локализованных под ней тестикулярных структур. Клетки Лейдига могут иметь вариабельное развитие и уровень продукции андрогенов. При данной патологии в большинстве случаев отмечается дистопия дисгенетичных тестикул, неполная маскулинизация наружных половых органов и

постпубертатная вирилизация [26; 29; 33, 34; 96; 98; 102]. Дериваты мюллеровых протоков представлены рудиментарными структурами, зачастую с асимметричным развитием.

Рисунок 3. Абдоминальная ретенция дисгенетичного тестикула, отмечается нарушение строения гонады



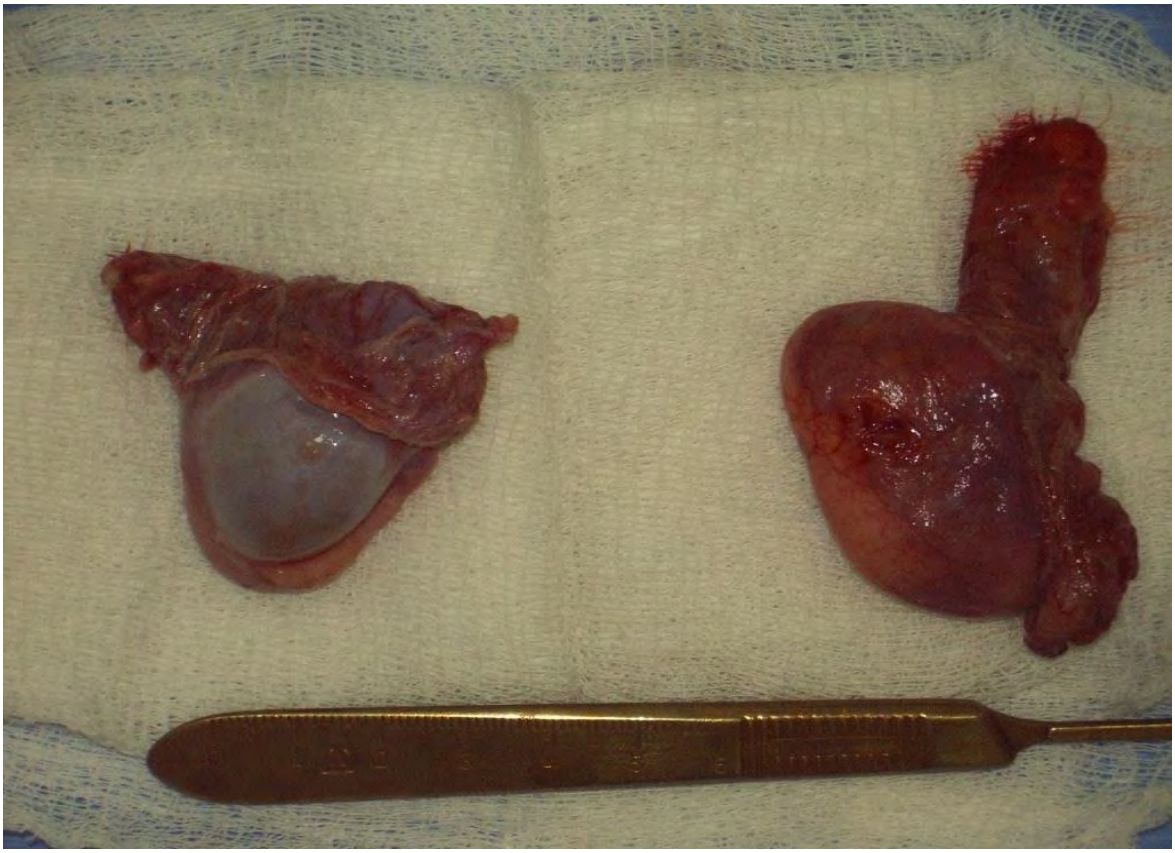
Овотестис - это гонада, содержащая в своей структуре как тестикулярные, так и овариальные клетки. Овотестис может иметь билобулярное строение, при этом имеется выраженная граница между овариальной и тестикулярной тканью. В случае овоидного строения, овариальная ткань преимущественно локализована над тестикулярной тканью. Видимое разграничение между овариальной тканью и тестикулярной определяется только в редких случаях (Рисунок 4). В большинстве случаев ооциты распределены среди семявыносящих канальцев. У разных пациентов пропорциональное соотношение яичниковой и тестикулярной ткани переменно. [4; 11; 23;26; 31; 65; 68; 84; 88; 96].

Рисунок 4. Овотестис смешанного строения с добавочной долькой



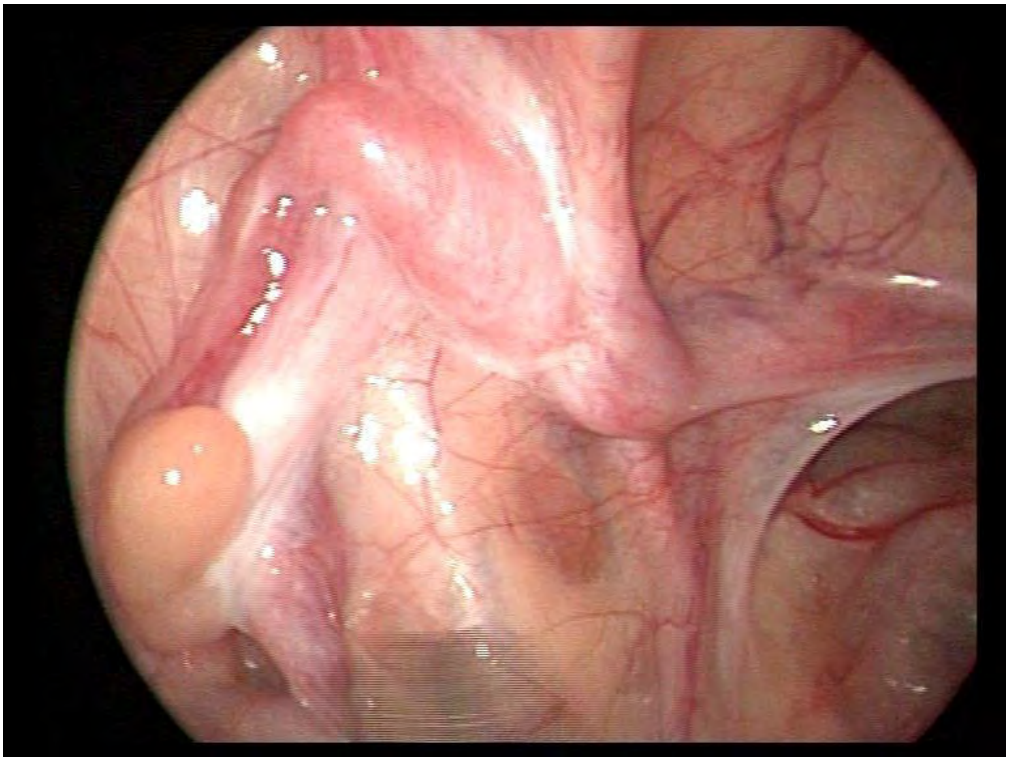
Макроскопически не измененные яички. Структурные аномалии тестикулярной ткани, приводящие к нарушению ее функции, могут не сопровождаться макроскопическими изменениями (Рисунок 5). При этом отмечается гипоплазия или гиперплазия клеток Лейдига. Гипоплазия клеток Лейдига возникает по причине наследственного дефекта рецепторов гонадотропина. Строение наружных половых органов может варьироваться от женского до мужского, с явлениями микропении и гипоспадией. Гиперплазия клеток Лейдига может возникать вследствие дефекта синтеза 5α-редуктазы, вследствие дефекта синтеза тестостерона или нарушения периферической чувствительности к андрогенам. Проявления данной патологии соответствуют таковым при соответствующих заболеваниях [23; 49; 71; 74; 96; 98; 102].

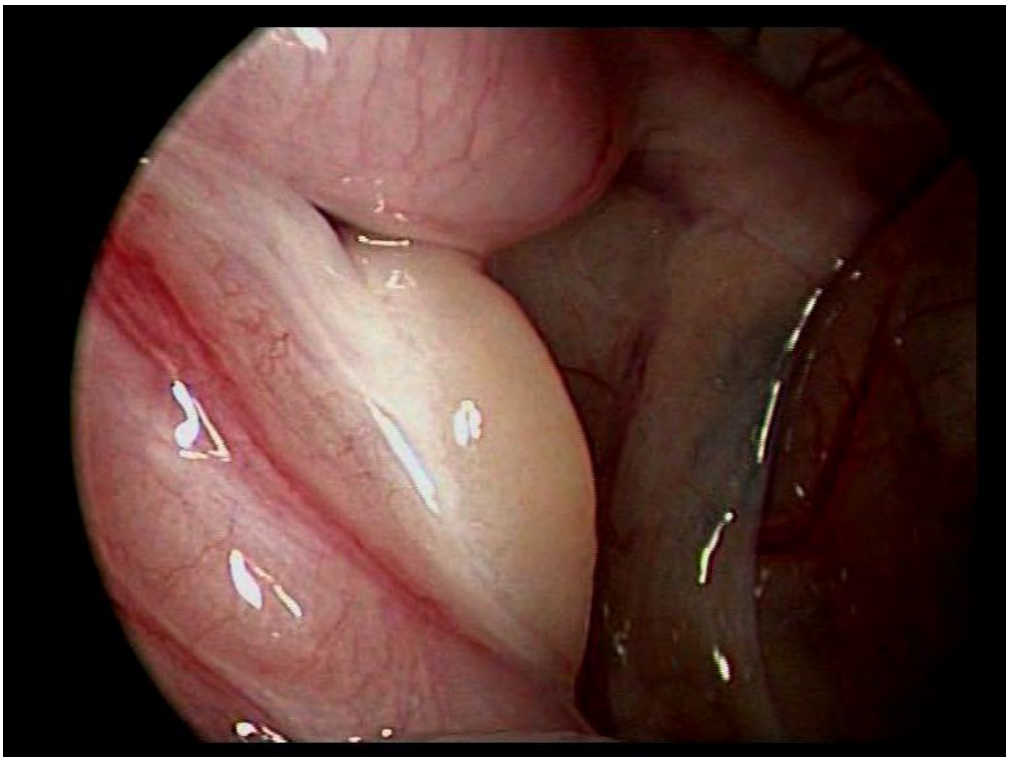
Рисунок 5. Тестикулы, удаленные у пациента с CAIS



Персистенция овариальной ткани отмечается при наличии клеточного пула с кариотипом 46XX. В случае дисгенезии овариальной ткани гонады, как правило, представлены фиброзными стреками, в некоторых случаях о них сообщают как о гипопластичных яичниках с малым числом ооцитов. (Рисунки 6, 7). При данной патологии в некоторых случаях может отмечаться функциональная активность гонадальной ткани, что приводит к спонтанному возникновению менструаций, однако последние, как правило, являются нерегулярными. Отличительной особенностью данного морфотипа строения гонадальной ткани является относительно низкая предрасположенность к развитию неопластических процессов. [56; 70; 84; 96; 96; 98; 102].

Рисунок 6, 7. Элементы дисгенетичного яичника в структуре фиброзного тяжа у пациентов с чистой формой овариальной дисгенезии





1.5.2 Аномалии развития дериватов мюллеровых протоков при нарушениях половой дифференцировки.

В настоящее время в мировой литературе не представлено единой классификации, обобщающей варианты развития дериватов протоков у пациентов с различными формами нарушений половой дифференцировки.

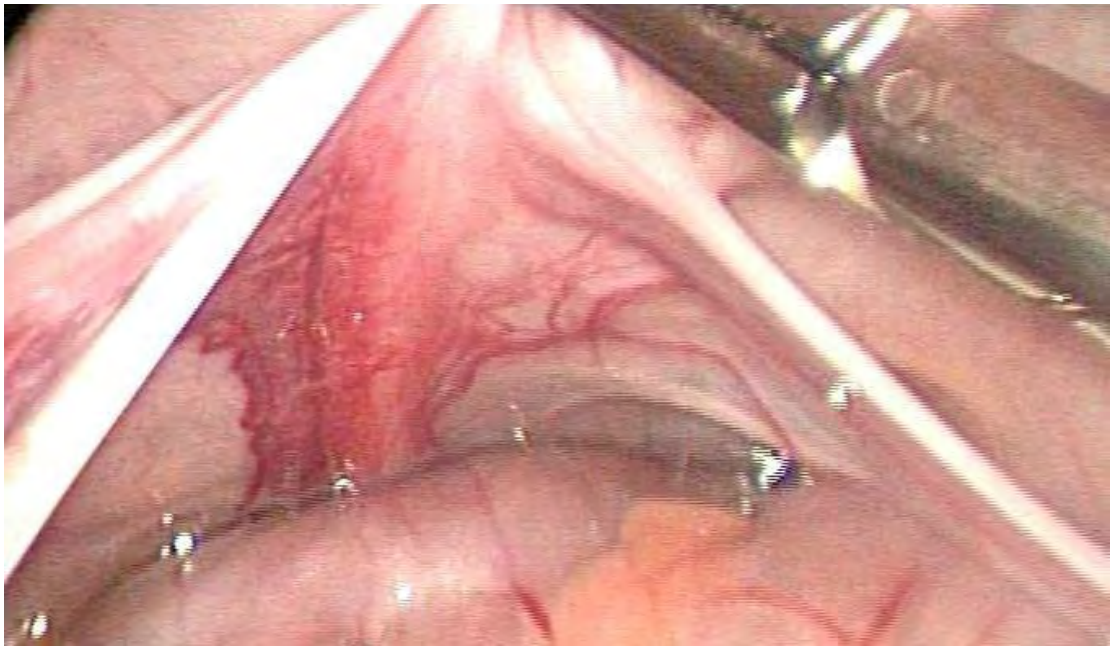
В гинекологической практике для описания пороков развития матки и влагалища у девочек большинством отечественных авторов наиболее совершенной признана классификация Адомян Л.В. - Хашукоевой А.З. (1998г), основанная на клинико-анатомическом подходе к определению форм пороков развития половых органов. Достоинством данной классификации аномалий женских половых органов является полномасштабное отражение клинико-морфологических особенностей аномалий развития матки и влагалища, что позволяет избирать обоснованную тактику ведения и оперативного лечения и определить прогноз фертильности пациента женской психосоциальной направленности [5; 29; 32; 54; 61; 69; 80; 103].

У пациентов мужского пола персистенция дериватов мюллеровых протоков может отмечаться при патологии гонадальной ткани, не обеспечивающей своевременную выработку мюллерингибирующего фактора в необходимом объеме или в результате снижения чувствительности рецепторов в тканях мишенях. Определяется прямая зависимость между уровнем сохранности ткани патологичного яичка и степенью регресса дериватов мюллеровых протоков [29]. У пациентов женского пола при нарушениях половой дифференцировки развитие дериватов мюллерового протока носит не полноценный характер. При ассиметричном развитии гонад дериваты мюллеровых протоков лучше развиты с той стороны, где меньше тестикулярной ткани и больше овариальной (Рисунок 8). Симметричное развитие дериватов мюллеровых протоков может отмечаться в случае патологии МИФ-рецепторного аппарата у пациентов с PMDS, агенезии и чистой дисгенезии гонадальной ткани [14; 25; 28; 33; 54; 60; 64; 66; 81; 100] (Рисунок 9).

Рисунок 8. Ассиметричное развитие дериватов мюллеровых протоков у пациента с OT-DSD с формированием гипопластичной матки. Отмечается аплазия цервикального сегмента и правой маточной трубы.



Рисунок 9. Симметричное развитие дериватов мюллеровых протоков с формированием рудиментарного мышечного валика у пациента с чистой формой дисгенезии гонад



1.5.3. Классификация степени вирилизации наружных половых органов у пациентов с нарушениями половой дифференцировки.

Степень вирилизации наружных половых органов у пациентов с DSD определяется в соответствии с классификацией Von Prader A., 1974г [104]. При этом в соответствии с рекомендациями Международного Консенсуса от 2006г [76; 77] проведение пластической операции показано только в случае выраженной вирилизации (Prader III–V). Проведение реконструктивных операций, связанных с разделением мочевыводящих и половых путей, рекомендовано выполнять в наиболее ранние сроки [42; 67; 80; 99; 101].

Степени вирилизации наружных половых органов:

I степень: отмечается небольшая гипертрофия клитора с нормальным входом во влагалище;

II степень: вирилизация клитора заключается в формировании головки, кавернозных тел, малые половые губы недоразвиты, вход во влагалище сужен, воронкообразной формы;

III степень: клитор по строению напоминает половой член, имеется единое мочеполовое отверстие – урогенитальный синус, открывающийся у корня клитора;

IV степень: определяется наличием пенисообразного клитора и узкого урогенитального синуса, открывающегося на нижней поверхности клитора, большие половые губы сращены наподобие мошонки;

V степень: наружные гениталии полностью соответствуют половым органам мальчика, уретра открывается на конце головки клитора, это крайняя степень вирилизации.

1.5.4. Сочетанные пороки развития.

Согласно данным литературы, более чем в четверти случаев (26,8-38,9%) у пациентов с DSD выявляются сочетанные врожденные пороки развития органов пищеварительной, костно-мышечной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем [4; 22; 38; 53; 89]. При хромосомных аномалиях выявляются свойственные признаки дизморфии, проявляющиеся наличием костно-мышечных дисплазий, аномалий сердечно-сосудистой системы, наличием характерных стигм дизэмбриогенеза. При анализе аномалий наружных половых органов, представленных у пациентов с DSD, с целью определения возможности проведения симультанных операций и формирования долгосрочной тактики лечения целесообразно проводить совокупное рассмотрение имеющихся сочетанных мочеполовых и кишечно-половых пороков развития, включая аноректальные и экстрофические аномалии [4; 5; 29; 56; 59; 80; 89].

1.6. Предоперационная подготовка и актуальные подходы к коррекции аномалий внутренних органов репродуктивной системы у пациентов с нарушениями половой дифференцировки.

1.6.1 Алгоритм обследования и предоперационной подготовки пациентов с нарушениями половой дифференцировки.

В изученной литературе большинство авторов при подготовке к оперативному лечению описывают применяемую стандартную схему предоперационного обследования. В данную схему входили: сбор анамнеза жизни, заболевания и генетического анамнеза; общий и гинекологический, андрологический и урологический осмотры пациента. Выполнялось цитогенетическое обследование методом G-окрашивания и молекулярно-цитогенетическое обследование методом флуоресцентной in situ гибридизации (FISH) с ДНК-зондами на X- и Y-хромосомах на препаратах метафазных хромосом, которые получали из лимфоцитов периферической крови. Проводилось обследование текущих лабораторных показателей крови и мочи, определялась группа крови, резус-фактор и фенотип крови пациента. Большое значение имело определение гормонального статуса с определением уровней фолликулостимулирующего и латинизирующего гормонов, базального общего тестостерона, тиреотропных гормонов, эстрадиола, тироксина, гормонов коры надпочечников. При необходимости выполнялись пробы с хорионическим гонадотропином. Проводились дополнительные неинвазивные методы обследования: УЗИ органов малого таза с допплерографией, вагино- и кольпоскопия. Обязательным моментом при подготовке к операции являлся учет возраста пациента и социальная адаптация его в том или ином поле [1; 8; 10; 11; 14; 17; 24; 27; 47; 49; 52; 56; 57; 63; 73].

Необходимо отметить наличие онкологической настороженности специалистов, занимающихся лечением пациентов с DSD [20; 29; 66; 76; 80; 98; 102; 105]. При подозрении на малигнизацию гонадальной ткани показано определение концентрации опухолевых маркеров. Авторы сообщений указывают на необходимость исследования уровней альфа-фетопротеина, овариального антигена CA-125 и хорионического гонадотропина сыворотки крови [1; 6; 98]. Однако сообщается о низкой эффективности лабораторных методов исследования у пациентов с дисгенезом гонадальной ткани, когда показатель альфа-фетопротеина становится выше нормы, зачастую при наличии гистологического подтверждения течения гонадобластомы или дисгерминомы уровень онкомаркеров не повышается [17].

Объем предоперационной подготовки у пациентов с нарушениями формирования пола, которым планируется выполнение операции лапароскопическим доступом, не отличается от такового при чревосечении [1; 6; 52; 58; 68; 72; 87; 93]. В рамках предоперационной подготовки ребенку проводится очистительная клизма и катетеризация мочевого пузыря, которые направлены на снижение рисков травматизации внутренних органов пациента при работе в условиях ограниченного пространства малого таза. Превентивная антибактериальная терапия антибиотиком широкого спектра действия в предоперационном периоде приводит к снижению риска гнойно-септических осложнений у иммунокомпрометированных пациентов [38; 47; 103].

1.6.2. Актуальные методики коррекции аномалий органов репродуктивной системы у детей с нарушениями половой дифференцировки.

В настоящее время все большее число операций в практике детских хирургов выполняется с применением лапароскопической техники. Изучение современных научных источников указывает на то, что в абсолютном большинстве случаев лапароскопия является основным методом, позволяющим провести окончательную диагностику формы патологии и выполнить радикальные операции на органах репродуктивной системы у детей нарушениями половой дифференцировки [1; 20; 21; 25; 30; 32; 33; 38; 47; 54; 58; 64; 67; 70; 71; 72; 75; 80; 83; 84; 90; 97; 100; 103]

Доказанными преимуществами лапароскопии являются:

1. Меньший травматизм операции. Незначительные размеры операционной раны передней брюшной стенки приводят к сохранению регионального кровоснабжения и иннервации, более ранней активизации пациента в послеоперационном периоде.
2. Большая информативность при выполнении хирургических манипуляций. Возможность детального изучения аномалий развития, особенностей строения и кровоснабжения органов и тканей малого таза, возможность оценки распространенности процесса зачастую играют ключевую роль при определении тактики оперативного лечения.
3. Меньший процент ранних и отсроченных осложнений в послеоперационном периоде. Отсутствие широкого вскрытия брюшной полости во время оперативного пособия снижает риск возникновения осложнений свойственных чревосечению: спаечной болезни, инфицирования послеоперационной раны, риска эвентрации органов и прочих осложнений.
4. Хороший косметический эффект. Отсутствие протяженных послеоперационных рубцов облегчает социальную адаптацию, улучшает качество жизни пациентов.

5. Сокращение сроков пребывания пациента в стационаре приводит к положительному экономическому эффекту.

Относительными недостатками лапароскопического доступа являются:

1. Повышенные требования к квалификации хирургической бригады. Техническое исполнение лапароскопической операции отличается более высокой сложностью, чем при чревосечении. Оперирующий хирург обязан обладать навыками выполнения данной операции лапаротомным доступом.
2. Повышенные требования к анестезиологическому пособию. Повышенное внутрибрюшное давление, уменьшающее экскурсию диафрагмы и венозный возврат по системе нижней полой вены, длительное нахождение пациента в положении Тренделенбурга предъявляют повышенные требования к анестезиологическому пособию.
3. Необходимость дорогостоящего технологического оснащения стационара, осуществляющего лечение пациентов с нарушениями формирования пола.

В современных условиях практически во всех случаях интраабдоминальный этап операции у пациентов с нарушениями половой дифференцировки проводится с применением лапароскопической техники. Объем лапароскопического вмешательства не отличается от такового, выполняемого лапаротомным доступом. К чревосечению прибегают в тех случаях, когда лапароскопический доступ не обеспечивает безопасного проведения этапов хирургического лечения. Также показаниями к конверсии служат осложнения лапароскопии, такие как ранение сосудов или внутренних органов брюшной полости [13; 33; 66].

В изученной литературе данные по использованию лапароскопического доступа и тактике хирургического лечения пациентов с нарушениями формирования пола, имеющих интраоперационно выявляемые признаки течения неопластического процесса, разнятся. Ряд авторов указывают, что если во время эндоскопической операции заподозрена малигнизация тканей патологичных гонад, то лапароскопия должна быть ограничена проведением диагностического этапа. Оперативное лечение в данном случае рекомендуется проводить в специализированных онкологических учреждениях, имеющих широкие возможности срочного морфологического изучения полученного материала и выполнения оперативного лечения с соблюдением принципов онкологической радикальности и абластики и возможностями проведения радиохимической терапии в послеоперационном периоде [62; 73; 102]. В противовес данному мнению приводится ряд наблюдений, свидетельствующих, что выявление малигнизации гонадальной ткани без распространения онкологического

процесса за её пределы позволяет провести одномоментное хирургическое лечение в требуемом объеме из имеющегося лапароскопического доступа с последующим курсом соответствующей терапии [54; 70; 94; 105].

Технические аспекты методов эндохирургического лечения у детей с нарушениями половой дифференцировки повторяют принципы классической хирургии на органах малого таза.

Положение больного на операционном столе

Основным положением пациента при выполнении лапароскопических операций на органах малого таза является положение на спине. Вне зависимости от доступа в брюшную полость важна рациональная конфигурация операционного стола. С целью обеспечения доступа к органам малого таза может быть использовано положение по Тренделенбургу. Для работы на одной из сторон может быть использован контрлатеральный наклон стола [12]. При этом под действием силы тяжести достигается отведение подвижных петель кишечника и большого сальника из области оперативного вмешательства. Одинакового для всех случаев положения операционного стола не может быть рекомендовано [6; 12; 83; 103].

Состав и расположение операционной бригады

При выполнении лапароскопии у детей на внутренних органах репродуктивной системы эндоскопическая операционная бригада традиционно состоит из двух хирургов: оперирующего хирурга и ассистента-оператора. Также в операционной находится третий хирург, на которого накладываются обязанности контроля функционирования техники за пределами стерильного операционного поля; при необходимости он может быть привлечен к участию в операции. Традиционное расположение эндоскопической операционной бригады около операционного стола представлено следующим образом: оперирующий хирург и ассистент-оператор располагаются симметрично с двух сторон от пациента. При этом монитор с лапароскопической стойкой располагаются со стороны ассистента, ближе к ногам пациента, с противоположной стороны может быть расположен дополнительный монитор для ассистента-оператора. Операционная сестра располагается со стороны оперирующего хирурга, ближе к ногам пациента. [1; 13; 20; 38; 43].

При симультанном выполнении пластики наружных половых органов ноги пациента укладываются в разведенном состоянии на держатели. При этом хирург, выполняющий пластическую часть операции, расположен сидя между бедер пациента [1; 12; 35; 44; 80; 91; 99]. В головной части традиционно располагается анестезиологическая бригада.

Диагностический этап лапароскопии

Проведение оперативного вмешательства с применением лапароскопической техники позволяет провести интраоперационную диагностику на начальных этапах хирургического лечения пациента, установить троакары в зависимости от выявленных находок.

Наиболее потенциально опасным этапом в плане возникновения осложнений является вхождение в брюшную полость и наложение пневмоперитонеума. Установка первого троакара осуществляется по верхнему краю пупочного кольца. Традиционным началом проведения лапароскопии является наложение пневмоперитонеума с помощью иглы Вереша. Недостатками данного метода являются отсутствие визуального контроля при вхождении в брюшную полость и относительно длительное время, затрачиваемое на проведение проб, что существенно при случайной травматизации внутренних органов или сосудов брюшной полости [1; 12; 13; 20; 38; 62].

Для первичного вхождения в брюшную полость наиболее безопасной методикой представляется техника "открытой" лапароскопии, предложенная Hassen H.M. 1971г [1; 12]. Прямая пункция брюшной полости в параумбиликальной области тупоконечным троакаром в условиях лапаролифтинга позволяет исключить риски, связанные со «слепым» вхождением в брюшную полость и сокращает время от начала операции до осмотра брюшной полости. Часть авторов указывает, что в связи с возможной неполной облитерацией внутриутробных коммуникаций у новорожденных вход в брюшную полость необходимо осуществлять в параумбиликальной области приблизительно на 2 см выше и латеральнее пупочного кольца, по их мнению, использование данной методики позволит исключить возможность повреждения пупочных сосудов [84; 101; 103]. Наложение пневмоперитонеума рекомендовано осуществлять в пределах от 7-8 мм рт. ст. у новорожденных до 10-12 мм рт. ст. у детей старшего возраста. Превышение указанных цифр повышает требования к анестезиологическому пособию, так как уменьшается венозный возврат по системе нижней полой вены и возрастает противодействие экскурсии диафрагмы [52; 84; 103].

Основными задачами на диагностическом этапе лапароскопии у детей с гонадными формами нарушения формирования пола являются: уточнение нозологии заболевания, визуальное исключение малигнизации патологичных гонад и наличия метастазов, выявление сопутствующей патологии, контроль установки манипуляционных троакаров [1; 10; 23; 47; 62; 83; 89; 103]

Расположение лапаропортов.

Установка манипуляционных троакаров производится в условиях транслюминисценции передней брюшной стенки лапароскопом, что позволяет избежать повреждения подкожных сосудов. Установка манипуляционных лапаропортов осуществляется под визуальным контролем. Наиболее часто для доступа в брюшную полость описывается использование трех лапаропортов: один для оптики и 2 манипуляционных [1; 13; 43; 62]. Однако встречаются описания техники лапароскопических вмешательств на органах малого таза с использованием 4 лапаропортов [58; 64; 83]. При этом авторами не сформулированы чёткие показания к установке дополнительного троакара.

Традиционно манипуляционные троакары устанавливаются симметрично в нижних боковых квадрантах передней брюшной стенки. По данным большинства авторов, такое расположение лапаропортов оптимально и достаточно при выполнении хирургического пособия в данной группе пациентов. По возможности угол между рабочими инструментами создается близким к 90^{o}. [1; 13; 84]. При необходимости над лоном устанавливают дополнительный троакар. Показаниями к его установке могут являться большие размеры пациента и выраженное развитие слоя подкожно-жировой клетчатки, что осложняет работу инструментом, наиболее удаленным от зоны оперативного вмешательства, а также необходимость введения дополнительных инструментов [1]. У новорожденных, с учетом обеспечения удобства манипулирования, вследствие малого объема брюшной полости троакары приходится располагать выше типичных мест, вплоть до области подреберий [84; 101].

1.6.3. Актуальные подходы определения тактики и объема оперативного вмешательства в лечении детей с нарушениями половой дифференцировки.

При выборе тактики лечения больных с нарушениями половой дифференцировки рекомендовано руководствоваться положениями Международного консенсуса 2006г, принятого Европейским и Американским обществом детских эндокринологов [76; 77]. По мнению абсолютного большинства авторов, приоритетным направлением хирургической тактики лечения пациентов с нарушениями половой дифференцировки является устранение несоответствия между психосоциальным и биологическим полами. Тактика проведения оперативного пособия выстраивается исходя из условия достоверного исключения риска развития неопластического процесса. В остальных случаях объем операции определяется возможностью сохранения фертильности пациента. План хирургической коррекции представленных аномалий органов репродуктивной системы составляется на

дооперационном этапе, исходя из всестороннего обследования пациента, однако дополнительные данные, получаемые интраоперационно на этапе обзорной лапароскопии, могут оказывать существенное влияние на объем проводимой операции. [4; 10; 17; 25; 26; 29; 31; 32; 33; 34; 40; 48; 54; 60; 64; 66; 68; 70; 76; 77; 80; 84; 87; 94; 105].

Проведенный нами анализ мировой научной литературы обнаруживает существенные отличия тактических подходов, применяемых различными коллективами авторов при проведении хирургического лечения в схожих группах пациентов. Данное положение дел обусловлено различной оценкой значимости интраоперационно взвешиваемых критериев, определяющих показания к проведению операции в том или ином объеме. К таким критериям относят выявляемые морфофункциональные особенности и расположение гонадальной ткани, наличие признаков развития неопластического процесса, степень дисплазии дериватов мюллеровых протоков и потребность в проведении симультанных операций.

При определении тактики оперативного лечения в отношении гонадальной ткани большинство научных коллективов руководствуется формой дисгенеза, степенью зрелости и выраженностью функциональной активности, а также наличием признаков малигнизации. Однозначные показания к гонадэктомии выставляются в случае определении гонадальной ткани, противоречащей определенному полу воспитания пациента, вне зависимости от степени ее зрелости, в связи с риском патологичной гормональной секреции. При этом, если гонадальная ткань имеет признаки персистенции незрелого клеточного клона, авторские коллективы сходятся во мнении необходимости её скорейшего удаления [10; 16; 25; 30; 32; 33; 34; 47; 48; 49; 52; 54; 57; 59; 65; 70; 73; 80; 87; 88; 95; 98; 101; 102; 105]. Однако отмечаются расхождения при рассмотрении вопроса о сроках проведения операции по удалению относительно хорошо сформированных тестикул у пациентов с CAIS, ориентированных в женском поле. Большинством авторов рекомендовано проводить тестикулэктомию в наиболее ранние сроки после установления диагноза с целью профилактики развития неопластических процессов и исключения пубертатной вирилизации пациента. Доступность заместительной терапии эстрогенами позволяет достичь адекватной феминизации воспитываемых в женском поле пациентов. Данный подход также позволяет нивелировать психологические проблемы у пациентов женского пола воспитания, которые могут возникнуть при осознании персистенции у них тестикул [57; 65; 74; 80; 90; 105]. Часть авторов указывают, что по требованию пациента и/или его представителей при синдроме тестикулярной феминизации операция может быть отложена до юности в связи с

относительно низким риском малигнизации дистопированных гонад [76; 77]. В представленной научной литературе в большинстве наблюдений при проведении гонадэктомии пациентов с синдромом нечувствительности к андрогенам указывается использование пахового доступа [49; 73; 87; 94; 102]. В ряде сообщений акцентируется внимание на возможности проведения лапароскопической гонадэктомии у пациентов с AIS при соответствующем варианте расположения тестикул [30; 31; 58; 80; 90].

В случае наличия у пациента функционально активной зрелой гонадальной ткани, соответствующей полу воспитания, рекомендовано ее сохранение [30; 32; 33; 34; 51; 52; 64; 66; 82; 84; 95; 103]. У ориентированных в мужском поле пациентов в случае крипторхизма или эктопии хорошо сформированных тестикул показано низведение гонад в мошонку. В настоящее время рядом авторов проведение вентрофиксации признано неэффективным методом лечения, вследствие отсутствия адекватной транспозиции гонадальной ткани, что влечет за собой ее инволюцию. Также при вентрофиксации яичка отмечаются такие недостатки как: необходимость повторной операции, длительный болевой синдромом в послеоперационном периоде и низкий косметический эффект [31; 42; 58; 67; 75; 103]. Альтернативой открытой вентрофиксации яичка предлагаются лапароскопические методы низведения гонад, основанные на визуальном определении степени дисгенеза и уровня ретенции гонады, что в совокупности с оценкой развития тестикулярных сосудов и необходимости курса гормональной терапии позволяет осуществить подбор методики адекватной мобилизации и транспозиции удовлетворительно сформированного яичка. В случае невозможности одномоментного перемещения тестикул используются поэтапные методики в сочетании с превентивной гормональной терапией. При выраженном дефиците развития тестикулярных сосудов методом выбора поэтапного низведения яичек в мошонку является операция Fowler-Stephens, первый этап которой проводится с использованием лапароскопии. Низведение яичка в мошонку позволит снизить риск малигнизации, представленной гонадальной ткани с сохранением собственной гормональной секреции. При невозможности адекватной транспозиции тестикулярной ткани у пациентов мужского пола последняя должна быть удалена с целью исключения риска малигнизации [10; 30; 31; 32; 33; 34; 51; 54; 67; 68; 70; 71; 75; 83; 85; 87; 102; 105].

Наиболее сложным является решение вопроса о сохранении дисгенетичного тестикула у пациентов мужского пола воспитания, так как даже мошоночное расположение яичка с признаками дисгенетичного развития угрожаемо по раннему развитию неопластических процессов. [10; 32; 33; 34; 47; 51; 64; 67; 80; 98; 101; 102; 105]. Оценка представленных в

научной литературе данных о критериях, используемых при решении вопроса о целесообразности сохранения относительно хорошо сформированных тестикул, затруднительна в связи с отсутствием единых признаков описания гонадальной ткани у пациентов с нарушениями формирования пола. В случае выявления признаков дисгенеза тестикулярной ткани решение о гонадэктомии должно приниматься консилиумом на основании индивидуального подхода с учетом множества факторов [32; 33; 34; 47; 48; 49; 51; 57; 58; 64; 70; 67; 73; 80; 87; 94; 98; 102; 103].

При выявлении у пациента женского пола с признаками нарушения половой дифференцировки овариальной ткани требуется проведение морфогистологического изучения гонад. В литературе имеются указания, что при исключении риска персистенции Y-содержащего клеточного клона в яичниковой ткани и стрековых образованиях последние могут быть сохранены [29; 84]. Данная тактика позволяет снизить объем интраоперационной травмы и в некоторой степени сохранить фертильный потенциал пациента. Общепринятым является положение, что при выявлении на лапароскопии в брюшной полости стреков, в сочетании с наличием в кариотипе пациента Y-хромосомы, показано удаление соединительно-тканных полосок в связи с высоким риском их малигнизации. В этом случае гонадальные тяжи могут быть удалены без предшествующей биопсии, ввиду их малой функциональной значимости. Биопсия соединительно-тканных стреков повышает риск развития дисгерминомы или гонадобластомы на 25-50% [84].

В ряде научных источников приводится положение о целесообразности проведения одномоментной гонадэктомии у пациентов с нарушениями половой дифференцировки при выявлении малигнизации гонадальной ткани и отсутствии признаков распространения неопластического процесса [40; 50; 80; 94; 98; 105]. Однако часть авторов высказывают мнение о необходимости дифференцированного подхода к расширению объема операции при выявлении течения неопластических процессов в гонадальной ткани и о возможной необходимости проведения превентивной радио-химиотерапии перед основным этапом хирургического лечения аномалий половой дифференцировки [6; 62; 73; 102].

Относительно дериватов мюллеровых протоков у ориентированных в женском поле пациентов, в настоящее время прослеживается тенденция к выполнению менее травматичных и органосохраняющих операций [65; 80; 97]. Соответствующее направление развития хирургии обусловлено возрастающими техническими возможностями лапароскопической техники, такими как улучшение визуализации, вследствие нарастания разрешающих способностей камер и мониторов, применение менее травматичных видов

эндохирургической энергии, накопление опыта на основе нарастающего числа научных сообщений. Однако часть авторов рекомендуют использовать «расширенные» показания к удалению дериватов мюллеровых протоков у пациентов с нарушениями половой дифференцировки вне зависимости от пола пациента [60; 68]. Аргументацией применения данного подхода служит повышенный риск сохранения невизуализированной гонадальной ткани в случае ее дистопии. В доказательство данному положению приводятся описания отдельных случаев малигнизации сохраненных структур и обнаружение не выявленных в ходе операции дистопированных гонадальных тканей при морфогистологическом исследовании удаленного материала.

В противовес практике «расширенного» подхода к удалению дериватов мюллеровых протоков у пациентов с нарушениями формирования пола некоторые авторские коллективы формируют показания к избирательной коррекции имеющихся аномалий развития [65; 71; 97]. Обоснованием «щадящей» тактики хирургического лечения приводится стремление избежать риска ранения гонадальных сосудов, желание сохранить анатомическую архитектонику органов малого таза и уменьшить травматичность оперативного пособия.

Рассмотрение вопроса дифференцированного удаления дериватов мюллеровых протоков у ориентированных в женском поле пациентов требует взвешенного подхода. Сохранение матки у пациентов женского пола является значимым моментом в связи с ее высокой ценностью для самоидентификации пациента в женском поле. В ряде современных источников сообщается о проведении операций, связанных с реконструкцией половых путей, обеспечивающих менструальную реакцию на фоне гормональной терапии, у пациентов, ориентированных в женском поле, даже при условии резкой дисплазии матки, что способствует более полной психосоциальной адаптации пациента [4; 30; 32; 57; 80; 101]. Также в научной литературе имеются указания на сообщения о случаях беременности в результате использования методов вспомогательной репродукции у пациентов данной группы [50; 69; 81]. Объективным методом оценки обоснованности сохранения матки как органа, предопределяющего фертильность, может служить степень дисплазии органа [25]. Критериями оценки степени дисплазии матки могут служить параметры, применяемые для данных целей при прочих аномалиях развития матки и влагалища, связанных с порочным развитием указанных структур.

В ряде сообщений выражается мнение о том, что достоверное полное удаление дисгенетичной гонадальной ткани может быть достигнуто только в сочетании с удалением придатков матки [65; 68]. По мнению авторов, проведение изолированной гонадэктомии

влечет необоснованное повышение рисков развития неопластических процессов. Указывается, что особенное значение аднексэктомия приобретает в случае, если гонадальная ткань удлинена и значительно приближена к фаллопиевой трубе [68; 70]. Малая значимость сохранения фаллопиевых труб обусловливается возможностью применения методов экстракорпорального оплодотворения для внутриматочной имплантации эмбриона. Однако в литературе обнаруживается ряд мнений о необходимости проведения у пациентов с нарушениями половой дифференцировки гонадэктомии с сохранением фаллопиевых труб, в случае если это не ставит под угрозу возможность полного удаления гонадальной ткани [65]. Дифференцированный подход к расширению объема операции обосновывается психологическим комфорт пациентов и сохранением сформированной архитектоники органов малого таза, необходимостью снижения уровня операционной травмы, а также снижением рисков послеоперационных осложнений и укорочением сроков восстановительного периода.

Одним из перспективных направлений в тактике хирургического лечения ориентированных в женском поле пациентов с овотестикулярной формой нарушения половой дифференцировки считается выделение овариальной части из овотестикулярной гонады [26, 84]. В настоящее время отдаленных результатов наблюдения за пациентами данной группы в научной литературе не представлено, однако, описание патоморфологического строения данной овотестиса в большинстве случаев содержит указания на его морфофункциональную неполноценность и как следствие низкую функциональную значимость [65; 88; 90; 98].

При нарушениях половой дифференцировки проведение симультанных операций считается полностью оправданным [4; 12; 30; 32; 33; 34; 35; 44; 55; 80; 84; 89]. Наиболее часто встречается описание сочетания основного этапа операции с лапароскопической пластикой глубокого пахового кольца. Также в некоторых случаях проводится одномоментная пластика наружных половых органов по мужскому или женскому типу [42; 57; 73; 87; 95; 99]. Своевременная пластика наружных половых органов тесным образом сопряжена с пластикой дистальных отделов мочевых путей, что обеспечивает наиболее полную социальную адаптацию пациентов и определяет значительное повышение качества жизни [42; 99]. Симультанное выполнение пластики наружных половых органов влечет за собой снижение суммарной хирургической агрессии, раннюю социальную адаптацию пациента, снижает риск психологической травмы. Однако необходимо учитывать, что сопутствующие врожденные пороки развития, встречающиеся примерно в четверти случаев

наблюдений, требуют отдельного оперативного лечения в стационарах соответствующего профиля, зачастую после проведения специфической предоперационной подготовки [4].

1.7. Заключение по обзору литературы.

Анализ данных отечественной и зарубежной литературы по проблеме диссертации позволяет остановиться на некоторых положениях:

1. Отмечается общая количественная недостаточность современных сообщений, посвящённых проблеме лапароскопической тактики хирургической коррекции аномалий внутренних органов репродуктивной системы у пациентов с нарушениями формирования пола. Представленные в научной литературе сообщения в большинстве случаев основаны на малой выборке за длительный срок или проводятся в пределах одной специальности. Такое положение дел препятствует объективному отражению проблемы лапароскопической коррекции аномалий органов репродуктивной системы у детей с нарушениями половой дифференцировки.
2. Большинство представленных сообщений зачастую не учитывает современных возможностей лапароскопической хирургии, таких как повышенное видеоразрешение и применение современных приборов коагуляции, что приводит к расширению показаний к выполнению радикальных операций. Проведение расширенных операций в части случаев наблюдений может снизить фертильность пациента и затруднить его психосоциальную адаптацию. Напротив, в работах последних лет отмечается тенденция к проведению органосохраняющих операций на внутренних органах репродуктивной системы у детей с нарушениями половой дифференцировки.
3. Остаётся открытым вопрос возрастных ограничений использования лапароскопии у детей с нарушениями половой дифференцировки. В большинстве трудов авторы не подразделяют группы оперированных пациентов по возрастам, в ряде случаев ограничиваются лишь возрастом проведения основного этапа операции, что препятствует анализу используемой ими тактики поэтапного лечения пациентов с нарушениями формирования пола.
4. В ходе анализа соответствующей литературы нами не было встречено детального описания используемых авторами тактических подходов и методик выполнения хирургического пособия пациентам с нарушениями формирования пола в зависимости от анатомической формы порока. Не определены показания к интраоперационному проведению биопсии гонадальной ткани. Обращает на себя внимание отсутствие описания используемых авторами критериев по формированию подхода к объему операции.

5. В рассмотренных литературных источниках отмечается общая удовлетворённость авторов результатами лапароскопических вмешательств. Среди представленных наблюдений отмечены единичные случаи, а в большинстве сообщений полное отсутствие, интра- и послеоперационных осложнений. Также отмечается, что возможность проведения хирургического этапа лечения в полном объеме с высоким косметическим эффектом имеет особенное значение в группе пациентов с нарушениями половой дифференцировки.

В нашей клинике накоплен значительный опыт хирургического лечения детей с нарушениями половой дифференцировки, что в сочетании с необходимостью анализа и выработки оптимальной тактики оперативного вмешательства привело нас к выполнению данного исследования.

ГЛАВА 2

Материалы и методы

2.1. Общая характеристика группы пациентов.

В основе работы лежит анализ группы, включающей данные о 86 пациентах с нарушениями половой дифференцировки в возрасте от 4 месяцев до 18 лет с оконченным случаем лапароскопической коррекции аномалий органов репродуктивной системы. Исследование проводилось на клинических базах Измайловской ДГКБ, Морозовской ДГКБ и ФГАУ «НМИЦЗД» с 2004 по 2014 год. Критерием включения в исследование служило наличие подтвержденного заболевания, связанного с нарушением половой дифференцировки и проведение лечебно-диагностического этапа лапароскопии на органах репродуктивной системы. Из исследования исключены аномалии развития, при которых не отмечалось несоответствия основных компонентов биологического пола. Также из исследования исключены формы DSD, требующие оперативного лечения за пределами малого таза (ВДКН) и гормон-продуцирующие опухоли.

В представленном наблюдении 38 (44,19%) пациентов при рождении были зарегистрированы в мужском поле. В 3 (3,49%) случаях, с учетом рекомендаций лечащих врачей, основанных на всестороннем обследовании пациента, родителями было принято решение о смене пола воспитания ребенка с мужского на женский. В 4 случаях (4,65%) задокументирован отказ родителей от рекомендуемой смены мужского пола воспитания ребенка. Таким образом, в представленном наблюдении 35 (40,70%) пациентов зарегистрированы в мужском поле и 51 (59,30%) пациент - в женском поле. Необходимо отметить, что вопрос назначения пола пациенту с DSD является крайне сложным и нуждается в строго индивидуальном подходе к его решению. Правильное определение пола и проведение соответствующего хирургического лечения повышает качество жизни ребенка и позволяет пациенту наилучшим образом адаптироваться в социальном обществе. Формы DSD, представленные в данном исследовании, суммированы в Таблице 4**.**

Всем детям с аномальным строением органов репродуктивной системы в предоперационном периоде в обязательном порядке проводилось изучение кариотипа, что способствовало определению формы и прогноза патологии и в конечном итоге влияло на тактику хирургического лечения пациентов. Суммарные данные результатов исследования кариотипа у пациентов с нарушениями половой дифференцировки в соответствии с имеющейся патологией и определенным полом представлены в Таблице 5.

Таблица 4. Нозологические единицы форм нарушений половой дифференцировки, представленные в наблюдении

Форма DSD	**Нозологическая единица**	**Количество пациентов**
Агенезия гонад		4
Синдром Шерешевского-Тернера		5
Чистая форма дисгенезии гонад	Чистая дисгенезия яичников	3
	Чистая форма дисгенезии тестикул	3
Синдром рудиментарных яичек		5
Смешанная форма дисгенезии гонад		31
Овотестикулярная форма DSD		11
XX-male		2
Синдром персистенции дериватов мюллеровых протоков		3
Синдром дефицита 5α-редуктазы		2
Синдром тестикулярной феминизации	Полная форма тестикулярной феминизации	4
	Неполная форма тестикулярной феминизации	13

Таблица 5. Соответствие кариотипа и формы нарушений половой дифференцировки зарегистрированному полу пациента

	Форма DSD Кариотип	АГ М/Ж	СШТ М/Ж	ЧДГ М/Ж	СРЯ М/Ж	MGD М/Ж	OT DSD М/Ж	XX-male М/Ж	AIS М/Ж	PMDS М/Ж	5αRD2-deficien М/Ж
30/33	46XY	-/4	-/-	3/-	5/-	11/11	3/4	-/-	3/14	3/-	2/-
2/5	46XX	-/-	-/-	-/3	-/-	-/-	-/2	2/-	-/-	-/-	-/-
1/1	46XY /46XX	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	1/1	-/-	-/-	-/-	-/-
1/-	46XY /47XXY	-/-	-/-	-/-	-/-	1/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
-/1	46XX /47XXY	-/-	-/-	-/-	-/-	-/1	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
-/1	45X0	-/-	-/1	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
-/2	45X0 /46XX	-/-	-/2	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
4/4	45X0 /46XY	-/-	-/1	-/-	-/-	4/3	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
-/1	45X0 /47XXY	-/-	-/1	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Всего		-/4	-/5	3/3	5/-	16/15	4/7	2/-	3/14	3/-	2/-

В соответствии с полученными результатами, установлено, что у пациентов с DSD в 76 (88,37%) случаях отмечалась персистенция Y-хромосомы в кариотипе. У 16 (18,60%) пациентов выявлены хромосомные аномалии, причем в 15 случаях (17,44% от общего числа пациентов) мозаичные. В остальных случаях генетические аномалии отмечались на генном уровне.

У 21 (24,41%) пациента с DSD выявлены сочетанные врожденные пороки развития органов нервной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, костно-мышечной систем и желудочно-кишечного тракта. Виды сочетанных врожденных пороков развития, отмечавшихся у включенных в исследование детей с DSD, представлены в Таблице 6.

Таблица 6. Сочетанные врожденные пороки развития у детей с DSD

Система органов	**Вид аномалии**	**Число пациентов**	**Всего**
Сердечно-сосудистая система	Пролапс митрального клапана	3	8 (9,30%)
	Дополнительная хорда клапанов сердца	4	
	Открытое отверстие артериального протока	1	
Костно-мышечная система	Воронкообразная деформация грудной клетки II степени	1	5 (5,81%)
	Сколиоз II-III степени	3	
	Синдактилия III - IV пальцев кисти	1	
Желудочно-кишечный тракт	Мегаколон	1	1 (1,16%)
Мочевыделительная система	Одностороння тазовая дистопия почки	1	5 (5,81%)
	Односторонняя агенезия почки	1	
	Подковообразная почка	1	
	Удвоение верхних мочевыводящих путей (ВМП)	2	
Нервная система	Органическое поражение ЦНС	2	2 (2,33%)

У пациентов данной группы регулярно отмечаются множественные стигмы дизэмбриогенеза. В пяти случаях (5,81% от общего числа пациентов), у пациентов, имеющих клеточный пул с хромосомным набором 45X0, описаны признаки дизморфии, свойственные синдрому Шерешевского-Тернера.

У 10 (11,62%) пациентов с DSD имеются указания на отягощённый семейный анамнез, связанный с аномальным развитием половых признаков и функциональными нарушениями органов репродуктивной системы. В 3-х случаях в анамнезе имеются данные о близкородственном браке между братом и сестрой: 2 пары во втором и 1 пара в третьем поколении. Вид нарушения полового развития у родственников пациента и степень родства отражены в Таблице 7.

Таблица 7. Аномальное развитие половых признаков в семейном анамнезе пациентов

Вид патологии	**Степень родства**	**Количество пациентов**
Первичная аменорея	Родная тетя по материнской линии (кариотип 46XY)	2
Атрезия гимена	Мать	1
	Сестра	1
Крипторхизм	Родной дядя по материнской линии	1
	Двоюродный дядя по отцовской линии	1
Двойственное строение НПО	Родная сестра / брат	2
Азооспермия	Родной дядя по отцовской линии	2

Основное влияние на тактику обследования и лечения пациентов с DSD оказывают возраст пациента, срок первичного обращения и форма патологии. Наиболее распространенными причинами обследования пациентов на предмет выявления патологии, входящей в группу DSD, служило амбисексуальное строение наружных половых органов, задержка полового развития или формирование гетеросексуальных вторичных половых признаков в пубертатном периоде. В представленном наблюдении начало хирургического лечения пациентов с DSD связано с возрастом первичного обращения в специализированный стационар. Первичное обращение в специализированный стационар до наступления периода половой самоидентификации, то есть в возрасте до 3-х лет, для установления формы патологии и начала лечения в представленной группе отмечено у 29 (33,72%) детей. У 14 детей с относительно правильным строением наружных половых органов и полной психосоциальной адаптацией в своем поле манифест патологии, связанной с DSD, определялся задержкой полового развития или формированием ВПП по гетеросексуальному типу. Средний возраст проведения основного этапа операции, связанного с удалением или

транспозицией дисгенетичных гонад и коррекцией аномалий внутренних органов репродуктивной системы, в представленной группе наблюдения составил 7,1 года. Представляется необходимым выделить четыре возрастных интервала, отображающих связь сроков начала хирургического лечения пациентов с DSD с компенсаторными и репаративными свойствами организма, а также психосоциальной адаптацией пациента в определенном поле.

I возрастной интервал: период младенчества от 1 месяца до 1 года.

Выделение данного периода связано с малыми адаптационно-компенсаторными возможностями организма пациента, что предопределяет повышенные требования к анестезиологическому пособию и методике оперативного вмешательства. Во всех случаях причиной раннего обращения к специалистам служило наличие несомненных признаков DSD, таких как амбисексуальное строение НПО.

В данном возрастном интервале лапароскопические операции выполнены 7 (8,14%) детям. В одном случае у девочки с явлениями идиопатической вирилизации, кариотип 46XX, по данным биопсии был установлен синдром чистой дисгенезии яичников, что позволило убедиться в отсутствии необходимости дальнейшего хирургического лечения. У одного пациента мужского пола с MGD, кариотип 46XY, по результатам диагностической лапароскопии принято решение об удалении гонадальной ткани, имеющей несомненные признаки грубого дисгенеза. У двух пациентов мужского пола с MGD, кариотип 46XY/47XXY и 46XY, и одного с OT-DSD, кариотип 46XY, проведение диагностической лапароскопии в сочетании с биопсией гонадальной ткани позволило своевременно определить оптимальную тактику лечения. В одном случае у мальчика с MGD, кариотип 46XY, диагностическая лапароскопия проведена по месту жительства, забора гистологического материала не производилось, после чего пациент был направлен в специализированный стационар для верификации диагноза и хирургического лечения. У одного пациента с 5αRD2-deficien симультанно с пластикой уретры проведена диагностическая лапароскопия с целью определения положения гонад, не верифицированных при УЗИ, которые в последующем были низведены паховым доступом. Всем пациентам, которым проводилась диагностическая лапароскопия, основной этап операции был выполнен во II возрастном интервале. Таким образом, в I возрастном интервале отмечено только 2 оконченных случая лапароскопической коррекции аномалий органов репродуктивной системы из 7 обратившихся пациентов.

В данном возрастном интервале визуальная оценка типа имеющейся гонадальной ткани, проводимая во время лапароскопии, представляет наибольшие трудности. Гонадэктомия без предшествующей биопсии проводилось при выраженных признаках грубого дисгенеза как следствие дисфункциональности и высокого риска ранней малигнизации. Необходимо отметить, что возможная тактика хирургического лечения обсуждалась с представителями пациента на дооперационном этапе.

II возрастной интервал: ранний детский возраст от 1 до 3 лет включительно.

В данном периоде соотношение репаративных свойств тканей и компенсаторных возможностей организма представляется оптимальным, что способствует наилучшим результатам хирургического лечения. Особенности лапароскопического вмешательства у пациентов данной возрастной группы продиктованы условиями малого объема рабочего пространства в брюшной полости и малом тазу, однако, это не препятствовало выполнению операции в полном объеме. Причиной обращения пациентов к специалистам в большинстве случаев служило наличие двойственного строения НПО.

В данном возрастном интервале начало хирургического лечения с использованием лапароскопической техники выполнено 22 детям (25,58% от общего числа пациентов).

Одномоментная лапароскопическая хирургическая коррекция аномалий развития внутренних органов репродуктивной системы выполнена 10 детям с дисгенезией гонад. В данную группу входят: 2 пациента мужского пола с MGD, кариотип 46XY; 2 пациента женского пола с MGD, кариотип 46XY; 1 девочка с OT-DSD, с кариотипом 46XY; 2 девочки с OT-DSD, с кариотипом 46XX; 1 девочка с OT-DSD, с кариотипом 46XY/46XX; 2 мальчика с OT-DSD кариотипом 46XY и 46XY/46XX. Также одномоментная коррекция представленных аномалий развития выполнена 2 пациентам с PMDS, кариотип 46XY.

2-м мальчикам с MGD, кариотип 46XY/45X0 и 46XY, проведено раздельное выполнение диагностического этапа с биопсией гонадальной ткани, по результатам которой подтвержден глубокий дисгенез тестикул.

1-й девочке с MGD, кариотип 46XY/45X0, после диагностического этапа лапароскопии, проведенной с целью установления локализации патологичной гонадальной ткани, выполнена паховая гонадэктомия.

2-м пациентам с СРЯ, кариотип 46XY, выполнено поэтапное низведение гонад в мошонку по методике Фовлера-Стефенсона. У одного из них этапное хирургическое лечение завершено в III возрастном интервале.

У 4-х пациентов женского пола с PAIS, кариотип 46XY, тестикулэктомия выполнена после диагностического этапа лапароскопии, проведенного с целью установления локализации гонадальной ткани.

У 1-го ребёнка с 5αRD2-deficien, кариотип 46XY, на основе результатов диагностической лапароскопии установлено достаточное развитие сосудов семенного канатика для проведения одномоментной орхопексии по Шемакеру.

Также проведена хирургическая коррекция аномалий развития органов репродуктивной системы 5 детям, после проведения диагностической лапароскопии в I возрастном интервале**:** у ребенка с 5αRD2-deficien выполнено двустороннее низведение гонад по Шемакеру, в остальных 4-х случаях проведена лапароскопическая коррекция представленных аномалий развития.

Проведение окончательного хирургического лечения пациентов в пределах данного возрастного интервала, обусловлено высокой информативностью лапароскопической методики, позволяющей интраоперационно установить тип и степень риска малигнизации представленных органов репродуктивной системы. Необходимо отметить, что выполнение операций до наступления периода половой самоидентификации пациента позволяет избежать психологической травмы, связанной с гендерным самоопределением.

III возрастной интервал: дошкольный и младший школьный возраст, от 4-х до 11 лет жизни включительно. Выбор тактики лечения пациентов, впервые обратившихся в возрасте старше 3-х лет, происходит с учетом сформированной психосоциальной ориентации пациента. Операции, выполняемые в этом возрасте у детей с дисгенезом гонадальной ткани, проводятся в соответствии с принципами повышенной онкологической настороженности, что заключается в дополнительной интраоперационной ревизии типичных мест метастазирования опухолей гонадальной ткани.

В данном возрастном интервале отмечено 31 первичное обращение для эндоскопической диагностики и коррекции аномалий внутренних органов репродуктивной системы.

Одномоментная лапароскопическая коррекция аномалий внутренних органов репродуктивной системы выполнена в 20 случаях. Из них 8 пациентов определено в мужском поле: 4 детей с MGD, кариотип 46XY, 1 ребенок с PMDS, кариотип 46XY, 3 ребенка с MGD, кариотип 46XY/45X0. В случае определения пациента в мужском поле, при условии отсутствия выраженного дисгенеза имеющейся тестикулярной ткани, лапароскопическая коррекция аномалий органов репродуктивной системы дополнялась симультанным

низведением гонады в мошонку. 12 пациентов определено в женском социальном поле: 2 девочки с чистой формой дисгенезии тестикул, кариотип 46XY, 7 девочек с MGD, кариотип 46XY, и 2 девочки с MGD, кариотип 46XY/45X0, 1 пациентка с OT-DSD, кариотип 46XY. При лябиоскротальном расположении патологичной гонадальной ткани последняя удалялась экстраабдоминальным способом.

В двух случаях у пациентов женского пола диагностическая лапароскопия носила окончательный характер: У ребенка с явлениями идиопатической вирилизации, кариотип 46XX, по данным биопсии был установлен синдром чистой дисгенезии яичников, что, как и в первом подобном случае, позволило отказаться от дальнейшего хирургического лечения на органах малого таза. Во втором случае у пациента, воспитываемого в женском поле, кариотип 46XY, нами диагностирована агенезия гонад, в анамнезе у ребенка имело место паховое грыжесечение в неспециализированном стационаре; при лапароскопии выявлено наличие рудиментарной матки, подтверждено отсутствие гонад и гонадальных тяжей.

В 1-м случае у пациента, с PAIS, воспитываемого в женском поле, кариотип 46 XY, после диагностической лапароскопии было выполнено экстраабдоминальное удаление тестикулярной ткани.

У 1-го пациента, определенного в женском поле, с OT-DSD, кариотип 46XY, проводились неоднократные операции по месту жительства, направленные на коррекцию аномалий наружных и внутренних органов репродуктивной системы. Впервые лапароскопическая диагностика выполнена в возрасте 3-х лет, что позволило связать начало обоснованной коррекции аномалий органов репродуктивной системы с третьим возрастным интервалом.

У 6 пациентов, ориентированных в мужском поле: 3-м детям с СРЯ, кариотип 46XY, и 3-м пациентам с PAIS, кариотип 46 XY, лапароскопия проводилась с целью выбора оптимальной методики низведения тестикул, имеющих высокую степень паховой ретенции. Проведены операции, направленные на низведение и фиксацию тестикул в мошонке. При этом в зависимости от степени ретенции использовалась одномоментная или поэтапная методика низведения тестикул в мошонку.

У 1-го пациента мужского пола с OT-DSD, кариотип, 46XY, для удаления дериватов мюллеровых протоков, интимно прилежащих к мочевому пузырю, после диагностической лапароскопии был выполнен переход на лапаротомию.

В ряде случаев среди причин госпитализации в специализированный стационар детей в возрасте старше 3-х лет представителями пациентов отмечено отдаленное расположение

их места жительства от крупных клиник, отсутствие профильных специалистов и несоблюдение рекомендованных сроков прохождения медицинских осмотров.

IV возрастной интервал: подростковый или старший школьный возраст, от 12 лет и старше, характеризуется наступлением пубертатного периода. В данном возрастном интервале отмечено 26 первичных обращений. Первичное обращение и начало хирургического лечения в данной группе пациентов в большинстве случаев связано с задержкой пубертатного развития или аномальным формированием вторичных половых признаков. При этом большинство детей имеют высокую степень гендерной адаптации, однозначно причисляя себя к тому или иному полу, что учитывалось при выборе тактики хирургического лечения.

В данной возрастной группе у 1-го ребенка женского пола, кариотип 46XX, обратившегося в связи с задержкой полового развития, по результатам биопсии подтверждена чистая форма дисгенезии яичников, что не потребовало дальнейшего хирургического лечения.

3 девочки с агенезией гонадальной ткани, кариотип 46XY, обратились в связи с отсутствием наступления пубертата. Учитывая высокую вероятность развития неопластических процессов, выполнено удаление стрековой ткани.

В 2-х случаях у пациенток с СШТ, кариотипом 45X0/46XX, отмечалась нерегулярность месячных, 3 пациентки с хромосомным набором 45X0/46XY, 45X0/47XXY и 45X0, обратились в связи с задержкой полового развития. Во всех наблюдениях отмечены характерные для СШТ признаки дизморфии различной степени выраженности. Во всех случаях операции заключались в удалении патологичной гонадальной ткани.

1 девочка с чистой формой тестикулярного дисгенеза, кариотип 46XY, обратилась в связи с выраженной задержкой полового развития. Выявленная на лапароскопии дисгенетичная тестикулярная ткань удалена.

У 1-го мальчика с MGD, кариотип 46XY, отмечалась выраженная маскулинизация НПО. Ребенок наблюдался по месту жительства с диагнозом правосторонний крипторхизм, анорхизм слева. При обращении в наш стационар подтверждено DSD, проведена соответствующая коррекция аномалий органов репродуктивной системы.

2 девочки с MGD, кариотип 46XY, 1 девочка с MGD, кариотип 46XX/47XXY, 1 девочка с OT-DSD, кариотип 46XY, обратились в связи с проявившимися в пубертатном периоде признаками вирилизации. Во всех случаях проведена одномоментная лапароскопическая коррекция аномалий развития внутренних органов репродуктивной системы.

2 мальчика с синдромом XX-male, кариотип 46XX, обратились для коррекции двустороннего крипторхизма, гипоспадии. Диагноз установлен после исследования кариотипа и данных лапароскопической биопсии гонадальной ткани. Выполнено удаление дегенеративно измененных гонад. В обоих случаях позднее обращение представителей пациентов в специализированные центры связано с отдаленным местом жительства и социальным фактором.

4 пациентки с CAIS и 5 девочек с PAIS, кариотип 46XY. У пациенток с CAIS причинами обращения служили трудности начала половой жизни, тогда как у пациенток с PAIS отмечались явления андрогенизации в пубертатном периоде. Показания к лапароскопии выставлялись в случае отсутствия достоверной верификации расположения гонад неинвазивными методами исследования. При возможности проводилась лапароскопическая гонадэктомия. При фиксации гонад в паховом канале последние удалялись экстраабдоминальным доступом.

У 4-х пациентов IV возрастного интервала с самоидентификацией в женском поле основной этап коррекции аномалий развития внутренних половых органов и гонадальной ткани в последующем был дополнен реконструктивной операцией, обеспечивающей возможность, начала половой жизни. Лапароскопический проктосигмоидальный кольпопоэз был выполнен 3-м девочкам с PAIS, кариотип 46 XY. У 1-го пациента с CAIS, кариотип 46 XY, одномоментно с лапароскопической гонадэктомией проведена лапароскопическая кольпоэлонгация за счет выделения свода слепо заканчивающегося влагалища из эмбриональных спаек. В 1-м случае представителям несовершеннолетнего пациента, воспитываемого в женском поле, с MGD, кариотипом 46XY/45X0, даны рекомендации о необходимости последующего проведения кольпопоэза перед началом интимной жизни. В нашем наблюдении представлен 1 пациент, с OT-DSD, кариотип 46XY, с женской самоидентификацией с неудовлетворительными результатами лапаротомного проктосигмоидального кольпопоэза, выполненного по месту жительства.

Таблица 8. Распределение пациентов с различными формами нарушениями половой дифференцировки по возрастным интервалам в зависимости от пола и патологии

Патология	Пол	Возрастной интервал			
		I	II	III	IV
Агенезия гонад	Ж			1	3
Синдром Шерешевского-Тернера	Ж				5
Чистая дисгенезия яичников	Ж	1		1	1
Чистая дисгенезия тестикул	Ж			2	1
Синдром рудиментарных яичек	М		2	3	
Смешанная дисгенезия гонад	М	4	4	7	4
	Ж		3	9	
Овотестикулярная форма DSD	М	1	2		
	Ж		4	3	1
Синдром XX-male	М				2
Синдром персистенции дериватов мюллеровых протоков.	М		2	1	
Синдром дефицита 5α-редуктазы	М	1	1		
CAIS	Ж				4
PAIS	М			3	
	Ж		4	1	5

В представленном наблюдении к моменту выполнения лапароскопического этапа диагностики и лечения в специализированном стационаре 8 (9,30%) детям проведены предшествующие операции. Двое пациентов было оперировано по экстренным показаниям, остальные в плановом порядке. В 5 случаях предшествующие операции выполнялись паховым или лапаротомным доступом. Лапароскопический доступ был использован у 1-го ребенка. 2-м детям проводилась феминизирующая пластика наружных половых органов в раннем возрасте.

Один ребенок с СШТ, кариотипом 45X0, оперирован лапароскопическим доступом по поводу деструктивной формы острого аппендицита. При этом была описана персистенция рудиментарной матки и двустороннее расположение стреков.

Один пациент с MGD, кариотипом 46XY, по месту жительства оперирован паховомошоночным доступом по поводу правостороннего крипторхизма; левого яичка и персистирующих дериватов мюллеровых протоков обнаружено не было. В последующем,

для диагностики формы DSD и коррекции выявленных аномалий развития органов репродуктивной системы, ребенок проведен в специализированный стационар.

У одного пациента с синдромом рудиментарных яичек, кариотип 46XY, по месту жительства выполнено низведение левого тестикула по Шемакеру, расположенного в паховом канале. Вторая гонада при обследовании не обнаружена. По данным выписки диагностирован левосторонний крипторхизм паховая форма ретенции, аплазия правого яичка, в сочетании с промежностной формой гипоспадии. В наш стационар ребенок был направлен для проведения пластики уретры. При диагностической лапароскопии у ребенка выявлена абдоминальная форма ретенции рудиментарного правого яичка, отмечен рецидив крипторхизма слева.

Двум детям до этапа лапароскопической диагностики было выполнено грыжесечение паховым доступом. В первом случае пациенту мужского пола с OT-DSD, кариотип 46XY, с двойственным строением гениталий по месту жительства выполнено экстренное грыжесечение в связи с ущемленной паховой грыжей. По данным предоставленной родителями выписки, во время операции в брюшную полость вправлены жизнеспособная маточная труба и гонада схожая с яичником. Забора гистологического материала для морфологического изучения не производилось. Во втором случае у пациента, воспитываемого в женском поле, с агенезией гонад, кариотип 46XY, с правильным строением гениталий по женскому типу по месту жительства проводилось двустороннее грыжесечение паховым доступом в плановом порядке. Данных о содержимом грыжевого мешка и ходе операции родителями не представлено. Однако при проведении диагностической лапароскопии у ребенка не было обнаружено ни маточных труб, ни гонадальной ткани.

У одного пациента с OT-DSD, кариотип 46XY, по месту жительства была проведена серия операций, направленных на создание наружных половых органов по мужскому типу, при этом выполнено расправление полового члена с пластикой уретры, низведение правого яичка, вентрофиксация левой дисгенетичной гонады, паховое грыжесечение с двух сторон. В последующем, в возрасте 3г. 10мес., выполнена лапароскопия, по результатам которой диагностирована овотестикулярная форма DSD и рекомендована смена пола на женский. После принятия родителями решения о смене пола воспитания ребенка пациенту выполнена гонадэктомия с 2-х сторон, феминизирующая пластика НПО, проктосигмоидальный кольпопоэз, гистерэктомия.

Двум детям с MGD, воспитываемым в женском поле, кариотип 46XX/47XXY и 46XY/45X0, в связи с выраженной гипертрофией клитора в грудном возрасте выполнена ампутация кавернозных тел с сохранением головки на сосудисто-нервном пучке. В последующем детям проведена двусторонняя лапароскопическая гонадэктомия.

Операции, выполненные детям с DSD в экстренном и плановом порядке, до проведения лечебно-диагностической лапароскопии и установления формы нарушения половой дифференцировки суммированы в Таблице 9.

Таблица 9. Операции, выполненные до этапа лапароскопической верификации формы нарушения половой дифференцировки.

Патология	**Вид операции**	**Число экстренных операций**	**Число плановых операций**	**Суммарное число операций**
Крипторхизм.	Низведение тестикула	-	3	4
	Вентрофиксация тестикула	-	1	
Паховая грыжа	Грыжесечение паховым доступом	1	4	5
Аномалия кавернозных тел	Гипертрофия клитора	-	2	2
Гипоспадия	Пластика уретры	-	1	1
Острый аппендицит	Лапароскопическая аппендэктомия	1	-	1

Имеющиеся данные анализа предшествующих операций у детей с нарушениями половой дифференцировки свидетельствуют о необходимости широкого внедрения лапароскопии у пациентов с двойственным строением наружных половых органов и гонадными формами задержки полового развития, что позволит повысить качество оказываемой помощи за счет своевременной диагностики нарушений аномалий полового развития.

2.2. Общая характеристика методов исследования.

В соответствии с положениями коммюнике Международного консенсуса 2006г по ведению пациентов с DSD, всем детям с интерсексуальным состоянием необходимо определять долгосрочную тактику лечения. Результатом реализации данного подхода является формирование ряда диагностических, лечебно-терапевтических и хирургических методов лечения индивидуально для каждого пациента. План лечения пациентов с DSD

составлялся с учетом необходимости коррекции сочетанных пороков развития урогенитальной области, а также сопутствующих аномалий других органов и систем.

В соответствии с разработанным планом на первом этапе осуществлялись мероприятия, направленные на уточнение нозологической формы заболевания. Стандартная схема предоперационного исследования пациентов с подозрением на DSD включала: осмотр, проведение кариотипирования, изучение гормонального статуса и текущих лабораторных показателей.

На предоперационном этапе особое значение придавалось определению формы аномалии развития половых органов. Основным способом решения данной задачи являлась использование методов ультразвукового исследования (УЗИ). Главными преимуществами ультразвуковой диагностики являлись доступность, неинвазивность и в достаточной мере высокая информативность метода.

Ультразвуковое исследование проводилось по стандартной методике. Оно включало эхографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Пристальному изучению подвергались органы пространства малого таза. Проводилось сканирование паховых областей, мошонки или области лябиоскротальных складок. Исследование выполнялось в серошкальном режиме, а также с использованием цветного доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерометрии (ИДМ). Применялись конвексные датчики с частотой сканирования 3- 5 МГц и линейные датчики с частотой сканирования от 7,5 до 10 МГц. Обследование проводилось на ультразвуковых аппаратах экспертного класса с высокой разрешающей способностью: «ALOKA SSD-1100» (Япония), «VOLUSON 730 KRETS» (Германия).

Искомые ответы при ультразвуковом исследовании:

- Определение локализации, структуры и размеров матки и её придатков, а также наличие и степень развития эндометрия;
- Определение локализации, размеров, кровоснабжения, структуры гонадальной ткани.
- Степень развития фолликулярного аппарата в яичниках и изменение эхогенности тестикул.
- Выявление признаков течения неопластического процесса.
- Выявление сопутствующей патологии органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства.

В нашем исследовании достоверность ультразвуковой диагностики при исследовании гонадальной ткани составила 67,06%, так как в 28 случаях не была достоверно

визуализирована дистопированная гонадальная ткань, которая впоследствии была выявлена при лапароскопии. Наибольшие трудности вызывало определение наличия и расположения стрековой ткани и глубоко дисгенетичных гонад. Случай с подтверждением во время операции двусторонней гонадальной аплазии рассматривается как достоверные данные УЗИ. Данные о персистенции дериватов мюллеровых протоков, степени их дисплазии и локализации совпадали с интараоперационными находками в 91,7% случаев. После верификации нозологической формы DSD и установления вида аномалии развития органов репродуктивной системы проводилось полное клиническое обследование пациента, позволяющее определить степень анестезиологического и интраоперационного рисков.

Данные о нозологической форме заболевания, анатомическом строении, развитии органов малого таза и локализации гонад являются ключевыми при определении тактики оперативного лечения. В зависимости от полученных данных, в содействии с представителями пациента на предоперационном этапе определяется хирургическая тактика и методика лечения пациента.

Статистическая обработка объективных данных о продолжительности операции, величине кровопотери, сроках госпитализации проведена с использованием компьютерных программ «Microsoft Excel 2010» и «Biostat 2009 Professional 5.8.4.». Для каждого показателя определялись стандартное отклонение и ошибка среднего.

При патологических состояниях, обусловленных нарушениями половой дифференцировки, пол пациента, кариотип, нозологическая форма патологии и степень вирилизации наружных половых органов не являются определяющими независимыми переменными. Выделение различных типов изменений гонадальной ткани также имеет условный характер вследствие наличия переходных форм развития патологичной гонадальной ткани и степени оказываемого ей гормонального воздействия на органы и ткани организма. Формирование выводов на основе статистического анализа результатов хирургического лечения представленной группы пациентов практически нецелесообразно. Основное значение имеет главенство принципа индивидуального подхода при определении методов хирургической коррекции представленных аномалий развития у пациентов с DSD, а также принцип принятия решения о тактике лечения в содействии с пациентом и его официальными представителями. При этом наличие дисгенетичных форм обуславливает повышенные риски раннего развития неопластических процессов, что послужило поводом для разделения пациентов на две основные группы.

Фактически гипотеза о превосходстве определенной тактики и метода лапароскопической коррекции аномалий органов репродуктивной системы у детей с DSD не может быть проверена статистически по следующим причинам:

- Отсутствие опубликованных работ по данной проблеме, в которых был бы приведен статистический анализ групп пациентов, применимый для сравнения;
- Представленные показатели времени операции, кровопотери и сроки госпитализации характеризуют общую эффективность лапароскопической методики и не могут отражать преимуществ, описанных нами тактических и методических подходов к хирургическому лечению пациентов с DSD;
- Изучение качества жизни в послеоперационном периоде невозможно по морально-этическим соображениям вследствие возрастных и вероятностных психологических особенностей пациентов, вошедших в группу исследования.

Учитывая приведенные факты, в рамках представленной работы метод количественного анализа данных применен быть не может, в связи с чем сделан упор на методологию проведения качественного исследования практикуемых подходов хирургического лечения пациентов с DSD с ориентацией на определенные нозологические единицы.

2.3. Предоперационная подготовка и материально-техническое обеспечение.

В условиях плановой хирургии лапароскопическое оперативное лечение детей с DSD проводилось после верификации диагноза и полного клинического обследования. Необходимо отметить значимость разъяснительной работы и письменного подтверждения согласованности с пациентом и его представителями предполагаемого объема оперативного вмешательства.

Согласно тактике профилактики послеоперационных гнойно-септических осложнений, принятой на кафедре и участвующих в исследовании клиниках, в случае планирования проведения лечебного этапа лапароскопии антибактериальная терапия начиналась одновременно с премедикацией. В большинстве случаев использовалось однократное внутривенное введение половины суточной дозы антибактериального препарата широкого спектра действия за 30-40 минут до вмешательства. В послеоперационном периоде продолжительность введения антибактериальных препаратов зависела от объема интраоперационной травмы и наличия дополнительных факторов риска инфекционных осложнений, таких как выраженность экссудативных явлений, контактная кровоточивость, оставление страховочных дренажей в брюшной полости, наличие хронических заболеваний.

Данный подход позволил исключить риск возникновения гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде у 100% пациентов представленной группы наблюдения.

Анестезиологическое пособие при лапароскопических вмешательствах у детей с DSD заключается в проведении общего обезболивания. При проведении диагностической и лечебно-диагностической лапароскопии в 44 (51,16%) случаях для искусственной вентиляции легких использовалась методика наложения ларингиальной маски. В остальных случаях при проведении объемного оперативного пособия, связанного с формированием большой раневой поверхности, использовалась интубация трахеи. У 21 (24,42%) пациента в дополнение к указанным выше способам обезболивания применялась спинальная аналгезия. В ходе вмешательства пневмоперитонеум оставался на уровне 8-12 мм рт. ст. Для поддержания адекватного газообмена в условиях пневмоперитонеума минутный объем вентиляции увеличивался на 30-35% за счет повышения дыхательного объема и частоты дыхания. До момента инсуфляции газа в брюшную полость проводилась активная инфузия полийонных солевых растворов из расчета 10-15 мл/кг/час. После наложения пневмоперитонеума скорость инфузии снижалась до 10-12 мл/кг/час. В ходе вмешательства проводился мониторинг частоты сердечных сокращений, артериального давления, сатурации кислорода, электрокардиография, контроль давления в брюшной полости, частоты дыхательных движений, давления в дыхательных путях, газового состава крови и кислотно-основного состояния.

Хирургический этап лечения пациентов с нарушениями формирования пола проводится в операционной, оборудованной лапароскопической стойкой. Наиболее часто используемыми лапароскопическими инструментами при выполнении хирургического пособия у детей с DSD являлись:

- эндовидеокамера «Telecam SL» с интегрированным блоком цифровой обработки изображения;
- электронный инсуфлятор «Endoflator» или «SCB Thermoflator» с регулируемой скоростью подачи углекислого газа до 20 л/мин (Karl Storz GmbH & C^{o}., Германия);
- коагуляторы «BOWR ARC 400» с наличием биполярного и монополярного функциональных блоков; «COVIDIEN ForceTriade» с возможностью подключения аппарата LigaSure
- осветитель «SCB Xenon 300» использующий ксеноновые лампы белого цвета (Karl Storz GmbH & C^{o}., Германия);

- аппарат для аспирации содержимого брюшной полости и ирригации операционного поля;
- видеорекордер с возможностью записи изображения на жёсткий диск, USB-флеш-накпитель и DVD видеодиски;
- лапароскопы с торцевым срезом 30^0 диаметром 3, 5 и 10мм (Karl Storz GmbH & Co., Германия);
- световолоконные кабели (Karl Storz GmbH & Co., Германия);
- троакары диаметром 3,5мм, 5,5мм, 11мм, 12мм со стилетами – тупоконечными и конической формы и набором «переходников» с одного размера на другой;
- атравматические зажимы – прямые и изогнутые – диаметром 3мм и 5мм, с возможностью монополярной коагуляции, с комплектом рукояток – без кремальеры и с кремальерой
- биполярные коагуляционные щипцы диаметром 3мм и 5мм;
- аппарат биполярной коагуляции «LigaSure» диаметром 5 мм;
- щипцы для биопсии гонадальной ткани диаметром 3мм и 5мм;
- ножницы – изогнутые и прямые, с одной и двумя движущимися браншами, с возможностью монополярной коагуляции, диаметром 3мм и 5мм;
- канюля для аспирации/ирригации диаметром 3мм и 5мм;
- эндоскопические иглодержатели диаметром 3мм и 5мм;
- видеомонитор JVC TM-A210 G (Япония) и Karl Storz LED HD (Karl Storz GmbH & Co., Германия).

В представленном наблюдении для первичного вхождения в брюшную полость во всех случаях применялась методика «открытой» лапароскопии**.** Во всех случаях трехточечный доступ расположения троакаров позволял проводить запланированное оперативное вмешательство в полном объеме. Наиболее часто манипуляционные троакары устанавливались симметрично в подвздошных областях. У пациентов I и II возрастных интервалов места введения рабочих троакаров локализовались выше типичных точек, что обеспечивало удобство манипулирования в условиях малого объема брюшной полости.

В нашем наблюдении оцениваемыми критериями, служащими противопоказаниями к лапароскопии являлись:

- Наличие тяжелой сочетанной патологии жизненно важных органов и систем.
- Необходимость наложения пневмоперитонеума при лапароскопии предопределяет повышенные требования к кардио-респираторной системе. В нашем наблюдении у одного

ребенка лапароскопическая коррекция аномалий органов репродуктивной системы проводилась после хирургического закрытия отверстия артериального протока, выполненного в периоде новорожденности.

- Наличие острых инфекционных и/или обострение хронических заболеваний, а также ранний поствакцинальный период. Хирургическое лечение в данном периоде могло способствовать генерализации инфекционного процесса. С целью профилактики данного вида осложнений лечение проводилось не ранее чем через четыре недели после окончательного выздоровления или два месяца после введения живых вакцин.
- При подозрении на течение злокачественного процесса пациенту проводилось дополнительное обследование на онкомаркеры. В случае обоснованных подозрений на течение неопластического процесса лечение проводится совместно со специалистами в области онкологии и онкохирургии.
- В одном случае плотное прилежание диспластичных придатков матки к мочевому пузырю исключало возможность применения имевшихся в наличии электрических видов хирургической энергии, что потребовало перехода на лапаротомию, после проведения диагностического этапа лапароскопии.

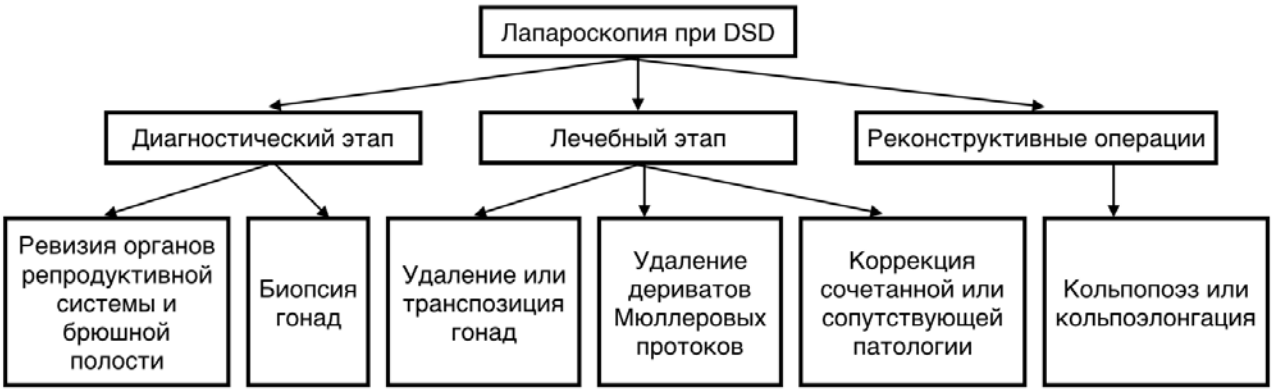
Полноценное предоперационное дообследование, адекватная предоперационная подготовка, использование современного оборудования, в том числе аппаратуры, обеспечивающей низкий поражающий эффект окружающих тканей, тщательный гемостаз и высоко детализированное изображение в нашем исследовании позволяли широко ставить показания к применению лапароскопии у детей с DSD. Необходимо отметить, что наличие спаечного процесса в брюшной полости, ранее являвшееся ограничивающим фактором применения лапароскопии, в нашем наблюдении к таковым не относится. Применение лапароскопической техники в абсолютном большинстве случаев (98,84%) обеспечило возможность проведения операции в требуемом объеме. Основное направление оперативных усилий связано с забором для изучения гистологического материала, удалением порочной гонадальной ткани и дериватов мюллеровых протоков. Техническое исполнение лапароскопической операции повторяет принципы классической хирургии, позволяя обеспечить более тщательный гемостаз и щадящее отношение к органам и тканям.

2.4. Тактика и методы лапароскопической коррекции аномалий органов репродуктивной системы в исследуемой группе пациентов.

При определении тактики хирургического лечения пациентов с DSD выделяют диагностический и лечебный этапы лапароскопии как составляющие части

многокомпонентного лечения. Лапароскопическая реконструкция половых путей в периоде наступления половой зрелости у пациентов с DSD проводится отдельным этапом вследствие обширности операционной травмы и особенностей послеоперационного ведения (Схема №1).

Схема №1 Область применения лапароскопии при коррекции аномалий органов репродуктивной системы у пациентов с DSD



Диагностический этап лапароскопии предопределяет тактику хирургического лечения пациента с DSD.

Задачи, решаемые на этапе проведения диагностической лапароскопии:

- Определение точек расположения манипуляционных троакаров.

Выбор места расположения манипуляционных троакаров продиктован необходимостью обеспечить удобство манипулирования на органах малого таза из минимального количества точек доступа. Трансабдоменальная люминесценция позволяет избежать ранения крупных сосудов передней брюшной стенки. Визуальный контроль введения в брюшную полость манипуляционных троакаров обеспечивает исключение риска повреждения внутренних органов при данной процедуре.

- Определение расположения и типа гонадальной ткани.

- При визуальной оценке гонадальной ткани оценивается степень и симметричность развития, определяются признаки дисгенеза и соответствие определённому гендерному полу ребенка, расположение относительно дериватов мюллерового протока. В случае необходимости транспозиции тестикулярной ткани оценивается степень развития питающих её сосудов.

- Биопсия гонадальной ткани проводится в случае неинформативности визуальных данных для установления гистологической структуры. Биопсия показана как окончательный

способ установления нозологической формы порока, выявления течения неопластических процессов и определения прогноза патологии.

- Определение расположения, степени развития дериватов мюллеровых протоков и оценка репродуктивной функциональности.

В соответствии с данной задачей устанавливается соответствие персистенции дериватов мюллеровых структур гендерному и биологическому полам пациента. Проводится визуальная оценка на предмет возможности выполнения репродуктивных функций данных органов. В соответствии с этим определяется степень дисплазии матки, строящаяся на соответствии размеров матки возрасту пациента, выявлении признаков её аномального развития и оценке цервикального сегмента.

- Выявление сопутствующей и сочетанной патологии.

На данном этапе проводится обзорная лапароскопия брюшной полости и малого таза. При этом осуществляется последовательный осмотр внутренних органов и стенок всех этажей брюшной полости и малого таза. Тщательной ревизии подвергаются места типичного метастазирования опухолей гонадальной ткани: париетальная и висцеральная брюшина, прямокишечно-маточное углубление, большой сальник, область брыжеечных и парааортальных лимфатических узлов. Наиболее часто выявляемой сопутствующей патологией является наличие необлитерированных глубоких паховых колец, что является предпосылкой к возникновению паховой грыжи.

Показаниями к проведению диагностической лапароскопии отдельным этапом являлись:

1) Отказ пациента или его представителей от проведения одномоментной лапароскопической коррекции аномалий развития органов репродуктивной системы по собственным соображениям;
2) Необходимость углубленного морфогистологического изучения гонадальной ткани;
3) Установление потребности в проведении дополнительного курса гормональной терапии;
4) Отсутствие необходимости удаления или перемещения имеющихся структур репродуктивной системы;
5) Необходимость использования экстраабдоминального доступа к структурам репродуктивной системы;
6) Выявление распространенного течения неопластических процессов.

В нашем наблюдении представлено 26 (30,23%) пациентов, которым диагностическая лапароскопия была проведена отдельным этапом. Диагностическая лапароскопия, выделенная в отдельное оперативное вмешательство, выполнялась в трех вариантах.

I. Визуальный осмотр без дополнительных манипуляций выполнен 5 детям:

- 1-му ребенку с агенезией гонад, кариотип 46XY, воспитываемому в женском поле. В данном случае у пациента после ранее перенесенного пахового грыжесечения с 2-х сторон в неспециализированном стационаре не было выявлено гонадальной ткани. По результатам лапароскопии получены исчерпывающие данные для составления прогноза фертильности и разработки тактики проведения пожизненной заместительной гормональной терапии.
- 2-м пациентам с PAIS, кариотип 46XY, и 1-му ребенку с 5αRD2-deficien, кариотип 46XY, воспитываемым в мужском поле. По результатам лапароскопии детям решено повторить курс гормональной терапии с целью обеспечения достаточного развития сосудистой сети семенных канатиков. В последующем у одного пациента с PAIS выполнена поэтапная транспозиция яичек в мошонку по методике Фовлера-Стефенсона, у двух других пациентов проведено двустороннее одномоментное перемещение гонад по методике Шемакера.
- У одного пациента с MGD, кариотип 46XY, ориентированного в мужском поле, диагностическая лапароскопия проведена по месту жительства, по результатам которой описано наличие асимметрично развитых дериватов мюллерового протока и стрека с одной стороны, в сочетании с уходящим в паховый канал структурами семенного канатика с другой. В наш стационар ребенок был направлен для выполнения основного этапа операции, связанного с удалением описанных патологичных структур.

II. Визуальный осмотр, по результатам которого выставлены показания к проведению основного этапа операции экстраабдоминальным или лапаротомным доступом. Данный тип операции выполнен 10 детям:

- 2-м мальчикам с синдромом рудиментарных яичек, кариотип 46XY, и 1-му пациенту с 5αRD2-deficien. При лапароскопии установлена паховая локализация рудиментарных тестикул и удовлетворительное развитие сети тестикулярных сосудов, что позволило выполнить одномоментное низведение гонад в мошонку по методике Шемакера.
- 5 пациентам с PAIS, кариотип 46XY, и 1-му ребенку с MGD, кариотип 46XY/45X0, ориентированным в женском поле, вследствие проведения диагностической лапароскопии установлена необходимость использования пахового доступа с двух сторон. Показанием к

проведению диагностической лапароскопии данной группе пациентов служила недостаточная информативность данных УЗИ или высокая степень ретенции обнаруженных тестикул.

- Один пациент, воспитываемый в мужском поле, с OT-DSD, кариотип 46XY, при лапароскопии выявлено интимное прилежание дисгенетичной гонады и маточной трубы к мочевому пузырю, что потребовало перехода на лапаротомию по Пфаненштилю.

III. Визуальный осмотр в сочетании с биопсией гонадальной ткани. Данный тип операции выполнен 11 детям:

- 3-м девочкам с чистой формой дисгенезией яичников, кариотип 46XX. По результатам визуального осмотра и данных биопсии выявлена овариальная ткань, исключена персистенция незрелых тестикулярных клеток, обуславливающая риск малигнизации. На основании полученных данных составлен прогноз фертильности и разработана тактика проведения заместительной гормональной терапии.
- 4-м детям с MGD, воспитываемым в мужском поле. У 2-х пациентов с кариотипом 46XY, с одной стороны имел место фиброзный стрек, с противоположной - тестикулярный стрек со скоплением незрелых тестикулярных клеток преимущественно на латеральном полюсе фиброзной структуры. Полученные данные позволили убедить представителей пациента в необходимости удаления всей имеющейся гонадальной ткани с целью снижения риска развития неопластических процессов. В 1-м наблюдении у пациента с кариотипом 46XY/47XX выявлено сочетание тестикулярного стрека с одной стороны и сформированного тестикула с лябио-скротальной локализации с противоположной. У 1-го пациента с кариотипом 46XY/45X0, по данным биопсии, имело место сочетание тестикулярного стрека с распределением незрелых тестикулярных клеток на всем протяжении фиброзной полосы с одной стороны и абдоминально расположенного дисгенетичного яичка с другой, содержащего низко дифференцированные тестикулярные клетки.
- 2-м детям с OT-DSD. У мальчика, кариотип 46XY, по результатам биопсии выявлен овотестис с двух сторон, после получения согласия от представителей пациента, при повторной лапароскопии гонады были удалены. У второго пациента, кариотип 46XY, после серии маскулинизирующих операций, проведенных по месту жительства, в возрасте 3-х лет проведена биопсия гонадальной ткани, по результатам которой с одной стороны обнаруживался дисгенетичный тестикул, с противоположной стороны овотестис. После чего выполнена смена пола ребенка на женский и в последующем проведена коррекция аномалий развития внутренних органов репродуктивной системы и серия феминизирующих операций.

- 2-м пациентам с синдромом XX-male, кариотип 46XX, воспитываемым в мужском поле. По результатам диагностической лапароскопии и биопсии выявлена абдоминальная ретенция дегенеративно измененных тестикул. После проведенной разъяснительной работы с представителями пациента выполнена лапароскопическая гонадэктомия.

В соответствии с представленными данными по диагностической лапароскопии, в 16 (18,60%) оконченных случаях хирургического лечения детей с DSD лечебного этапа лапароскопии не проводилось. Из них, у 4-х пациентов данные, полученные при диагностической лапароскопии и гистологическом исследовании гонадальной ткани, носили исчерпывающий характер, подтверждающие отсутствие необходимости дальнейшего хирургического лечения. В 1-м случае у девочки с агенезией гонад, кариотип 46XY, возможно удаленными во время предшествующей операции, было достаточно только визуального осмотра органов малого таза. У 3-х девочек с чистой формой овариального дисгенеза, кариотип 46XX, с целью верификации диагноза потребовалось проведение биопсии.

В 11 наблюдениях, в которых после диагностической лапароскопии для выполнения основного этапа операции требовалось применение экстраабдоминального доступа, наглядно отображены преимущества лапароскопии перед неинвазивными методами исследования, не позволяющими достоверно определить оптимальную тактику хирургического лечения на дооперационном этапе.

При этом у 5 пациентов мужского пола диагностическая лапароскопия была направлена на определение степени развития тестикулярных сосудов, что позволяло выбрать оптимальный способ низведения гонад. Так у 2-х мальчиков с СРЯ, кариотип 46XY, и 1-го мальчика с 5αRD2-deficien, кариотип 46XY, установлено достаточное развитие сосудов семенного канатика для проведения одномоментного низведения гонад в мошонку. У 1-го мальчика с PAIS, кариотип 46XY, и 1-го мальчика с 5αRD2-deficien, кариотип 46XY, установлены показания к проведению дополнительного курса гормональной терапии, позволившей выполнить низведение яичек по Шемакеру при последующей операции.

У пациентов женского пола необходимость проведения диагностической лапароскопии продиктована отсутствием достоверной информации о локализации патологичных гонад на предоперационном этапе. У 5 пациентов с PAIS, кариотип 46XY, и 1-го ребенка с MGD, кариотип 46XY/45X0, воспитываемых в женском поле, проведена гонадэктомия паховым доступом.

У 1-го пациента мужского пола с OT-DSD, кариотип 46XY, вследствие выраженной дисплазии тазовых органов и риска травматизации стенки мочевого пузыря электрохирургическими видами энергии в условиях манипулирования имеющимися в распоряжении хирурга лапароскопическими инструментами, решено выполнить лапаротомию по Пфаненштилю. Данный пример демонстрирует необходимость высокого технического оснащения стационара, профилированного на лечение пациентов с DSD.

В соответствии с представленными выше данными, в 10 наблюдениях лапароскопическая коррекция имеющихся аномалий развития проведена отдельным этапом после диагностической лапароскопии. При этом в 2-х наблюдениях раздельное проведение диагностического и лечебного этапов на две операции не связано с изучением данных биопсии. У мальчика с PAIS, кариотип 46XY, по данным лапароскопии, вследствие установленной высокой степени ретенции гонад и недостаточного развития сети тестикулярных сосудов, после проведенного курса ХГЧ проведено низведение гонад в мошонку по методике Фовлера-Стефенсона. У пациента мужского пола с MGD, кариотип 46XY, после выполнения диагностической лапароскопии по месту жительства, вследствие однозначности выявленных при обзорной лапароскопии изменений, в специализированном стационаре выполнена одномоментная лапароскопическая коррекция аномалий развития репродуктивной системы. В остальных 8 наблюдениях проводилось углубленное морфогистологическое изучение биоптата гонадальной ткани, что позволяло выбрать оптимальную тактику хирургического лечения пациента, исключить риск течения неопластических процессов, определить характер заместительной гормональной терапии. У ребенка с OT-DSD, кариотип 46XY, проведение гистологического исследования гонадальной ткани по месту жительства позволило верифицировать диагноз, определив пациента в женском поле, прервать серию маскулинизирующих операций, избежать риска малигнизации дисгенетичных гонад. В остальных 7 случаях у пациентов с мужским полом воспитания проведение углубленного морфологического изучения гонадальной ткани продиктовано необходимостью оценки возможности её сохранения. У 2-х пациентов, ориентированных в мужском поле, с синдромом XX-male, кариотип 46XX, необходимость углубленного морфологического изучения гонадальной ткани обусловлена визуально относительно правильным строением крипторхированных тестикул. Полученные данные гистологического заключения исключали возможность сохранения имеющейся тестикулярной ткани, вследствие выраженных дегенеративных изменений в ней. У 5 пациентов на углубленном морфогистологическом изучении имеющейся гонадальной ткани,

с целью оценки возможности ее сохранения, настаивали официальные представители пациента. Необходимо отметить, что родители пациентов указывали на необходимость предоставления им времени на размышление о проведении радикальной операции после получения гистологического заключения. Так, после получения информированного согласия от родителей пациентов двусторонняя гонадэктомия выполнена у 3 пациентов, воспитываемых в мужском поле с MGD, в 2-х случаях кариотип 46XY, в 1-м наблюдении 46XY/45X0 и у одного пациента с OT-DSD, кариотип 46XY. В 1-м случае у мальчика с MGD, кариотип 46XY/47XXY, выполнено удаление тестикулярного стрека с сохранением сформированного яичка лябиоскротальной локализации.

Исходя их представленных данных, случаев, требующих интраоперационного изучения гистологического строения гонадальной ткани, в нашем наблюдении не представлено.

В остальных 60 (69,77%) случаях наблюдения диагностический этап был неразрывно связан с этапом лечебной лапароскопии, что обуславливает снижение суммарного хирургического воздействия на организм пациента и повышает экономическую эффективность лечения пациентов данной группы. Таким образом, в представленном наблюдении лечебный этап лапароскопии выполнен 70 (81,40%) пациентам, которым проводилась интраабдоминальная хирургическая коррекция пороков развития, свойственных DSD. Данные по проведению реконструктивных лапароскопических операций, связанных с кольпопоэзом или кольпоэлонгацией не учитываются в связи с тем, что данный тип операции не является строго специфичным для пациентов с DSD.

Основным условием при проведении лечебного этапа лапароскопии являлась возможность обеспечения достоверного и безопасного удаления патологичных структур или транспозиции сохраняемой тестикулярной ткани. Обоснованием для отказа от проведения лечебного этапа лапароскопии служило отсутствие морфологических структур, требующих удаления или перемещения и потребность использования экстраабдоминального или лапаротомного доступа, связанная с расположением дистопированной гонадальной ткани.

В нашем наблюдении у пациентов с DSD тактика и объём оперативного вмешательства главным образом зависят от вида и степени дисплазии, соответствия гендерному полу и расположения гонадальной ткани, а также персистенции и уровня развития дериватов мюллеровых протоков.

В зависимости от наличия дисгенеза гонадальной ткани можно выделить 2 группы пациентов, различающихся тактическим подходом к оперативному лечению представленной патологии.

В группу «А» отнесены нарушения половой дифференцировки, не сопровождающиеся грубым дисгенезом гонадальной ткани. В данную группу включено 27 (31,40%) пациентов, которым проводилась лапароскопия. Группа пациентов, определенных в мужском поле, включает: 3 пациента с PAIS, 5 детей с СРЯ, 3 ребенка с PMDS и 2 пациента с 5αRD2-deficien. В группе детей с женским психосоциальным типом определялась различная степень выраженности синдрома тестикулярной феминизации; в 4-х случаях отмечалась CAIS и в 10 наблюдениях PAIS. Распределение пациентов группы «А» по полу и генотипу отображено в Таблице 10.

Таблица 10. Состав группы пациентов «А».

Форма DSD		**Кариотип**	**Мужской пол**	**Женский пол**
AIS	CAIS	46XY	-	4
	PAIS	46XY	3	10
СРЯ		46XY	5	-
PMDS		46XY	3	-
5αRD2-deficien		46XY	2	-

В эту группу включен 1 пациент с PAIS, которому проводилась перерегистрация пола с мужского на женский. В одном случае у ребенка с PAIS, с двойственным строением гениталий, задокументирован отказ представителей пациента от смены мужского пола воспитания и регистрационных данных в женский пол.

Характерными признаками данной группы являлись: кариотип 46XY, отсутствие хромосомных аномалий, относительно низкий риск и поздние сроки малигнизации дистопированной тестикулярной ткани. Вне зависимости от половой принадлежности пациента общим показанием к лапароскопии служили высокая степень ретенции тестикул или необходимость уточнения локализации гонад, не определяемых неинвазивными методами. На диагностическом этапе использовался двухточечный доступ, при этом лапаропорт для введения оптики устанавливался параумбиликально и для манипулятора использовался один лапаропорт, устанавливаемый в подвздошной области или выше, в зависимости от возраста пациента.

У пациентов с женской психосоциальной ориентацией основное направление оперативных усилий было связано с выявлением и удалением мужских гонад с целью исключения патологичной гормональной секреции и риска малигнизации дистопированной тестикулярной ткани. На этапе диагностической лапароскопии оценивалась возможность выведения гонад в брюшную полость. Противопоказанием к попытке выведения гонады в брюшную полость из пахового канала считалось наличие облитерации глубокого пахового кольца. При локализации тестикул в верхней трети пахового канала и наличии необлитерированного глубокого пахового кольца осуществлялась попытка извлечения гонады в брюшную полость посредством тракции за структуры семенного канатика. В пяти случаях у пациентов социального женского пола с PAIS тестикулы были фиксированы в паховом канале, что не позволило провести лапароскопическую гонадэктомию, соответственно, гонады удалены из пахового доступа. У 9 пациентов с синдромом тестикулярной феминизации, ориентированных в женском поле, по результатам диагностического этапа лапароскопии, на основании расположения тестикулярной ткани выставлены показания к лапароскопической гонадэктомии, которая проводилась путем биполярной коагуляции на уровне сосудов семенного канатика. Симметричная форма абдоминальной или высокой паховой ретенции тестикул отмечена у 2-х девочек с CAIS и 4-х пациенток с PAIS, которым была выполнена двусторонняя лапароскопическая гонадэктомия. У 3-х пациентов женского пола воспитания с синдромом тестикулярной феминизации гонадэктомия с одной стороны выполнена лапароскопическим доступом, контрлатеральная гонада, фиксированная в паховом канале, удалена паховым доступом.

Рисунок 10. Фенотип пациента женской психосоциальной ориентации с синдромом Морриса.



При гистологическом исследовании гонадальной ткани, удаленной у пациентов женского пола с AIS, отмечены дегенеративные изменения тестикул с гиперплазией клеток Лейдига и дефицитом коллагеновых волокон.

В случае определения пациента в мужском поле показания к лапароскопии выставлялись в связи с необходимостью уточнения локализации гонад, не определяемых неинвазивными методами и проведением оценки степени развития сосудов семенного канатика. Приоритетным направлением оперативных усилий было низведение тестикул с

целью сохранения собственной гормональной секреции пациента, снижения риска развития дегенеративных изменений и угрозы малигнизации имеющейся гонадальной ткани. Сохранение гонад представлялось значимым с точки зрения психосоциальной адаптации пациентов данной группы и возможности забора биоматериала для репродукции в последующем. У пациентов с PMDS операция дополнялась лапароскопическим удалением дериватов мюллеровых протоков. Коррекция аномалий развития репродуктивной системы проводилась с использованием лапароскопической методики из стандартного трехточечного расположения троакаров, что обеспечивало адекватный доступ в брюшную полость для выполнения лечебно-диагностических мероприятий в полном объеме.

В соответствии с приведенными выше данными по диагностической лапароскопии, у 5 пациентов мужской психосоциальной ориентации, входящих в состав группы «А», выявлены показания к проведению основного этапа операции с применением только экстраабдоминального доступа. На основе констатации удовлетворительного развития тестикулярных сосудов, позволяющих выполнить одномоментное низведение тестикул без выраженного натяжения сосудов семенного канатика, после диагностического этапа лапароскопии была проведена операция орхопексии по Шемакеру 2-м детям с СРЯ и 1-му ребенку с 5αRD2-deficien. У 1-го пациента с СРЯ и 1-го с 5αRD2-deficien выставлены показания к проведению дополнительного курса гормональной терапии, после завершения которой выполнено одномоментное низведение гонад в мошонку по Шемакеру.

В оставшихся 8 случаях тактика коррекции представленных аномалий развития основывалась на использовании лапароскопической методики или комбинированном сочетании интраабдоминального и экстраабдоминального доступов.

Показания к использованию лапароскопической методики низведения гонад в мошонку выставлялись в связи высокой степенью ретенции яичка, исключающей проведение одномоментной орхопексии без выраженного натяжения сосудов семенного канатика. При этом использовалась двухэтапная методика низведения яичек Фовлера-Стефенсона. В нашем наблюдении лапароскопическая методика поэтапного низведения гонад по Фовлеру-Стефенсону с двух сторон проведена 3-м пациентам: 1-му пациенту с PAIS и 2-м пациентам с СРЯ. В 1-ом случае у пациента с СРЯ и 1-го пациента с PAIS описано комбинированное применение методик: когда с одной стороны выполнено одномоментное низведение тестикула по Шемакеру, тогда как контрлатеральная гонада низведена двухэтапным методом Фовлера-Стефенсона.

У пациента с PMDS, обратившегося к нам в младшем школьном возрасте, гонады были представлены сочетанием сформированного яичка мошоночной локализации и гипоплазированным тестикулом, расположенным у глубокого кольца пахового канала. Проведено лапароскопическое удаление дистопированной гонады и дериватов мюллеровых протоков. В патоморфологическом заключении отмечены выраженные дегенеративные изменения в представленном для исследования яичке, незрелых клеточных форм не выявлено. В 1 наблюдении у пациента с PMDS отмечалась односторонняя паховая ретенция яичка, которое ранее было низведено по месту жительства. Обращение в специализированный стационар связано с рецидивом крипторхизма. Выполнено повторное низведение тестикула и лапароскопическое удаление дериватов мюллеровых протоков. В 1 наблюдении у пациента с PMDS при скрининговом проведении УЗИ в поликлинике по месту жительства выявлены эхографические признаки персистенции дериватов мюллеровых протоков, что послужило причиной обращения в специализированный стационар. Удовлетворительно сформированные гонады имели мошоночную локализацию. После проведенного обследования проведено лапароскопическое удаление дериватов мюллеровых протоков.

В группу «В» включено 55 пациентов с дисгенезом гонадальной ткани. 53 (61,63%) пациентам проведена лапароскопическая коррекция аномалий органов репродуктивной системы. В одном случае у ребенка, ориентированного в мужском поле с OT-DSD, кариотип 46XY, после диагностической лапароскопии основной этап выполнен через лапаротомный доступ по Пфаненштилю. Также у 1-го ребенка с MGD, кариотип 46XY/45X0, воспитываемого в женском поле, после диагностической лапароскопии удаление патологичных гонад выполнено паховым доступом. Распределение пациентов по полу и генотипу в соответствии с формой патологии представлено в Таблице 19. Данная группа пациентов с DSD характеризуется различной степенью выраженности дисгенеза гонадальной ткани (что предопределяет высокий риск её малигнизации и низкую функциональную активность) и аномальным строением органов малого таза. Приоритетными направлениями при определении тактики хирургического лечения пациентов с DSD, сопровождающегося дисгенезом гонадальной ткани, являлись исключение или значительное снижение риска развития неопластических процессов в дисгенетичной гонадальной ткани, устранение гормональной секреции, противоречащей полу воспитания пациента и возможность сохранения фертильности. Таким образом, основными точками

приложения оперативных усилий служили дисгенетичная гонадальная ткань и аномально сформированные дериваты мюллеровых протоков.

При интраоперационном определении метода коррекции аномалий развития органов репродуктивной системы у пациентов с дисгенезом гонадальной ткани учитывались следующие критерии оценки требуемого объема оперативного лечения пациентов с нарушениями формирования пола:

- Морфологические особенности и соответствие психосоциальному полу пациента имеющейся гонадальной ткани;
- Расположение гонадальной ткани, возможность её транспозиции или достоверного удаления без риска повреждения других органов и систем;
- Соответствие полу пациента имеющихся дериватов мюллеровых протоков и степень дисплазии матки;
- Наличие признаков течения неопластических процессов;
- Возможность выполнения симультанных операций.

Таблица 11. Состав группы пациентов «В».

М/Ж	**Форма DSD** **Кариотип**	**АГ** **М/Ж**	**СШТ** **М/Ж**	**ЧДЯ** **М/Ж**	**MGD** **М/Ж**	**ОТ- DSD** **М/Ж**	**XX-male** **М/Ж**
14/21	46XY	-/3	-	-/3	11/11	3/4	-
2/2	46XX	-	-	-	-	-/2	2/-
1/1	46XY/46XX	-	-	-	-	1/1	-
-/1	46XX/47XXY	-	-	-	-/1	-	-
1/-	46XY/47XXY	-	-	-	1/-	-	-
-/1	45X0	-	-/1	-	-	-	-
4/4	45X0/46XY	-	-/1	-	4/3	-	-
-/2	45X0/46XX	-	-/2	-	-	-	
-/1	45X0/47XXY	-	-/1	-	-	-	
Всего		-/3	-/5	-/3	16/15	4/7	2/-

Тактика хирургического лечения зависела от пола пациента. В представленной группе пациентов 22 ребенка определено в мужском поле и 33 пациента в женском.

Группа пациентов мужского пола с дисгенезом гонадальной ткани включает 4 пациента с овотестикулярной формой DSD, 2 ребенка с синдромом XX-male и 16 детей с ассиметричной формой дисгенезии гонад. В 21 из 22 (95,45%) случаев коррекция аномалий развития внутренних органов репродуктивной системы выполнена с использованием лапароскопического доступа. У 1-го пациента с OT-DSD, кариотип 46XY, при обзорной лапароскопии выявлено интимное прилежание единственной дисгенетичной гонады к маточной трубе и мочевому пузырю, что потребовало применения лапаротомного доступа по Пфаненштилю.

Основное направление оперативных усилий в данной группе пациентов связано с оценкой целесообразности и возможности сохранения имеющейся тестикулярной ткани, что оценивалось при проведении визуального осмотра органов малого таза или по результатам предшествующей биопсии. Показания к проведению диагностической и лечебной лапароскопии в один этап, с удалением гонадальной ткани, выставлялись при выявлении признаков её грубого дисгенеза. К грубым формам дисгенеза гонадальной ткани у пациентов мужского пола отнесены фиброзная и тестикулярная стрековая ткань, овотестис и гонады, имеющие признаки овариальной ткани. При выявлении правильно сформированной гонады проводилось низведение яичка в мошонку. Наибольшие трудности в определении тактики хирургического лечения возникали при визуализации гонады, соответствующей описанию дисгенетичного тестикула. При оценке возможности сохранения тестикула с признаками дисгенеза представлялось необходимым взвесить риск развития неопластического процесса, репродуктивную функциональность и возможность к гормональной секреции. Степень ретенции и развитие сосудистой сети сохраняемого тестикула оказывали влияние на методику низведения гонады (одномоментное низведение по Шемакеру или поэтапное по Фовлеру-Стефенсону), но не на тактику. При выявлении дериватов мюллеровых протоков у пациентов мужского психосоциального пола проводилось их удаление вне зависимости от степени развития.

Исходя из представленных положений, 10 пациентам мужского пола выполнено полное удаление патологичной гонадальной ткани. В 9 случаях гонадэктомия проведена лапароскопически, у одного ребенка лапаротомным доступом.

Лапароскопическая гонадэктомия проведена 4-м пациентам с MGD, при этом в 3-х случаях радикальной операции предшествовало углубленное морфогистологическое изучение имеющейся гонадальной ткани.

В одном наблюдении у ребенка с MGD кариотипом 46XY/45X0, отмечалось сочетание тестикулярного стрека и дисгенетичного тестикула, в структуре которого, по данным биопсии, подтверждено наличие низкодифференцированных тестикулярных клеток. У 3-х пациентов, воспитываемых в мужском поле, с MGD, кариотипом 46XY, гонады были представлены сочетанием фиброзного и тестикулярного стрека. В структуре тестикулярного стрека отмечалось скопление незрелых тестикулярных клеток со скоплением преимущественно на латеральном полюсе соединительнотканного матрикса. В 2-х случаях, по требованию родителей пациентов, проведено гистологическое исследование тестикулярных стреков, которое подтвердило наличие низкодифференцированных клеточных элементов в структуре патологичных гонад. У 1-го ребенка на основе имеющихся данных визуального осмотра проведена одномоментная коррекция аномалий развития органов репродуктивной системы. Во всех 4-х случаях у детей с MGD данные патоморфологического исследования подтвердили глубокий дисгенез удаленных структур.

Также лапароскопическая коррекция аномалий органов репродуктивной системы проведена 3-м пациентам, воспитываемым в мужском поле с OT-DSD.

У 2-х пациентов с OT-DSD, кариотипом 46XY/46XX и 46XY, выявлено сочетание овотестис/фиброзный стрек. На диагностическом этапе лапароскопии у данных пациентов выявлены однозначные признаки дисгенеза представленной гонадальной ткани, что позволило выполнить одномоментную коррекцию выявленных аномалий развития. Данные патоморфологического исследования подтвердили интраоперационные предположения о структуре удаляемой ткани, при этом в структуре фиброзных стреков от обоих пациентов выявлены единичные низкодифференцированные тестикулярные клетки. У 1-го пациента с OT-DSD, кариотип 46XY, овотестикулярная гонадная ткань была представлена с двух сторон. Лапароскопической коррекции аномалий развития у данного пациента предшествовало гистологическое изучение её биоптата, проведенное по требованию родителей. Визуальные изменения соответствовали данным гистологического и патоморфологического исследований.

У пациента с OT-DSD, кариотип 46XY, оперированного лапаротомным доступом, отмечалось сочетание овотестикулярной гонады смешанного строения с одной стороны и агенезии противоположной гонады. При этом дисгенетичная гонада плотно прилежала к стенке мочевого пузыря, что повышало риск травмирования его стенки при попытке применения биполярной коагуляции, монополярная коагуляция не обеспечивала достаточный гемостаз, в связи с чем был использован лапаротомный доступ по

Пфаненштилю. Нами не встречено в литературе описания случаев подобного сочетания патологии развития гонад. Однако данные лапароскопического исследования пространств брюшной полости и малого таза и патоморфологического заключения не позволяют сомневаться в верности диагноза и тактике проведенного хирургического лечения.

У 2-х пациентов мужского пола воспитания с синдромом XX-male, кариотип 46XX, во время лапароскопии выявлены гонады, соответствующие описанию дисгенетичного тестикула. По результатам гистологического исследования, подтверждено наличие признаков дисгенеза и дегенеративных изменений в представленной к изучению гонадальной ткани, что свидетельствовало о низкой функциональной значимости и высоком риске малигнизации. В соответствии с полученными данными, при повторной лапароскопии проведена гонадэктомия с 2х сторон.

Операции, сопровождавшиеся сохранением тестикулярной ткани, выполнены 12 мальчикам со MGD. При этом отмечалась различная степень ретенции сохраняемых тестикул.

- У 6 пациентов отмечалось одностороннее расположение яичка в мошонке. В 4-х случаях кариотип 46XY, 1 пациент с кариотипом 45X0/46XY и 1 пациент с кариотипом 46XY/47XXY. При этом противоположная гонада была представлена фиброзным или тестикулярным стреком, расположенным в непосредственной близости от диспластичных дериватов мюллеровых протоков. Удаление стрековой ткани проводилось единым блоком с маточной трубой в сочетании с гистерэктомией.

- В 5 случаях сформированный тестикул располагался по ходу пахового канала, что требовало проведения операции по его низведению в мошонку. У 3-х пациентов с кариотипом 46XY сохраняемый тестикул располагался в средней или дистальной части пахового канала и имел удовлетворительно развитые сосуды семенного канатика, что позволило выполнить симультанную орхопексию по Шемакеру. У 2-х пациентов с кариотипом 46XY/45X0, вследствие высокой степени ретенции сохраняемого тестикула и недостаточно развитой сосудистой сети семенного канатика, низведение яичка по Шемакеру выполнено после курса ХГЧ симультанно с маскулинизирующей пластикой НПО. Дисгенетичная гонада у всех 5 пациентов данной группы была представлена стрековой тканью, содержавшей низкодифференцированные тестикулярные клетки в том или ином количестве.

- У одного ребенка с кариотипом 46XY отмечалась абдоминальная ретенция гипоплазированного тестикула и недостаточное для одномоментного низведения развитие

тестикулярных сосудов. Противоположная гонада была представлена соединительнотканным стреком. Выполнено лапароскопическое удаление патологичных структур репродуктивной системы и симультанно проведен I этап операции Фовлера-Стефенсона, обеспечивающий поэтапное низведение сохраняемого тестикула в мошонку.

По данным патогистологического исследования удаленной патологичной гонадальной ткани, у всех 12 пациентов мужского пола с MGD, у которых выполнена лапароскопическая коррекция аномалий органов репродуктивной системы с сохранением одной из гонад, в структуре соединительно-тканного тяжа выявлены низкодифференцированные тестикулярные клетки.

В представленной группе у 20 пациентов, воспитываемых в мужском поле, с MGD и OT-DSD отмечалась персистенция диспластичных дериватов мюллеровых протоков. У 1 пациента с OT-DSD, кариотип 46XY, матка описана как хорошо сформированная. Персистенция рудиментарного маточного тяжа или резко гипоплазированной матки описана у 14 детей: 12 пациентов с MGD и 2 ребенка с OT-DSD. У 3-х пациентов с MGD, кариотип 46XY/45X0, 1-го пациента с MGD, кариотип 46XY/47XXY и 1-го ребенка с OT-DSD, кариотип 46XY, дериваты мюллеровых протоков были представлены ассиметричной маточной трубой. У 2-х пациентов, воспитываемых в мужском поле, с синдромом XX-male дериватов мюллеровых протоков не выявлено. Во всех случаях у пациентов, определенных в мужском поле, проведено удаление дериватов мюллеровых протоков.

Отмечено, что у пациентов с дисгенезом гонадальной ткани, воспитываемых в мужском поле, количество и степень зрелости тестикулярной ткани прямопропорционально связана со степенью резорбции дериватов мюллеровых протоков.

В случае сохранения тестикул, при удалении дериватов мюллеровых протоков особое внимание уделялось достоверной визуализации расположения сосудов семенного канатика, риск травматизации которых при данной манипуляции расценен как значительный. Во всех случаях при удалении дериватов мюллеровых протоков сосуды семенного канатика не были повреждены, что подтверждается данными ультразвукового исследования, проведенного в раннем послеоперационном периоде, на котором определялся кровоток в сохраненных гонадах.

Группа пациентов, воспитываемых в женском поле, с дисгенезом гонадальной ткани содержит данные о 33 пациентах. Лапароскопическая коррекция аномалий внутренних органов репродуктивной системы проведена 32 пациентам: 3-м детям с агенезией гонад, 5 пациентам с СШТ, 3-м с чистой формой дисгенезии тестикул (синдром Сваера), 14 детей с

MGD, у 7 детей определена OT-DSD. В 1-м наблюдении у пациента с MGD, кариотип 46XY/45X0 при проведении обзорной лапароскопии установлено отсутствие дериватов мюллеровых протоков и локализация дисгенетичных гонад в паховых каналах, что потребовало проведения гонадэктомии паховым доступом.

Показания к удалению гонадальной ткани выставлялись на основании выявления признаков её дисгенеза. К грубым формам дисгенеза гонадальной у ткани пациентов женского пола отнесены тестикулярный стрек, дисгенетичный тестикул и овотестис. При выявлении фиброзного стрека проводилось его удаление вследствие отсутствия функциональной значимости и высокого риска малигнизации. В случае выявления у пациента наличия овариальной ткани гонады сохранялись, однако проводился забор гистологического материала с целью исключения риска персистенции тестикулярных клеток. У пациентов женского пола требовалось проведение оценки степени развития дериватов мюллеровых протоков с целью определения прогноза фертильных способностей пациента. В случае сохранения матки как органа, предопределяющего фертильность, представляется значимым сохранение структур, обеспечивающих её фиксацию. В этом случае предпочтительно проведение отдельной гонадэктомии, а не в сочетании с аднексэктомией. Однако если стрек или гонадальная ткань приближена к фаллопиевой трубе, то резекция проводилась единым блоком, что позволяло минимизировать риск сохранения недифференцированного Y-содержащего клеточного клона.

У 3-х пациентов женского пола с агенезией гонад, кариотипом 46XY, которым проводилось лапароскопическое хирургическое лечение, матка была представлена рудиментарным мышечным валиком, расположенным по центральной линии, на месте гонад расположены белесые стрековые полоски. При лапароскопическом определении тактики лечения у 1-го пациента выявлено интимное прилежание утолщенной в средней трети стрековой ткани к маточным трубам, что потребовало проведения удаления патологичной гонадальной ткани единым блоком с маточными трубами. В двух других наблюдениях стрековая ткань была представлена тонкими фиброзными полосками, позволяющими провести изолированное удаление патологичной ткани с сохранением маточных труб. По данным патогистологического исследования, в исследуемом материале от ребенка, которому проведена двусторонняя аднексэктомия, в структуре соединительнотканных полосок выявлено небольшое количество низкодифференцированных тестикулярных клеток. В материале, полученном от детей после двустороннего изолированного удаления стрековой ткани, тестикулярных клеток не выявлено.

При лапароскопическом лечении детей с синдромом Шерешевского-Тернера гонадальная ткань и дериваты мюллеровых протоков имели различную степень развития.

У двух детей с кариотипом 45X0/46XX дериваты мюллеровых протоков представлены симметрично сформированной гипоплазированной маткой и маточными трубами, на месте гонад определялась стрековая ткань. Фиброзные полосы находились на отдалении от маточных труб, позволяющем безопасно выполнить двустороннее удаление стрековой ткани. По данным патогистологического исследования удаленных гонад, в исследуемом материале выявлены соединительная ткань, содержащая неструктурированные овариальные корковые элементы.

В двух случаях у пациентов с кариотипом 45X0 и 45X0/47XXY дериваты мюллеровых протоков были представлены рудиментарной маткой с отходящими маточными трубами. На месте гонадальной ткани располагались белесые фиброзные полосы неоднородной плотности и с нечеткими краями, сближенными с диспластичными маточными трубами. Учитывая выявленные изменения, произведена двусторонняя аднексэктомия. При патогистологическом исследовании в структуре соединительного тяжа выявлены единичные низкодифференцированные тестикулярные клетки.

Еще у одного ребенка, кариотип 45X0/46XY, матка и маточные трубы располагались симметрично по отношению к средней линии. На месте гонадальной ткани определялась стрековая ткань, с одной из сторон фиброзная полоска имела неоднородную плотность и была значительно приближена к маточной трубе. В соответствии с представленными изменениями, с одной стороны выполнена гонадэктомия, с противоположной аднексэктомия. По данным патогистологического заключения, в структуре интерстициальной ткани выявлены незрелые тестикулярные клетки.

В трех случаях лечения пациентов с чистой формой дисгенезии тестикул, кариотип 46XY, матка была хорошо сформирована. Учитывая возможность сохранения репродуктивной функции матки и высокий риск раннего развития неопластических процессов гонадальной ткани всем детям выполнена аднексэктомия с сохранением матки. По данным гистологического изучения удаленной гонадальной ткани, описана картина, соответствующая определению тестикулярного стрека, то есть указана персистенция дисгенетичных тестикулярных клеток в структуре соединительно-тканного тяжа.

При выполнении лапароскопии 15 детям со смешанной формой дисгенезии гонад у 13 пациентов описано наличие гипоплазированных маточных структур. Гонадальная ткань во всех случаях имела выраженное ассиметричное развитие.

У 4-х детей с кариотипом 46XY матка была гипоплазирована, маточные трубы расположены с двух сторон, гонадальная ткань представлена сочетанием фиброзного и тестикулярного стрека. В одном случае у пациента с наиболее хорошо сформированной маткой выполнена лапароскопическая гонадэктомия, у одного пациента гонадэктомия сочеталась с аднексэктомией, в оставшихся двух случаях потребовалось провести двустороннюю аднексэктомию.

Выраженная асимметрия развития дериватов мюллеровых протоков отмечена у 4-х детей с кариотипом 46XY, у 2-х детей с кариотипом 46XY/45XO и 1-го ребенка с кариотипом 46XX/47XXY. При этом матка была резко гипоплазирована, а маточная труба представлена только со стороны гонады, имевшей большую степень дисгенеза. Гонадальная ткань была представлена сочетанием фиброзного или тестикулярного стрека с одной стороны, с противоположной отмечалось персистенция дисгенетичного тестикула в стадии абдоминальной или высокой паховой ретенции.

У 2-х детей с кариотипом 46XY матка представлена рудиментарным мышечным валиком с отходящей от него маточной трубой с прилежащим тестикулярным стреком. Дисгенетичный тестикул фиксирован в паховом канале. Учитывая риск дистопии патологичного клона тестикулярных клеток и отсутствие функциональной значимости аномально сформированных структур, проведено удаление гонадальной ткани вместе с рудиментарными дериватами мюллеровых протоков. При этом у обоих детей лапароскопическая коррекция аномалий внутренних органов репродуктивной системы дополнена паховой гонадэктомией.

В двух случаях у детей с MGD дериватов мюллеровых протоков не выявлено, при этом у обоих детей имеющаяся тестикулярная ткань имела ассиметричное развитие и неоднородную структуру. У пациента с кариотипом 46XY патологичные гонады располагались интраабдоминально, что позволило выполнить лапароскопическую гонадэктомию. У пациента с кариотипом 46XY/45X0 патологичные гонады располагались в паховом канале, что потребовало применение пахового доступа.

Таким образом, у 11 детей с MGD, воспитываемых в женском поле проведены операции, связанные с сохранением маточных структур, что имеет высокую психологическую значимость для данной группы пациентов. По результатам гистологического исследования удаленной фиброзной и гонадальной ткани в материале от двух пациентов описание одной из удаленных структур соответствует фиброзному стреку, в остальных препаратах подтверждена персистенция тестикулярных клеток.

Овотестикулярная форма DSD характеризуется разнообразным строением внутренних органов репродуктивной системы. Непременным условием диагностирования данной патологии является одновременная персистенция тестикулярной и овариальной гонадальной ткани у одного пациента.

У 3-х детей, кариотип 46XY, гонадальная ткань представлена сочетанием овотестикулярной гонады и стрековой тканью, ассиметрично развитые дериваты мюллеровых протоков гипоплазированы. Коррекция представленных аномалий развития заключалась в лапароскопическом удалении патологичных гонад единым блоком с диспластическими маточными трубами. По данным патогистологического заключения у всех пациентов в структуре овотестиса выявлены низкодифференцированные тестикулярные и овариальные клетки. При изучении стрековой ткани подтверждено наличие в ней тестикулярных клеток.

У 2-х пациентов с кариотипом 46XX гонадальная ткань была представлена сочетанием овотестиса с одной стороны и гипоплазированным яичником с противоположной. Маточные трубы имели удовлетворительное развитие, матка описана как сформированная, с аплазией цервикального сегмента. У одного пациента овотестис имел нечеткие контуры и находился в непосредственной близости от маточной трубы, что потребовало проведения аднексэктомии. Во втором наблюдении овотестис имел билобуллярную структуру и четкие контуры, что позволило провести его удаление с сохранением фаллопиевой трубы. С целью исключения персистенции низкодифференцированных клеток в гонаде, схожей с гипоплазированным яичником, у обоих пациентов проведена биопсия. По результатам патоморфологическом исследования выявлено содержание тестикулярных клеток во всех участках овотестиса, вне зависимости от формы его строения. В биоптате гонады, визуально схожей с яичником, подтверждено наличие только овариальной ткани со сниженным количеством фолликулов.

У пациента с кариотипом 46XY/46XX овотестикулярные гонады определялись с двух сторон. Дериваты мюллеровых протоков имели симметричное развитие, гипоплазированы. Выполнено лапароскопическое удаление патологичной гонадальной ткани с сохранением матки и маточных труб. Патоморфологическое заключение описывает картину, типичную для овотестикулярной гонадальной ткани.

Данные по пациенту с овотестикулярной формой DSD, кариотип 46XY, имеющего сочетание овотестис/яичко и двурогую матку, обратившегося в наш стационар после

многократных операций по месту жительства для проведения гистерэктомии, подробно рассмотрены ниже, в клиническом наблюдении №1.

2.5. Симультанная коррекция сочетанной и сопутствующей патологии при лапароскопическом лечении пациентов с нарушениями половой дифференцировки.

Низкая травматичность лапароскопической методики коррекции аномалий органов репродуктивной системы у детей с DSD позволяет расширить показания к симультанному проведению хирургического лечения сочетанной или сопутствующей патологии. Данная тактика позволяет избежать повторных вмешательств и анестезии, сокращает время суммарного пребывания пациента в стационаре, повышает экономическую эффективность лечения за счет исключения необходимости повторного обследования и предоперационной подготовки. Выбор метода проведения симультанной операции не имел непосредственной зависимости от формы DSD и определялся необходимостью использования экстраабдоминального доступа, видом сочетанной или сопутствующей патологии. Хирургическое лечение всей интраабдоминальной патологии проводилось лапароскопическим доступом, используя имеющийся трехточечный доступ в брюшную полость. В случае если у пациентов с DSD с целью коррекции выявленных аномалий развития органов репродуктивной системы устанавливалась необходимость использования экстраабдоминального или лапаротомного доступа, то ушивание влагалищного отростка брюшины проводилось из пахового доступа.

В представленном наблюдении наиболее часто выявляемой сопутствующей патологией у детей с DSD был дефект заращения вагинального отростка брюшины и нарушение облитерации глубокого пахового кольца, как следствие приводящие к возникновению косой паховой грыжи.

У пациентов группы «А», не имеющих грубого дисгенеза гонадальной ткани, грыжесечение проведено 11 пациентам, воспитываемым в женском поле и 6 пациентам, определенным в мужском поле. У пациентов с женской психосоциальной ориентацией симультанная пластика влагалищного отростка брюшины осуществлялась из доступа, используемого для гонадэктомии. 4-м детям одномоментно с экстраабдоминальной гонадэктомией из имеющегося пахового доступа проводилось иссечение влагалищного отростка брюшины. Симультанная лапароскопическая пластика глубокого пахового кольца выполнена 5 детям, у которых проводилась гонадэктомия с использованием лапароскопического доступа. В 2-х наблюдениях детям, у которых одна из гонад удалена лапароскопически, а противоположная паховым доступом, грыжесечение и пластика

глубокого пахового кольца проведены из соответствующих доступов. У 3-х пациентов с СРЯ, 1 ребенка с PMDS, 1 пациента с 5αRD2-deficien, 1-го ребенка с PAIS, определенных в мужском поле, иссечение влагалищного отростка брюшины проводилось из пахового доступа одновременно с этапом мошоночной орхопексии.

У пациентов с дисгенезом гонадальной ткани косая паховая грыжа вследствие незаращения вагинального отростка брюшины выявлена у 36 пациентов, что составило 65,45% пациентов группы «В». У пациентов с MGD и OT-DSD, которым с целью коррекции выявленных аномалий развития органов репродуктивной системы использован экстраабдоминальный доступ выполнено паховое грыжесечение. В 32 случаях осуществлялась лапароскопическая пластика глубокого пахового кольца и в 2х наблюдениях у пациентов с MGD использована комбинация методов.

В 34 наблюдениях дефект облитерации глубокого пахового кольца отмечался с двух сторон, у 14 с одной стороны. У 19 детей отсутствие заращения вагинального отростка брюшины не имело клинических проявлений и было выявлено на этапе диагностической лапароскопии.

При выполнении лапароскопической пластики глубокого пахового кольца использовалась стандартная методика с наложением кисетного шва без изменения точек расстановки троакаров. Время, затрачиваемое на пластику глубокого пахового кольца у пациента с DSD, не отличалось от такового при типичной лапароскопической герниопластике. При использовании экстраабдоминального доступа выбор метода пластики передней стенки пахового канала и поверхностного пахового кольца осуществлялся в соответствии с возрастом пациента и размером грыжевых ворот.

Типичным является сочетание симультанного выполнения лечебного этапа лапароскопии и пластики наружных половых органов, имеющих двойственный тип строения. Своевременная пластика наружных половых органов обеспечивает наиболее полную социальную адаптацию пациентов в определенном поле и тесным образом сопряжена с пластикой дистальных отделов мочевых путей, что предопределяет значительное повышение качества жизни. В представленном наблюдении симультанная пластика наружных половых органов выполнена в 11 случаях, что составляет 12,79% от общего числа пациентов. У 7 пациентов, ориентированных в женском поле, выполнен первичный этап феминизирующей пластики наружных половых органов. Данный этап объединяет методы резекции кавернозных тел при гипертрофии клитора с сохранением сосудисто-нервных пучков и головки клитора, пластику малых и больших половых губ,

влагалищную интроитуспластику при персистенции урогенитального синуса. В остальных 4 случаях пациентам мужского пола воспитания после завершения лапароскопического этапа операции проводилась фаллопластика в сочетании с пластикой пениального отдела уретры. У 5 пациентов после выполнения лечебно-диагностического этапа лапароскопии проводился забор кожного лоскута для выращивания фибробластного матрикса на основе клеточных технологий с целью последующего использования для пластики уретры при коррекции тяжелых форм гипоспадии.

Вторым этапом феминизирующей пластики является создание искусственного влагалища. В представленной группе данный тип операции как отдельный этап лечения пациентов с DSD был выполнен в 4 случаях. В одном наблюдении у пациента с CAIS, кариотип 46XY, одномоментно с гонадэктомией осуществлена кольпоэлонгация за счет выделения купола рудиментарного влагалища из фиксирующих тяжей таза, что привело к увеличению длины влагалища с 4 до 8 см. У 3-х пациентов с PAIS, кариотип 46 XY, проводился проктосигмоидальный кольпопоэз. Важно отметить, что данный тип операции проводится отдельным этапом вследствие своей травматичности и необходимости соблюдения возрастных рамок. При этом в одном случае у пациента с OT-DSD, кариотип 46XY, в анамнезе описано проведение по месту жительства сигмоидального кольпопоэза лапаротомным доступом с последующей повторной облитерацией неокольпоанстомоза, что потребовало удаления рудиментарной матки.

В одном случае у пациента с выраженным спаечным процессом в малом тазу и брюшной полости после перенесенных повторных лапаротомных операций выполнен лапароскопический адгезиолизис. Использование стандартной методики трехточечной расстановки троакаров обеспечило адекватный доступ для разделения спаек и проведения интраабдоминального этапа лечения в полном объеме.

Так же проводилось хирургическое лечение сопутствующей патологии. У 5 пациентов с пупочной грыжей и 3 пациентов с грыжами белой линии живота. В одном случае у ребенка выполнено иссечение пигментного невуса ягодичной области, у 1 пациента удалены развивающиеся маммарные железы. В одном наблюдении поведено симультанное разделение синдактилированных III - IV пальцев кисти.

ГЛАВА 3.

Клинические примеры.

Клинический пример №1 Пациентка Ш.17 лет.

Диагноз: Овотестикулярное нарушение формирование пола.

Кариотип: 46XY. Половой хроматин 0%.

Психосоциальный пол: женский.

Местно: Отмечается двойственное строение наружных половых органов, характеризующееся наличием гипертрофированного клитора, промежностной формой гипоспадии, двусторонней формой крипторхизма. Вирилизация по Sinecker III степень, по Prader III-IV степень.

При рождении пациент зарегистрирован в мужском поле.

Анамнез: В периоде новорожденности оперирована по поводу врожденного порока сердца, выполнено закрытие отверстия артериального протока.

В 2 года 1 мес. выполнена операция по выпрямлению полового члена.

В 2 года 10 мес. ребенок оперирован по поводу правостороннего крипторхизма, правосторонней паховой грыжи. Произведено низведение правого яичка, грыжесечение паховым доступом.

В 3 года 7 мес. года при оперативном вмешательстве по поводу левосторонней паховой грыжи, при ревизии пахового канала яичка не обнаружено.

В 3 года 10 мес. выполнена диагностическая лапароскопия, на которой обнаружена рудиментарная матка в виде тяжа, слева от которой отходит фаллопиева труба, там же дисгенетичная гонада. Произведена биопсия гонадальной ткани. По данным гистологического исследования выявлена рудиментарная тестикулярная ткань.

В 3 года 11 мес. лапаротомным доступом произведена операция: левосторонняя тубэктомия и вентрофиксация левого яичка.

В возрасте 4 лет при контрольном осмотре андрологом результаты гормональной терапии и состояние гонад признаны неудовлетворительными. Родителями принято решение о смене пола ребенка с мужского на женский.

В 4 года 10 мес. проведена экстраабдоминальная двухсторонняя гонадэктомия и первый этап феминизирующей пластики НПО заключавшийся в удалении кавернозных тел клитора с оставлением головки клитора на сосудисто-нервном пучке. По данным биопсии справа удален тестикул, слева конгломерат мышечной, жировой и соединительной ткани.

В 13 лет начата заместительная гормональная терапия женскими половыми гормонами в циклическом режиме. На фоне заместительной терапии отмечено удовлетворительное развитие молочных желез.

В 14 лет 11 мес. лапаротомным доступом выполнен сигмоидальный кольпопоэз с формированием соустья между неокольпосом и верхней трети влагалища, с рудиментарной функционирующей маткой. По данным повторной биопсии левой гонады выявлен примитивный яичник с недоразвитием структуры, проведена левосторонняя гонадэктомия. Симультанно проведена уретропластика кожным лоскутом. В дальнейшем регулярно проводилось бужирование влагалища.

Послеоперационный период осложнился несостоятельностью искусственного дренажа между неокольпосом и участком собственного влагалища. На фоне продолжающейся заместительной гормональной терапии женскими половыми гормонами ежемесячно возникали гематометра и гематокольпос замкнутого участка собственного влагалища, сопровождающиеся выраженным болевым синдромом. Опорожнение гематометры осуществлялось самостоятельно при перерастяжении влагалища и матки скопившимся отделяемым.

В 15 лет 3 мес. произведена вагиноскопия, во время которой обнаружено, что стенка неовагины представлена ворсинчатым эпителием, характерным для слизистой сигмовидной кишки. Купол слизистой неовлагалища слепо заканчивался.

Проведение заместительной гормональной терапии признано невозможным в связи со стенозом соустья между неовагиной и полостью матки, что приводило к рецидивирующей гематометре, сопровождающейся выраженным болевым синдромом.

Учитывая несостоятельность неоанастомоза, глубокую дисплазию матки и отсутствие её роста на фоне гормональной терапии, показано удаление рудиментарной матки лапароскопическим доступом.

В 17 лет проведена операция лапароскопическая экстирпация матки, адгезиолизис. Вхождение в брюшную полость выполнено методом открытой лапароскопии. Два манипуляционных троакара расположены симметрично в подвздошных областях. При ревизии в малом тазу и брюшной полости выявлено наличие выраженного спаечного процесса, выполнен адгезиолизис. Тело матки двурогое, маточные трубы и гонадальная ткань отсутствуют. Экстирпация матки произведена на уровне анастомоза верхних отделов неовлагалища. Абляция слизистого фрагмента естественного влагалища, располагающегося в стенке неовлагалища. Гемостаз. Перитонизация интраабдоминальной раны. Матка

извлечена из брюшной полости с помощью эндомешка. Внутрикожные косметические швы на раны.

При гистологическом исследовании: рудиментарная матка, состоящая из миометрия со склерозом стромы, отмечена выраженная дистрофия миоцитов, эндометрий атрофичный.

Продолжительность оперативного вмешательства составила 105 минут. Осложнений в раннем и позднем послеоперационных периодах не отмечено. В течение шести суток проводилась профилактическая антибактериальная терапия цефалоспорином I поколения. Продолжительность госпитализации составила 13 дней.

В послеоперационном периоде консультирован эндокринологом, рекомендовано с целью коррекции гипергонадотропного гипогонадизма терапия препаратом прогинова (Эстрадиола валерат), кальций-D_3 никомед, контроль денситометрии.

Данный пример наглядно демонстрирует необходимость широкого внедрения лапароскопии при лечении детей с нарушениями половой дифференцировки. Своевременное проведение диагностической лапароскопии с гистологическим изучением биоптата гонад у детей с двойственным строением наружных половых органов могло предоставить родителям полную информацию для раннего осуществления окончательного выбора пола воспитания пациента, что позволило бы избежать большей части операций. Также длительная персистенция дистопированной овотестикулярной ткани в брюшной полости представляла угрозу по развитию неопластических процессов.

Клинический пример №2 Пациент Е. 1 год 10 месяцев.

Диагноз: Смешанная дисгенезия гонад.

Кариотип: 46XY.

Психосоциальный пол: мужской.

Местно: Отмечается двойственное строение наружных половых органов, характеризующееся пеноскротальной формой гипоспадии, вентральной деформацией кавернозных тел. Правое яичко в мошонке, левое не пальпируется. Вирилизация по Prader IV степень.

При рождении пациент зарегистрирован в мужском поле.

Анамнез: Ребенок обследован в эндокринологическом центре, исключены врожденная дисфункция коры надпочечников, рецепторный блок.

Проведена операция: Лапароскопическая аднексэктомия слева, гистерэктомия. Грыжесечение справа.

Вхождение в брюшную полость выполнено методом открытой лапароскопии. Два манипуляционных троакара расположены симметрично в правой и левой мезогастральных областях. При ревизии выявлено: правое паховое кольцо не облитерировано, яичковые сосуды и семявыносящий проток входят в паховый канал, слева стрек располагается в непосредственной близости от маточной трубы и рудиментарной матки, находящейся в синистропозиции. Выполнены лапароскопическая аднексэктомия слева, гистерэктомия, пластика правого глубокого пахового кольца. Культя влагалища герметично ушита. Перитонизация интраабдоминальной раны. Матка и ее придатки извлечены из брюшной полости с помощью эндомешка. В пространство малого таза установлен страховочный дренаж. Раны ушиты внутрикожными косметическими швами.

При гистологическом исследовании: рудиментарная матка, состоящая из миометрия с глубокими склеротичными изменениями стромы, выраженная дистрофия миоцитов. Ткань гонады представлена незрелыми морфофункциональными элементами яичка. Количество канальцев уменьшено, выстилка недифференцированными клетками. Строма недоразвита, рыхлая, отечна. Гонадальный тяж с большим количеством ангиоматозных сосудов.

Продолжительность оперативного вмешательства составила 135 минут. Осложнений в раннем и позднем послеоперационных периодах не отмечено. Страховочный дренаж удален через 24 часа. В течение четырех суток проводилась профилактическая антибактериальная терапия цефалоспорином I поколения. Продолжительность госпитализации составила 11 дней.

Данный пример демонстрирует успешность проведения обширных лапароскопических операций при лечении пациентов малого возраста с нарушениями формирования пола. Возможность симультанного проведения лапароскопической герниопластики, используя имеющейся доступ. Малая травматичность лапароскопической методики и своевременность выполнения оперативного пособия позволили избежать малигнизации гонадальной ткани, содержащей незрелые морфофункциональные элементы и недифференцированные клетки яичка.

Клинический пример №3 Пациентка М. 3 года.

Диагноз: Чистая форма тестикулярного дисгенеза гонад (Синдром Сваера).

Кариотип: 46XY. Половой хроматин 0%.

Психосоциальный пол: женский.

Местно: Наружные половые органы преимущественно по женскому типу, характеризуются гипертрофией клитора, персистенцией урогенитального синуса. Вирилизация по Prader II степень.

При рождении пациент зарегистрирован в женском поле.

Анамнез: при обследовании в эндокринологическом центре исключены врожденная дисфункция коры надпочечников, рецепторный блок.

Проведена операция: Лапароскопическая аднексэктомия с двух сторон, Феминизирующая пластика наружных половых органов.

Вхождение в брюшную полость выполнено методом открытой лапароскопии. Два манипуляционных троакара расположены на границе подвздошных и мезогастральных областей симметрично справа и слева. При ревизии выявлено: у правой боковой стенки таза расположен фиброзный тяж с утолщением в медиальной трети, прилежащий к рудименту маточной трубы, у нижнего полюса которой имеется гипоплазированная матка, представленная мышечно-фиброзным валиком. Слева от мышечно-фиброзного валика отходит удлиненная гипопластичная маточная труба с прилежащим фиброзным тяжом, утолщенным в средней трети. Выполнена лапароскопическая аднексэктомия с двух сторон. Гонады извлечены из брюшной полости с помощью эндомешка. Раны ушиты внутрикожными косметическими швами. Симультанно выполнено удаление кавернозных тел с сохранением головки на дорзальном сосудисто-нервном пучке. Пластика малых половых губ. Наложена давящая повязка.

При гистологическом исследовании: низкодифференцированная тестикулярная ткань дисгенетичных гонад, от которых отходит грубый соединительно-тканный тяж с ангиоматозными сосудами. Маточные трубы с ангиоматозом в адвентициальном слое.

Продолжительность лапароскопического этапа оперативного вмешательства составила 73 минуты, феминизирующая пластика выполнена за 82 минуты. Осложнений в раннем и позднем послеоперационных периодах не отмечено. Антибактериальной терапии не проводилось. Продолжительность госпитализации составила 14 дней.

Данный пример демонстрирует успешность симультанного выполнения лапароскопического этапа хирургического лечения в сочетании с проведением сложной реконструктивной операции на наружных половых органах при лечении пациентов с нарушениями формирования пола.

ГЛАВА 4.

Анализ результатов

В настоящее время разработка хирургической тактики и совершенствование методов лечения детей с нарушениями половой дифференцировки является актуальной задачей. В представленной работе отражены современные аспекты диагностики и лечения пациентов с DSD, рассмотрены предлагаемые к использованию классификации форм патологии и соответствующих пороков развития органов репродуктивной системы. Проведен детальный анализ накопленного зарубежного и отечественного опыта применения лапароскопии на органах репродуктивной системы у пациентов с DSD. Учтены особенности методов хирургической коррекции аномалий органов репродуктивной системы у детей различных возрастных групп. Совокупность отраженных в научной литературе данных сопоставлена с результатами собственных наблюдений по применению лапароскопии у 86 детей с DSD в возрасте от 4 месяцев до 18 лет, находившихся на лечении в Измайловской ДГКБ, Морозовской ДГКБ и ФГАУ «НМИЦЗД» с 2004 по 2014 год. В работе использован междисплинарный подход, заключающийся в привлечении множества специалистов различного профиля, имеющих навыки по ведению пациентов с данной патологией: эндокринологи, гинекологи, детские урологи и андрологии, детские хирурги, генетики, педиатры и детские психологи.

При обработке данных научной литературы определенные трудности вызывало использование коллективами авторов различных терминологических определений форм патологии и вариантов классификации интерсексуальных расстройств. Нами признано обоснованным и целесообразным принятие изменений номенклатуры форм DSD, рекомендованных Международным консенсусом 2006г. В практической деятельности наиболее удобным признано использование отражения в диагнозе нозологической формы патологии с указанием кариотипа и степени вирилизации наружных половых органов по Von Prader. Сопоставление визуально выявляемых во время лапароскопии морфологических изменений гонад и данных гистологического исследования является важным аспектом в аргументации выбранной тактики лечения. Нами изучена и с 2008 года принята к использованию классификация патогистологических изменений гонадальной ткани у пациентов с DSD, Nistal M. et al. от 2007 года. Использование данной классификации в практической деятельности позволило систематизировать интраоперационно выявляемые изменения гонадальной ткани, определять риск её малигнизации и функциональной активности, на основании чего взвешенно подходить к решению вопросов определения хирургической тактики. Для классификации пороков развития матки и влагалища у девочек

наиболее удобной в практической деятельности признана номенклатура Адамян Л.В. - Хашукоевой А.З. (1998г.), основанная на клинико-анатомическом подходе к определению форм аномалий развития половых органов, что позволяло прогнозировать их функциональную способность. У пациентов, определенных в мужском поле, в случае выявления дериватов мюллеровых протоков, описывалась их симметрия, степень развития и анатомо-топографическое расположение.

Показания и противопоказания к оперативному вмешательству, проводимому лапароскопическим доступом, не претерпели каких-либо существенных изменений по сравнению с открытыми операциями. Использование лапароскопической методики хирургической коррекции аномалий органов репродуктивной системы позволяло проводить операции в требуемом объеме с минимальным травмирующем воздействием на организм пациента.

В данной работе впервые в отечественной практике подробно рассмотрены вопросы выбора тактики хирургического лечения пациентов с DSD с учетом анатомической формы представленных аномалий развития, проведено сопоставление данных визуального осмотра и патогистологического исследования удаленной гонадальной ткани, подробно описаны методические аспекты проведения лапароскопии у пациентов с данной патологией. Тактика оперативного лечения определялась в каждом случае индивидуально, в соответствии с формой DSD, **а**натомическо-топографического варианта строения аномалии органов репродуктивной системы, наличия сочетанной или сопутствующей патологии и в согласии с пациентом или его официальными представителями. С целью анализа результатов работы представляется необходимым провести взвешенную оценку данных, полученных во время лапароскопической диагностики и хирургической коррекции аномалий развития органов репродуктивной системы у детей с DSD, осуществить сравнение применяемых тактических и методических подходов, описанных различными коллективами авторов.

4.1. Анализ тактических подходов к лапароскопической диагностике и коррекции аномалий органов репродуктивной системы у детей с нарушениями половой дифференцировки.

В лапароскопической хирургической тактике лечения детей с нарушениями формирования пола выделены два этапа: диагностической и лечебной лапароскопии. Этап обзорной диагностической лапароскопии являлся неотъемлемой частью хирургического пособия у пациентов с DSD. Алгоритм проведения обзорной лапароскопии включал последовательное визуальное установление типа и расположения гонадальной ткани,

степени развития дериватов мюллеровых протоков, выявление признаков течения неопластических процессов, обнаружение сочетанной и сопутствующей патологии, определение точек установки манипуляционных троакаров.

Диагностическая лапароскопия выделена в отдельное хирургическое вмешательство в 26 (30,23%) случаях. В 15 наблюдениях данные, полученные при обзорной лапароскопии, носили исчерпывающий характер, позволяющий определить дальнейшую тактику лечения. У 11 (12,79%) детей с целью определения дальнейшей тактики хирургического лечения требовалось проведение гистологического изучения строения гонадальной ткани. Изучение историй болезни позволило заключить, что у пяти пациентов, воспитываемых в мужском поле (четыре ребенка с MGD и один с OT-DSD) гонадальная ткань имела визуально определяемые характерные признаки дисгенеза, гистологическое изучение, выделенное в отдельный этап, проведено по настоятельному требованию родителей. В пяти наблюдениях (два мальчика с синдромом XX-male и три девочки с ЧДЯ) гонадальная ткань не имела однозначных признаков дисгенеза, что служило показанием к проведению углубленного морфогистологического изучения. В одном случае у пациента с OT-DSD гистологическое изучение гонадальной ткани дважды проводилось по месту жительства, при этом по результатам первого исследования получены данные о наличии в ней тестикулярных клеток, при повторном заборе биоптата с этой же гонады выявлена овариальная ткань. В нашем наблюдении результаты гистологического заключения во всех случаях соответствовали предположениям о структуре гонад, выдвинутых на интраоперационном этапе, что свидетельствует о высокой информативности визуального осмотра при лапароскопической диагностике формы DSD.

При морфологическом изучении гистологического материала основной целью являлась необходимость верификации типа и степени дифференцированности гонадальной ткани, уровня её функциональной активности и выявление признаков течения неопластических процессов. Значимость морфологического исследования обусловлена существенным влиянием полученных результатов на выбор пола пациента и тактику оперативного лечения. Время проведения диагностической лапароскопии с забором гистологического материала гонадальной ткани составило от 24 до 53 минут.

В изученной зарубежной и отечественной литературе вопрос обоснованности выделения диагностической лапароскопии в отдельный этап остается неосвещенным. Имеющиеся данные опубликованных научных сообщений свидетельствуют о стремлении зарубежных авторов проводить оперативное лечение пациентов без выделения

диагностической лапароскопии в отдельный этап, проводя гистологическое изучение гонадальной ткани интраоперационно. Положительным моментом данной тактики является отсутствие необходимости повторной госпитализации пациента для второго этапа оперативного лечения и сокращение суммарных сроков послеоперационного периода. При этом отмечается увеличение продолжительности времени операции за счет ожидания морфологического заключения. Тип имеющейся гонадальной ткани может оказывать влияние на выбор родителями пола воспитания пациента. В случае определения тактики хирургического лечения на основе интраоперационного гистологического изучения гонадальной ткани могут отмечаться противоречия с положением Международного консенсуса по тактике ведения пациентов с DSD от 2006 года, в котором указывается необходимость предоставить пациенту и его представителям время, достаточное для принятия взвешенного решения о поле воспитания пациента. Нам представляется необходимым применять взвешенный подход к проведению биопсии гонадальной ткани. Отрицательными моментами биопсии гонадальной ткани является факт повреждения капсулы патологичной гонады, что провоцирует имплантационное распространение возможного неопластического процесса. Забор гистологического материала ведет к количественному уменьшению гонадальной ткани. При рассмотрении вопроса о целесообразности сохранения тестикулярной ткани проведение биопсии предопределяет повреждение семенных канальцев яичка, что ведет к нарушению его архитектоники и снижению функциональной значимости.

В представленной работе лапароскопическое лечение пациентов с DSD связано с транспозицией или удалением дистопированной и/или дисгенетичной гонадальной ткани, с удалением диспластичных дериватов мюллеровых протоков, а также с выполнением симультанных операций. Использование преимуществ лапароскопической техники позволяло осуществлять дифференцированный подход при определении объема требуемого оперативного лечения, что способствовало уменьшению травмирующего воздействия операции и в некоторых случаях предопределяло сохранение фертильных возможностей пациента.

В ходе анализа заболеваний, связанных с нарушением половой дифференцировки, и проводимых операций выявлены существенные отличия в тактике хирургического лечения детей в зависимости от наличия дисгенеза гонадальной ткани, что послужило поводом к разделению основной группы на две подгруппы.

В группу «А» включено 27 пациентов с патологией, не сопровождающейся грубым дисгенезом гонадальной ткани. В нашем наблюдении данная группа представлена четырьмя типами патологии: синдромом тестикулярной феминизации, синдромом дефицита 5α-редуктазы, синдромом рудиментарных яичек и синдромом персистенции дериватов мюллеровых протоков. Общими клиническими признаками для данной патологии служили: нарушение андрогенизации у пациентов с кариотипом 46XY, высокая степень дифференцировки представленной тестикулярной ткани и, как следствие, относительно низкая угроза ранней малигнизации дистопированных тестикул. Тактика хирургического лечения определялась в соответствии с психосоциальным полом пациента. Показаниями к проведению диагностической лапароскопии служили высокая степень ретенции яичек или невозможность определения их локализации неинвазивными методами исследования. При этом достоинством лапароскопии являлась возможность визуального определения степени кровоснабжения дистопированной тестикулярной ткани, что позволяло подобрать оптимальную тактику и методику хирургического лечения пациентов с данной патологией.

У пациентов с женским полом воспитания проводилась орхиэктомия с последующим патоморфологическим изучением удаленного материала. С целью уменьшения травматичности операции предпочтительно было удаление тестикул лапароскопическим доступом, вследствие чего при локализации тестикула в верхней трети пахового канала предпринимались попытки транспозиции гонады в брюшную полость. В случае фиксации тестикул в паховом канале проводилась паховая гонадэктомия. Учитывая старший возраст пациентов, обращающихся с данной патологией, проведение обзорной лапароскопии обусловлено необходимостью исключить риск возникновения и распространения неопластического процесса. Низкий уровень хирургической агрессии при проведении гонадэктомии у пациентов с AIS, ориентированных в женском поле, позволил расширить показания к симультанному проведению феминизирующей пластики, что было выполнено в 7 из 14 случаев наблюдения.

В случае определения в мужском поле пациентов с PAIS, 5αRD2-deficien, PMDS и СРЯ проведение диагностической лапароскопии позволяло определить целесообразность и оптимальный метод низведения гонад в мошонку. Метод низведения гонад в мошонку зависел от уровня ретенции тестикул и степени развития тестикулярных сосудов. Нами исключена практика проведения вентрофиксации тестикул. В условиях нарастающих возможностей гормональной терапии аргумент о необходимости временного сохранения собственной гормональной секреции при отсутствии возможности адекватной транспозиции

тестикул представляется несостоятельным. Перемещение гонад под кожу при вентрофиксации приводит к возникновению болевых ощущений и психологическому дискомфорту пациента. Недостатками операции вентрофиксации являются её относительная травматичность, низкий косметический эффект и необходимость проведения второго этапа, связанного с перемещением или удалением гонады. На наш взгляд, только мошоночное расположение гонады обеспечивает физиологичные условия функционирования, снижает темпы инволюции и риск малигнизации вследствие нормализации температурного режима расположения, способствует психосоциальной адаптации пациента. Проведение односторонней лапароскопической гонадэктомии у пациента с PMDS обусловлено выраженными дегенеративными изменениями, возникшими вследствие длительной интраабдоминальной дистопии удаленной гонады.

В случае неудовлетворительного развития тестикулярных сосудов, при условии достаточной степени зрелости гонадальной ткани, проводился курс гормональной терапии с ХГЧ. На наш взгляд, предпочтительной является тактика одномоментного низведения гонад в мошонку по методике Шемакера. Достоинствами одноэтапного низведения гонад в мошонку является отсутствие повреждений структур семенного канатика, в частности, мышцы, поднимающей яичко, сохранение физиологичного кровоснабжения гонад, а также незначительный суммарный уровень хирургической агрессии. Также одномоментное низведение гонад в мошонку позволяет избежать повторной госпитализации, что повышает экономическую эффективность лечения. В случае высокой степени ретенции яичка и недостаточного развития тестикулярных сосудов тактика хирургического лечения заключалась в использовании методики поэтапного низведения гонад Фовлера-Стефенсона. Двухэтапный метод низведения тестикул позволяет обеспечить адекватную транспозицию гонадальной ткани в мошонку с хорошим косметическим результатом и обеспечивает сохранение собственной гормональной секреции. Удаление дериватов мюллеровых протоков у пациентов с PMDS, проводилось по тем же показаниям, что и в остальных группах пациентов.

Сроки активизации ориентированных в женском поле пациентов после хирургической коррекции выявленных аномалий развития в 11 случаях определялись объемом и тяжестью перенесенных симультанных операций, связанных с феминизирующей пластикой наружных половых органов. Остальные три пациента, ориентированные в женском поле, и двенадцать пациентов мужского психосоциального пола активизированы в течение первых суток после операции. В одном случае пациенту мужского пола с PAIS после поэтапного низведения

тестикул по Фовлер-Стефенсону с односторонней фиксацией тестикула в мошонке по Шемакеру на протяжении первых двух суток требовалось повторное введение ненаркотических анальгетиков с целью купирования послеоперационного болевого синдрома в области послеоперационных ран. В дальнейшем у этого пациента на третьи сутки отмечался двукратный подъем температуры до фебрильных цифр, что потребовало проведение краткосрочного курса антибиотикопрофилактики, цефалоспорином I поколения, дальнейшее течение послеоперационного периода у данного пациента без особенностей. Величина кровопотери оценена у двух пациентов с PAIS, воспитываемых в женском поле, которым после лапароскопической диагностики выполнена последующая паховая гонадэктомия, геморрагия составила 10 и 15 мл. В остальных случаях осложнений во время операции и послеоперационном периоде не отмечено, данных по величине кровопотери не представлено, что позволяет считать её незначительной. Время нахождения в стационаре в послеоперационном периоде пациентов группы «А» составило от 5 до 11 суток.

Удаленная гонадальная ткань подвергалась патоморфологическому исследованию. По данным гистологического заключения, представленный материал, удаленный у пациентов женского пола с синдромом тестикулярной феминизации, содержит зрелую тестикулярную ткань с дегенеративными изменениями. Патоморфологическое изучение удаленной гонады у пациента с PMDS описывает изменения, соответствующие определению дисгенетичного тестикула с дегенеративными явлениями, незрелых клеточных форм не выявлено. Дериваты мюллеровых протоков, удаленных у трех пациентов с PMDS, представлены относительно симметрично развитыми рудиментами матки и маточных труб.

Основные различия в тактическом подходе к коррекции аномалий органов репродуктивной системы у пациентов с патологией, включенной в состав группы «А», относятся к рекомендациям по возрасту проведения операции у пациентов женского пола с синдромом тестикулярной феминизации. В ряде литературных источников указана возможность сохранения гонад до пубертатного периода, что обосновывается относительно низким риском ранней малигнизации патологичных гонад и, по мнению авторов, оставляет пациенту шанс на самоопределение своей гендерной принадлежности. Мы придерживаемся позиции необходимости проведения гонадэктомии в максимально ранние сроки, после верификации диагноза. Данный подход позволяет избежать пубертатной маскулинизации пациентов женской психосоциальной ориентации, повышает психосоциальную адаптацию в женском поле, снижает риск малигнизации дистопированной тестикулярной ткани. Достаточный уровень феминизации может быть достигнут за счет гормональной терапии. В

остальных аспектах у пациентов данной группы показания и тактика хирургической коррекции аномалий органов репродуктивной системы, а также полученные результаты не имеют существенных отличий от практики, описанной в современной научной литературе.

В группу «В» включено 55 пациентов с различными формами и степенью выраженности дисгенеза гонадальной ткани, которым проводилась лапароскопия. Выбор тактики оперативного лечения пациентов данной группы представлял особую сложность. При определении объема хирургического этапа лечения учитывался психосоциальный пол пациента, вид и степень дисгенеза гонадальной ткани, локализация и высокая степень риска ранней малигнизации патологичных гонад, степень развития дериватов мюллеровых протоков. Основными направлениями хирургической тактики являлись: исключение риска развития неопластических процессов, сохранение гонадальной ткани соответствующей полу воспитания ребенка и сохранение фертильных возможностей пациента. Нами отмечено, что у пациентов с дисгенезом гонадальной ткани количество и степень зрелости тестикулярной ткани прямопропорционально связаны со степенью резорбции дериватов мюллеровых протоков.

Хирургическая коррекция аномалий развития органов репродуктивной системы выполнена 22 пациентам мужской психосоциальной ориентации с DSD. В отношении гонадальной ткани проводилась оценка целесообразности её сохранения. Показания к удалению гонадальной ткани выставлялись при наличии признаков дисгенеза и выраженных дегенеративных изменений. С целью исключения высокого риска развития неопластических процессов двусторонняя гонадэктомия выполнена 10 (45,45%) пациентам. В остальных 12 случаях у пациентов мужской психосоциальной ориентации с MGD коррекция представленных аномалий развития проведена с сохранением тестикулярной ткани. У шести пациентов отмечалось одностороннее расположение яичка в мошонке. У шести пациентов в связи с ретенцией сохраняемого яичка, проводились операции, направленные на низведение яичка в мошонку. Низведение яичка в мошонку позволяло сохранить собственную гормональную секрецию, соответствующую полу воспитания пациента и облегчало контроль в послеоперационном периоде. Выбор методики низведения сохраняемого тестикула определялся степенью развития тестикулярных сосудов.

При выявлении диспластичных структур мюллеровых протоков у детей с дисгенезом гонадальной ткани, воспитываемых в мужском поле, во всех случаях нами проводилось их удаление. Применение лапароскопии обеспечивало достоверную визуализацию сосудов семенного канатика, что обеспечивало выбор оптимальной методики транспозиции тестикул

и позволяло избежать ранения сосудов, питающих сохраняемое яичко при удалении дериватов мюллеровых протоков.

Время нахождения в стационаре в послеоперационном периоде пациентов мужского пола группы «В» составило от шести до тринадцати суток. Величина кровопотери при коррекции аномалий развития у воспитываемых в мужском поле пациентов с дисгенезом гонадальной ткани определена у шести пациентов и составила от 15 до 45 мл.

В научной литературе, посвященной хирургическому лечению ориентированных в мужском поле пациентов с дисгенезом гонадальной ткани, отображено согласие авторов по общим тактическим вопросам, таким как необходимость удаления патологичной гонадальной ткани и сохранения сформированных тестикул. Однако частные вопросы остаются неосвещенными. Наиболее сложным является вопрос целесообразности сохранения гонады, соответствующей определению «дисгенетичный тестикул» по классификации Nistal M. et al. от 2007 года. По данным проведенного нашей клинике морфогистологического исследования удаленной гонадальной ткани, в структуре дисгенетичного тестикула регулярно обнаруживаются низкодифференцированные клетки, угрожаемые по риску раннего злокачественного перерождения. В связи с этим мы придерживаемся мнения целесообразности сохранения только макроскопически неизменного яичка. Методика низведения сформированного тестикула в мошонку определялась степенью развития тестикулярных сосудов. Неэффективность методики вентрофиксации яичка считаем доказанной. Необходимо отметить, что у пациентов с дисгенезом гонадальной ткани в случае сохранения макроскопически сформированного тестикула мы указываем представителям пациента на необходимость регулярного проведения УЗИ данной гонады с целью своевременного выявления признаков возможной малигнизации.

В отношении дериватов мюллеровых протоков мы поддерживаем мнение большинства авторов, выступающих в пользу тотального удаления дериватов мюллеровых протоков у ориентированных в мужском поле пациентов с дисгенезией гонад. Данная тактика позволяет избежать психологического диссонанса у пациента и исключает риск сохранения дистопированного Y-содержащего клона гонадальных клеток, угрожаемых по развитию неопластического процесса. Ряд частных мнений о возможности сохранения дериватов мюллеровых протоков у пациентов мужского пола, с целью исключения риска интраоперационной травматизации тестикулярных сосудов, по результатам собственных наблюдений считаем лишенными основания.

При коррекции аномалий органов репродуктивной системы у пациентов женского пола с дисгенетичными формами DSD основное направление оперативных усилий связано с необходимостью удаления патологичной гонадальной ткани и сохранением дериватов мюллеровых протоков. В представленной группе проведение двусторонней гонадэктомии представлялось необходимым в 31 случае. У 28 пациентов, воспитываемых в женском поле, высокий риск малигнизации патологичной ткани был обусловлен наличием в кариотипе Y-хромосомы, предопределяющей персистенцию глубоко дисгенетичных тестикулярных клеток. В одном случае у девочки с СШТ, кариотип 45X0, в пубертатном периоде выявлены признаки маскулинизации, что также свидетельствует о персистенции генетического материала Y-хромосомы, не выявленного при кариотипировании. Обоснованность данной тактики подтверждена тем, что в 29 случаях в удаленной гонадальной ткани при патогистологическом исследовании выявлены низкодифференцированные тестикулярные клетки. Наибольшие трудности возникли при интраоперационном определении хирургической тактики лечения у двух пациентов, воспитываемых в женском поле с СШТ, с кариотипом 45X0/46XX, у которых гонады были представлены стрековой тканью. В связи с отсутствием функциональной значимости дисгенетичных гонад и риском персистенции низкодифференцированных клеточных элементов было принято решение об их удалении. Данные патогистологического исследования подтвердили интраоперационные предположения о наличии слабодифференцированных овариальных корковых клеточных элементов в фиброзной структуре.

Односторонняя гонадэктомия выполнена двум девочкам с OT-DSD с кариотипом 46XX. В данных наблюдениях на диагностическом этапе лапароскопии при визуальном исследовании предположено наличие сочетания овотестиса и гипоплазированного яичника. При этом проводилось удаление овотестиса и биопсия яичника. Патоморфологическое исследование выявило тестикулярные клетки в структуре овотестиса, в гипоплазированном яичнике, подтверждено наличие овариальной ткани со сниженным количеством фолликулов, что подтверждает правильность нашей тактики, основанной на визуальных данных.

В трех случаях у девочек с ЧДЯ при визуальном осмотре на диагностической лапароскопии выявлены гипоплазированные яичники, в связи с чем проведена биопсия гонадальной ткани. По данным гистологического заключения выявлена овариальная ткань со сниженным числом фолликулов, что также соответствовало интраоперационным предположениям о структуре гонад.

Время нахождения в стационаре в послеоперационном периоде пациентов женского пола группы «В» составило от 5 до 16 суток. Величина кровопотери при коррекции аномалий развития у воспитываемых в женском поле пациентов с дисгенезом гонадальной ткани оценена у 5 пациентов и составляла от 5 до 35 мл.

По данным литературы, посвященной хирургической тактике коррекции аномалий развития органов репродуктивной системы у пациентов с гонадальным дисгенезом, воспитываемых в женском поле, авторы сходятся во мнении о необходимости удаления гонадальной ткани, содержащей низкодифференцированные тестикулярные клетки с целью исключения риска развития злокачественных процессов. Противоречия отмечаются в отношении хирургической тактики у пациентов, не имеющих в генотипе Y-хромосомы или SRY-гена. В данном случае ряд авторов настаивают на возможности сохранения фиброзной стрековой ткани. При этом в литературе указывается, что проведение биопсии стрековой ткани увеличивает риск возникновения неопластических процессов. В нашем наблюдении представлено два пациента с кариотипом 45X0/46XX и один ребенок с кариотипом 45X0, у которых при патоморфологическом исследовании в структуре стреков выявлен низкодифференцированный гонадальный клеточный клон, что, на наш взгляд, убедительно доказывает необходимость удаления нефункциональной стрековой ткани во всех случаях. Вторым спорным вопросом хирургической тактики в отношении гонадальной ткани является целесообразность проведения, описанного в зарубежной литературе изолированного удаления тестикулярной части из структуры овотестиса в случае его биллобулярного строения. Данные визуального осмотра и патогистологического исследования удаленной овотестикулярной ткани, приведенные в нашем исследовании, свидетельствуют о глубоком дисгенезе всех элементов овотестиса, что определяет обоснованность её полного удаления.

Также значительная вариативность взглядов отмечается в отношении целесообразности сохранения дериватов мюллеровых протоков у пациентов женского пола с DSD. В ряде сообщений авторы рекомендуют удалять патологичную гонадальную ткань вместе с дериватами мюллеровых протоков. Обоснованием данной тактики служит стремление авторов исключить риск малигнизации дистопированной патологичной гонадальной ткани и низкая функциональная значимость данных структур у пациентов с DSD. В противовес этому мнению, другая часть авторов указывает на необходимость осуществлять удаление патологичной гонадальной ткани с сохранением матки, маточных труб и фиксирующего аппарата матки. Мы разделяем мнение о низкой функциональной значимости дериватов мюллеровых протоков у детей с DSD. Однако считаем сохранение

матки у пациентов, воспитываемых в женском поле, представляет большую психологическую ценность, особенно в случае выявления гипоплазированной матки, способной под влиянием гормональной терапии обеспечить наступление менструального цикла. По данным нашего наблюдения, матку удалось сохранить во всех случаях у девочек с дисгенезом гонадальной ткани. Удаление патологичной гонадальной ткани предпочтительно проводить с минимальной травматизацией удерживающего аппарата матки. Однако нам представляется необходимым применение критически взвешенного подхода к проведению изолированной гонадэктомии, что обусловлено риском сохранения дистопированной дисгенетичной гонадальной ткани. Применение лапароскопии обеспечивало адекватную визуализацию, чтобы избежать напрасного «профилактического» удаления матки у девочек.

В интраоперационном и раннем послеоперационном периоде осложнений, связанных с применением лапароскопии, в группе «В» не отмечено.

Проведение симультанных операций у детей с нарушением половой дифференцировки считается полностью оправданным. Наиболее распространенной сочетанной патологией, выявленной у 48 пациентов с DSD, являлась косая паховая грыжа. Тактика хирургического лечения сочетанной патологии зависела от доступа, используемого для проведения основного этапа операции, связанного с коррекцией выявленных аномалий органов репродуктивной системы. При проведении лапароскопической операции у пациентов с косой паховой грыжей осуществлялась кисетная пластика глубокого пахового кольца из имеющегося трехточечного доступа. В случае применения экстраабдоминального или лапаротомного доступа для коррекции имеющихся аномалий органов репродуктивной системы проводилось паховое грыжесечение, включающее пересечение вагинального отростка брюшины и соответствующую возрасту и размерам пластику грыжевых ворот.

Решение о симультанном проведении пластики наружных половых органов в соответствии с полом воспитания ребенка принималось на дооперационном этапе, индивидуально, в согласии с официальными представителями пациента. У 17 пациентов, определенных в женском поле, выполнен первичный этап феминизирующей пластики НПО. При гипертрофии клитора использовался метод резекции кавернозных тел с сохранением сосудисто-нервных пучков и головки клитора. При персистенции урогенитального синуса проводилась влагалищная интроитуспластика. Также, при необходимости, проводилась пластика малых и больших половых губ. В шести наблюдениях пациентам мужского пола воспитания после завершения лапароскопического этапа операции проведена фаллопластика в сочетании с пластикой пениального отдела уретры. У пяти пациентов проведен забор

кожного лоскута для выращивания клеточной культуры, используемой в пластике уретры у пациентов с тяжелыми формами гипоспадии. Низведение яичка с фиксацией в мошонке к симультанным операциям не относим, причисляя эту операцию к экстраабдоминальному этапу хирургического лечения DSD. В случае выявления у пациента грыжи пупочного кольца, имеющийся дефект апоневроза использовался для установки оптического троакара, по завершении лапароскопического этапа операции проводилось ушивание пупочного кольца. У пациента с выраженным спаечным процессом, развившимся после неоднократно перенесенных лапаротомных операций, разделение множественных спаек позволило осуществить хирургическую коррекцию представленных аномалий развития в полном объеме из имеющегося трехточечного доступа. Ушивание дефектов белой линии живота, разделение синдактилии III – IV пальцев кисти и удаление пигментного невуса проводилось после основного этапа хирургической коррекции выявленных пороков развития репродуктивной системы.

Продолжительность и техника выполнения симультанных операций не отличались от таковых у пациентов, не имеющих нарушений половой дифференцировки. Интраоперационных осложнений при хирургическом лечении сочетанной и сопутствующей патологии не отмечено ни в одном случае. Тяжесть состояния пациента и течение раннего постоперационного периода были обусловлены совокупным объемом проведения основного этапа и симультанной операции, связанных с коррекцией пороков развития органов репродуктивной системы.

В представленном наблюдении описано три случая интраоперационного выявления признаков DSD, обнаруженных как случайная находка при лечении детей по месту жительства. При этом двое детей были оперированы в экстренном порядке.

Ребенку с синдромом Шерешевского-Тернера, кариотип 45X0, с женской самоидентификацией, высокой степени феминизации НПО, в возрасте пяти лет была проведена лапароскопическая аппендэктомия по поводу деструктивной формы острого аппендицита. При этом были тщательно описаны выявленные пороки развития органов репродуктивной системы, заключавшиеся в наличии рудиментарной матки и двустороннем расположении стреков. В связи с выявленными изменениями органов репродуктивной системы представителям пациента было рекомендовано обратиться в специализированный стационар.

В одном случае пациенту с OT-DSD, кариотип 46XY, воспитываемому в мужском поле, с амбисексуальным строением гениталий, в возрасте одного месяца жизни по месту

жительства выполнено экстренное грыжесечение в связи с ущемленной паховой грыжей. По данным предоставленной родителями выписки, во время операции в брюшную полость вправлены жизнеспособная маточная труба и гонада, схожая яичником. Биопсии гонадальной ткани не проводилось. В послеоперационном периоде ребенок был направлен в специализированный стационар.

В плановом порядке оперирован один ребенок с агенезией гонад, кариотип 46XY, с правильным строением гениталий по женскому типу, в возрасте четырех лет по месту жительства проводилось двустороннее грыжесечение паховым доступом. Данных о содержимом грыжевого мешка и ходе операции родителями не представлено. Однако при проведении диагностической лапароскопии у ребенка с рудиментарной маткой гонадальной ткани не обнаружено, предположительно она была удалена во время плановой операции.

В современной литературе мы не нашли положений, отражающих хирургическую тактику при первичном интраоперационном выявлении признаков нарушения половой дифференцировки у ранее не обследованных пациентов. При интраоперационном выявлении свойственных DSD признаков мы предлагаем руководствоваться положениями Международного консенсуса 2006г о праве пациента или его представителей в принятии взвешенного решения о выборе тактики лечения и необходимости привлечения мультидисциплинарной команды опытных специалистов для определения долгосрочной тактики лечения пациента. При выявлении гонадальной ткани, имеющей признаки дисгенеза или противоречащей определенному полу воспитания, считаем необходимым избегать её удаления у предварительно не обследованных пациентов. Вопрос проведения биопсии гонадальной ткани вне специализированного стационара представляется открытым для обсуждения и остается на рассмотрение оперирующего хирурга. Изучение гистологического материала позволит с наибольшей достоверностью верифицировать диагноз, исключить риск течения неопластических процессов и послужит основанием для выбора дальнейшей тактики лечения. С другой стороны, биопсия дисгенетичной гонадальной ткани повышает риск ускорения возможного развития неопластических процессов, а нарушение методики забора гистологического материала может предоставить искаженные данные о структуре гонады. В случае оперативного вмешательства, предпринятого по поводу экстренной хирургической патологии, сопровождающейся микроциркуляторными нарушениями или гнойно-воспалительным процессом в брюшной полости, оперативная тактика должна быть направлена исключительно на ликвидацию острого патологического процесса. При этом проведение биопсии противопоказанно, однако представляется необходимым провести

подробное описание выявленных изменений строения внутренних органов репродуктивной системы.

Во всех случаях на основании выявления признаков двойственного строения НПО или сочетанного проявления таких патологий, как паховая грыжа, крипторхизм, гипоспадия, клиторомегалия или выявлении урогенитального синуса - считаем необходимым проявлять настороженность в отношении возможности выявления DSD. На предоперационном этапе необходимо обсудить вероятность DSD с родителями пациента, провести кариотипирование и изучение гормонального статуса. Хирургическое лечение рекомендуется начинать с проведения диагностической лапароскопии.

В одном случае у пациента с овотестикулярной формой DSD, кариотип 46XY, был выполнен переход на лапаротомию вследствие имевшейся грубой сочетанной аномалии развития внутренних органов мочевой и репродуктивной систем. При проведении диагностической лапароскопии выявлена агенезия левой гонады, маточный тяж находился в положении декстрапозиции, с отходящей правой маточной трубой, вдоль которой расположена дисгенетичная гонадальная ткань, имеющая признаки смешанного строения. Дистальные 2/3 маточной трубы и дисгенетичная гонада были плотно спаяны с адвентициальной оболочкой мочевого пузыря по задней поверхности тела и в области дна. В данных условиях с целью достоверной визуализации и дифференциации тканей требовалось повышенное оптическое разрешение, что потребовало применения микрохирургической техники. Лапароскопическая препаровка тканей приводила к неоправданному затягиванию времени операции и риску термического поражения стенки мочевого пузыря во время коагуляции. Совокупность имеющихся данных послужила основанием к конверсии. Выполнена лапаротомия доступом по Пфаненштилю, во время которой удалены патологичные гонадальная ткань и дериваты мюллеровых протоков. Данное наблюдение свидетельствует о необходимости рационального подхода к применению лапароскопии у детей с аномалиями развития мочеполовой системы, наличия у операционной бригады навыков проведения данного типа операции лапаротомным доступом и соответствующего оснащения стационара.

4.2. Анализ практикуемых методик лапароскопической диагностики и коррекции аномалий органов репродуктивной системы у детей с нарушениями половой дифференцировки.

Методические аспекты коррекции аномалий органов репродуктивной системы у пациентов с DSD зависят от индивидуальной анатомической формы порока развития. На основе анализа проведенных нами операций представляется возможным описать используемые алгоритмы оказания хирургического пособия пациентам с аномалией внутренних органов репродуктивной системы при DSD.

При проведении лапароскопической операции на органах малого таза у пациентов с DSD нами использовалась стандартное лапароскопическое оборудование, позволяющее обеспечить достоверную визуализацию операционного поля и надежный местный гемостаз. На начальном этапе пациент располагался на столе горизонтально в положении на спине, что обеспечивало удобство вхождения в брюшную полость. Первичное вхождение в брюшную полость осуществлялось по верхнему краю пупочного кольца методом «открытой» лапароскопии, который зарекомендовал себя как надёжный и безопасный способ введения первого лапаропорта. На данном этапе проводился первичный обзор органов брюшной полости, результатом которого является выбор точек установки вторичных троакаров. Манипуляционные троакары устанавливались симметрично в подвздошных областях в условии транслюминисценции передней брюшной стенки, что позволило избежать ранения эпигастральных сосудов. У детей младшего возраста с целью обеспечения удобства манипулирования в условиях ограниченного пространства точки введения рабочих троакаров локализовались выше типичных мест, вплоть до уровня правой и левой мезогастральных областей. Величина внутрибрюшного давления при создании пневмоперитонеума составляла 10-12 мм ртутного столба, что не оказывало клинически значимого влияния на функцию внутренних органов пациента. В представленном наблюдении использование трехточечного доступа во всех случаях обеспечивало достаточное удобство манипулирования для выполнения оперативного пособия в полном объеме. С целью отведения кишечных петель и сальника из пространства малого таза стол переводился в положение Тренделенбурга. В дальнейшем, для обеспечения удобства манипулирования с одной из сторон, положение Тренделенбурга могло быть дополнено наклоном стола в противоположную сторону. На данном этапе проводилась ревизия органов малого таза, отмечались особенности анатомического строения органов репродуктивной системы, свойственных DSD, осуществлялся поиск признаков течения злокачественного

процесса. Гемостаз осуществлялся с помощью биполярной коагуляции, дисекция коагулированных тканей выполнялась ножницами. Использование биполярной коагуляции аппаратом LigaSure позволяет достигать уверенной коагуляции тканей и сосудов диаметром до 5-7 мм, не требует смены инструментов для применения ножниц и снижает риск термического поражения окружающих тканей боковым теплом.

При проведении диагностического этапа лапароскопии осуществляется первичный осмотр внутренних органов репродуктивной системы на предмет установления типа дисгенеза и выявления дистопии гонадальной ткани, определения вида аномалии развития дериватов мюллеровых протоков, нарушения анатомического строения органов малого таза и особенностей кровоснабжения. Осмотр дисгенетичных гонад, дериватов мюллеровых протоков и фиксирующих их структур осуществляется в покое и при натяжении. Особое внимание уделялось выявлению признаков течения неопластических процессов, с этой целью осматривалась париетальная брюшина, область парааортальных и мезентериальных лимфатических узлов.

Значимым моментом является осмотр структур, входящих в глубокое паховое кольцо. При широком зиянии глубокого пахового кольца, по мере возможности, осматриваются внутренние стенки пахового канала.

У пациентов, ориентированных в мужском поле, в случае определения яичка в мошонке или низкой формы паховой ретенции, тракция элементов семенного канатика противопоказана, вследствие риска повреждения данных структур. В случае если локализация тестикулярной ткани достоверно не определена, однако присутствуют признаки её функционирования, а также определяются элементы семенного канатика, в частности, семявыносящий проток и тестикулярные сосуды, уходящие в глубокое паховое кольцо, возможно осуществление щадящей тракции с целью определения высокой паховой ретенции яичка. У детей с подозрением на паховую форму ретенции яичка мы рекомендуем проводить ревизию пахового канала экстраабдоминальным доступом. При абдоминальной ретенции тестикула проводится оценка степени его дисгенеза и степени развития тестикулярных сосудов. У пациентов, ориентированных в женском поле, в случае локализации тестикул в паховом канале и неполной облитерации глубокого пахового кольца (Рисунок 11) предпринималась попытка их лапароскопического удаления путем извлечения гонад в брюшную полость (Рисунок 12). В случае если у пациента с гонадальным дисгенезом в паховый канал входят структуры, отличные от семенного канатика, осуществлялась

выраженная тракция, что позволяло исключить паховую дистопию патологичной гонадальной ткани.

Рисунок 11. Расположение дисгенетичного тестикула в области глубокого пахового кольца у пациента с MGD

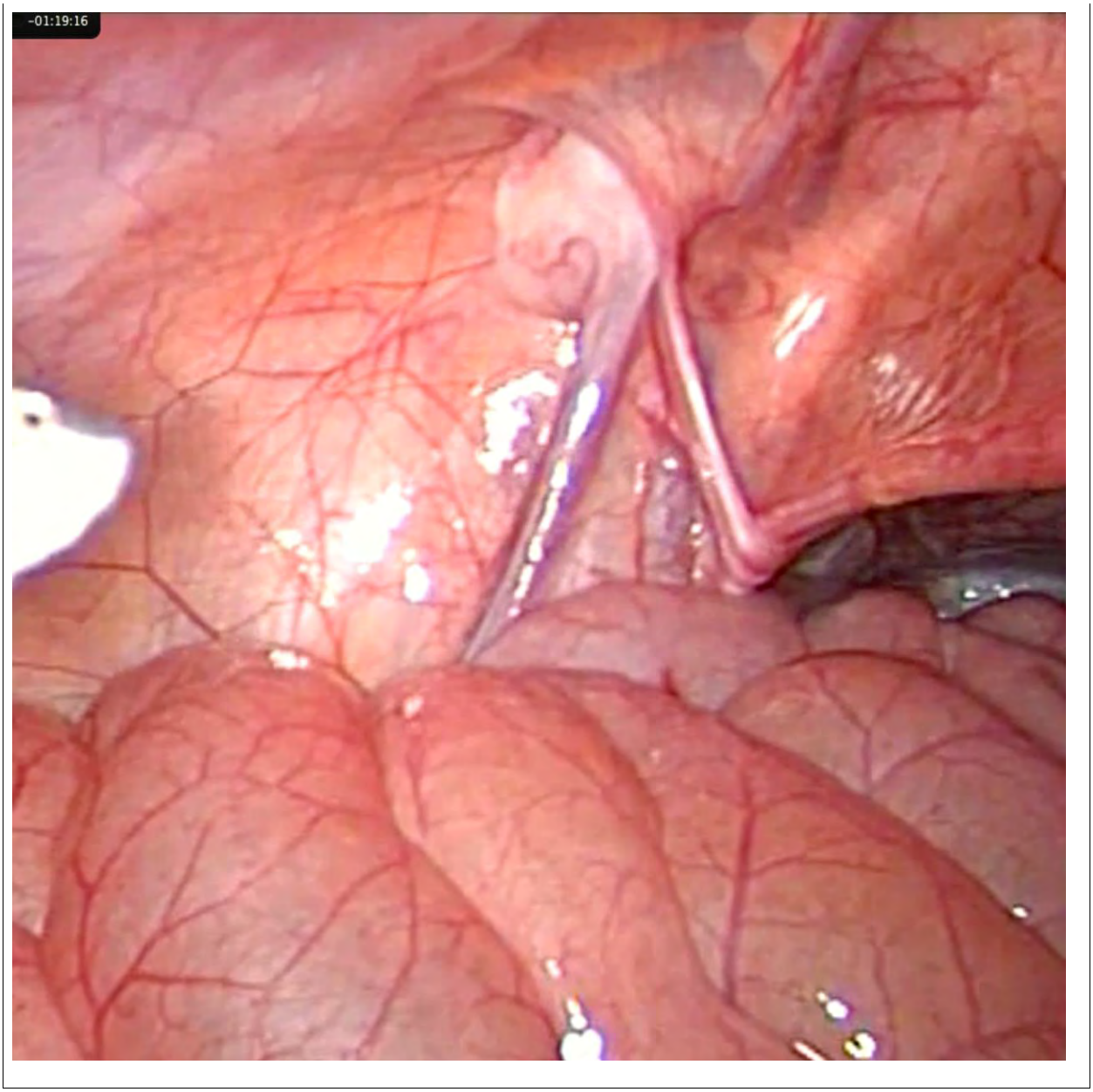
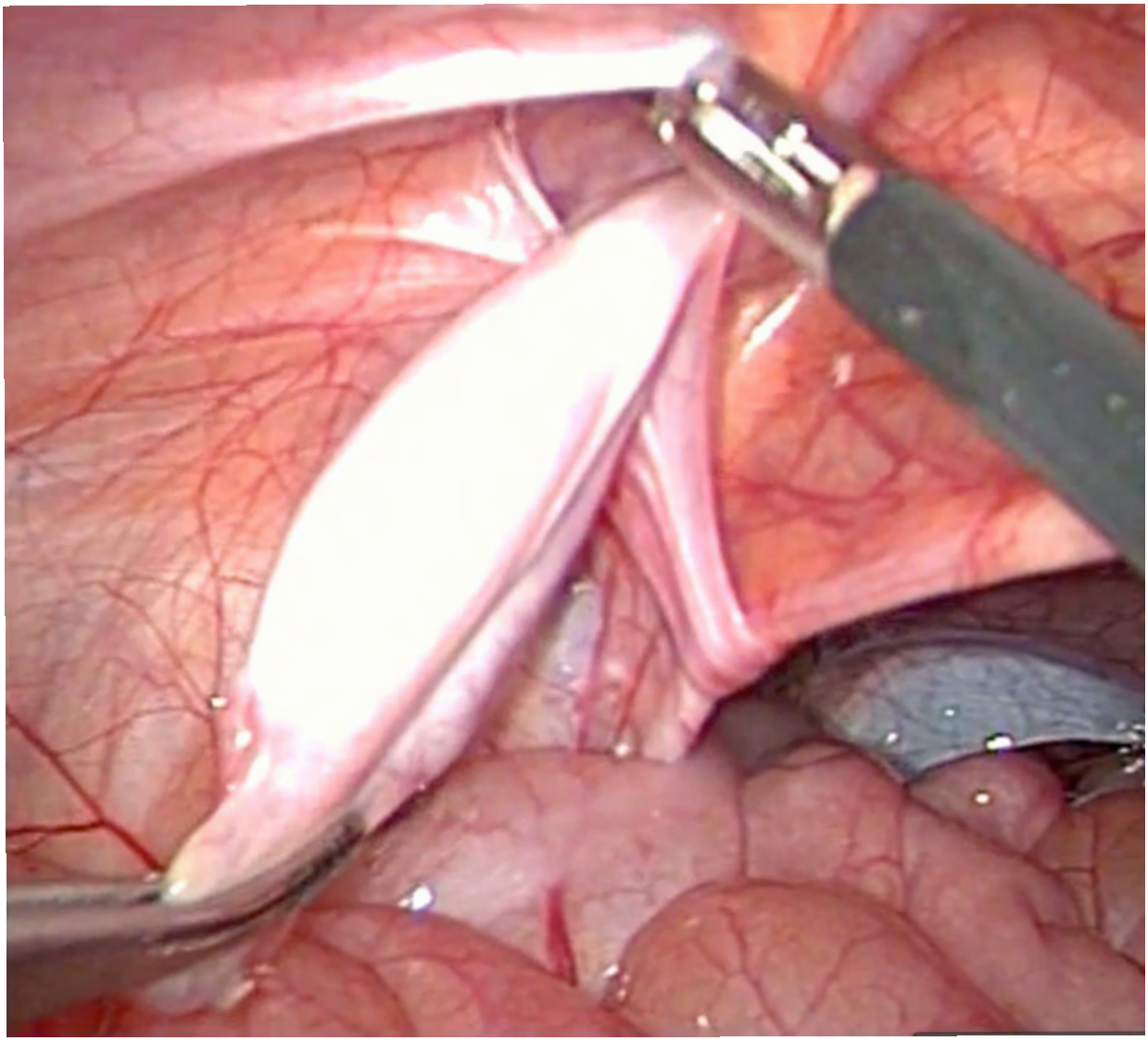


Рисунок 12. Тракционная транспозиция дисгенетичного тестикула в брюшную полость для проведения лапароскопической гонадэктомии.



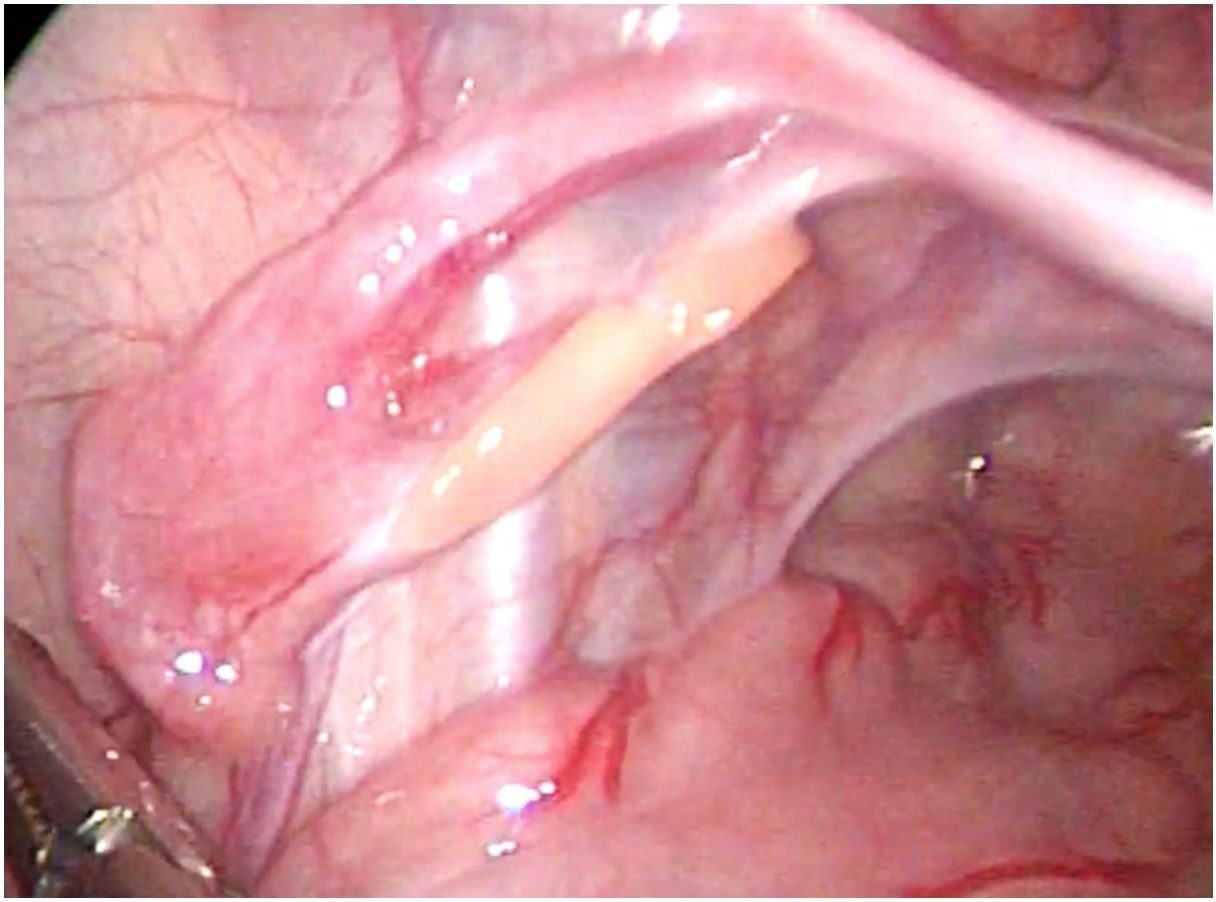
При необходимости морфологического изучения гонадальной ткани проводилась биопсия. На начальных этапах исследования нами применялась методика клиновидной резекции ножницами участка исследуемой гонадальной ткани с последующей биполярной коагуляцией раневой поверхности. При данной методике отмечалось умеренное кровотечение из ложа биопсии, требующее тщательного коагуляционного гемостаза, что приводило к дополнительной травматизации сохраняемой гонадальной ткани. Оптимальной методикой забора гистологического материала для исследования представляется биопсия с использованием биопсийнных щипцов, проводимая с двух полюсов гонады, что особенно

важно при признаках её смешанного строения. Применение биопсийнных щипцов позволяло минимизировать травматичность манипуляции за счет уменьшения раневой поверхности гонады, снижало риск кровотечения, обеспечивало удобство и быстроту проведения биопсии.

На этапе проведения хирургического лечения пациентов с DSD ключевое значение приобретали преимущества, предоставляемые лапароскопической техникой, такие как значительное оптическое увеличение и возможность достоверной визуализации органов репродуктивной системы в сочетании с минимальным травмирующим эффектом.

При ориентации пациента в женском поле и возможности сохранения дериватов мюллеровых протоков представляется необходимым применять дифференцировано-щадящий подход к удерживающему аппарату матки. С этой целью оценивается взаиморасположение гонадальной ткани или стрека с маточной трубой при натяжении тканей и в покое. Гонадэктомия проводится в случае, если патологичная гонадальная ткань или фиброзной стрек отдалены от маточной трубы на расстояние, позволяющее провести его полное удаление на всем протяжении без риска повреждения маточной трубы (Рисунок 13).

Рисунок 13. Стрек, расположенный на достаточном расстоянии от маточной трубы для проведения изолированной гонадэктомии.

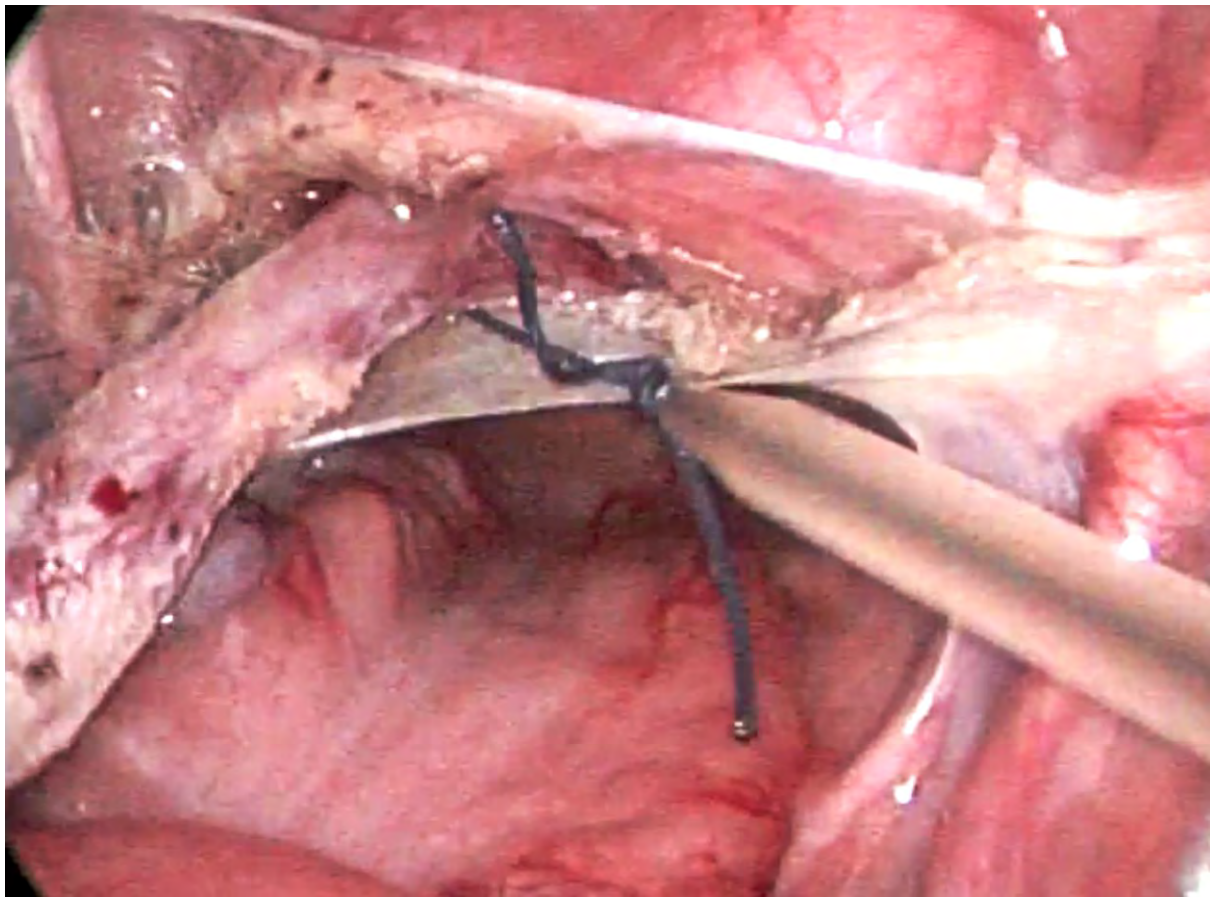


При проведении изолированной гонадэктомии осуществлялась термическая коагуляция со стороны брыжеечного края патологичной гонады. В случае близкого взаимного расположения стрековой ткани и маточной трубы или наличия признаков грубого тестикулярного дисгенеза гонадальной ткани, повышающей риск дистопии низкодифференцированных клеток, выставлялись показания к аднексэктомии. При удалении маточной трубы и патологичной гонады единым блоком проводится постепенная термическая коагуляция широкой связки матки от фимбриального края по направлению к истмическому отделу маточной трубы с гарантированным захватом в зону резекции патологичной гонадальной ткани. При этом необходимо осуществлять визуальный контроль положения мочеточника. Использование термической коагуляции представляется достаточным для безопасного удаления маточной трубы на всем протяжении. Основание маточной трубы может быть герметизировано путем запаивания с помощью биполярной коагуляции. Диспластичное расширение проксимальной части фаллопиевой трубы и наличие выраженного развития мышечного слоя у пациентов женского пола со сформированной маточной структурой служило показанием для использования петли Рёдера, что позволяло добиться гарантированной герметичности в месте резекции и избежать возможного поражения мышечного слоя матки боковым теплом при биполярной коагуляции.

При ориентации пациентов в мужском поле проводилось удаление патологичных гонад и дериватов мюллеровых протоков. Диспластичные маточные трубы удалялись единым блоком с прилежащей патологичной гонадальной тканью с последующим выделением валика маточного рудимента до уровня тазового дна.

На сохраняющуюся культю матки на уровне тазового дна накладывают петлю Рёдера (Рисунок 14) или проводят ушивание отдельными узловыми швами.

Рисунок 14. Наложение петли Рёдера на культю матки у пациента с MGD.



При удалении дисгенетичной гонадальной ткани особое внимание уделялось тщательной коагуляции структур, уходящих в глубокое паховое кольцо вследствие их повышенной васкуляризации. В случае выявления дисгенетичной тестикулярной ткани со сформированными структурами семенного канатика, резекция проводилась в обоих направлениях на максимальном отделении от патологичной гонады. В случае наличия обширного дефекта брюшины (Рисунок 15), после удаления маточных структур показано проведение перитонизации раневой поверхности. С этой целью проводится ушивание свободных краев брюшины однорядным обвивным швом или накладываются отдельные узловые швы (Рисунок 16).

Рисунок 15. Обширный дефект брюшины после удаления дериватов мюллерового протоков.

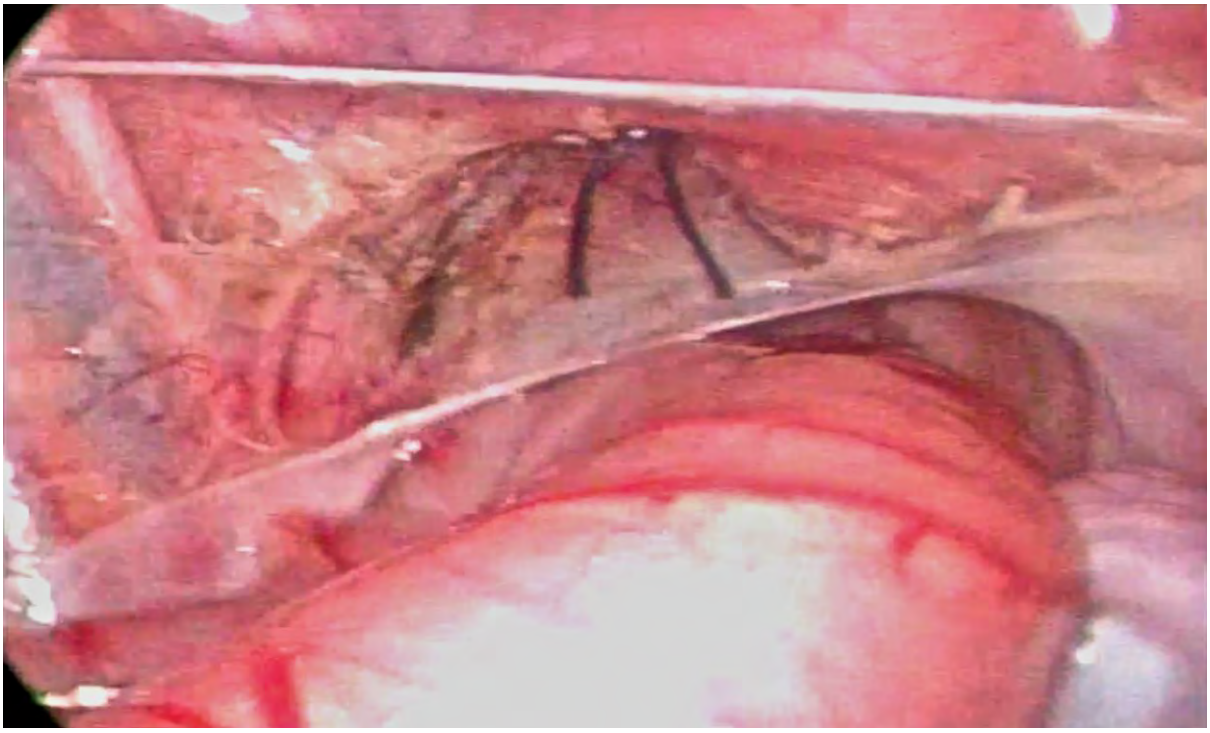
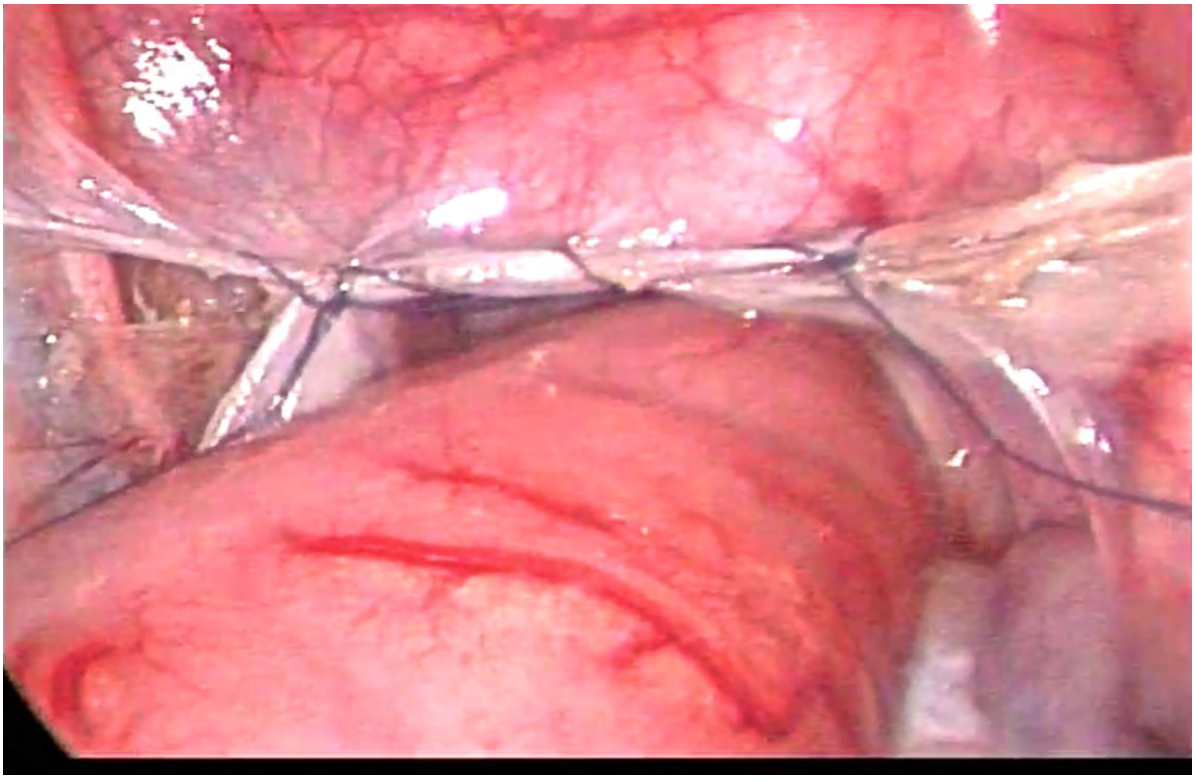


Рисунок 16. Перитонизация раневой поверхности после удаления дериватов мюллеровых протоков обвивным швом.



Также у пациентов, ориентированных в мужском поле, выполнялись операции, направленные на низведение сформированных тестикул в мошонку. С целью низведения яичка в мошонку нами использовались стандартные методики Шемакера или Фовлера-Стефенсона.

В двух случаях после выполнения лечебного этапа лапароскопии проводилось дренирование брюшной полости. Показанием к установке страховочного дренажа в пространство малого таза являлась склонность к экссудативным реакциям и повышенная контактная кровоточивость. При этом дренаж устанавливался через точку введения рабочего троакара со стороны наиболее травматичного этапа операции. В обоих случаях дренаж был удален через одни сутки после операции.

Извлечение макропрепарата диаметром более 1,0 сантиметра в диаметре происходило с применением пластикового или силиконового эндомешка. Мы не используем метод морцелляторизации удаленных структур с целью исключения риска обсеменения брюшной полости дисгенетичными и потенциально злокачественными клетками гонадальной ткани. Коррекция сочетанных и сопутствующих аномалий проводилась по стандартным методикам.

Применение лапароскопической методики позволило в 100% случаях избежать интраоперационных осложнений.

При конверсии и проведении чревосечения использовался доступ по Пфаненштилю, применявшейся до широкого распространения лапароскопии. Разделение патологичной гонадальной ткани с маточной трубой и стенки мочевого пузыря проводилось тупым и острым путем. Гемостаз достигался путем точечной биполярной коагуляции мест геморрагии. Этап выделения и удаления патологичных структур репродуктивной системы проводился в соответствии с описанными выше алгоритмами.

Послеоперационные раны ушивались послойно, с наложением на кожу швов, обеспечивающих высокий косметический результат.

4.3. Обсуждение результатов применения лапароскопии при коррекции аномалий развития органов репродуктивной системы у детей с нарушениями половой дифференцировки.

В настоящее время определение тактики и методов лечения детей с DSD представляет сложную нерешенную задачу. Анализ представленных в научной литературе работ обнаруживает различия в номенклатуре и классификациях, используемых коллективами авторов. Также выявлены существенные противоречия в тактических подходах к лечению пациентов с данной патологией, применяющихся различными коллективами специалистов.

Недостаточно освещены в научной литературе методические вопросы выполнения хирургического пособия у детей с данной патологией. Нами не встречено системного сопоставления визуально выявляемых во время операции изменений с данными патоморфологического изучения удаленного материала. Таким образом, имеющаяся в литературе подборка работ не обеспечивает формирования представления, очерчивающего область применения лапароскопии у детей с DSD.

В представленной диссертационной работе мы отобразили накопленный теоретический и практический опыт по тактике хирургического лечения пациентов с DSD, представили данные по использованию преимуществ современных возможностей лапароскопической техники. В основу работы положен анализ результатов собственных наблюдений по ведению и применению лапароскопической диагностики и коррекции аномалий органов репродуктивной системы у 86 детей с различными формами нарушения половой дифференцировки в возрасте от 4 месяцев до 18 лет, находившихся на лечении в Измайловской ДГКБ, Морозовской ДГКБ и ФГАУ «НМИЦЗД» с 2004 по 2014 годы. На примере денной группы пациентов подробно изложены теоретические, тактические, методические и технические аспекты применяемых нами подходов при хирургическом лечении пациентов с нарушениями половой дифференцировки.

Теоретической основой практической деятельности служили положения, изложенные в коммюнике Международного консенсуса по тактике ведения пациентов с DSD от 2006г. В соответствии с рекомендациями данного консенсуса, нами использованы предложенные изменения номенклатуры форм нарушений формирования пола. Использование актуальной номенклатурной терминологии позволяло проводить сопоставление данных, отраженных в современной литературе и избежать этических проблем, связанных с разъяснительной работой с представителями пациентов. Диагноз включал указание нозологической формы DSD, кариотипа и степень вирилизации НПО по Von Prader. Данные параметры являются ключевыми при определении долгосрочной тактики лечения и позволяют систематизировать тактические подходы к выбору метода хирургической коррекции выявленных аномалий развития органов репродуктивной системы. Важным теоретическим аспектом в исследовании являлось сопоставление визуально выявляемых во время лапароскопии морфологических изменений гонад и данных их гистологического исследования. Нами изучена и с 2008 года принята к использованию в практической деятельности классификация патогистологических изменений гонадальной ткани у пациентов с DSD, Nistal M. et al. от 2007 года. Сопоставление теоретических основ и практических результатов изучения

гонадальной ткани позволило обоснованно подходить к интраоперационному вынесению показаний проведения хирургического лечения в определенном объеме.

В практическом отношении ключевыми моментами определения долгосрочной тактики лечения являются форма DSD и возраст обращения пациента в специализированный стационар. В соответствии с положением коммюнике Международного консенсуса 2006 года пациентам с DSD показано скорейшее принятие решения о поле воспитания ребенка и определение тактики оперативного лечения. Сроки установления достоверного диагноза и начала лечения у детей с DSD имеют особое значение при дисгенезе гонадальной ткани, когда риск развития неопластических процессов в ней значительно повышается с возрастом. Диагностическая лапароскопия является наиболее информативным и достоверным методом, способствующим установлению формы заболевания. Диагностическая лапароскопия может быть проведена как самостоятельная операция, с целью установления вида аномального развития внутренних органов репродуктивной системы или как метод дополнительного исследования перед экстраабдоминальным этапом операции. В нашем наблюдении диагностическая лапароскопия проведена отдельным хирургическим вмешательством 26 пациентам. Из них у четырех пациентов данные, полученные при диагностической лапароскопии и гистологическом исследовании гонадальной ткани, носили исчерпывающий характер, подтверждая отсутствие необходимости дальнейшего хирургического лечения; в восьми наблюдениях требовалось углубленное морфогистологическое изучение биоптата гонадальной ткани; в одиннадцати случаях по результатам диагностической лапароскопии принято решение о проведении основного этапа операции экстраабдоминальным и у одного пациента лапаротомным доступом; у двух пациентов данные лапароскопической диагностики позволили определить объем необходимой подготовки к проведению основного этапа хирургической коррекции аномалий органов репродуктивной системы.

Отсутствие интраоперационных осложнений и быстрое восстановление в послеоперационном периоде свидетельствует о минимальном травматическом воздействии на организм пациента диагностического лапароскопического вмешательства, что позволяет успешно выполнять данную манипуляцию, начиная с периода младенчества. Анализ возрастных аспектов хирургического лечения пациентов с DSD выявил единые принципы решения вопросов тактики и методов коррекции аномалий органов репродуктивной системы в группах различных возрастных интервалов. Единственным отличием, связанным с методом проведения лапароскопии у пациентов младших возрастных групп, являлась установка

рабочих троакаров выше типичных мест, что обеспечивало удобство манипулирования в условиях значительно ограниченного пространства малого таза.

В представленном наблюдении проведение диагностической лапароскопии способствовало установлению формы пороков развития внутренних органов репродуктивной системы. Основными направлениями диагностической лапароскопии являлось исключение течения неопластических процессов, установление типа гонадальной ткани, выявление и определение степени развития дериватов мюллеровых протоков, установление их соотношения с имеющейся гонадальной тканью и питающими сосудами. При оценке имеющейся гонадальной ткани внимание акцентировалось на типе и степени развития, соотношении с другими органами и системами. Особое внимание уделялось выявлению признаков дисгенеза гонадальной ткани и характеру кровоснабжения. В зависимости от степени развития дериватов мюллеровых протоков представлялось возможным оценить вероятность сохранения фертильности определенных в женском поле пациентов. Необходимо отметить, что проведение диагностической лапароскопии не приводило к спайкообразованию, что облегчало проведение последующих этапов оперативного лечения.

Проведение биопсии гонадальной ткани способствовало установлению формы DSD, определению риска раннего развития неопластических процессов и оценке функциональной способности. Нами использовался критически взвешенный подход к проведению биопсии гонадальной ткани. Выполнение забора биопсийного материала признавалось целесообразным в случае если имеющаяся гонадальная ткань имела визуальные признаки достаточной степени высокой дифференцировки и соответствия определенному родителями полу воспитания пациента. При патоморфологическом изучении гистологического материала, взятого при биопсии, устанавливался тип гонадальной ткани, степень дисплазии, наличие дегенеративных изменений, уровень функциональной активности и признаки течения неопластических процессов. В случае если признаки грубого дисгенеза очевидны, удаление гонадальной структуры показано без проведения биопсии, так как повреждение оболочек гонады значительно повышает риск имплантационного распространения и развития неопластических процессов. Сохранение гонадальной ткани признавалось целесообразным при соответствии гендерному полу пациента, отсутствии низкодифференцированных и злокачественных клеток, а также, в случае необходимости, возможности адекватной транспозиции. В остальных случаях проводилось удаление патологичной гонадальной ткани.

Необходимо отметить высокую значимость соблюдения методики забора гистологического материала у пациентов с гонадальным дисгенезом. Основными моментами при взятии материала для изучения являются: необходимость достаточного количества для проведения исследования, проведение биопсии с обоих полюсов и захват глубоких слоев гонады. Данные условия могут быть достигнуты только при использовании биопсийных щипцов. Использование соответствующего инструментария позволяет соблюсти методику проведения биопсии с минимальным травмирующим эффектом, предупредить возможное кровотечение из места забора гистологического материала, снизить риск провокации развития и распространения неопластического процесса.

Обобщение приведенных данных по дифференцированному подходу к проведению диагностической лапароскопии отдельным этапом и к выполнению биопсии гонадальной ткани позволяет считать проведение данных процедур обоснованным при выявлении соответствующих показаний. Положительными аспектами выделения диагностических процедур в отдельный этап являются: малая травматичность и высокая значимость их результатов, возможность предоставления представителям пациента времени для принятия взвешенного решения о поле воспитания и типе операции. К недостаткам двухэтапного хирургического лечения является: повышение анестезиологического риска, увеличение суммарной хирургической агрессии, снижение экономического эффекта. Специфичными недостатками проведения биопсии гонадальной ткани у пациентов с DSD является нарушение целостности капсулы органа, что способствует имплантационному распространению возможного неопластического процесса за пределы гонадальной ткани и количественное уменьшение представленной у пациента гонадальной ткани, что ведет к снижению её функциональной способности. Нарушение, вследствие проведения биопсии, архитектоники семенных канальцев тестикул у ориентированных в мужском поле пациентов также может иметь значимые функциональные последствия.

Хирургическая коррекция представленных аномалий развития репродуктивной системы проведена 82 детям с DSD: в 11 случаях использован экстраабдоминальный доступ, у одного пациента применена лапаротомия по Пфаненштилю, в остальных 70 наблюдениях осуществлялась лапароскопическая коррекция выявленных пороков развития. В зависимости от наличия дисгенеза гонадальной ткани было выделено две группы пациентов, различающихся тактическим подходом к оперативному лечению представленной патологии.

В группу «А» включены данные 17 пациентов с AIS, 5 детей с СРЯ, 3 ребенка с PMDS и 2 с 5αRD2-deficien. Общим характерным признаком для пациентов данной группы являлась

относительно высокая степень дифференцировки дистопированной тестикулярной ткани. Во всех случаях у пациентов данной группы выставлялись индивидуальные показания к проведению диагностической лапароскопии.

У пациентов с синдромом тестикулярной феминизации, ориентированных в женском поле, проводилась тестикулэктомия, что позволяло исключить патологическую гормональную секрецию, приводящую к характерной вирилизации и купировать риск развития неопластических процессов в дистопированных гонадах. Показания к проведению лапароскопии выставлялись в случае отсутствия достоверной визуализации гонад по данным УЗИ, а также при обнаружении интраабдоминального или высокого пахового расположения тестикул. Возможность сочетанного проведения диагностической лапароскопии и интраабдоминального удаления тестикул с использованием имеющегося лапароскопического доступа позволяла минимизировать суммарное хирургическое воздействие на организм пациента за счет исключения необходимости применения пахового доступа. Дополнительным положительным аспектом являлось прогнозирование необходимости и возможности проведения второго этапа феминизирующей пластики, заключающегося в создании неовлагалища.

При определении пациентов с PAIS, СРЯ, 5αRD2-deficien и PMDS в мужском поле требовалось сохранение имеющейся тестикулярной ткани. С целью обеспечения физиологичных условий функционирования тестикул выполнялись операции, направленные на низведение и фиксацию гонад в мошонке. У пациентов с PMDS диагностический этап лапароскопии дополнялся лапароскопическим удалением дериватов мюллеровых протоков. Использование лапароскопии обусловлено необходимостью определения локализации тестикул и степени развития яичковых сосудов. Визуализация тестикулярных сосудов на протяжении у пациентов мужского пола позволяла принять взвешенное решение о методе низведения тестикул. Проведение вентрофиксации нами из практики исключено. На наш взгляд, предпочтительно одномоментное низведение гонад в мошонку по методу Шемакера. Поэтапное низведение гонад в мошонку по методике Фовлера-Стефенсона применялось в случае неудовлетворительного развития тестикулярной сосудистой сети, не позволяющего выполнить низведение гонад в мошонку без выраженного натяжения тестикулярных сосудов. Противопоказанием к низведению тестикула у одного пациента с PMDS служило выявление глубоких дегенеративных изменений в удаленном яичке.

В группу «В» включены данные 55 пациентов с дисгенезией гонадальной ткани, которым проводилась лапароскопия. Тактика хирургического лечения зависела от вида

дисгенеза гонадальной ткани, соответствия её гендерному полу пациента и степени развития дериватов мюллеровых протоков. Использование классификации гистологических изменений гонадальной ткани у пациентов с DSD Nistal M. et al. от 2007 года и сопоставление с собственными результатами биопсии и патоморфологического исследования удаленной гонадальной ткани позволили сформулировать основные принципы хирургической тактики лечения пациентов с дисгенезом гонадальной ткани. В соответствии с полученными результатами фиброзный стрек, тестикулярный стрек, дисгенетичный тестикул и овотестис во всех случаях содержат низкодифференцированные тестикулярные клетки, определяющие высокий риск раннего развития неопластических процессов, что обуславливает необходимость их скорейшего удаления вне зависимости от пола и хромосомного набора пациента.

У пациентов мужского пола целесообразным признано сохранение только макроскопически не измененных или гипоплазированных яичек, не имеющих признаков дисгенеза. Использование методик одномоментного или поэтапного перемещения тестикул в мошонку у пациентов мужского пола во всех случаях обеспечивало адекватную транспозицию гонад. Данная тактика повышает функциональную активность тестикул, облегчает задачу мониторинга на предмет выявления возникновения онкологических заболеваний, создает предпосылки для наиболее полной психосоциальной адаптации пациента. Применение методики вентрофиксации тестикул считаем нецелесообразным.

У пациентов женского пола гонады, содержащие тестикулярную ткань, подвергались удалению. В случае отсутствия в кариотипе Y-хромосомы или SRY-гена и выявления макроскопически схожей с яичником гонады, показано проведение биопсии на предмет исключения скрытой локальной персистенции тестикулярных включений и для исключения течения неопластических процессов.

Нами отмечено, что во всех случаях интраоперационные предположения о структуре гонад соответствовали данным патогистологического изучения. Также отмечено, что количество и степень зрелости тестикулярной ткани прямопропорционально связаны со степенью резорбции дериватов мюллеровых протоков с соответствующей стороны. Исходя из вышеприведенных данных, можно резюмировать о высокой значимости визуального этапа диагностической лапароскопии, позволяющей определить хирургическую тактику лечения без применения дополнительных методов исследования, таких как интраоперационное гистологическое изучение гонадальной ткани. Считаем оправданным проведение биопсии при рассмотрении вопроса о целесообразности сохранения овариальной

гонады у пациентов женского пола, не имеющих в кариотипе SRY-ген, или по настоятельному требованию представителей пациента. Необходимо отметить, что, исходя из данных отечественной и зарубежной литературы, биопсия дисгенетичной ткани повышает риск возникновения и распространения неопластических процессов.

Описанные в литературе попытки выделения яичковой или яичниковой части из овотестиса нами признаны нецелесообразными. Приведенные в нашем исследовании данные визуального осмотра и патогистологического исследования удаленной овотестикулярной ткани свидетельствуют о глубоком дисгенезе всех элементов овотестиса, что предопределяет низкую функциональную значимость и представляет значительную угрозу малигнизации, что делает обоснованным полное удаление патологичной гонады.

В отношении дериватов мюллеровых протоков тактика определялась в зависимости от пола пациента. У детей, воспитываемых в мужском поле, проводилось удаление персистирующих дериватов мюллеровых протоков. При этом описанный в литературе риск повреждения тестикулярных сосудов при проведении удаления дериватов мюллеровых протоков нами признан незначительным, так как лапароскопия обеспечивает достаточную визуализацию, чтобы избежать данного вида травмы. У ориентированных в женском поле пациентов, в случае отсутствия патологической симптоматики, сохранение матки представляется значимым моментом. При выявлении сформированной матки операции, связанные с удалением гонадальной ткани, требуется проводить в щадящем режиме, с сохранением удерживающего аппарата матки. В отдельных наблюдениях после проведения реконструктивных операций зарубежными авторами сообщается о возможности сохранения не только менструальной, но и репродуктивной функции, что повышает психосоциальную значимость проводимых операций. Однако данный подход не должен препятствовать достоверному удалению патологичной гонадальной ткани в полном объеме. В случае наиболее часто встречающегося близкого расположения гонадальной ткани к маточным трубам, последние должны быть удалены единым блоком. Малая значимость маточных труб обусловлена возможностью использования методов экстракорпорального оплодотворения.

В представленном наблюдении достоверная визуализация органов и тканей репродуктивной системы и питающих их сосудов позволяла осуществлять дифференцированный подход при определении объема резекции, что приводило к минимизации риска сохранения угрожаемых по развитию неопластических процессов тканей, снизить травматичность операции и повысить фертильные способности пациентов. Таким образом, использование лапароскопической техники позволяло нам осуществлять

хирургическое лечение пациентов с DSD, связанное с коррекцией аномалий органов репродуктивной системы, в полном объеме, соответствующем форме патологии.

В нашем наблюдении представлен один случай конверсии с использованием лапаротомного доступа у пациента с овотестикулярной формой DSD, кариотип 46XY. Данный случай является уникальным, в связи с наличием грубой нетипичной аномалии развития, заключавшейся в плотном прилежании дисгенетичных правых придатков матки к стенке мочевого пузыря. Применение монополярной и биполярной коагуляции было затруднительно из-за эффекта распространения бокового тепла в условиях ограниченного пространства. В связи с обстоятельствами, приводящими к увеличению времени операции, с целью обеспечения адекватного гемостаза и профилактики термического поражения мочевого пузыря принято решение о применении лапаротомного доступа по Пфаненштилю.

Данное наблюдение демонстрирует:

- Необходимость критического подхода к выполнению операций лапароскопическим доступом и наличия у хирурга, проводящего лапароскопическую операцию, навыков выполнения хирургического вмешательства открытым способом;
- Клиника, осуществляющая хирургическое лечение детей с DSD должна быть обеспечена наиболее современным лапароскопическим оборудованием.

В большинстве случаев наблюдения при проведении лечебно-диагностической лапароскопии у детей с DSD требовалось выполнение симультанных оперативных пособий. Наиболее часто выполняемой симультанной операцией являлась пластика глубокого пахового кольца у пациентов с косой паховой грыжей. Процент выявления данной патологии у пациентов с DSD значительно превышает таковой в общей популяции. При выявлении необлитерированного глубокого пахового кольца у пациента, которому не требуется проведения экстраабдоминального вмешательства, данная манипуляция проводилась из имеющегося трехточечного доступа. При этом методика ушивания глубокого пахового кольца у пациентов с DSD не отличалась от общепринятой. Отсутствие необходимости использования дополнительных лапаропортов или других дополнительных доступов для проведения данного симультанного оперативного лечения позволяло снизить общую травматичность хирургического лечения пациента. Таким образом, использование имеющегося лапароскопического доступа для хирургического лечения сопутствующей интраабдоминальной патологии позволяло снизить уровень суммарной хирургической агрессии.

В случае определения необходимости использования пахового доступа для проведения основного этапа операции по коррекции свойственных DSD аномалий у пациента с косой паховой грыжей, пересечение вагинального отростка брюшины проводилось из пахового доступа, которое, в случае необходимости, дополнялось пластикой поверхностного пахового кольца.

Также типичным было сочетание проведения лечебной лапароскопии с экстраабдоминальными операциями. В ряде случаев, при наличии соответствующих показаний, проводилась симультанная пластика наружных половых органов в соответствии с полом пациента и разделение мочевыводящего и полового трактов. Коррекция аномалий развития генитальной зоны осуществлялась командой специалистов высокого уровня, имеющих соответствующий опыт проведения реконструктивных пластических операций. Данный факт подчеркивает необходимость лечения детей с DSD в специализированных многопрофильных стационарах, имеющих штат специалистов, обладающих навыками ведения пациентов с данной патологией.

Иссечение пигментного невуса ягодичной области, пластика грыжевых ворот пупочного кольца и белой линии живота выполнялись по типичной методике, после завершения основного интраабдоминального этапа операции. Разделение синдактилированных III - IV пальцев кисти проведено специалистом по травматологии-ортопедии и микрохирургии, симультанно с основным этапом лапароскопической коррекции аномалий DSD.

На основании накопленного нами опыта мы считаем проведение симультанных операций у детей с DSD с целью коррекции сопутствующей патологии полностью обоснованным. Однако акцентируем внимание на необходимости применять индивидуальный, дифференцированный подход при определении плана хирургического лечения пациентов с DSD. Так, проведение объемных реконструктивных операций, связанных с кольпопоэзом, необходимо проводить отдельным этапом, привязанным к моменту наступления периода половой активности пациента. Мы отмечаем необходимость соблюдения принципа преемственности лечения пациентов с DSD, связанного с необходимостью вовлечения в этап реконструкции половых путей специалистов, принимающих участие в первичной коррекции аномалий развития внутренних органов репродуктивной системы.

В данной работе описано три наблюдения обнаружения признаков DSD как «случайной находки» у пациентов, обратившихся за медицинской помощью для проведения экстренного

или планового хирургического лечения. При этой ситуации нам представляется необходимым избегать выполнения радикальных операций, связанных с удалением гонад и дериватов мюллеровых протоков, ограничившись проведением диагностических мероприятий. Основные оперативные усилия должны быть направлены на разрешение болезни, попадающей под определение острой хирургической патологии. В соответствии с описанной выше тактикой применения лапароскопии у детей с DSD, в отношении обнаруженной патологии показано проведение диагностических мероприятий, заключающихся в подробном описании выявленных изменений и возможном проведении биопсии. Забор гистологического материала считаем необходимым проводить в случае отсутствия гнойно-воспалительных заболеваний в брюшной полости, при удовлетворительной микроциркуляции гонадальной ткани, требующей изучения, соответствующем уровне технического обеспечения стационара, наличии подготовленных специалистов, знакомых с техникой проведения биопсии у пациентов с DSD и наличии в клинике специалистов-гистологов, способных достоверно определить представленные изменения.

Представленная совокупность данных научной литературы и результатов собственных наблюдений свидетельствуют о нарастающих возможностях лапароскопической методики лечения детей с DSD. В диссертации подробно рассмотрены вопросы возрастного аспекта начала хирургического лечения, показаний к проведению биопсии гонадальной ткани, методах диагностики и способах коррекции выявленных пороков развития органов репродуктивной системы, выполнения симультанных операций и тактики при первичном выявлении признаков DSD вне специализированного стационара. Применяемые нами тактические решения при диагностике и коррекции аномалий органов репродуктивной системы у детей с DSD с учетом возможностей современной лапароскопической техники позволяют улучшить результаты хирургического лечения пациентов данной группы за счет внедрения дифференцированного подхода к объему операции. Предложенные выше решения обуславливают высокую степень удовлетворенности результатами хирургического лечения пациентов с данной патологией. Становится очевидной необходимость повышения информированности специалистов и хирургов общей практики о современных способах и методах коррекции аномалий органов репродуктивной системы у детей с DSD.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучив представленный в научной литературе опыт отечественных и зарубежных специалистов, был выявлен ряд противоречий в используемых авторскими коллективами тактических подходах к объему хирургической коррекции пороков развития внутренних органов репродуктивной системы, свойственных DSD. В ряде публикаций рекомендовано применение расширенного подхода к объему операции, что обосновывается необходимостью достоверного удаления патологичной гонадальной ткани и малой функциональной значимостью удаляемых дериватов мюллеровых протоков. В противовес данному мнению, отмечается нарастание числа сообщений, свидетельствующих о широком распространении органосохраняющих операций, выполняемых с минимальной травматизацией структур внутренних половых органов. В связи с выявленными противоречиями представляется необходимым отметить современные приоритеты хирургического лечения пациентов с DSD. Положением Международного консенсуса по тактике лечения пациентов с DSD от 2006 года определено, что основным приоритетом хирургического лечения пациентов с DSD является психосоциальная адаптация пациента в определенном поле, а предпочтение стоит отдавать методам, обеспечивающим возможность сохранения фертильности, при условии достоверного исключения риска развития неопластических процессов и патологической гормональной секреции. В соответствии с данным положением, возникла необходимость пересмотра тактических и методических аспектов коррекции аномалий внутренних органов репродуктивной системы у детей с DSD, обеспечиваемых современной научной базой и уровнем развития лапароскопической техники.

Сопоставив данные научной литературы и проведя критический анализ собственных практических результатов, мы пришли к убеждению, что современный уровень развития лапароскопии обеспечивает возможность применения индивидуального подхода при хирургической коррекции аномалий внутренних органов репродуктивной системы у детей с DSD. Внедрение индивидуального подхода к объему операции и совершенствование методик оказания хирургического пособия предопределили удовлетворительные результаты лечения. При подведении итогов выполненной работы представляется необходимым сделать ряд заключений, обеспечивающих высокую эффективность лечения.

В практической деятельности наиболее удобным признано использование классификации, основанной на нозологической форме патологии, с указанием кариотипа и степени вирилизации наружных половых органов по Von Prader. Данный подход

предоставляется оптимальным для взаимодействия внутри мультидисциплинарной команды специалистов и позволяет составить долгосрочный план лечения.

Установлено, что использование эндохирургических методов диагностики и лечения детей с DSD возможно при любой форме патологии, требующей интраабдоминального вмешательства. Значимым моментом является достоверное установление изменений анатомо-топографических соотношений органов малого таза, сопровождаемое явлениями дисплазии тканей мочеполовой системы. В представленных условиях первостепенное значение приобретали преимущества, обеспечиваемые применением современной лапароскопической техники: достоверная визуализация органов репродуктивной системы и малый травматизм операции.

Внедрение в практическую деятельность научно обоснованной классификации патогистологических изменений гонадальной ткани у пациентов с DSD Nistal M. et al. от 2007 года позволило сопоставить и систематизировать выявляемые макроскопические и гистологические изменения гонад, что, в свою очередь, позволило рационально определять показания к биопсии. Основной целью забора гистологического материала для изучения является необходимость исключения персистенции низкодифференцированных клеток в гонадах, не имеющих выраженных признаков дисгенеза, а также выявление течения неопластических процессов в ней. Проведение биопсии гонадальной ткани в случае наличия визуально определяемых достоверных признаков дисгенеза нецелесообразно. Необоснованный забор гистологического материала для изучения ведет к количественному уменьшению функциональной ткани, повреждение капсулы гонады провоцирует имплантационное распространение возможно текущего неопластического процесса и нарушает архитектонику гонады. Акцентируем внимание, что для получения достоверных результатов биопсии необходимо соблюдать методику забора гистологического материала, использовать современный лапароскопический инструментарий и иметь в штате подготовленных специалистов-гистологов.

При вынесении показаний к хирургическому лечению у пациентов с DSD основными точками приложения оперативных усилий являлись патологичная гонадальная ткань и дериваты мюллеровых протоков.

У ориентированных в женском поле пациентов, с целью обеспечения наиболее полной психосоциальной адаптации и гендерной самоидентификации, представляется актуальным рассмотрение вопроса о возможности сохранения дериватов мюллеровых протоков. Для достижения поставленной цели при хирургической коррекции представленных аномалий

внутренних органов репродуктивной системы у ориентированных женском поле пациентов использовались методики, обеспечивающие сохранение матки и щадящее отношение к её связочному аппарату и придаткам. Атрезия половых путей и диспластические изменения матки у детей с DSD не приводят к расширению показаний в пользу гистерэктомии, так как при достижении пациентом соответствующего возраста проведение кольпопоэза и соответствующая гормональная терапия обеспечивают возможность менструации, что приводит к более полной адаптации пациента в женском поле. Риск дистопии патологичной гонадальной ткани исключался путем тщательной визуализации окружающих органов, систем и пространств. При необходимости гонадэктомия проводилась единым блоком с маточными трубами. В представленном наблюдении нами описан один случай проведения гистерэктомии у пациента с женской психосоциальной ориентацией. Удаление матки в данном наблюдении было продиктовано рецидивирующей облитерацией неокольпоанастомоза, созданного лапаротомным доступом по месту жительства. У остальных пациентов, ориентированных в женском поле, оперативное лечение осуществлялось в полном объеме с сохранением матки, что свидетельствует о высоком потенциале лапароскопической методики коррекции аномалий органов репродуктивной системы у детей с DSD, обеспечивающей малотравматичное и высокоэффективное лечение.

При определении тактики хирургического лечения пациентов с мужской психосоциальной ориентацией научным сообществом признается необходимость адекватной транспозиции сохраняемых тестикул. Отказ от проведения вентрофиксации в пользу обязательного низведения сохраняемых тестикул в мошонку обеспечивает физиологичные условия функционирования гонадальной ткани, снижает риск развития неопластических процессов, а также определяет психологический комфорт пациента. Следует отметить тот факт, что мошоночное расположение тестикул обеспечивает более длительное сохранение сперматогенной функции гонад вследствие снижения скорости наступления дегенеративной инволюции тестикул, что влечет за собой потенциальное увеличение фертильной способности пациента. При этом важным моментом является лапароскопическая оценка развития тестикулярных сосудов как фактора, способствующего рациональному расширению показаний в пользу одномоментной орхопексии. В случае невозможности одномоментного низведения гонад, применялась методика поэтапной транспозиции яичек. У всех пациентов с мужской психосоциальной ориентацией в случае выявления дериватов мюллеровых протоков проводилось их удаление.

В зарубежной литературе при определении тактики хирургического лечения пациентов с овотестикулярной формой DSD отмечается нарастающее число сообщений о выделении тестикулярной или овариальной части гонады из овотестиса с сохранением той части, которая соответствует полу воспитания пациента. При этом нами не встречено описания отдаленных результатов данной тактики лечения. Данные собственных патоморфологических исследований свидетельствуют о глубоком дисгенезе овотестикулярной ткани, определяющем высокий риск развития неопластических процессов и низкую функциональную значимость.

В данной работе проанализированы выявленные отличия в тактических подходах к срокам и объему хирургического лечения, представленные авторскими коллективами в научной литературе, проведено сопоставление с собственными наработанными результатами. В соответствии с проведенным анализом сформулирован алгоритм хирургического лечения пациентов с различными формами DSD, позволяющий оптимизировать тактику оперативного лечения данной группы пациентов.

Алгоритм хирургической тактики лапароскопической коррекции аномалий органов репродуктивной системы у детей с различными формами нарушений половой дифференцировки:

- Необходимо раннее начало хирургической коррекции представленных аномалий репродуктивной системы в соответствии с определенным полом пациента. Диагностика и лечение пациента должны начинаться сразу после выявления признаков DSD. Возможность начала хирургического лечения в раннем возрасте, обеспечивается малой травматичностью лапароскопической методики. Ранее начало лечения снизит риски, связанные с персистенцией патологичной гонадальной ткани, способствует своевременной и наиболее полной адаптации пациента в определенном поле и позволит наилучшим образом использовать репаративные свойства организма.
- Показанием к проведению диагностической лапароскопии отдельным хирургическим вмешательством является дефицит данных неинвазивных методов исследования. Применение данной тактики согласуется с положением о необходимости предоставления пациенту или его представителям времени для принятия взвешенного решения о гендерной идентификации ребенка с учетом всей имеющейся информации, в том числе, о типе имеющейся гонадальной ткани и степени дисплазии дериватов мюллеровых протоков.
- Применение рационального подхода к проведению биопсии гонадальной ткани позволяет исключить дополнительный этап хирургического лечения связанного с забором

гистологического материала. Тактика ограниченного использования биопсии гонадальной ткани определяет снижение риска возможного распространения неопластического процесса, возникающего вследствие нарушения целостности оболочки патологичной гонады, а так же обеспечивает повышение фертильных возможностей пациента за счет количественного сохранения овариальной ткани у пациентов ориентированных в женском поле и сохранения архитектоники семенных канальцев сформированного тестикула у пациентов с мужской психосоциальной ориентацией. Обеспечиваемое лапароскопией проведение интраоперационной видеофиксации представленных изменений согласуется с принципами доказательной медицины.

- Объем операции должен исключать риск сохранения противоречащей полу воспитания или дистопированной дисгенетичной гонадальной ткани. Использование современной лапароскопической техники позволяет провести достоверную визуализацию внутренних органов репродуктивной системы, пространств малого таза и брюшной полости, что способствует полному удалению тканей угрожаемых по малигнизации.
- Хирургическая тактика должна формироваться с учетом возможности сохранения фертильности пациента. Использование лапароскопической техники позволило расширить показания к проведению операции в объеме, обеспечивающем физиологичное сохранение структур репродуктивной системы соответствующих полу воспитания пациента и предопределяющих их фертильные способности.
- Сопутствующая и сочетанная хирургическая патология может быть устранена проведением симультанной операции с учетом этапности лечения и суммарного объема операционного вмешательства, что подтверждается сообщениями в отечественной и зарубежной научной литературе, а также данными нашего исследования.
- При выявлении признаков DSD у ранее не обследованных пациентов, удаление структур репродуктивной системы без полного обследования на предмет установления формы DSD и информированного согласия пациента или его представителей недопустимо. Биопсия гонадальной ткани в этом случае выполняется только при отсутствии воспалительных процессов в брюшной полости и удовлетворительной микроциркуляции гонадальной ткани. В данном случае приоритетной задачей является разрешение остро возникшей хирургической патологии, по поводу которой предпринято оперативное лечение.

Проведенная оценка возможностей современных методов хирургического лечения пациентов с DSD на основе сопоставления данных отечественной и зарубежной литературы

с полученными в ходе исследования собственными результатами привели к решению задач исследования, что позволяет сформулировать выводы соответствующие цели исследования.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ

1. Выработка тактики и методов хирургической коррекции аномалий органов репродуктивной системы у пациентов с различными формами нарушения половой дифференцировки при выявлении признаков течения неопластических процессов в патологичных органах и тканях.
2. Определение схем проведения соответствующей полу пациента гормональной терапии в пред- и послеоперационном периодах, в зависимости от типа и количества представленной гонадальной ткани.
3. Разработка подходов к лечению, обеспечивающих реализацию фертильного потенциала пациентов с различными формами нарушения половой дифференцировки на основе сохранённой гонадальной ткани и дериватов мюллеровых протоков, с учетом современных методов экстракорпорального оплодотворения.
4. Анализ данных по особенностям проведения лапароскопических реконструктивных операций, связанных с кольпопоэзом или кольпоэлонгацией у пациентов с различными формами нарушений формирования пола.

ВЫВОДЫ

1. Современные тенденции хирургического лечения детей с нарушениями половой дифференцировки сводятся к минимизации травматического воздействия на органы и ткани репродуктивной системы и обеспечению раннего начала лечения пациентов с данной патологией. Приоритетными направлениями являются: психосоциальная адаптация пациента в определенном поле, снижение риска развития неопластических процессов в гонадальной ткани и, по возможности, сохранение фертильного потенциала ребенка.

2. Оптимизация подходов к тактике хирургической коррекции аномалий внутренних органов репродуктивной системы у детей с нарушениями половой дифференцировки заключается в определении индивидуального плана оперативного пособия в строгом соответствии с основными приоритетами хирургического лечения данной группы пациентов на основе современных возможностей лапароскопического оборудования. Основами эффективности хирургического лечения служат: высокая достоверность лапароскопической диагностики, малая травматичность хирургического пособия, видеофиксация, обеспечивающая доказательную базу, возможность одноэтапной коррекции совокупности представленных аномалий развития и сопутствующей патологии.

3. Выработанные современные методики лапароскопической коррекции аномалий развития органов репродуктивной системы у детей с нарушениями половой дифференцировки позволяют учитывать возрастные и анатомо-топографические особенности пациента, достоверно удалить патологичные органы и ткани, а также обеспечивают физиологическое положение сохраняемых структур и минимизируют риски интра- и послеоперационных осложнений.

4. Высокая эффективность и малая травматичность лапароскопической методики лечения пациентов с нарушениями половой дифференцировки определяют расширение показаний к симультанной коррекции сопутствующей и сочетанной патологии у детей с учетом суммарной хирургической травмы, имеющегося доступа и этапности оперативного лечения.

5. Первичное интраоперационное обнаружение признаков нарушения половой дифференцировки у ранее не обследованных пациентов определяет тактику, направленную на устранение острой хирургической патологии и описании представленных аномалий органов репродуктивной системы. Решение о тактике лечения нарушения половой дифференцировки принимается на основании консилиума группы специалистов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Структуризацию нозологических форм нарушений половой дифференцировки и соответствующих изменений гонадальной ткани необходимо осуществлять на основе единой номенклатуры. Наиболее практичным представляется указание в диагнозе нозологической формы патологии, кариотипа пациента и степени вирилизации наружных половых органов по Von Prader. Определение типа гонадальной ткани целесообразно проводить на основе классификации патогистологических изменений гонадальной ткани у пациентов с нарушениями половой дифференцировки Nistal M. et al.

2. Обследование и лечение пациентов с нарушениями половой дифференцировки должно быть основано на мультидисциплинарном подходе, с учетом возможностей современной лапароскопической техники, выстроено в соответствии с приоритетами хирургического лечения пациентов с нарушениями половой дифференцировки, учитывать наличие сопутствующей и сочетанной патологии, а также возможную необходимость этапной коррекции представленных аномалий. В соответствии с данными условиями представляется рациональным проводить лечение пациентов с данной патологией только в крупных региональных центрах, обладающих высокотехнологическим оснащением и многопрофильной группой специалистов.

3. Рекомендуется практиковать щадящие методики хирургической коррекции аномалий внутренних органов репродуктивной системы у детей с нарушениями половой дифференцировки. Биопсия гонадальной ткани показана с целью верификации типа гонадальной ткани или исключения течения неопластических процессов. При визуальном выявлении однозначных признаков дисгенеза или определении противоречащей полу гонады последняя удаляется без нарушения целостности структуры. Используемые подходы лапароскопической коррекции пороков развития внутренних органов репродуктивной системы должны обеспечивать достоверное удаление дисгенетичных или противоречащих полу воспитания пациента структур, исключение риска развития неопластических процессов, физиологическое расположение сохранных органов, применяться с учетом потенциальной фертильности пациента.

4. Необходимо проведение широкого информирования врачей хирургических специальностей о необходимости проявлять настороженность в отношении заболеваний, связанных с нарушениями половой дифференцировки, особенно в случае выявления аномалий строения наружных половых органов. При первичном интраоперационном выявлении признаков нарушения формирования пола рекомендуем проводить тщательное

описание выявленных изменений и не выполнять органоуносящих операций без информированного согласия пациента или его представителей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. *Адамян Л.В., Богданова Е.А*. Оперативная гинекология детей и подростков. -М.: ЭликсКом, 2004. С. 5-99, 123-178

2. *Адамян Л.В., Курило Л.Ф., Глыбина Т.М., Окулов А.Б., Макиян З.Н*. Аномалии развития органов женской репродуктивной системы: новый взгляд на морфогенез // Проблемы репродукции. -2009. -№4. -С. 10-19

3. *Адамян Л.В., Курило Л.Ф., Макиян З.Н., Глыбина Т.М*. Морфологические варианты дисгенезии гонад у больных с различными формами нарушений формирования пола // Андрология и генитальная хирургия. -2010 -№4. -С. 72-76

4. *Адамян Л.В., Курило Л.Ф., Макиян З.Н*., *Поддубный И.В., Окулов А.Б., Глыбина Т.М., Файзуллин А.К.* Тактика реконструктивно-пластических операций у пациенток с нарушениями формирования пола (disorders of sex development), отнесенных к женскому полу // Андрология и генитальная хирургия. -2010. -№3. -С. 56-62

5. *Адамян Л.В., Курило Л.Ф., Окулов А.Б., Богданова Е.А., Степанян А.А., Глыбина Т.М., Макиян З.Н*. Аномалии развития женских половых органов: вопросы идентификации и классификации (обзор литературы) // Проблемы репродукции. -2010. -№2. -С. 7-15

6. *Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Копылов И.В*. Интерсексуальная патология у пациентов детского возраста // Тезисы докл. научно-практич. конф.: II Научно-практическая конференция с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и подростков». Репродуктивное здоровье детей и подростков. – Москва, 2016. – С. 16-17

7. *Барухович В. Я.* Лапароскопия в диагностике нарушений формирования пола у детей с гипоспадией // Хірургія дитячого віку. - 2015. -№ 1-2. - С. 25-29.

8. *Богданова Е.А.* Гинекология детей и подростков. -М.: Медицинское информационное агентство, 2000. С. 3-84, 114-260

9. *Берек Д., Адаши И., Хиллард П.* Гинекология по Эмилю Новаку. / Пер. с англ. яз.; Под ред. Нечушкиной В.М. -М.: Практика, 2002. С. 47-113, 481-508

10. *Болотова Н.В., Морозов Д.А, Райгородская Н.Ю*. Критерии клинической диагностики и выбор лечебной тактики у пациентов с неопределенностью пола // Саратовский научно-медицинский журнал. -2010. Том 6. №1. -С. 178-182

11. *Дедов, И.И., Семичева, Т.В., Петеркова, В.А*. Половое развитие детей: норма и патология. – М.: Колор Ит Студио, 2002. -232с.

12. *Дронов А.Ф., Поддубный И.В., Дедов К.А*. Сочетанные лапароскопические вмешательства у детей. // Эндоскопическая хирургия. -1998. -№1. -С. 18-21.

13. *Дронов А.Ф., Поддубный И.В., Котлобовский В.И*. Эндоскопическая хирургия у детей. -М.: ГЭОТАР, 2002. -440с.

14. *Жуковский М.А., Лебедев Н.Б., Семичева Т.В., Чхеидзе Л.В, Хайсман А.Е*. Нарушения полового развития. -М.: Медицина, 1989. -272с.

15. *Иванов Д.О., Мавропуло Т.К.* Клинические рекомендации по ведению и терапии новорожденных с нарушением полового развития (проект): -М.; 2016 г. -55 с.

16. *Киселёва И.А*. Оптимизация тактики ведения больных с XY-реверсией пола: Автореф. дис… к.м.н. / Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. -2006 -28с.

17. *Киселёва И.*А. Современные аспекты лечения больных с XY-реверсией пола // Вопросы современной педиатрии. -2006. -Том 5. -№5. Приложение 2. -С. 25-31

18. *Клиффорд Р. Уилисс.* Атлас оперативной гинекологии. 2-е изд. / Пер. с англ. яз.; Под ред. Климовой М.Л. -М.: Медицинская литература, 2007. С. 201-316

19. *Коколина В.Ф*. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей. -М.: ИД "МЕДПРАКТИКА-М", 2006. С. 10-30, 48-92, 278-310, 350-441, 601-610

20. *Кулаков В.И., Адамян Л.В*. Эндоскопия в гинекологии. -М.: Медицина, 1999. С. 5-72, 74-75, 133-148, 154-176, 194-200, 207-210, 241-243, 267-274, 375-394, 511-514.

21. *Кулаков В.И, Богданова Е.А*. Руководство по гинекологии детей и подростков. -М.: Триада-Х, 2005. С. 9-55, 110-154, 180-239, 258-319

22. *Курило Л.Ф., Андреева М.В., Коломиец О.Л., Сорокина Т.М., Черных В.Б., Шилейко Л.В., Хаят С.Ш., Демикова Н.С., Козлова, С.И.* Генетические синдромы с нарушениями развития органов половой системы // Андрология и генитальная хирургия. -2013. №4. –С. 17-27.

23. *Курило Л.Ф., Макиян З.Н*. Морфогенез половых желез и аномалии их развития (обзор литературы) // Андрология и генитальная хирургия. -2010. - №4. С. 14-22.

24. *Латышев О.Ю., Санникова Е.С., Самсонова Л.Н. и др.* Нарушение формирования пола 45,X/46,XY: клинико-лабораторная характеристика // Бюллетень сибирской медицины. -2017; -№3 -С. 87–96

25. *Макиян З.Н*. Аномалии женских половых органов: систематизация и тактика оперативного лечения: Автореф. дис… д.м.н./ ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. -2010. -50с.

26. *Морозов Д.А., Райгородская Н.Ю., Болотова Н.В., Пименова Е.С., Маслякова Г.Н., Цмокалюк Е.Н.* Нарушение дифференцировки гонад: дисгенезия и овотестикулярное нарушение формирования пола // Проблемы эндокринологии. -2015. -№ 1. -С. 31-35.

27. *Окулов А.Б., Бровин Д.Н., Курило Л.Ф., Черных В.Б., Мираков К.К., Окулов Е.А., Ахмина Н.И*. Диагностика нарушений формирования пола у детей: Метод. рек. -М, 2005. -45с.

28. *Окулов А.Б., Бровин Д.Н., Мираков К.К., Володько Е.А. Годлевский Д.Н., Даниленко О.С.* Диагностика и хирургическая коррекция при персистенции мюллеровых протоков у детей // Детская хирургия. -2015. -№2. -С. 50-53.

29. *Окулов А.Б., Негмаджанов Б.Б*. Хирургические болезни репродуктивной системы и секстрансформационные операции: Руководство для врачей. -М.: Медицина, 2000. С. 10-154, 174-286.

30. *Поддубный И.В., Файзулин А.К., Глыбина Т.М. Федорова Е.В., Копылов И.В., Колосова П.А*. Лапароскопия у детей с нарушением формирования пола // Тезисы докл. научно-практич. конф.: 10-й Юбилейный научно-образовательный форум. – Москва, 2012. -С. *81*.

31. *Поддубный И.В., Файзулин А.К., Глыбина Т.М. Федорова Е.В., Копылов И.В., Колосова П.А*. Ошибки в лечении детей с нарушением формирования пола // Тезисы докл. научно-практич. конф.: 10-й Юбилейный научно-образовательный форум. – Москва, 2012. -С. 81.

32. *Поддубный И.В., Файзулин А.К., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В., Копылов И.В.* Аспекты хирургической тактики коррекции аномалий внутренних органов репродуктивной системы у детей женского пола с дисгенезией гонад // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – №6. – С. 22-32.

33. *Поддубный И.В., Файзулин А.К., Федорова Е.В., Копылов И.В., Колосова П.А*. Анализ опыта применения лапароскопии при лечении аномалий органов репродуктивной системы у детей с дисгенезией гонад. // Андрология и генитальная хирургия. – 2012. -№1. -С. 33-38.

34. *Поддубный И.В., Файзулин А.К., Копылов И.В.* Аспекты лапароскопической коррекции аномалий развития органов репродуктивной системы у пациентов с нарушениями формирования мужского пола. // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. -№1. -С.44-50.

35. *Пучков К.В., Баков В.С., Иванов В.В*. Симультанные лапароскопические оперативные вмешательства в хирургии и гинекологии. -М.: ИД "МЕДПРАКТИКА-М", 2005. -168с.

36. *Пыков М.И., Гарибанов З.М., Галаова Л.М., Ашурбеков Б.С.* Возможности ультразвуковой диагностики при нарушении формирования пола у детей // Детская больница. -2012. -№1. -С. 9-18.

37. *Разин М.П., Сухих Н.К., Колотилова Е.С.* Нарушения половой дифференцировки у детей: опыт оперативной коррекции // Инновационные технологии в медицине детского возраста северо-кавказского федерального округа: Сб. науч. трудов / Ставропольский ГМУ. -Ставрополь, 2017. -С. 82-84

38. *Савельева Г.М.* Лапароскопия в гинекологии -М.: ГЭОТАР-медицина, 2000. -328с.

39. *Уварова Е.В*. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей. -М.: Литтерра, 2009. С. 217-238.

40. *Уварова Е.В, Немченко О.И*. Опухоли и опухолевидные образования яичников у детей и подростков. // Гинекология -2007. Том 9, -№5. -С. 4-16

41. *Устинкина Т.И., Шустов С.Б*. Современные представления о нарушениях половой дифференцировки // Проблемы эндокринологии. -2010. -№1. -С. 57-62

42. *Файзулин А.К.* Современные аспекты хирургического лечения гипоспадии у детей. Дис… д.м.н. / Российский Государственный Медицинский Университет. -2003. -260 с.

43. *Федоров И.В., Сигал Е.И., Курбангалиев А.И*. Оперативная лапароскопия в хирургии, гинекологии и урологии -М.: ПРОФИЛЬ, 2007. -С. 56-107, 199-272.

44. *Хамукова О.С.* Симультанные лапароскопические операции в детской хирургии: Дис… к.м.н. / ГОУ ВПО «Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет» Росздрава. -2008. -107 с.

45. *Хеффнер Л*. Половая система в норме и патологии / Пер. с англ. яз.; Под ред. Гуниной А.Г. -М.; ГЭОТАР-МЕД, 2003. С. 8-40, 46-48, 68-78, 99-101, 109-111

46. *Хирш Х.А., Кезер О., Икле Ф.А*. Оперативная гинекология: Атлас. / Пер. с англ. яз.; Под ред. В.И. Кулакова -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 152-156

47. *Ширяев Н. Д., Gravem P. E., Сибилева Е. Н., Марков Н. В*. Диагностика и оперативная коррекция нарушений половой дифференцировки у детей. // Детская хирургия. -2006. -№2. -С. 32-36.

48. *Al-Mulhim A.N., Kamal H.M.* Ambiguous genitalia in neonates: a 4-year prospective study in a localized area. // Eastern Mediterranean Health Journal. 2010. -No. 2. -Vol.16. pp. 214-217.

49. *Berenice Bilharinho Mendonca1, Sorahia Domenice1, Ivo J.P. Arnhold1, Elaine M.F. Costa1*. 46,XY disorders of sex development. // Clinical Endocrinology. -2009 -№41/105

50. *Bianco, S., Agrifoglio, V., Mannino, F. et al.* Successful pregnancy in a pure gonadal dysgenesis with karyotype 46,XY patient (Swyer's syndrome) following oocyte donation and hormonal therapy. // Acta Eur. Fertil., 1992; 23, 37–38.

51. *Borer, J.G., Nitti, V.W., Glassberg, K.I.* Mixed gonadal dysgenesis and dysgenetic male pseudohermaphroditism. // J. Urol. 1995; 153: 1267-1273.

52. *Brown J., Warne G*. Practical management of the intersex infant. // J Pediatr Endocrinol Metab 2005;18:3–23.

53. *Burgmeier C, Leriche C.* Laparoscopy in the Surgical Treatment of Disorders of Sexual Development. // J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2016;26:730-3. 10.1089/lap.2016.0017

54. *Cadeddu J.A., Watumull L., Corwin T.S., McConnell J.D.* Laparoscopic gonadectomy and excision of mullerian remnant in an adult intersex patient. // Urology 2001, 554–557.

55. *Calvo A., Escolino M., Settimi A., Roberti A., Grazia-Caprio M., Esposito C*. Laparoscopic approach for gonadectomy in pediatric patients with intersex disorders. // Transl Pediatr. 2016 Oct; 5(4): 295–304.

56. *Carillo A.A., Berkowitz G.D.* Disorders of sexual differentiation. // In: Lifshitz F, editor. Pediatric Endocrinology. New York: Marcel Dekker; 2003. pp. 319–345.

57. *Chau P.-L., Jonathan Herring.* Defining, assigning and designing sex. // International J of Law, Policy and Family. -2002 pp. 327–367.

58. *Chertin B., Koulikov D., Alberton J., Hadas-Halpern I., Reissman P.*, *Farkas A.* The use of laparoscopy in intersex patients. // Pediatric Surgery International. -2006, Vol.22. No5. pp. 405-408.

59. *Chris P. Kimber and John M. Hutson*. Pediatric endourology technique. Chapter 20 Disordes of Sex Development and Laparoscopy. // 2014; pp 183-189.

60. *Colacurci1 N., Cardone1 A., De Franciscis P., Landolfi E., Venditto T., Sinisi A.A.* Laparoscopic hysterectomy in a case of male pseudohermaphroditism with persistent Mullerian duct Derivatives. // Human Reproduction -1997. vol.12 no.2 pp.272–274.

61. *Crawford JM, Warne G, Grover S, Southwell BR, Hutson JM.* Results from a pediatric surgical centre justify early intervention in disorders of sex development. // J Pediatr Surg. 2009 Feb;44(2):413-6

62. *Crouch, N.S., Creighton S.M*. Minimal Surgical Intervention in the Management of Intersex Conditions. // Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. Dec 2004, Vol.17, No.12, pp. 1591–1596.

63. *Damiani D., Fellous M., McElreavey K. et al.* True hermaphroditism: clinical aspects and molecular studies in 16 cases. // Eur J Endocrinol 1997; 136:2:201-204.

64. *Denes F.T., Mendonca B.B., Arap S*. Laparoscopic management of intersexual states. // Urol Clin North Am 2001; 28: 31–42

65. *Esegbona G., Cutnera A., Cuckowb P., Creightona S*. Laparoscopic gonadectomy in paediatric and adolescent girls with intersex disorders. // BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology. -February 2003, -Vol.110, -C.210-212

66. *Farikullah J1, Ehtisham S, Nappo S, Patel L, Hennayake S.* Persistent Müllerian duct syndrome: lessons learned from managing a series of eight patients over a 10-year period and review of literature regarding malignant risk from the Müllerian remnants. // BJU Int. 2012 Dec; pp 1084-9.

67. *Ferreira U., Cassiano Esteves S., Nogueira Castilho L., Rodrigues Netto N. Jr.* Laparoscopy in the management of nonpalpable testes and intersex states. // Arch Esp Urol 1993;46: 638–41

68. *Francisco T. Denes, Marctlo A.S. Cocuzza, Edison D. Schneider-Monteiro, Frederico A.Q. Silva, Elaine M.F. Costa*, Berenice B. Mendonca* and Sami Arap*. The laparoscopic management of intersex patients: the preferred approach. // Paediatric Urology. 2004 pp.863-867

69. *Frydman R., Parneix I., Freis N*. Pregnancy in a 46XY patient. // Fertil Steril 1998;50:813.

70. *Fugita O., Denes F*. Laparoscopic gonadectomy and excision of mullerian remnant in an adult intersex patient // Urology. -2001. 58(4):635-635

71. *Gad El-Moula M., et al*. Laparoscopy and intersex: report of 5 cases of male pseudohermaphroditism // The Journal of Medical Investigation. 2008. -Vol.55. pp. 147-150

72. *Gomel V*. From microsurgery to laparoscopic surgery: a progress. // Fertil Steril 1995; 63:464-8

73. *Grumbach M*. Disorders of sex differentiation. // In Wilson KH ed. Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Co., 1998: 853–951

74. *Hannema SE, Scott IS, Rajperts-De Meyts E, et al*. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. // J Pathol 2006; 208:518–27.

75. *Hassan M.E., Mustafawi A*. Laparoscopic management of impalpable testis in children, new classification, lessons learned and rare anomalies. // J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2010;20:265–269.

76. *Houk C.P., Hughes I.A., Ahmed F.S., Lee P.A*. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. International Intersex Consensus Conference. // Pediatrics 2006; 118: 2: 753–758.

77. *Hughes I.A., Houk C., Ahmed S. F., Lee P. A*. Consensus statement on management of intersex disorders. LWPES/ESPE Consensus Group // Arch Dis Child 2006; 000:1–10.

78. *Ian A. Aaronson* Terminology for Disorders of Sex Development: Clarity or Confusion? // The Journal of Urology Vol. 185, Issue 2, pp. 388-389.

79. *Julia Spencer Barthold*. Disorders of Sex Differentiation: A Pediatric Urologist's Perspective of New Terminology and Recommendations. // The Journal of Urology Vol. 185, Issue 2, pp. 393-400.

80. *John M. Hutson, Garry L. Warne, Sonia R. Grover.* Disorders of Sex Development: An Integrated Approach to Management. // Springer, 2012 г. –326 с.

81. *Kan A.K.S., Abdalla H.I., Oskarsson T*. Two successful pregnancies in a 46,XY patient. // Human Reproduction vol.12 no.7 pp.1434–1435, 1997.

82. *Katsuya Aoki, Masaomi Kuwada, Kiyohide Fujimoto, Yoshihiko Hirao.* Transverse testicular ectopia with disorders of sex development. // Indian J Urol. 2012 Jan-Mar; 28(1): pp 92–93.

83. *Ken Morita, Katsuya Nonomura, Kaname Ameda, Hidehiro Kakizaki, Toshiki Koyama, Tetsufumi Yamashita, Masashi Murakuno, Tomohiko Koyanagi.* Experience of Laparoscopic Exploration and Gonadectomy in lntersex Children // Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, Vol. 4, pp. 127-133

84. *Klaas (N) M.A. Bax, Keith E. Georgeson, Maria Marcela Bailez, Steven S. Rothenberg, Jean-Stephane Valla, Yeung Editors*. Endoscopic Surgery in Infants and Children, на англ. яз. -Springer, Berlin, Heidelberg, New York, -2008. -С. 804-810

85. *Kriplani A., Abbi M., Ammini A.C., Kriplani A.K., Kucheria K., Takkar D*. Laparoscopic gonadectomy in male pseudohermaphrodites. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998; 81:37-41.

86. *Krob G., Braun A., Kuhnle U*. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. // Eur J Pediat 1994; 153: 1: 2—10.

87. *Krstic Z., Perovic S., Radmanovic S., Necic S., Smoljanic Z., Jevtic P*. Surgical-treatment of intersex disorders // Journal of pediatric surgery. -1995. 30(9):1273-1281.

88. *Krstic Z., Smoljanic Z., Vukanic D., Varinac D., Janjic G*. True hermaphroditism: 10 years' experience. // Pediatric surgery international. -2000. 16(8):580-583.

89. *Martin T.V., Anderson K.R., Weiss R.M*. Laparoscopic evaluation and management of a child with ambiguous genitalia, ectopic spleen, and Meckel's diverticulum. // Tech Urol 1997; 3: 49-50

90. *McDougall E.M., Clayman R.V., Anderson K., Andriole G.L., Coffin C.M*. Laparoscopic gonadectomy in a case of testicular feminization. // Urology 1993; 42:201–4

91. *Moriya K, Morita K, Mitsui T, et al.* Impact of laparoscopy for diagnosis and treatment in patients with disorders of sex development. // J Pediatr Urol 2014;10:955-61. 10.1016/j.jpurol.2014.03.006

92. *Mouriquand P, Caldamone A, Malone P, et al*. The ESPU/SPU standpoint on the surgical management of Disorders of Sex Development (DSD). // J Pediatr Urol 2014; 10:8-10. 10.1016/j.jpurol. 2013.10.023

93. *Mouriquand P.D.E., Gorduza D.B.,Gay C-L, et al.* Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: if (why), when, and how? // J Pediatr Urol 2016; 12:139-49.

94. *Nihoul-Fékété C.* The Isabel Forshall Lecture. Surgical management of the intersex patient: an overview in 2003, // J Pediatr Surg 2004; 39:144–5.

95. *Nihoul-Fékété C., Thibaud E., Lortat-Jacob S., Josso N*. Long term surgical results and patient satisfaction with male pseudohermaphroditism or true hermaphroditism: a cohort of 63 patients. // J Urol 2006; 175:5:1878-1884.

96. *Nistal M., García-Fernández E., Mariño-Enríquez A. et al*. Usefulness of gonadal biopsy in the diagnosis of sexual developmental disorders. // Actas Urol Esp 2007; 31:9:1056-1075.

97. *Opas Sreshthaputra, Teraporn Vutyavanich.* Report Laparoscopic gonadectomy in 46,XY gonadal dysgenesis. // Chiang Mai Med Cases January -2007; 46(1):39-43

98. *Rapaport R.* Disorders of the gonads. In: Behrmann RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. // Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders; 2004. pp. 783-848.

99. *Shilpa Sharma, Devendra K. Gupta* Male Genitoplasty for Intersex Disorders // Advances in Urology. 2008; 1-5.

100. *Steven M, O'Toole S, Lam JP, MacKinlay GA, Cascio S*. Laparoscopy versus ultrasonography for the evaluation of Mullerian structures in children with complex disorders of sex development. // Pediatr Surg Int. 2012 Dec; 28(12): pp 1161-4.

101. *Thyen U., Lanz K., Holterhus P.M., Hiort O*. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. // Horm Res. 2006; 66:195-203.

102. *Ulbright T.M*. Testis risk and prognostic factors. The pathologist's perspective. // Urol Clin North Am 1999; 26: 611–26

103. *Uno T., Kazui T., Muhammad B.A.* Laparoscopic surgery for gonadal dysgenesis in children. // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 1999; 9:151-5.

104. *Von Prader A*. Der genitalbefund beim pseudohermaproditus feminus des kongenitalen adrenogenitalen syndromes. // Helv. Pediatr. Acta, 1954; 9; p.231-248.

105. *Wünsch L, Holterhus PM, Wessel L, Hiort O*. Patients with disorders of sex development (DSD) at risk of gonadal tumour development: management based on laparoscopic biopsy and molecular diagnosis. // BJU Int. 2012 Apr 30; pp 958-65.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

5αRD2	5-альфа-редуктаза
5αRD2-deficien	Дефицит 5α-редуктазы II типа.
АКТГ	Адренокортикотропный гормон
ВДКН	Врожденная дисфункция коркового вещества надпочечников
ВПП	Вторичные половые признаки.
ВПО	Внутренние половые органы
ДГТ	Дигидротестостерон
ИДМ	Импульсная доплерометрия
МИФ	Мюллерингибирующий фактор
НПО	Наружные половые органы
СШТ	Синдром Шерешевского-Тернера
УЗИ	Ультразвуковое исследование
УГС	Урогенитальный синус
ЦДК	Цветное доплеровское картирование
ЭКО	Экстракорпоральное оплодотворение
AIS (Androgen insensitivity syndrome)	Синдром нарушения чувствительности к андрогенам
CAIS (Complete AIS)	Полная форма тестикулярной феминизации
DSD (Disorders of sex development)	Нарушение половой дифференцировки
MDD (Müllerian duct derivatives)	Дериваты мюллеровых протоков
MGD (Mixed gonadal digenesis)	Смешанная форма дисгенезии гонад
OT-DSD (Ovotesticular DSD)	Овотестикулярная форма нарушения половой дифференцировки
PAIS (Partial AIS)	Частичная форма тестикулярной феминизации
PMDS (Persistent Müllerian duct syndrome)	Синдром персистенции дериватов Мюллеровых протоков
SRY (Sex-determining region Y-chromosome)	Локус Y-хромосомы детерминирующий пол