Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И.Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Райгородская Надежда Юрьевна

СТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ И ПРОГНОЗ ФЕРТИЛЬНОСТИ МАЛЬЧИКОВ С ВРОЖДЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

14.01.08 – Педиатрия

14.01.19 – Детская хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Болотова Нина Викторовна,
доктор медицинских наук, профессор;

Морозов Дмитрий Анатольевич,
доктор медицинских наук, профессор

Саратов - 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение 4

Глава 1. Врожденная патология полового развития у детей (обзор литературы) 14

1.1 Исторические и современные представления о врожденной патологии полового развития 14

1.2 Физиологические изменения активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в период мини-пубертата 23

1.3 Течение мини-пубертата у мальчиков с патологией репродуктивной системы 28

1.4 Эндокринная и паракринная регуляция половых желез в период пубертата. Ингибин Б как функциональный маркер клеток сертоли и его значение для прогноза фертильности 32

1.5 Генетические и гормональные аспекты развития крипторхизма. Крипторхизм как симптом поражения репродуктивной системы 36

1.6 Генетические и гормональные аспекты развития гипоспадии. Гипоспадия как симптом нарушения формирования пола 46

Глава 2. Материалы и методы исследования 52

2.1 Дизайн и объём проводимого исследования 52

2.2 Характеристика пациентов и методы исследования в период мини-пубертата 54

2.3 Характеристика пациентов и методы исследования в период пубертата 58

2.4 Статистические методы исследования 64

Глава 3. Мини-пубертат у здоровых мальчиков и пациентов с врожденной патологией половой системы 67

3.1. Мини-пубертат у здоровых мальчиков 67
3.2 Мини-пубертат у мальчиков с крипторхизмом 72
3.3 Мини-пубертат у пациентов с гипоспадией и нарушением формирования пола 77

Глава 4. Половое развитие здоровых мальчиков и пациентов с врожденной патологией половой системы 101
4.1. Половое развитие здоровых мальчиков 101
4.2 Половое развитие мальчиков с крипторхизмом 105
4.2.1 Клиническая и гормональная характеристика мальчиков с крипторхизмом в период полового развития 105
4.2.2 Клиническая и гормональная характеристика мальчиков с крипторхизмом и задержкой полового развития 125
4.3 Половое развитие мальчиков с гипоспадией 132
4.4 Клинико-гормональная характеристика пубертата у детей с нарушением формирования пола 150

Глава 5. Репродуктивный потенциал мальчиков с врожденной патологией полового развития 165
5.1 Репродуктивный потенциал мальчиков с крипторхизмом 168
5.2 Репродуктивный потенциал мальчиков с гипоспадией 181
5.3 Прогноз фертильности пациентов с врожденной патологией полового развития по уровню ингибина б в период полового развития 187

Заключение 198
Выводы 239
Практические рекомендации: 242
Список сокращений и условных обозначений 244
Список литературы 245

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Проблема врожденной патологии полового развития (ВППР) объединила врачей различных специальностей – генетиков, эндокринологов, детских хирургов, урологов, гинекологов, психологов для последовательного решения приоритетных задач, направленных на выбор половой принадлежности, психологическую и социальную адаптацию в установленном поле, реализацию пубертата, прогноз репродуктивной функции, профилактику и лечение инфертильности [Окулов А.Б., Негмаджанов Б.Б. с соавт., 2014]. Распространенность аномального развития наружных половых органов среди новорожденных составляет 1: 300. Наиболее распространенной ВППР является крипторхизм, его частота составляет 1% среди доношенных новорожденных мальчиков [Казанская И.В., Григорьев К.И, Тарусин Д.И., Окулов А.Б., 2004; Гамидов С.И с соавт., 2010; А.К. Файзулин, И.В. Поддубный, Е.В. с совт., 2012]. Гипоспадия встречается у 1 на 250 новорожденных [Fukami M et al., 2006; Baskin LS, Ebbers MB, 2007]. Двойственное строение наружных половых органов имеет 1 на 5000 новорожденных [Thyen U. et al., 2006]. Единые международные рекомендации по ведению пациентов с нарушением формирования пола (НФП) были приняты в 2006 году и внедрены с клиническую практику [Consensus Statement on Management of Intersex Disorders by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and European Society for Paediatric Endocrinology, 2006]. Однако отсутствуют рекомендации по ведению пациентов с «парциальными», не входящими в структуру НФП, формами ВППР. Не ясны перспективы полового развития и репродуктивной функции пациентов с крипторхизмом и гипоспадией.

Актуальность изучения репродуктивной системы у детей и подростков была обозначена взрослыми андрологами и репродуктологами в конце XX – начале XXI века [Курило Л.Ф., Шилейко Л.В. с соавт., 2000; Черных В.Б., Курило Л.Ф. соавт., 2001; Доценко Е.В., 2003]. Статистическими исследованиями было показано, что 42 – 58% бесплодных мужчин имели патологию органов репродуктивной системы в детском возрасте [Тер-Аванесов Г.В., 2004; Тарасова М.Н., 2008]. Низкие показатели фертильности были установлены у 40 – 48% мужчин, оперированных по поводу односторонней задержки яичка, и у 80% мужчин с двусторонним крипторхизмом. [Leissner J., Filipas D., 1999; Hadziselimovic F et al., 2007; Морозов ДА с соавт., 2007]. Литературные данные о репродуктивной функции пациентов с гипоспадией противоречивы и не имеют достаточной доказательной базы [Feyaerts A et al., 2002; Rey RA et al., 2005; Hsieh MH et al., 2010; De Gendt K. et al., 2014]. Высокий процент бесплодия среди мужчин, имеющих ВППР в анамнезе, определил необходимость изучения данной патологии у детей и подростков [Гамидов С.И с соавт., 2009].

Недавние исследования обозначили возможность диагностики патологии РС в первые месяцы жизни [Lahlou N et al., 2004; Tijn DA, 2007; Grinspon RP, Rey RA, 2010]. Повышение секреции гонадотропинов и половых гормонов в этот период определено как мини-пубертат [Main KM, Toppari1 J, Skakkeb NE, 2006]. Единичные работы доказали целесообразность заместительной гормональной терапии в этот период [Main, K. M., 2002 ; Bouvattier C, 2011]. Однако референсные значения репродуктивных гормонов в период мини-пубертата не определены. Патология РС не имеет четкой клинической характеристики.

Проведены исследования, характеризующие функцию гипофиза и андроген продуцирующую функцию гонад у подростков с крипторхизмом [Латышев О.Ю., 2010] и гипоспадией [Меновщикова Л.Б., Коварский С.Л., Калинченко Н.Ю., Ташпулатов Б.К., 2010]. Изучено состояние гонад и предстательной железы у детей и подростков с крипторхизмом [Корзникова

И.Н., Коварский С.Л., Меновщикова Л.Б. с соавт., 2008; Соловьев А.А. с соавт., 2008; Румянцева Г.Н., 2009; Пименова Е.С., 2010]. Проведенные исследования носят одномоментный характер, не отслеживают динамическое преобразование органов репродуктивной системы, не рассматривают функциональный потенциал гонад в зависимости от уровня задержки яичка. Катамнез детей с НФП описан в единичных наблюдениях [Окулов А.Б., Мираков К.К., Бровин Д.Н. с соавт., 2008]. Таким образом, ведение пациентов с ВППР до сих пор не систематизировано, не имеет четких критериев оценки РС, не обеспечивает прогнозирование и профилактику инфертильности [Окулов А.Б. с соавт., 2014].

Основным исследованием, позволяющим оценить фертильность мужчины, является спермограмма. Проведение сперматологического исследования в подростковом возрасте ограничено физиологическими, психологическими и этическими аспектами. Нормативные показатели спермограммы для пациентов подросткового возраста отсутствуют. Гормональным маркером фертильности у подростков и мужчин репродуктивного возраста является ингибин Б [Andersson AM, Skakkebaek NE, 2001]. Доказана взаимосвязь ингибина Б с показателями спермограммы [Frydelund-Larsen L, Krausz C, Leffers H et al., 2002; Тарасова МН с соавт., 2008]. Однако отсутствуют сведения о секреции данного маркера у мальчиков с ВППР. Определение ингибина Б у подростков с крипторхизмом, гипоспадией и нарушением формирования пола представляется перспективным для оценки пубертатного развития и функционального созревания сперматогенного эпителия, составления прогноза фертильности. Таким образом, изучение половой системы мальчиков с ВППР на этапе становления их репродуктивной функции является актуальной задачей. Проведенное исследование направлено на совершенствование ранней диагностики, своевременное проведение хирургического лечения, систематизированное динамическое наблюдение мальчиков с ВППР в период полового развития и прогноз фертильности.

Цель исследования: разработать систему междисциплинарного наблюдения пациентов с врожденной патологией полового развития, направленную на раннее выявление патологии репродуктивной системы и прогноз фертильности.

Задачи исследования

1. Определить референсные показатели репродуктивных гормонов у здоровых мальчиков в период мини-пубертата;
2. Оценить течение мини-пубертата у мальчиков с крипторхизмом, гипоспадией и нарушением формирования пола;
3. Определить клинические и гормональные показатели пубертата у здоровых мальчиков в зависимости от стадии полового развития;
4. Провести проспективную оценку полового развития мальчиков, оперированных по поводу крипторхизма;
5. Провести проспективную оценку полового развития мальчиков, оперированных по поводу гипоспадии и нарушений формирования пола;
6. Оценить влияние срока и характера оперативного лечения, гормональной терапии на пубертатный уровень ингибина Б и формирование репродуктивного потенциала мальчиков с крипторхизмом;
7. На основании комплексной оценки репродуктивной системы, выделить показатели, значимые в прогнозировании репродуктивной функции. Разработать статистическую модель прогнозирования фертильности у мальчиков в период полового развития.

Научная новизна

Установлены референсные интервалы значений для гонадотропинов, андрогенов, антимюллерова гормона и ингибина Б у здоровых мальчиков в период мини-пубертата. Определено соответствие между показателями репродуктивных гормонов в периоды мини-пубертата и пубертата.

Впервые проведена оценка мини-пубертата у пациентов с крипторхизмом в зависимости от уровня задержки яичка, что позволило выявить патологию репродуктивной системы у мальчиков 1 – 3 месяцев. Проведена оценка мини-пубертата у детей с гипоспадией и нарушением формирования пола, что позволило провести дифференциальную диагностику нарушений формирования пола в первые месяцы жизни.

Впервые проведен проспективный анализ становления и течения пубертата у мальчиков, оперированных по поводу крипторхизма и гипоспадии: оценка состояния гонад, предстательной железы и показателей репродуктивных гормонов с инициации до завершения пубертатного периода. Установлена зависимость клинико-гормональных показателей от уровня задержки яичка при крипторхизме и от тяжести гипоспадии. Впервые предложен систематизированный междисциплинарный подход к ведению пациентов с «парциальными» формами врожденной патологии полового развития (крипторхизмом и гипоспадией), начиная с периода мини-пубертата до завершения пубертатного периода.

Изучено влияние срока и характера оперативного лечения, гормональной терапии на формирование репродуктивного потенциала мальчиков с крипторхизмом. Определена зависимость гормонального маркера сперматогенеза ингибина Б от возраста и вида проведенного оперативного лечения при различном уровне задержки яичка. Установлено, что терапия хорионическим гонадотропином не влияет на пубертатный уровень ингибинаБ.

Разработан способ прогнозирования фертильности мальчиков с крипторхизмом и гипоспадией в период полового развития. На основании корреляционного и регрессионного анализов, выделены наиболее значимые клинико-гормональные показатели, характеризующие репродуктивный потенциал мальчиков с крипторхизмом и гипоспадией. Разработана математическая модель, позволяющая рассчитать прогноз фертильности пациента по уровню ингибина Б в период полового развития.

Таким образом, проведенное исследование определяет новое направление в решении вопросов репродуктивного здоровья мальчиков, опираясь на долгосрочное динамическое наблюдение с периода мини-пубертата до окончания сроков физиологического пубертата.

Практическая значимость

- Определены референсные показатели репродуктивных гормонов, имеющие значение в практическом здравоохранении для диагностики патологии полового развития в периоды мини-пубертата и пубертата;
- Показано, что гормональное обследование в период мини-пубертата позволяет своевременно выявить патологию репродуктивной системы у мальчиков с паховым и абдоминальным крипторхизмом. У пациентов с нарушением формирования пола – способствует верификации окончательного диагноза, пола воспитания, тактики хирургического и гормонального лечения.
- Предложен алгоритм ведения пациентов с крипторхизмом и гипоспадией, позволяющий дифференцировать лечебную тактику в зависимости от формы заболевания и результатов гормонального обследования;
- Клиническое и гормональное обследование пациентов с ВППР в период полового развития позволяет выявить репродуктивные нарушения, определить репродуктивный потенциал мальчиков с крипторхизмом и гипоспадией, сформировать группы риска пациентов, угрожаемых по развитию бесплодия.
- Определен характер влияния возраста и вида проводимого оперативного лечения на формирование репродуктивного потенциала мальчиков с крипторхизмом. Установлено, что терапия хорионическим гонадотропином не оказывает положительного влияния на формирование репродуктивного потенциала.

- Разработана статистическая модель, позволяющая рассчитать вероятность фертильности пациента на основании определения уровня ингибина Б в период полового развития.

Положения, выносимые на защиту

1. Референсные концентрации репродуктивных гормонов у здоровых мальчиков 1 – 3 месяцев сопоставимы с аналогичными показателями в период пубертата. Течение мини-пубертата у мальчиков с крипторхизмом, гипоспадией и нарушением формирования пола сопровождается характерным изменением концентрации репродуктивных гормонов для каждой нозологической формы.
2. Половое развитие мальчиков с крипторхизмом характеризуется гипотрофией и структурными изменениями низведенных яичек, недоразвитием предстательной железы, функциональной недостаточностью клеток Сертоли. Патология полового развития вариабельна, зависит от формы крипторхизма и уровня задержки яичка.
3. Половое развитие мальчиков с гипоспадией характеризуется патологией андрогензависимых органов репродуктивной системы, нарушением сперматогенной функции тестикул. Патология репродуктивной системы более выражена при мошоночной форме по сравнению со стволовой гипоспадией.
4. Пубертатный уровень ингибина Б имеет связь с клиническими и гормональными показателями полового развития, зависит от срока и характера проведенного оперативного лечения и является предиктором фертильности пациентов с крипторхизмом и гипоспадией. Разработанная математическая модель позволяет прогнозировать фертильность у детей с врожденной патологией репродуктивной системы.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

- Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Актуальные проблемы современной эндокринологии»: Москва. –13 – 14 октября, 2008 г.;
- I Всероссийском Съезде детских урологов-андрологов: Москва. - 12 – 13 декабря, 2008 г;
- Зимней школе Европейской ассоциации детских эндокринологов «ESPE Winter School»: Москва, 29 февраля – 5 марта, 2009;
- Объединенном конгрессе детских эндокринологов «LWPES / ESPE 8th Joint Meeting Global Care in Pediatric Endocrinology»: Нью-Йорк, 9 – 12 сентября, 2009;
- Российской научной конференции с международным участием «Фундаментальные исследования в уронефрологии»: Саратов. - 14 – 16 мая, 2009 г.;
- Всероссийском конгрессе «Современные технологии в эндокринологии»: Москва. – 23 – 26 ноября, 2009 г.;
- Европейском съезде детских эндокринологов «49th Annual Meeting of the ESPE»: Прага, 22 – 25 сентября, 2010 г;
- VI ежегодной научно-практической конференции "Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному»: Москва, 17 – 18 ноября 2013 г.;
- VI Всероссийском Конгрессе эндокринологов: Москва, 27 – 31 мая 2012;
- Первом национальном форуме «Репродуктивное здоровье как фактор демографической стабилизации»: Ростов на Дону, 18 – 19 октября 2012 г.
- III Всероссийском Съезде детских урологов: Москва, 20 – 21 апреля, 2013
- Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии»: Саратов, 5 апреля 2013 года;

- Объединенном конгрессе детских эндокринологов 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology: Milan, Italy, September 19 – 22, 2013;
- Первом Россиско-Азиатском Уроандрологическом Конгрессе: Санкт-Петербург, 24 – 26 мая, 2014 г.;
- X Российская научно-практическая конференция детских эндокринологов «Актуальные вопросы детской диабетологии и эндокринологии»: Санкт-Петербург, 24 – 25 мая 2014 г.;
- XIV Конгрессе Российского общества урологов «Интеграция в урологии»: Саратов, 10 - 12 сентября 2014 г.;
- XVIII Конгрессе педиатров России, Москва, 13 – 15 февраля, 2015 г.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенного исследования по обследованию и ведению пациентов с врожденной патологией полового развития внедрены в практическую работу врачей клиники пропедевтики детских болезней и клиники детской хирургии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева, детских поликлиник г. Саратова и Саратовской области. Материалы исследования и практические рекомендации включены в лекционный курс и учебно-методический комплекс для обучения студентов педиатрического факультета по дисциплине «детская эндокринология», тематического усовершенствования врачей по специальностям детская эндокринология, детская урология и андрология.

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 21 работа, из них - 17 в отечественной и 4 в зарубежной печати, 14 статей в журналах, рецензируемых ВАК РФ, 3 статьи в журналах, индексируемых в международной базе SCOPUS. Издано учебное пособие для врачей «Клинические и гормональные особенности полового развития мальчиков».

Личный вклад автора

Автором лично разработан дизайн исследования, проведен анализ современных литературных данных, сформулированы цель и задачи диссертационного исследования. Автором проведено клиническое обследование пациентов, оценка протоколов лабораторных и инструментальных методов обследования, протоколов хирургического лечения пациентов. Автором выполнена статистическая обработка полученных данных, результаты статистической обработки представлены в числовом и графическом выражении, опеределено их клиническое значение. Результаты проведенной работы изложены в публикациях и научных докладах и представлены автором в данной диссертации.

Диссертантом предложен алгоритм ведения пациентов с крипторхизмом и гипоспадией, начиная с периода мини-пубертата до завершения пубертатного периода. Разработана статистическая модель прогнозирования фертильности у мальчиков в период полового развития.

ГЛАВА 1. ВРОЖДЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Исторические и современные представления о врожденной патологии полового развития

Врожденная патология полового развития (ВППР) – это большая группа заболеваний, от мягкого нарушения строения половых органов – смещенного уретрального отверстия, неопущенного яичка, до полной неопределенности пола или абсолютного несоответствия кариотипа анатомическому строению гениталий [Lee PA et al., 2006]. Распространенность аномального развития наружных гениталий среди новорожденных составляет 1: 300, при этом двойственное строение наружных половых органов имеет 1 на 5000 новорожденных [Thyen U. et al., 2006].

Первые попытки номенклатуры и классификации врожденной патологии полового развития появились вскоре после Второй мировой войны. В лаборатории Ф. Олбрайта в Бостоне появился пациент с необычной аномалией гениталий. Рейфенштейн изучил семью пациента и в 1947 году обозначил заболевание, которое назвал «наследственный семейный гипогонадизм» [Reifenstein EC, 1947]. В 1974 году Вилсон и его коллеги изучили аналогичную семью и дали новое обозначение данного состояния – «семейный неполный мужской псевдогермафродитизм», выделил синдром 1 типа – с Х сцепленным типом наследования (синдром Рейфенштейна) и 2 типа – с аутосомно-рецессивным типом наследования. Термин «Парциальный синдром нечувствительности к андрогенам» был введен в 1979 году Айманом [Beighton P., Beighton G, 1997].

В это же время стали известны первые клинические описания пациентов с дисгенезией гонад. В 1947 году Del Castillo описал восемнадцатилетнюю женщину с отсутствием молочных желез, первичной аменореей и евнухоидными пропорциями тела. При лапаротомии было обнаружено два белых тяжа в месте расположения яичников, недоразвитие матки. В Year Book of Endocrynology 1955 - 1956 Swyer опубликовал два наблюдения, которые назвал «Мужской псевдогермафродитизм». Его пациентки имели нормальный рост, женские гениталии и отсутствие вторичных половых признаков. Лапаротомию Swyer не проводил. В биоптате кожи были обнаружены мужские клеточные ядра [Herndon RF, 1957; Hoffenberg R., Jackson W, 1957]. Анализ каждого клинического наблюдения расширял представления о данной проблеме, появлялись новые диагностические возможности, возникла необходимость систематизации имеющихся знаний. В 1955 году группой ученых под руководством MM Grumbach была опубликована классификация, даны рекомендации по определению генетического пола, диагностике и выбору гражданского пола у пациентов с дисгенезией гонад [Jolly H, 1956]. Термины «Истинный гермафродитизм», «Ложный мужской гермафродитизм», «Ложный женский гермафродитизм» надолго вошли в профессиональную литературу и применялись до недавнего времени.

В нашей стране проблема нарушения половой дифференцировки и функции половых желез стала звучать с 1958 года и развивалась по мере появления знаний эмбриологии половой системы [Федорова Н.Н., 1966; Иванова Е.А., 1972; Левина С.Е., 1974]. Развитие данного направления изначально происходило в тесном сотрудничестве педиатров-эндокринологов и детских хирургов. С 60-х годов С.Я Долецкий обращал внимание на сложность и важность дифференциальной диагностики между изолированным пороком развития уретры, неопущением яичка и вариантом гермафродитизма [С.Я. Долецкий, 1963 г.]. «Гипоспадия – одно из проявлений ложного мужского гермафродитизма, особенно это относится к

тяжелым формам, сочетающимся с крипторхизмом… Для установления диагноза достаточно сведений, свидетельствующих об отсутствии дериватов внутренних женских половых органов. Во всех остальных случаях диагноз устанавливается на основании биопсии обеих гонад». – С.Я. Долецкий, 1970 г. К середине 70-х в работах И.В. Голубевой, А.Б. Окулова, М.А. Жуковского, Э.П.Касаткиной, Н.Б.Лебедева систематизирован большой клинический опыт диагностики и лечения пациентов с врожденной патологией половой системы. В 1971 году в результате совместной работы профессоров и научных сотрудников Ииститута экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР Н.Т.Старковой, М.А.Жуковского, И.В.Голубевой, М.И.Бронштейн, В.С.Зеленецкой была предложена первая отечественная классификация и терминология внутриутробной патологии полового развития. В основу классификации положено сопоставление клинических особенностей с нарушением различных этапов морфогенеза половой системы.

Классификация нарушений полового развития (1971 г.):

I Агенезия гонад: а) «чистая» агенезия, б) синдром Шерешевского-Тернера);

II Дисгенезия гонад: а) истинный гермафродитизм; б) дисгенезия яичников; б) дисгенезия тестикулов;

III Синдром Рокитанского-Кюстера;

IV Синдром неполной маскулинизации;

V Синдром тестикулярной фемнизации;

VI Врожденная дисфункция коры надпочечников;

VII Идиопатическая врожденная вирилизация наружных гениталий у девочек;

VIII Гипоспадия уретры;

IX Крипторхизм;

X Внутриутробный анорхизм.

Были определены основные понятия. Дисгенезия яичников или тестикулов - морфологически и функционально неполноценное формирование гонады в эмбриогенезе, когда имеются герминативные структуры, позволяющие определить половую принадлежности гонады. Зачатки половых желез, содержащие только интерстициальную ткань, были названы – стрек-гонады (от англ. – тяж, streak). Тестикулярная феминизация – развитие женских фенотипических черт у больных с тестикулярными формами гермафродитизма. В тех случаях, когда отсутствовали признаки эстрогенизации организма, говорили о «неполной маскулинизации».

Обозначение основных клинических форм этой классификации не менялось на протяжении 35 лет. В 1979 году из внутриутробной патологии полового развития была выделена классификация гермафродитизма, объединяющая все его формы в три большие группы: ложный женский гермафродитизм, ложный мужской гермафродитизм и истинный гермафродитизм, предполагающий присутствие в половых железах признаков обоих полов [Э.П. Касаткина, 1979 г.]

В 1979 -1980 гг И.В.Голубева, А.Б.Окулов впервые предложили и обсудили критерии выбора половой принадлежности пациентов с неопределенностью пола на основании собственного клинического опыта, длительных катамнестических наблюдений. Описали способы оперативного лечения. Авторы подчеркивают, что феминизирующие и маскулинизирующие операции не только исправляют косметический дефект, но и обеспечивают возможность половой жизни. В своей монографии Ирина Вячеславовна Голубева приводит опыт лечения 37 больных с дисгенезией тестикул, у 22 из которых была произведена смена гражданского пола в пубертатном и постпубертатном периодах. Автор обращает внимание на ошибки, когда под «маской» крипторхизма и гипоспадии скрываются серьезные нарушения дифференцировки пола.

Крипторхизм был определен С.Я. Долецким как задержка яичка на пути его нисхождения в мошонку [С.Я. Долецкий, 1970]. Первое место в

лечении крипторхизма Станислав Яковлевич отводил хирургическому низведению. Однако, при аномалиях развития яичек, их гипоплазии, появлении признаков гипогонадизма, призывал решать вопрос лечебной тактики совместно с эндокринологом. Уже в 1970 г. Долецкий обращает внимание, что прогноз при крипторхизме зависит от размеров, степени недоразвития яичек и сперматогенной функции. Несколько позже были получены данные, указывающие на сниженные резервные возможности неопущенных яичек [Кураева Т.Л., 1979 г.].

М.А. Жуковский, Н.Б. Лебедев, Т.В. Семичева (1989) получили полиморфные данные о гонадотропной функции гипофиза у больных с крипторхизмом: уровень ЛГ был снижен в 1/3 случаев, повышен почти в половине наблюдений и в ¼ случаев находился в пределах нормы. Возникло предположение о гетерогенности патогенетических механизмов крипторхизма.

Современные исследователи подошли к очередному этапу переосмысления вопросов дифференцировки пола. Развитие ДНК-диагностики, накопление знаний о молекулярных причинах заболеваний послужило основанием для формирования нового патогенетического подхода к диагностике и лечению патологии полового развития. В августе 2006 г. Европейской ассоциацией эндокринологов совместно с Американским сообществом принят и внедрен в клиническую практику Консенсус по оказанию помощи детям с неопределенностью пола [Consensus Statement on Management of Intersex Disorders by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and European Society for Paediatric Endocrinology, 2006]. При этом некоторые «мягкие» (парциальные) формы ВППР, такие как изолированная промежностная гипоспадия, микропения, сочетание крипторхизма с гипоспадией или микропенией были отнесены к НФП [Lee PA et al., 2006, Ahmed SF et al, 2011]. Двусторонний крипторхизм обсуждается в литературе как симптом, требующий исключения моногенной патологии полового развития, дефекта генов DAX1, GnRH и его

рецептора, KAL, AMH и его рецептора [Pitteloud N, 2002; Tüttelmann F., 2009; Sarfati J, Dodé C, Young J, 2010]. В некоторых случаях одностороннее отсутствие пальпируемого яичка следует рассматривать как НФП. Так, описаны случаи, когда изолированное отсутствие одного яичка было единственным проявлением смешанной дисгенезии гонад, неполным вариантом резистентности рецепторов антимюллерова гормона [Ostergren P, Juul A, Azawi NH., 2013; Salehi P et al.].

При рождении ребенка с неправильным строением наружных половых органов приоритетными вопросами являются исключение врожденной дисфункции коры надпочечников, первичная оценка новорожденного и выбор половой принадлежности, а также проведение реконструктивных операций. Решение этих задач требует тесной консолидации специалистов. Опыт работы зарубежных специализированных центров определил состав мультидисциплинарной команды, включающей эндокринолога, гинеколога, специалиста по реконструктивной хирургии и специально обученных медицинских сестер с дополнительным привлечением уролога, генетика, репродуктолога при необходимости [Lee PA et al., 2006; Berra M, 2010]. После выбора пола и завершения хирургического лечения контакт пациента с медицинским центром часто обрывается. Тем временем, целый ряд вопросов, таких как риск малигнизации гонад, помощь в реализации пубертата и фертильности, контроль заместительной гормональной терапии, профессиональная психологическая помощь требуют постоянного контакта пациента со специалистами.

Самый высокий риск развития злокачественных опухолей гонад имеют пациенты с дисгенезией. Поскольку случаи неудаленных гонад у пациентов с дисгенезией редки, трудно оценить общий процент развития рака. Эти цифры, по данным различных авторов, и в зависимости от периода жизни, колеблются от 12 до 36 процентов [Cools M et al., 2006; Verkauskas G et al., 2007]. Для женщин с овотестис и синдромом нечувствительности к андрогенам риск малигнизации оценивается в 2 – 3% [Tsuchiya K et al., 1995;

Letterie GS, Page DC , 1995; Malavaud B et al., 2000; Sakai N et al., 2000]. Такая низкая вероятность малигнизации делает возможным сохранение половых желез до начала спонтанного пубертата. Трудности заключаются в обеспечении постоянного контроля за пациентом.

Реконструктивная хирургия включает в себя два этапа: 1) маскулинизирующую либо феминизирующую пластику, соответствующую выбранному полу; 2) создание влагалища у пациентов с НФП, имеющих женский пол воспитания. Достижения и возможности реконструктивной хирургии очень высоки на сегодняшний день, возможно совмещение первого и второго этапов. Однако долгосрочные наблюдения свидетельствуют о том, что лучший косметический и функциональный результат достигается при проведении пластики влагалища в подростковом и взрослом возрасте [Liao L et al., 2006; Ismail-Pratt I et al., 2007]. Также следует помнить об эффективности кольпоэлонгации и дилатации вагины у XY пациенток. Успешный результат данного метода при хорошей мотивации пациентки достигает 85% [Esegbona G et al., 2003].

Разнообразные психологические методики используются при работе с пациентами с НФП. Они направлены на преодоление социального противоречия диагнозу и хирургическому лечению [Minto CL, Liao KL, Woodhouse CR et al., 2003]. Способность семьи к открытости и поддержке оказывает особенно важное влияние на развивающегося ребенка, подростка и даже на взрослого, поэтому психологическое консультирование должно быть доступно семье [Liao LM, Green H, Creighton SM et al., 2010]. Кроме того, определенные психологические подходы необходимы для создания и успешной работы команды, обеспечивающей клиническое ведение пациентов с НФП [Lee PA, Houk CP, 2012].

Заместительная гормональная терапия. В настоящее время нет единого интернационального консенсуса относительно времени и способа инициации пубертата. Вероятно, наиболее адекватной считается заместительная терапия, обеспечивающая пубертат, приближенный к

физиологическому, не вступая в компромисс с конечным ростом. Исходя из этого, у девочек пубертат должен быть индуцирован при достижении костного возраста 11 лет, у мальчиков при костном возрасте 12 лет [Pozo J, Argente J, 2003]. Подобранные дозы ЗГТ должны обеспечивать медленное и равномерное увеличение уровня сывороточных стероидов для адекватного развития вторичных половых признаков, внутренних гениталий, пубертатного скачка роста. T.S. Han, P.M. Bouloux также рекомендуют инициировать пубертат в возрасте 12 – 13 лет, используя минимально эффективные дозы половых стероидов, чтобы избежать закрытия эпифизарных зон роста с одной стороны и потери костной массы с другой [Han TS, Bouloux MG, 2010]. Помимо инициации и прогрессирования пубертата, важной задачей ЗГТ является обеспечение способности к репродукции. Проспективное исследование финских ученых T.Raivio, A. Wikstrom, L. Dunkel показало успешное применение комбинированной терапии гонадотропинами у препубертатных мальчиков 10 – 17 лет с целью инициации пубертата, роста гонад, индукции сперматогенеза. Полученные в результате успешного лечения образцы семенной жидкости были заморожены для использования в будущем [Raivio T, Wikstrom AM, Dunkel L, 2007]. Аналогичные результаты получили A.A.Sinisi с соавторами. Ученые показали, что инициация пубертата рекомбинантными гонадотропинами у пациентов с врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом приводит к увеличению уровня АМГ в семенной жидкости. Это еще раз доказывает необходимость своевременной диагностики и раннего начала ЗГТ [Sinisi AA, Esposito D, Maione L et al., 2008].

Помощь в реализации фертильности пациентов с НФП требует точной верификации диагноза и тщательных знаний каждого варианта. Возможности репродуктивных технологий очень высоки в настоящее время. Женщины с полной 46, XY дисгенезией гонад и нормальной маткой могут рассматривать беременность при донорстве яйцеклетки [Kan AK, Abdalla HI, Oskarsson T., 1997; Selvaraj K, Ganesh V, Selvaraj P., 2002; Siddique H,

Daggett P, Artley K., 2008; Plante BJ, Fritz MA., 2008]. Пациентки с овотестикулярным нарушением формирования пола, как правило, имеют нормально развитые молочные железы. Примерно 2/3 пациенток с истинным гермафродитизмом и кариотипом 46,XX менструируют, у половины из них установлено наличие овуляции [Nihoul-Fékété C et al. 2006; Verkauskas G. et al., 2007].

В настоящее время внимание детских эндокринологов привлекает возможность ранней, неонатальной терапии ВППР: микропении, крипторхизма, врожденных форм гипогонадотропного гипогонадизма. Изучение антенатального формирования гипоталамо-гипофизарной оси и постнатального развития половых желез послужило основанием для подобных исследований [Main KM, Toppari J, Skakkebek NE, 2006; Bergada´ I et al., 2006; Bouvatlier C., 2011]. Эти данные будут подробно изложены в следующем разделе. На сегодняшний день описаны лишь единичные случаи лечения врожденного гипогонадизма рекомбинантными гонадотропинами в первые месяцы жизни с положительным эффектом для объема гонад и уровня репродуктивных гормонов [Bouvatlier C., 2008; Main KM с соавт., 2002]. Отдаленные результаты пока неизвестны, но полученные данные создают предпосылки для проведения серьёзных многоцентровых исследований. Перспектива неонатальной терапии врожденного гипогонадизма является безусловным обоснованием для раннего выявления и верификации ВППР.

Созревание гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы происходит в несколько этапов, каждый из которых играет определенную роль в развитии гонад и становлении репродуктивной функции. Схема изменения активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у мальчиков представлена на рисунке 1.

Гормональные исследования информативны только в периоды физиологической активности гипоталамо-гипофизарной системы и половых желез - мини-пубертата и пубертата.

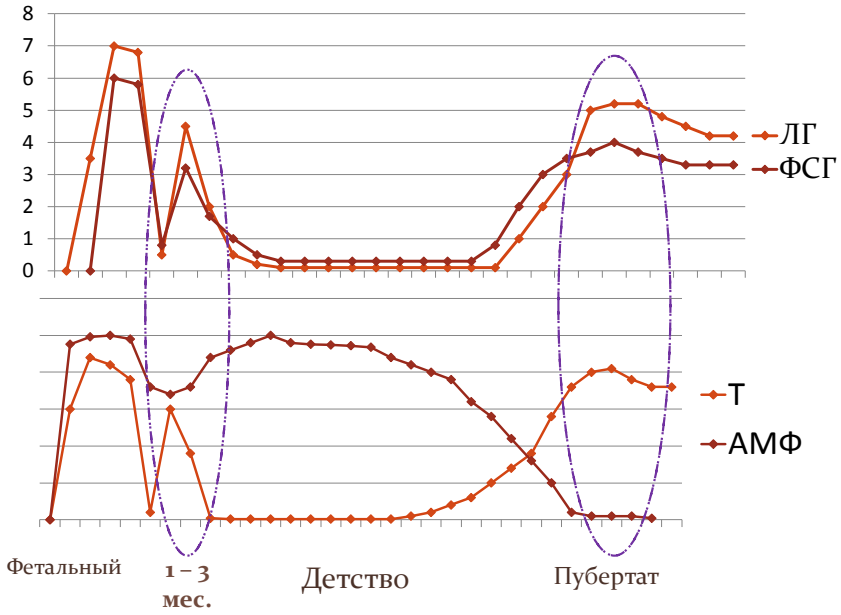


Рисунок 1. Изменение активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у мальчиков

1.2 Физиологические изменения активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в период мини-пубертата

Сообщения о постнатальном повышении уровня тестостерона у мальчиков появились в 1973 – 1974 гг. M.Forest отметил, что уровень тестостерона начинает повышаться уже через неделю после рождения, достигает такого же значения, как в пубертате, а затем начинает снижаться. Была отмечена высокая секреция гонадотропных гормонов на первом году жизни, как у мальчиков, так и у девочек [Forest MG et al., 1974]. Эти данные получили развитие в последующих работах [Forest MG, Ducharme R, 1993]. В результате экспериментальных и клинических исследований стало ясно, что постнатальная активация, а затем снижение гонадной активности зависит от гонадотропной секреции, отражая зрелую импульсную секрецию ЛГ-РГ [Семичева Т.В., 2002].

Транзиторная активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (ГГС) в постнатальном периоде получила название «мини-пубертат». В

течение первых месяцев жизни происходит существенное развитие половых желез, эта фаза заметна клинически, проявляется увеличением объема тестикул и ростом полового члена. Объективными признаками постнатальной активации ГГС являются результаты лабораторных и морфологических методов исследования. Со второй недели жизни показатели гонадотропинов, тестостерона и антимюллерова гормона прогрессивно увеличиваются и достигают максимума ко 2 – 3 месяцу. К концу первого полугодия уровень репродуктивных гормонов постепенно снижается и практически не определяется до наступления периода полового созревания [Bergada´ I et al., 2006; Main KM, Toppari J, Skakkebek NE, 2006; Ji C et al., 2008]. Исключение составляет антимюллеров гормон, его высокие показатели сохраняются в течение всего препубертатного периода [Grinspon RP, Rey RA, 2010].

Активная выработка ЛГ в течение первых 2 – 6 месяцев способствует интенсивной продукции тестостерона клетками Лейдига. Показано влияние эндогенного тестостерона на рост полового члена [Boas M, 2006]. В клиническом исследовании здоровых мальчиков Дании и Финляндии обнаружено увеличение длины полового члена в течение первых трёх месяцев жизни на 1 см Длина полового члена существенно коррелировала с уровнем тестостерона и отрицательно коррелировала с индексом массы тела [Main KM, Toppari J, Skakkebek NE, 2006]. Доказана эффективность экзогенного тестостерона при лечении микропении в постнатальном периоде [Bin-Abbas B, 1999].

Ранняя стимуляция тестикул ФСГ необходима для развития и пролиферации клеток Сертоли, секреции антимюллерова гормона [Grinspon RP, Rey RA, 2010] и ингибина Б [Andersson AM et al., 1999**].** Постнатальный рост тестикул происходит за счет увеличения длины семенных канальцев, пролиферации и увеличения общего числа клеток Сертоли [Hadziselimovic F, 2005]. Использование точных методов диагностики, ультрасонографии и морфометрии, показало увеличение объёма тестикул на 36% в течение

первых трех месяцев жизни [Main KM, Toppari1 J, Skakkeb NE, 2006]. Установлены положительные корреляции между объемом гонад и уровнем АМГ, обратные корреляционные взаимосвязи с уровнем ФСГ [Main KM, Toppari1 J, Skakkebek NE, 2006; Sharpe RM, 2003]. Параллельно с повышением гонадотропинов, тестостерона и АМГ в возрасте 3 – 6 месяцев отмечается пик ингибина Б. После 6 месяцев его уровень постепенно снижается, но, в отличие от тестостерона, остаётся достаточно высоким у большинства мальчиков и до 15 – 18 месяцев сравним со значениями взрослых мужчин. Можно предположить, что различный уровень ингибина в период от 3 до 18 – 20 месяцев жизни отражает различную стадию созревания клеток Сертоли [Anderson AM, Toppari J, 1999]. Несмотря на активную секрецию гонадотропинов, сперматогенез у новорожденных отсутствует, что, вероятно, обусловлено отсутствием андрогенового сигнала на клетки Сертоли [Rey RA, 2009] .

Неонатальная популяция клеток Лейдига смешанная и представлена как зрелыми, хорошо дифференцированными клетками, так и уменьшенными, скорее всего фетальными клетками Лейдига. Эти клетки подвергаются регрессии [Prince FP, 1984]. Постнатальная дифференцировка клеток Лейдига включает сложный комплекс клеточных реакций, сопровождающийся пролиферацией. Перитубулярные клетки и клетки Сертоли секретируют критические факторы LIF, PDGF-α и Dhh, которые запускают стволовые клетки Лейдига к пролиферации и миграции в интерстициальный отдел яичка, где они дифференцируются в предшественники клеток Лейдига. Затем, комбинация факторов роста и гормонов (ЛГ, Т3, ИФР1, PDGF-α) активирует их трансформацию в незрелые клетки Лейдига и, наконец, в зрелые, которые формируют популяцию взрослых клеток Лейдига. Результатом сложного превращения является увеличение экспрессии стероидогенных факторов и рецептора ЛГ, повышение продукции тестостерона [Svechnikov K, 2010].

Перинатальная пролиферация клеток Сертоли является ключевым моментом для конечного объема гонад и сперматогенеза. Группа ученых Квинского исследовательского института изучали развитие клеток Сертоли у животных с 4 до 90 дня постнатального периода [G R Hutchison, H M Scott, M Walker et al., 2008]. Исследование включало морфометрический анализ клеток Сертоли и герминативных клеток; радиоиммунное и иммуногистохимическое исследование специфических белковых маркеров: АМН и ингибина Б, отражающих функциональное созревание клеток Сертоли, нестина, цитокератина и гистона 3 – индикаторов их пролиферации. Авторы показали, что активная пролиферация клеток Сертоли происходит в ранний постнатальный период и в период полового созревания. У постпубертатных животных маркеры пролиферации не экспрессировались. Антимюллеров гормон определялся только в незрелых клетках Сертоли, с наступлением пубертата его экспрессия заканчивалась. Авторы также обратили внимание на активную экспрессию андрогенового рецептора в постнатальных клетках Сертоли, что косвенно свидетельствует о влиянии андрогенов на их стимуляцию и функциональное созревание. Предметом исследования было также изучение влияния постнатальной пролиферации клеток Сертоли на сперматогенез. С этой целью проводилось воздействие дибутилфталатом на подопытных крыс, что вызывало альтерацию клеток Сертоли. На 4 – 6 день постнатального периода ученые наблюдали уменьшение числа сперматогоний и нарушение их пролиферации. В период 15 – 25 день (пубертатный возраст) - снижение числа герминативных клеток. Изменения пубертатного периода ученые связывали с патологией постнатального развития клеток Сертоли. В литературе представлены референсные значения репродуктивных гормонов в период мини-пубертата для мальчиков Финляндии, Дании, Франции, Китая. Приводим их сравнительную характеристику (таблица 1). В России за последние 15 лет исследования популяции здоровых мальчиков не проводились.

Известно, что уровень половых гормонов имеет этнические и региональные особенности. Это подтверждают сравнительные данные референсных значений для мальчиков Китая, Европы и Скандинавских стран. Наиболее близкими друг другу являются значения репродуктивных гормонов у мальчиков Финляндии и Дании. По сравнению с ними мальчики Французской популяции имеют более широкий диапазон значений для гонадотропинов, существенные различия в референсном интервале ингибина Б. Мини-пубертат у мальчиков Китая характеризовался достоверно более высокими показателями гонадотропинов и тестостерона, медиана тестостерона в 2,6 раза превышала этот показатель для Скандинавских стран. Из вышеизложенного следует, что разработка собственных референсных значений необходима для эффективной оценки результатов гормональных исследований.

Таблица 1. Сравнительная таблица референсных значений гонадотропинов, тестостерона и антимюллерова гормона у мальчиков 2 – 3 месяцев (по данным различных авторов)

Показатель	Финляндия	Дания	Франция	Китай
n	300	399	215	79
Тестостерон, нмоль/л	3.26 (0.64–7.90)	3.30 (0.58–7.69)	0.52–4.79	8.53(3.85-19.52)
ЛГ, ед/л	1.75 (0.58–4.04)	1.77 (0.55–4.11)	0.5–7.1	3.5(0.7-6.6)
ФСГ, ед/л	1.30 (0.49–2.92)	1.18 (0.41–3.04)	0.2–4	3.4(0.5-6.3)
ЛГ/ФСГ	1,2 -1,4	1,4 – 1,6	2,5 – 1,75	1,4 – 1,0
ЛГ/ тестостерон	0.54 (0.18–2.16)	0.54 (0.16–2.52)		0,4 (0,18 – 0,34)
АМГ, пмоль/лl нг/мл			260–1157 36.4 – 162	
Ингибин Б, пг/мл	459 (266–742)	380 (233–637)	125–570	
Литература	*Suomi AM, Katharina MM et al., 2006*	*Suomi AM, Katharina MM et al., 2006*	*Lahlou N, Fennoy I et al., 2004*	*Ji C, Huang XW et al. 2008*

1.3 Течение мини-пубертата у мальчиков с патологией репродуктивной системы

Исследования, характеризующие постнатальные гормональные и морфологические изменения мальчиков с патологией репродуктивной системы, немногочисленны и противотечивы. AM Suomi, KM Main с соавторами (2006) при обследовании 67 мальчиков с крипторхизмом в возрасте 3-х месяцев выявили увеличение содержания гонадотропинов и снижение ингибина Б в сравнении с контрольной группой, увеличение соотношений ЛГ/тестостерон и ФСГ/ингибин Б. Показатели тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны, не имели существенных различий с контрольной группой [Suomi AM et al., 2006]. Американские исследователи Barthold JS, Manson J (2004), напротив, не обнаружили существенных отличий в уровне репродуктивных гормонов у мальчиков с крипторхизмом в сравнении со здоровыми новорожденными [Barthold et al., 2004].

K. A. Boisen, M. Chellakooty с соавторами (2005) оценили уровень репродуктивных гормонов у 23 мальчиков 3-х месяцев жизни со стволовой, коронарной и головчатой гипоспадией. Авторы отметили незначительное повышение уровня ФСГ в исследуемой группе. Показатели ЛГ, тестостерона и ингибина Б не отличались от здоровых детей. В данное исследование не вошли дети с проксимальными формами гипоспадии. Уровень репродуктивных гормонов у мальчиков с мошоночной и промежностной формами гипоспадии в период мини-пубертата не исследован [Boisen KA, Chellakooty M, Schmidt IM, 2005].

Динамическое исследование гормонального профиля у младенцев и подростков с синдромом Клайнфельтера позволило предположить влияние поврежденных герминативных клеток на функциональное созревание клеток Сертоли. В первые месяцы жизни установлено снижение уровня тестостерона при нормальных показателях антимюллерова гормона и ингибина Б. У подростков с синдромом Клайнфельтера определены низкие

показатели как тестостерона так и ингибина Б при высоком содержании гонадотропинов в сыворотке. Результаты исследования показали, что количественное содержание и функция клеток Сертоли у пациентов с синдромом Клайнфельтера в ранний постнатальный период не нарушены. Эти данные поддерживают точку зрения вторичного повреждения клеток Сертоли при дегенерации герминативных клеток [Lahlou N, 2004].

Большинство исследователей интересует значение постнатального периода для созревания реродуктивной системы и последующей фертильности. Известно, что тридцать пять процентов мальчиков с крипторхизмом, перенесших орхиопексию до 6 месяцев, остаются инфертильными, несмотря на то, что они имеют нормальное число герменативных клеток к моменту операции. Причиной инфертильности является дефект трансформации герминативных клеток в темные сперматогонии – сперматогонии резерва, ранние предшественники сперматозоидов [Hadziselimovic F, Herzog B., 2001]. Швейцарские ученые F Hadziselimovica, LR Emmonsa, MW Buserb (2004) описали результаты тестикулярной биопсии 159 мальчиков 1 – 12 месяцев. В группе здоровых мальчиков число темных сперматогоний явно возрастало после 5 месяцев жизни. В скротальных яичках при одностороннем крипторхизме также обнаруживалось увеличение числа сперматогоний, но значительно меньше, чем в контрольной группе. Эти изменения полностью отсутствовали в неопущенных яичках, при этом общее число герминативных клеток в первые 6 месяцев жизни соответствовало норме [Hadziselimovica F, Emmonsa LR, Buser MW, 2004]. В 2007 году D Zivkovic, DT Bica, F Hadziselimovic выявили прямую взаимосвязь между уровнем стимулированного тестостерона и количеством темных сперматогоний в биоптате яичек у детей 1 – 7 лет. Ученые предположили, что подъем тестостерона в ранний постнатальный период индуцирует трансформацию гоноцитов в сперматогонии [Zivkovic D, Bica DT, Hadziselimovic F., 2007]. Два года спустя команда исследователей под руководстом F Hadziselimovic,

DF Zivkovic (2009) изучили функциональный потенциал ретенционных яичек в период мини-пубертата путем подсчета числа клеток Сертоли в возрастных группах 1 – 4 месяцев и 5 – 12 месяцев. Исследование показало, что среди пациентов, отмечающих спонтанное опускание тестикул, число клеток Сертоли возрастало на протяжение первых месяцев жизни и статистически значимо преобладало в группе мальчиков 5 – 12 месяцев. Среди пациентов с крипторхизмом число клеток Сертоли было существенно уменьшено по сравнению с контрольной группой [D Zivkovic, F Hadziselimovic, 2009].

В работах, вышедших в последние годы, обоснована необходимость выявления и диагностики врожденных форм гипогонадотропного гипогонадизма в неонатальном периоде. Имеются данные об успешной заместительной терапии препаратами рекомбинантных гонадотропинов в этот период. Терапия инфертильности более эффективна у новорожденных по сравнению со взрослыми пациентами [Bouvattier C , 2011].

В 2002 году К. Main с соавт. опубликовали первое описание пациента с врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом, получавшим лечение рекомбинантными человеческими ЛГ и ФСГ на первом году жизни в возрасте 7 -13 месяцев. Исследователи отмечали увеличение длины полового члена с 1,6 до 2,4 см и увеличение объема тестикул по данным ультрасонографии. Параллельно с изменением наружных гениталий было обнаружено повышение ингибина Б в сыворотке крови [Main K at al., 2002]. В 2008 году Bougneres P с соавт. описали двух новорожденных с врожденным гипопитуитаризмом и изолированнным гипогонадотропным гипогонадизмом. Диагноз был заподозрен на основании крипторхизма, микропениса и подтвержден результатами гормонального обследования. Оба пациента получали лечение рекомбинантными ЛГ и ФСГ в течение первых 6 месяцев жизни посредством помпы. Результатом лечения было значительное увеличение объема тестикул и рост полового члена, а также повышение уровня тестостерона, антимюллерова гормона и ингибина Б до

нормальных значений [Bougnères P et al., 2008]. DA Tijn (2007) с соавт. также обращают внимание на необходимость раннего выявления и восполнения дефицита гонадотропинов. Нидерландские ученые впервые опубликовали результаты стимуляционного теста с ГТ-РГ, проведенного новорожденным с предполагаемым гипопитуитаризмом. Новорожденные были отобраны по результатам неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз и анализа семейной легенды. Девять из 15 новорожденных показали ответ гонадотропинов на стимуляцию, сопоставимый со значениями пубертатаного периода. У остальных детей пикового ответа гонадотропинов не зарегистрировано. По мнению авторов, стимуляционный тест с ГТ-РГ в неонатальном периоде позволил выявить как абсолютный так и парциальный дефицит гонадотропинов и провести своевременное лечение для увеличения объема тестикул, роста полового члена, улучшения будущего сперматогенеза. Авторы подчеркивают, что пациенты, имеющие недоразвитие наружных половых органов и/или крипторхизм подлежат постнатальному исследованию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Таким образом, уровень репродуктивных гормонов в постнатальный период характеризует потенциал гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Гормональное обследование мальчиков в возрасте 1 – 3 месяцев после рождения делает возможным прогнозирование пубертата, будущей фертильности, имеет решающее значение для ранней дифференциальной диагностики гипогонадизма. Становление репродуктивной системы во многом зависит от уровня гонадотропинов и половых гормонов в этот период. Однако сведения о течении мини-пубертата у мальчиков с врожденной патологией половой системы в настоящее время ограничены и противоречивы. Проведение данного исследования обосновано патогенезом репродуктивных нарушений и необходимостью их раннего выявления при врожденной патологии полового развития.

1.4 Эндокринная и паракринная регуляция половых желез в период пубертата. Ингибин Б как функциональный маркер клеток Сертоли и его значение для прогноза фертильности

Пубертат контролируется комплексом нейроэндокринных факторов, обеспечивающих ряд физических и психических изменений, приводящих к физической, психической и репродуктивной зрелости организма. Начало пубертата определяется способностью центральной нервной системы индуцировать синтез и импульсную секрецию гонадотропин-рилизинг гормона (ГТ-РГ). Результатом пульсирующей секреции ГТ-РГ является увеличение секреции гонадотропинов и стимуляция синтеза половых стероидов. Одновременно с этим повышается чувствительность гипофиза к действию гонадотропин-рилизинг гормона, происходит созревание рецепторного аппарата гонад. Лютеотропный гормон активно стимулирует синтез андрогенов в клетках Лейдига, под действием тестостерона и дигидротестостерона происходит развитие вторичных половых признаков. Под действием ФСГ в период пубертата происходит увеличение массы семенных канальцев и созревание сперматозоидов в клетках Сертоли. Пубертатный период характеризуется становлением гипоталамо-гипофизарно-гонадных взаимосвязей, обеспечивающих работу половых желез по принципу отрицательной обратной связи. Снижение концентрации гонадотропинов на фоне пубертата является результатом обратного ингибирующего влияния половых стероидов [Brook CG, Brown RS, 2008].

Для инициации сперматогенеза в период пубертата и его поддержания у взрослых необходимо содружественное действие ЛГ, ФСГ и тестостерона. Известно, что патология сперматогенеза связана с дефицитом гонадотропинов и тестостерона, однако индивидуальная роль каждого из этих гормонов до конца не ясна. Большинство исследователей свидетельствуют о том, что тестостерон и ФСГ действуют на сперматогенез за счет увеличения числа бледных сперматогоний с последующим

увеличением популяции герминативных клеток. Эти гормоны могут являться как стимуляторами пролиферации так и предохранять клетки от гибели [Weinbauer GF, 2001; Weinbauer GF, Niehaus M, Nieschlag E, 2004]. Необходимым условием созревания сперматоцитов является связь тестостерона с андрогеновым рецептором клеток Сертоли [Chang C, Chen YT, 2004].

Паракринными регуляторами сперматогенеза являются ростовые факторы. К ним относятся трансформирующие факторы роста (TGFα и TGFβ), IGF1, фактор роста фибробластов (FGF), эпидермальный фактор роста (EGF), ингибин и активин. Ростовые факторы связываются со специфическим клеточным рецептором и активируют каскад последовательных клеточных сигналов, направленных на специфическую дифференцировку клеток [Cooper TG, Yeung CH, 2010]. Ингибин и активин являются структурно родственными протеинами. Активин стимулирует пролиферацию сперматогоний, в то время как ингибин тормозит пролиферативную активность. В экспериментальных исслеованиях на животных было показано, что повышение ингибина Б в плазме крови соответствует увеличению числа и созреванию клеток Сертоли. Одновременно с этим увеличивается число незрелых половых клеток – сперматогоний и сперматоцитов. Воздействие патологического фактора (di n-butyl phtalate) на экспериментальных животных, приводящее к уменьшениею числа половых клеток, сопровождалось снижением уровня ингибина Б [Hutchison GR , Scott HM, Walker M at al., 2008]. Клинический интерес представляет открытие, что сывороточная концентрация ингибина коррелирует со сперматогенной активностью, объемом яичек и продукцией спермы [Boepple PA, 2008].

Существование тестикулярного нестероидного фактора, контролируемого функцией гипофиза, было обнаружено в 1932 году в экспериментальном исследовании [DR McCullagh, 1932]. DR McCullagh приготовил водный экстракт тестикул кастрированных мышей, исследовал

физико-химический состав экстракта. Кроме того, им была обнаружена гипертрофия и гиперфункция гипофиза кастрированных мышей. Ингибин Б – гликопротеид, синтезируемый сустентоцитами (клетками Сертоли) сперматогенного эпителия. Ингибин Б угнетает фолликулостимулирующую функцию гипофиза, но не влияет на действие лютропина. Тем самым ингибин регулирует взаимодействие гонадотропинов и их влияние на деятельность семенника [Meachem SJ, Nieschlag E, Simoni M, 2001]. Ингибин состоит из двух ковалентно связанных субъединиц: альфа и бета, которые принято обозначать как две формы: А и Б. С появлением иммуноферментного анализа, основанного на специфической иммуносорбции, было показано, что Ингибин Б продуцируется у плодов мужского пола и взрослых мужчин, в то время как Ингибин А у них не определяется [Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM et al., 1996; Anderson RA, Irvine DS, Balfour C et al., 1998]. Секреция ингибина в мужском организме зависит от возраста и типа клеток. Например, в тестикулах плода альфа и бета субъединицы были определены как в клетках Сертоли, так и в клетках Лейдига [Majdic G, McNeilly AS, Sharpe RM et al., 1997]. В культуре клеток препубертатных мальчиков лютеонизирующий гормон и рекомбинантный ФСГ стимулировали секрецию ингибина Б. У взрослых А и Б субъединицы были найдены в клетках Сертоли и Лейдига [Vliegen MK, Schlatt S, Weinbauer GF et al., 1993]. Однако применение рекомбинантного ЛГ у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом не привело к повышению уровня ингибина Б, тем самым демонстрируя, что клетки Лейдига не создают пул циркулирующего ингибина [Young J, Couzinet B, Chanson P et al., 2000; Kinniburgh D, Andersen RA, 2001]. Итак, согласно результатам исследований, имеющимся на сегодняшний день, клетки Сертоли являются основным источником ингибина, хотя его секреция другими клетками однозначно доказана.

Исследован суточный ритм секреции ингибина. Введение ФСГ в дозе 3000 у.е. здоровым добровольцам привело к существенному увеличению

уровня ингибина в сыворотке крови, однако наиболее низкие концентрации зарегистрированы в вечерние и ночные часы [Byrd W, Bennett MJ, Carr BR et al., 1998].

Секреция ингибинов (А и Б) контролируется фолликулостимулирующим гормоном по принципу отрицательной обратной связи. Механизм, посредством которого ингибин реализует свой биологический эффект, до сих пор до конца не изучен. Существует два предполагаемых специфических рецептора ингибина: бетагликан, известный как трансформирующий фактор роста бета-рецепторов и p120 – специфический ингибин Б-рецептор [Chong H, Pangas SA, Bernard DJ et al., 2000; Chapman SC, Woodruff TK, 2001]. Критические изменения в регуляции секреции ингибина Б возникают в период пубертата. Препубертатные мальчики в условиях созревания герминативных клеток и отсутствия сперматогенеза секретируют ингибин в легко измеряемых концентрациях. В начале пубертата на стадии активной пролиферации клеток Сертоли, базальный уровень ингибина увеличивается исключительно под действием стимулирующего влияния ФСГ. Определяется прямая корреляционная связь между ингибином и ФСГ. На стадии полового развития G_3 и G_4 устанавливается отрицательная корреляционная зависимость между ФСГ и ингибином [Andersson AM, Juul A, Petersen JH et al., 1997; Raivio T, Saukkonen S, Jaaskelainen J et al., 2000]. На этой стадии пубертата, когда пролиферация клеток Сертоли завершается и начинается сперматогенез, концентрация ингибина стабилизируется и соответствует плотности клеток Сертоли [Meachem SJ, Nieschlag E, Simoni M, 2001]. В условиях продолжающегося сперматогенеза концентрация ингибина Б отражает пролиферацию и развитие герминативных клеток и вторично изменяет уровень ФСГ [Gromoll J, Eiholzer U, Nieschlag E, Simoni M., 2000]. Взрослые мужчины с патологией сперматогенеза имеют низкий уровень ингибина в сочетании с высокой концентацией ФСГ [Frydelund-Larsen L, Krausz C, Leffers H et al., 2002;].

Традиционное исследование сперматогенеза проводится на основании спермограммы либо гистологии тестикул. Однако диагностические возможности сперматологического исследования в ряде случаев ограничены. Тестикулярная биопсия является инвазивным методом. Информативность исследования в высокой степени зависит от соблюдения правил сбора материала и уровня специализации морфолога [McLachlan R.I., Rajpert-De Meyts E., . Hoei-Hansen C.E et al., 2007]. Целый ряд исследований показал, что ингибин Б является хорошим маркером сперматогенеза, в особенности в комбинации с ФСГ, и коррелирует с объемом гонад и количеством сперматозоидов в эякуляте [Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH et al., 1997; Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T et al., 1998, Bohring C, Krause W, 1999; Frydelund-Larsen L, Krausz C, Leffers H et al., 2002; Тарасова МН с соавт., 2008]. В диагностическом исследовании SJ Meachem на 52 пациентах была измерена и показана высокая диагностическая чувствительность (75%) и специфичность (73%) комплекса ФСГ-Иигибин Б [Meachem SJ, 2001].

1.5 Генетические и гормональные аспекты развития крипторхизма. Крипторхизм как симптом поражения репродуктивной системы

Крипторхизм был определен С.Я. Долецким как задержка яичка на пути его нисхождения в мошонку [С.Я. Долецкий, 1970]. Первое место в лечении крипторхизма Станислав Яковлевич отводил хирургическому низведению. Однако, при аномалиях развития яичек, их гипоплазии, появлении признаков гипогонадизма, призывал решать вопрос лечебной тактики совместно с эндокринологом. Уже в 1970 г. Долецкий обращает внимание, что прогноз при крипторхизме зависит от размеров, степени недоразвития яичек и сперматогенной функции. В это же время были получены данные, указывающие на сниженные резервные возможности

неопущенных яичек [Кураева Т.Л., 1979 г.]. М.А. Жуковский, Н.Б. Лебедев, Т.В. Семичева (1989) получили полиморфные данные о гонадотропной функции гипофиза у больных с крипторхизмом: уровень ЛГ был снижен в 1/3 случаев, повышен почти в половине наблюдений и в ¼ случаев находился в пределах нормы. Возникло предположение о гетерогенности патогенетических механизмов крипторхизма.

Крипторхизм - наиболее частая врожденная аномалия половой системы, встречается с частотой 2 – 5 на 100 новорожденных мальчиков. Низкий вес при рождении, недоношенность, малый рост относительно срока гестации ассоциированы с увеличением случаев крипторхизма, которые могут достигать 20 – 25% среди новорожденных с массой менее 2,5 кг [Cortes D, 2008]. Высоко расположенные яички могут спонтанно опуститься в мошонку в течение первых месяцев после рождения, поэтому истинная частота крипторхизма оценивается в популяции годовалых мальчиков и составляет 1 - 2%. Для доношенных новорожденных частота крипторхизма существенно меньше и составляет 0,8 – 1% при обследовании мальчиков к концу первого года жизни [Barthold JS, 2003; Hack WW, 2003; Hutson JM, 2010].

Опускание яичка - сложный многоступенчатый процесс, требующий взаимодействия анатомических и гормональных факторов. В процессе миграции яичка выделяют две фазы: трансабдоминальную - от места первоначальной внутрибрюшинной локализации до внутреннего кольца пахового канала; и паховомошоночную – от внутреннего кольца пахового канала до дна мошонки [J Toppari, R Ivell, S Hartung, 2003]. Многочисленные экспериментальные исследования посвящены изучению генетического и гормонального контроля миграции и созревания эмбрионального яичка. Процесс трансабдоминального опускания яичка происходит с 10 по 23 недели эмбрионального периода и контролируется инсулиноподобным фактором роста 3 (INSL3), продуцируемым фетальными клетками Лейдига, наряду с тестостероном [Overbeek PA et al, 2001; Ivell R.,

Hartung S., 2003; Feng S et al., 2007]. Секреция INSL3 контролируется хорионическим гонадотропином и ЛГ и является маркером дифференцировки и функционального созревания клеток Лейдига [Bay K, 2006; Ferlin A, 2006; Foresta S et al., 2008]. Зависимость INSL 3 от контроля гонадотропинов иллюстрируют результаты исследования K Bay, HE Virtanen, S Hartung (2007), показавшие более высокий уровень гормона у здоровых 3-месячных мальчиков по сравнению с препубертатными. Авторы также описывают существенное снижение ИФР3 у мальчиков с крипторхизмом и существенное увеличение соотношения ЛГ/ИФР3 у 3-х месячных мальчиков с крипторхизмом. Важная роль инсулиноподобного фактора 3 заключается в дифференцировке губернакулюм в процессе трансабдоминальной фазы, расширение губернакулюм и закрепление яичка в паховом канале также находится под контролем INSL3 и его рецептора RFXP2 [Kubota Y, 2001; Gorlov IP, 2002]. Нарушение экспрессии генов Insl3 или Rfxp2 приводит к билатеральной интраабдоминальной задержке яичка и недоразвитию губернакулюм [IA Hughes, CL Acerini, 2008]. Однако, при молекулярно-генетическом обследовании пациентов с односторонним и билатеральным крипторхизмом мутации гена INSL3 и LGR8 обнаружены лишь у небольшого числа пациентов [K Yamazawa, U Wada, 2007].

Следующим фактором, влияющим на процесс трансабдоминальной миграции, является антимюллеров гормон. Мутации в гене АМГ и его рецептора являются причиной персистенции Мюллеровых протоков у мужчин и неопущения яичка [Appasamy M et al., 2007]. С другой стороны, неопущенное яичко в данном случае остается прикрепленным к фаллопиевой трубе, которая ограничивает его движение, следовательно причина крипторхизма механическая [Lee M at al., 1996, Josso N at al., 2006]. В недавнем исследовании Tüttelmann F at al. (2009), были определены корреляционнные взаимосвязи АМГ с объемом гонад, уровнем фолликулостимулирующего гормона, тестостерона и концентрацией сперматозоидов в эякуляте в группах мужчин с олигоспермией,

крипторхизмом и среди здоровых добровольцев. Сильные корреляции АМГ с объемом гонад и концентрацией сперматозоидов, обратная корреляция с уровнем ФСГ были выявлены только в группе мужчин с крипторхизмом. В остальных группах подобные изменения не обнаружены [Tüttelmann F et al, 2009]. Авторы считают, что антимюллеров гормон может играть роль маркера функции клеток Сертоли только в клетках с незрелым или нарушенным сперматогенезом. Зависимость АМГ от числа и пролиферации клеток Сертоли прослеживается лишь у препубертатных мальчиков [Matuszczak E, 2012; Tüttelmann F, 2009]. Результаты этих исследований позволяют предположить, что нарушение процесса миграции яичка отражает патологию самого яичка. Группа ученых GR Hutchison, HM Scott, M Walker Квинского исследовательского института изучали развитие и функциональное созревание клеток Сертоли путем создания экспериментальной модели. Предметом исследования была сравнительная оценка неопущенных и скротальных яичек у животных после воздействия повреждающего фактора на последней неделе гестации, когда вторичный эффект от воздействия на тестикулы минимальный. Авторы провели иммуногистохимический и морфометрический анализ тестикул. Функциональное состояние клеток Сертоли оценили на основании пяти белковых маркеров: антимюллерова гормона, цитокератина, андрогенового рецептора, CDKN1B и нестина. Результаты исследования показали, что снижение пролиферации клеток Сертоли, уменьшение объема ядра, нарушение экспрессии белковых маркеров было более выражено в неопущеннных яичках чем в мошоночных. Указанные изменения были минимальными во внутриутробном и постнатальном периоде, выражены значительно у взрослых особей [GR Hutchison, HM Scott, 2008].

Андрогены не принимают решающей роли в первой фазе миграции. Исследования состояний, связанных с нарушением биосинтеза андрогенов, показали, что яички опустились по крайней мере до паховой области [Deeb A, 2005; Колодкина АА, 2011]. При заболеваниях, связанных с дефицитом

гонадотропинов, яички тоже, как правило, преодолевают брюшную полость [Sarfati J, Dodé C, Young J, 2010; Latronico AC, Arnhold, IJ, 2006]. Андрогены доминируют в обеспечении контроля пахово-мошоночной фазы миграции тестикула. В экспериментальных исследованиях на крысах было показано, что андрогены обеспечивают полоспецифическую дифференцировку генитофеморального нерва и его медиатора CGRP (calcitonin gene-related peptide), вызывающего ритмичные сокращения губернакулюм [Shono T, 2004]. Общеизвестно, что фетальный уровень андрогенов во многом определяет позицию гонады, однако до конца не ясно, какие ткани и клетки являются мишенью, воспринимающей андрогены в процессе опускания тестикула [Foresta C, 2008]. В последние годы в литературе появились исследования, изучающие механизм действия андрогенов в пахово-мошоночную фазу. Действие андрогенов на губернакулюм изучала группа ученых F Yuan, J Lin, C Schwabe at al. Исследования показали, что гены AR (андрогенового рецептора) и RXFP2 протеина (рецептора инсулиноподобного пептида 3) экспрессируются в губернакулюм на протяжение эмбрионального и раннего постнатального периода. Ген RXFP2 выполняет роль посредника в действии андрогенов при паховом продвижении яичек. Сигналы AR и RXFP2 увеличивают пролиферацию и дифференцировку мезенхимальных клеток губернакулюм [Yuan FP, 2010]. Американскими учеными EM Kaftanovskaya, Z Huang et al была создана экспериментальная модель крипторхизма, вызванного инактивацией AR в губернакулюм. При делециии AR в губернакулюм все исследуемые животные имели мужской фенотип, яички были локализованы выше пахового канала, выступали в брюшную полость. Особи были инфертильны. При гистологическом исследовании тестикул выявлено, что дегенерация сперматогенеза и уменьшение числа сперматозоидов были связаны с вакуолизацией клеток Сертоли, характерной для крипторхированных яичек. Размер кремастерной мышцы был уменьшен, она имела больше коллагеновых волокон, значительно меньше мышечной ткани и по

внешнему описанию авторов напоминала мешок [Kaftanovskaya EM et al., 2012]. Представленная авторами модель позволила изучить механизм андрогенового сигнала на пахово-мошоночную миграцию яичка и последствия крипторхизма на развитие герминативных клеток. Результаты работы также подтвердили предположения исследователей о причинно-следственных взаимосвязях между криптохизмом и инфертильностью.

Вторая фаза миграции яичка происходит в период с 27 по 35 недели фетального периода. Главным фактором, определяющим течение андрогензависимой фазы, является лютеотропный гормон, активно синтезируемый гипофизом плода в этот период. Несмотря на то, что дифференцировка фетальных клеток Лейдига происходит независимо от гипоталамо-гипофизарной оси, они имеют ЛГ рецепторы в перинатальном периоде [Svechnikov K, 2010]. Внутриутробный дефицит лютеотропного гормона или поражение ЛГ-рецептора – еще одна причина крипторхизма. Целенаправленное поражение ЛГ рецепторов у подопытных животных приводит к билатеральному крипторхизму, обусловленному гипоплазией клеток Лейдига, нарушением продукции ИФР 3 и тестостерона. Гистологический и морфометрический анализ показал нарушение дифференцировки губернакулюм и кремастерных мышц у животных во вторую фазу миграции яичка [Yuan FP, 2006]. Заместительная терапия мышей тестостероном в постнатальном периоде привела к опушению яичек в мошонку, что подтвердило прямое действие андрогенов на губернакулюм [Yuan, 2010]. С появлением иммуногистохимической диагностики было обнаружено, что помимо ЛГ рецепторов, фетальные тестикулы экспрессируют также рецепторы ФСГ. При стимуляции тестикул ФСГ обнаружен рост яичек и пролиферация клеток Сертоли, а также повышение уровня сертоликлеточного пептида ингибина Б в течение неонатального периода [Latronico A , Arnhold J, 2006; Boukari K, 2009].

Крипторхизм часто является единственным врожденным симптомом патологии репродуктивной системы, обусловленной хромосомными аберрациями либо моногеннным заболеванием. Так, крипторхизм часто обнаруживается у пациентов с синдромом Клайнфельтера, гоносомным мозаицизмом, у SRY позитивных 46,XX мужчин [Л.Ф. Курило с соавт., 2000; С.Ю. Калинченко, Г.А. Мельниченко, Д.А. Гусакова, 2004].

При клиническом исследовании пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, частота крипторхизма составила 40%, из которых 23% имели двусторонний крипторхизм, 17% - односторонний [Pitteloud N et al., 2002]. Ряд авторов обращают внимание на то, что крипторхизм может являться манифестным симптомом врожденного гипогонадотропного гипогонадизма, обусловленного мутациями генов KAL1, FGFR1 либо гена, кодирующего рецептор ГТ-РГ [Bouvattier C, 2011**;** Bay K, Main K, 2011]. Мутации гена KAL -1 ассоциированы с двусторонним крипторхизмом у 67% пациентов, мутации гена FGFR1 / KAL-2 – у 20% [Salenave S et al., 2007**].** При обследовании пациентов с синдромом Кальмана, обусловленным мутацией генов PROK2 либо PROKR2, выявлена взаимосвязь между тяжестью мутации и выраженностью клинических проявлений. Биалллельные мутации были значительно чаще ассоциированы с крипторхизмом и уменьшением объема гонад по сравнению с моноаллельными. Клинические проявления коррелировали со снижением уровня гонадотропинов [Sarfati J et al., 2012].

Несмотря на стремление к оптимизации лечения и внедрение накопленных знаний, проблема субфертильности пациентов с крипторхизмом остается пока нерешенной. По данным Российскийх и зарубежных исследований функция сперматогенеза нарушена у 48 – 67% мужчин с односторонним и у 78 – 80:% мужчин с двусторонним крипторхизмом в анамнезе. На базе кафедры хирурии детского возраста Саратовского ГМУ (2007) было проведено ретроспективное изучение

отдаленных результатов лечения крипторхизма у мужчин от 18 до 34 лет. Более половины мужчин, перенесших орхиопексию по поводу одностороннего крипторхизма, имели морфологические изменения тестикулярной ткани в виде фиброза, склероза, кальциноза, снижение тестикулярного кровотока, структурные изменения предстательной железы, гипоплазию семенных пузырьков. При количественной оценке спермограммы низкие показатели индекса фертильности установлены у 73% пациентов, астенозооспермия выявлена у 3 % мужчин [Морозов ДА с соавт., 2007; Пименова Е.С., 2010].

В экспериментальном исследовании В.А. Бычкова с соавт. (2013 г) показано развитие интерстициального фиброза, атрофия семенных канальцев и угнетение сперматогенеза на модели абдоминального крипторхизма. Авторы установили, что степень морфологического повреждения семенников зависит от длительности нахождения яичка в брюшной полости. После устранения абдоминального крипторхизма, полного восстановления ткани семенников не происходит [Бычков ВА, Кирпатовский ИД, Жамынчиев ЭК, 2013]. Гистологическая диагностика биоптатов тестикулярной ткани у мужчин, оперированных по поводу крипторхизма, подтверждает редукцию сперматогеного эпиталия [Leissner J., Filipas D., 1999]. В 2007 году опубликованы результаты многоцентрового проспективного исследования F Hadziselimovic , B Herzog, MW Buser (Швейцария), B Hoecht (Германия), в ходе которого был проведен анализ эякулята 218 мужчин с крипторхизмом в сопоставлении со стадией развития герминативных клеток на момент успешной орхиопексии. Низкая концентрация сперматозоидов была обнаружена у 47,5% мужчин с односторонним и у 78% мужчин с двусторонним крипторхизмом. В качестве прогностического критерия фертильности исследовали содержание темных сперматогоний у мальчиков во время хирургического вмешательства. Результаты исследования показали, что присутствие темных сперматогоний на этапе хирургического лечения является лучшим прогностическим

параметром будущей фертильности. В группе мужчин, не имевших темных сперматогоний, взаимосвязи между возрастом проведения орхиопексии и параметрами спермограммы не было обнаружено. Мальчики с крипторхизмом, потерявшие эти клетки, были инфертильны, несмотря на успешную орхиопексию в раннем возрасте [Hadziselimovic F., Höecht B., Herzog B., Buser M, 2007]. В 2008 году F Hadziselimovic и B Höecht провели билатеральную тестикулярную биопсию у 89 мальчиков, перенесших орхиопексию. Риск инфертильности также оценивали на основании присутствия темных сперматогоний при гистологической оценке биоптатов. У пациентов с односторонним крипторхизмом 70% скротальных яичек, наряду с неопущенными, имели патологическую трансформацию темных сперматогоний, что свидетельствовало о билатеральном поражении яичек при одностороннем крипторхизме. Анализ спермограммы проведен пациентам после завершения пубертатного периода. Концентрация сперматозоидов коррелировала с числом темных сперматогоний, найденных на этапе орхиопексии. Все мужчины имели высокий риск инфертильности [Hadziselimovic F, Hoecht B, 2008]. Аналогичные результаты опубликовали в 2009 году BTrsinar и U Murave. Потенциал фертильности у пациентов с билатеральной задержкой яичек был существенно ниже относительно пациентов с односторонней задержкой. Авторы выявили зависимость объема тестикул и гормональных маркеров фертильности от возраста проведенной орхиопексии [Trsinar B, Muravec UR, 2009].

Данные о лечении крипторхизма долгое время оставались противоречивыми. Многолетний опыт и накопленные результаты исследований сформировали новый взгляд на эту проблему. В 2008 году на Пятом интернациональном симпозиуме детских эндокринологов в Италии был принят Консенсус по лечению крипторхизма [Ritzen EM, 2008]. Приведены результаты трех рандомизированных контролируемых исследований, согласно которым эффективность гормональной терапии хорионическим гонадотропином и гонадотропин-рилизинг гормоном

составляет не более 15%, в то время как положительные анатомические результаты хирургического лечения достигают 95% [Pyorala S, Huttunen NP, Uhari M. 1995; Henna MR, Del Nero RG, Sampaio CZ 2004; Ong C, Hasthorpe S, Hutson JM., 2005]. Морфологические исследования на животных показали, что ХГЧ воздействие на тестикулярную ткань приводит к интерстициальному отеку и экстравазации лейкоцитов [Bergh A et al, 1987; Hjertkvist M, Bergh A, Damber JE., 1988; Assmus M et al, 2005]. Более поздние исследования показали увеличение апоптоза герминативных клеток сразу после ХГЧ терапии, а по данным отдаленных результатов – уменьшение объема гонад относительно контрольной группы и нарушение сперматогенеза [Heiskanen P et al, 1996; Dunkel L et al, 1997]. На основании результатов приведенных исследований, группой ученых был сделан вывод о целесообразности выбора орхиопексии как первичного метода лечения крипторхизма [Ritzen EM, 2008]. Однако C Bouvattier, L Maione, J Bouligand с соавт. (2011) подчеркивают неэффективность ХГЧ терапии только у пациентов с идиопатическим крипторхизмом. Авторы считают необходимым проведение гормональной терапии у пациентов с крипторхизмом и врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом с целью нормализации уровня тестостерона, антимюллерова гормона и ингибина Б. Кроме того, хирургическое лечение при гипогонадотропном гипогонадизме технически затруднительно из-за малого объема гонад и высокого риска повреждения яичка. Авторы предлагают лечение рекомбинантными гонадотропинами пациентам с врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом в период мини-пубертат перед проведением хирургического лечения [Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, Dodé C, Guiochon-Mantel A, 2011].

Принимая во внимание сложные и разнообразные патофизиологические механизмы тестикулярной ретенции, следует рассматривать крипторхизм как одно из фенотипических проявлений патологического формирования половой системы. Пациенты с

крипторхизмом нуждаются в проведении комплексного генетического, эндокринологического обследования и требуют мониторинга полового развития для составления прогноза фертильности. Вопрос лечения крипторхизма должен решаться индивидуально после проведения гормонального обследования, выяснения патогенетической природы крипторхизма, по возможности, после постановки окончательного диагноза.

1.6 Генетические и гормональные аспекты развития гипоспадии. Гипоспадия как симптом нарушения формирования пола

Формирование полового члена и уретры начинается на 8 неделе гестационного периода под действием тестостерона и его активного метаболита дигидротестостерона. Врожденный порок развития, характеризующийся отсутствием дистальной части уретры, определен как гипоспадия. Частота гипоспадии колеблется в различных странах и составляет 1 на 200- 250 новорожденных мальчиков [Achermann JC, Hughes IA, 2008], наибольшую частоту имеют еврейская и итальянская популяции. Семейные случаи гипоспадии достаточно редкие и составляют около 7% от всех форм [Lund L, 2009]. Выделяют дистальные (головчатую, коронарную), среднюю (стволовую) и проксимальные (мошоночную, промежностную) формы дистопии меатуса [Baskin LS, Ebbers MB, 2007].

Развитие дистальной части уретры из полового бугорка у плодов мужского пола происходит на 8 – 10 неделе эмбриогенеза под действием активных андрогенов – тестостерона и дигидротестостерона. Тестостерон и дигидротестостерон осуществляют своё действие через андрогеновый рецептор (AR, Xq11-Q12), который является фактором транскрипции [Melmed S et al., 2011]. Экспериментальные исследования выявили целый ряд генов, необходимых для формирования уретры: BMP4, BMP7, FGF8,

FGF10, FGFR2 Hoxa13, Hoxd13, HOXA4, HOXB6, Gli1, Gli2 и GLI3 [Wilhelm D, Palmer S, Koopman P, 2008]. В клиническом исследовании Carmichael SL et al. (2013), включающем 624 пациента с гипоспадией, подтвержден полиморфизм нуклеотиных последовательностей указанных генов. Это определяет широкую вариабельность синдромов, ассоциированых с риском развития гипоспадии [Carmichael SL et al., 2013].

В оригинальных исследованиях, посвященных изучению биосинтеза андрогенов у пациентов с гипоспадией, были получены противоречивые данные. Патология биосинтеза тестостерона долгое время считалась ведущим этиологическим фактором развития данного заболевания. В работах IA Aaronson et al., 1997, ЛБ Меновщиковой и др., 2010 проведено исследование уровня андрогенов при стимуляции ХГ и адренокортикотропным гормоном у детей от 1 до 15 лет с различными формами гипоспадии. Авторы обращают внимание на слабый ответ тестостерона при стимуляции ХГ у 36,7% пациентов с задними формами гипоспадии, нарушение соотношения тестостерон/дигидротестостерон – у 13,3%. На основании полученных данных, авторы оценивают проксимальную гипоспадию как состояние, обусловленное дефицитом андрогенов, и объясняют применение тестостерона в периоперационном периоде [Aaronson IA, Cakmak MA, Key LL. ,1997; Л.Б. Меновщикова и др., 2010]. В работе Holmes NM[1], Miller WL, Baskin LS, напротив, показано отсутствие дефектов стероидогенеза от холестерина до дигидротестостерона у 48 пациентов с гипоспадией. A Feyaerts , MG Forest , Y Morel (2002) также выявили нарушение соотношения андрогенов, однако проведение молекулярно-генетических исследований не подтвердило наличие ферментативных дефектов [Feyaerts A et al., 2002]. Hoppe U и Wünsch L (2007) при исследовании экспрессии 17-бетагидрогсистероиддегидрогеназы и 5-альфаредуктазы в фибробластах кожи половых органов не обнаружили дефицита ферментов [Hoppe U et al., 2007]. В работе А.А. Колодкиной было доказано, что гормональные исследования недостаточны для выявления

патологии периферического действия андрогенов. Для верификации нарушений стероидогенеза необходимо проведение ДНК-диагностики [Колодкина А.А., 2011]. Исследование гена 5α-редуктазы II типа (SRD5A2) в коже полового члена, полученной во время операции, провели RI Silver и DW Russel, (1999) . Авторы обнаружили гетерозиготные мутации A49T, L113V и H231R у 6,2 % мальчиков с изолированной гипоспадией. Лишь у 2,5% детей мутации были обнаружены в обоих аллелях. По мнению авторов, частичный дефицит 5α-редуктазы II и недостаток дигидротестостерона во внутриутробном периоде может вызвать изолированную гипоспадию без других фенотипических признаков дефицита 5α-редуктазы [Silver RI, Russel DW, 1999]. Аналогичные данные были получены шведскими исследователями HT Thai, M Kalbasi и K Lagerstedt в 2005 году. Помимо единичных случаев мутаций генов AR и SRD5A2, ученые выявили полиморфизм V89L 1 экзона гена SRD5A2. Редкий аллель 89L встречался у 52% пациентов с гипоспадией при скротальных и перинеальных формах. В результате исследования был сделан вывод, что при наличии редкого аллеля в составе гена SRD5A2 5α-редуктаза обладает более низкой ферментативной активностью [Thai HT et al., 2005]. Таким образом, исследования, основанные на молекулярно-генетической диагностике, свидетельствуют о том, что ферментативные дефекты стероидогенеза являются нечастой причиной изолированной гипоспадии. Перинеоскротальная гипоспадия и микропения при нормальной функции яичек являются типичным проявлением парциальной нечувствительности к андрогенам. Мутации гена AR при проксимальной гипоспадии и нормальной продукции тестостерона были обнаружены, по данным различных авторов, у 24% [Deeb A, Mason C, Lee YS, Hughes IA., 2005] и у 22,5 % пациентов [Колодкина А.А., 2011].

В 2006 году группой японских ученых была идентифицирована мутация гена MAMLD1, известного ранее как CXorf6 (Xq28), у пациентов с изолированной пеноскротальной гипоспадией [Fukami M et al., 2006].

Экспериментальными исследованиями было показано, что ген экспрессируется в фетальных клетках Лейдига и Сертоли. Нарушение экспрессии гена Mamld1 препятствует продукции тестостерона в течение всего критического периода эмбриональной дифференцировки пола [Fukami M et al., 2008]. В постнатальный период тестикулярная экспрессия гена отсутствует, что объясняет физиологическую продукцию тестостерона у всех обследованных новорожденных [Ogata T, Laporte J, Fukami M., 2009]. В 2014 году в институте экспериментальной эндокринологии Берлина завершено исследование гена SF1 (NR5A1) в когорте 46, XY пациентов с различной степенью маскулинизации. Две новые гетерозиготные мутации обнаружены у 8,5% пациентов с гипоспадией. Авторы доказывают широкий спектр фенотипических проявлений нарушения функции стероидогенного фактора 1 и рекомендуют скрининг SF1 у пациентов с проксимальными формами гипоспадии [Tantawy S et al., 2014].

Помимо генетических причин, существуют ятерогенные факторы. Прогестерон является конкурирующим ингибитором 5-альфа редуктазы, нарушает биосинтез дигидротестостерона. Экстракорпоральное оплодотворение или прием матерью гормональных препаратов во время беременности увеличивают риск развития гипоспадии [Zanden LF et al., 2012]. В целом, повышение возможностей генетических исследований позволило продвинуться в изучении причин гипоспадии, но основная этиология остаётся неясной. Несмотря на многообразие этиологических факторов, единственным патогенетическим механизмом является нарушение продукции либо действия активных андрогенов. Для решения вопроса о причинах гипоспадии в каждом конкретном случае, необходимо индивидуальное обследование [Shih E M, Graham JM, 2014].

При анализе публикационной базы данных нами не найдены доказательные исследования, характеризующие фертильность пациентов с гипоспадией. Периодические источники свидетельствуют о том, что дистальная гипоспадия не является фактором нарушения фертильности

[Katib AA, 2013]. MH. Hsieh, A Hollander et al., 2010 обозначили проблему инфертильности пациентов с гипоспадией. Только 23% мальчиков, оперированных по поводу пеноскротальной и промежностной форм, сохраняют способность к репродукции [Hsieh MH et al., 2010]. Доказано, что патология сперматогенеза при нормальном уровне тестостерона может быть обусловлена недостаточной активностью 5α-редуктазы 2 типа. При гистологическом исследовании тестикул мужчин с дефицитом 5α-редуктазы-2 установлена нормальная численность популяции герминативных клеток, но нарушение их дифференцировки в сперматоциты [Hadziselimovic F., Dessouky N., 2008]. Помимо наружных половых органов, дигидротестостерон ответственен за дифференцировку урогенитального синуса. Следовательно, недостаточный объем и нарушение транспорта спермы у мужчин с дефицитом 5α-редуктазы-2 обусловлен недоразвитием предстательной железы и семенных пузырьков [Kang HJ, Ginley JI, Zhu YS, Rosenwaks Z, 2014]. Кроме того, высказано предположение, что нарушение действия активных андрогенов у пациентов с гипоспадией приводит к нарушению дифференцировки клеток Сертоли [Kolasa A et al., 2004; De Gendt K. et al., 2014]. Feyaerts A et al., 2002, Rey RA et al., 2005 на основании определения тестостерона, антимюллерова гормона, ингибина Б, напротив, показали низкую частоту нарушения функции яичек (10 – 14%) у пациентов с изолированной идиопатической гипоспадией [Feyaerts A et al., 2002; Rey RA et al., 2005].

Согласно Международным рекомендациям, лечение изолированной гипоспадии включает: 1) реконструкцию уретры и искривлений полового члена для достижения функциональных и эстетических целей; 2) гормональную терапию с целью предоперационной подготовки и лечения микропении. Возраст на момент первичной уретропластики, как правило, составляет 6 – 12 месяцев, однако в последнее время имеются сообщения о проведении операции в 4 – 6 месяцев. Местная предоперационная подготовка тестостероном или дигидротестостероном рекомендована для

достижения лучшего косметического эффекта и снижения риска послеоперационных осложнений [Tekgul S et al., 2009]. Ряд исследований доказывает эффективность перкутанного применения геля дигидротестостерона для лечения микропении, как при доказанном дефиците 5α-редуктазы-2, так и при микропении неустановленной этиологии [Charmandari E et al., 2001; De Gendt K et al., 2014].

Таким образом, анализ литературных данных доказывает многообразие генетических и экзогенных факторов, ведущих к развитию гипоспадии. При этом единым патогенетическим механизмом является нарушение действия активных андрогенов в эмбриональном периоде. Сведения о постнатальном развитии репродуктивной системы у пациентов с гипоспадией практически отсутствуют. Оригинальные исследования, проведенные в последние несколько лет, совершили колоссальный толчок в понимании этиологии и механизмов развития ВППР. Доказаны преимущества и результативность заместительной гормональной терапии, проводимой в неонатальном и подростковом периодах. Это создает мотивацию для раннего выявления и тщательной оценки ребенка с ВППР. С другой стороны, анализ сведений об адаптации подростков и взрослых с патологией полового развития, изучение их репродуктивного здоровья необходимы для построения основных принципов ведения новорожденных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и объём проводимого исследования

Исследование проводилось на кафедрах пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии (зав. кафедрой - докт. мед. наук профессор Н.В. Болотова), хирургии детского возраста им. Н.В. Захарова (зав. кафедрой за период 2003 – 2012 гг. докт. мед. наук профессор Д.А.Морозов; с 2012 г. по настоящее время докт. мед. наук профессор И.В.Горемыкин) Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского (ректор – докт. мед. наук В.М. Попков) с 2006 по 2013 гг.

В исследование были включены 550 детей: 210 пациентов с врожденной патологией полового развития и 340 здоровых мальчиков. В возрасте 1 – 3 месяцев были обследованы 125 детей: 40 здоровых мальчиков и 85 пациентов с ВППР (крипторхизмом – 40 мальчиков, гипоспадией – 12 и нарушением формирования пола - 33). В возрасте 11 – 16 лет были обследованы 425 детей: 125 с ВППР и 300 здоровых мальчиков. Клиническое обследование и лечение пациентов проводилось на клинической базе Саратовского государственного медицинского университета в клинике пропедевтики детских болезней. Оперативное лечение пациентов и диагностические хирургические операции проводились в клинике детской хирургии Саратовского ГМУ. Обследование здоровых детей также проведено на клинической базе СГМУ в клинике пропедевтике детских болезней и в МУЗ Детская поликлиника № 4 г. Саратова в период декретированных и профилактических осмотров здоровых детей и подростков. Все клинические и инвазивные манипуляции проводились при наличии письменного информированного согласия родителей в

соответствии с "Основами законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан" от 22.07.1993 N 5487-1 (с изменениями 02.02.2006), приказом ФМБА РФ № 88 от 30.03.2007 и статьей 20 Федерального закона РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Лабораторные, инструментальные и морфологические исследования проведены в НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского (директор НИИ - доктор медицинских наук, профессор Г.Н.Маслякова).

Проведение исследования включало:

1) Изучение становления репродуктивной системы мальчиков в период мини-пубертата на основании сравнительной оценки клинико-гормональных данных здоровых детей и мальчиков с ВППР;
2) Оценку полового развития и репродуктивного потенциала мальчиков с ВППР на основании проспективного анализа клинико-гормональных показателей пациентов в период пубертата;
3) Выявление предикторов репродуктивных нарушений и прогностических факторов инфертильности в период полового развития.

Дизайн проведенного исследования представлен на рисунке 2.

В исследование были включены 550 детей: 210 пациентов с врожденной патологией полового развития и 340 здоровых мальчиков. В возрасте 1 – 3 месяцев (период мини-пубертата) были обследованы 125 детей: 40 здоровых мальчиков и 85 пациентов с ВППР (с крипторхизмом - 40 мальчиков, мошоночной гипоспадией или нарушением формирования пола - 45 пациентов). В возрасте 11 – 16 лет были обследованы 425 детей: 300 здоровых мальчиков и 125 детей с ВППР (с крипторхизмом - 70 мальчиков, с гипоспадией - 40 мальчиков, с нарушением формирования пола - 15).

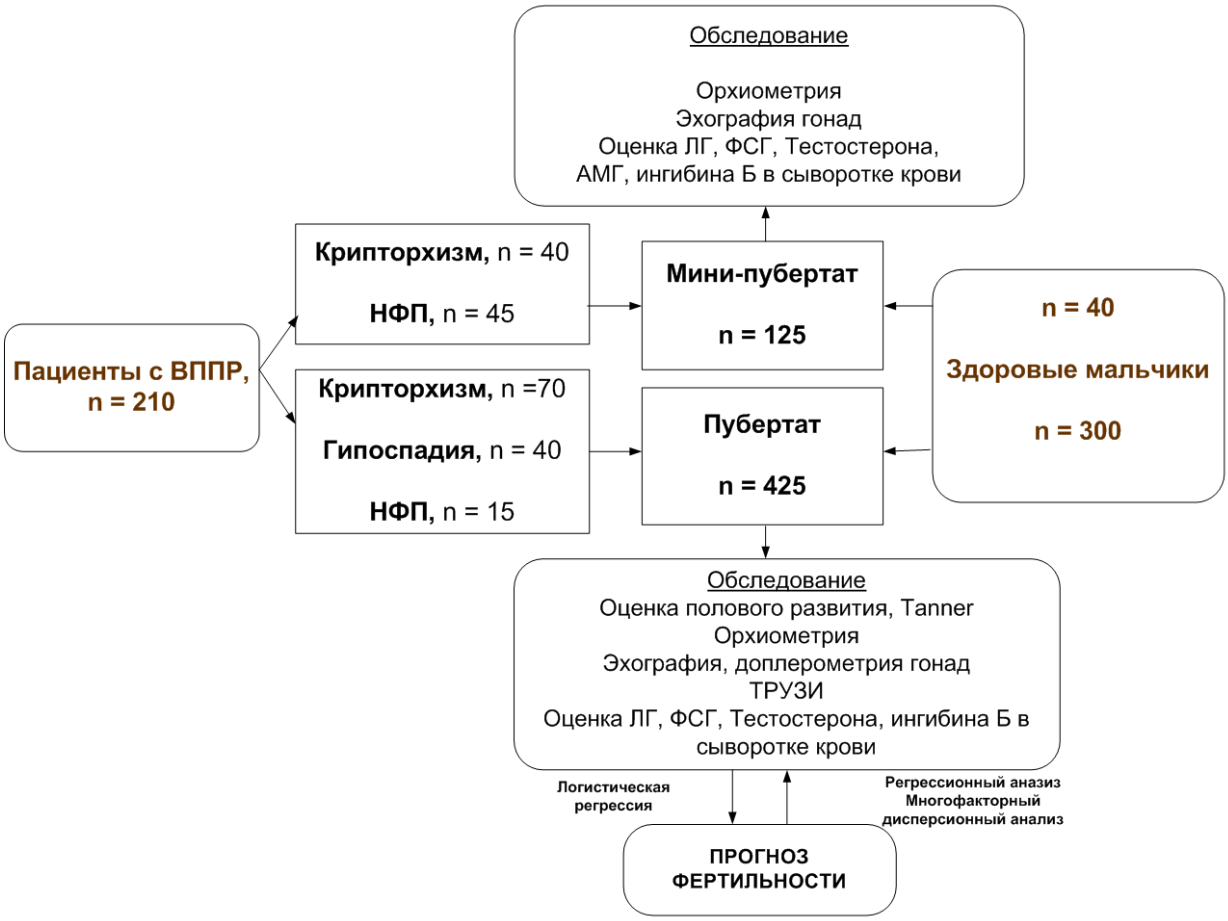


Рисунок 2 Дизайн исследования

2.2 Характеристика пациентов и методы исследования в период мини-пубертата

В возрасте 1 – 3 месяцев были обследованы мальчики рожденные при сроке гестации 38-40 недель, с массой тела 2500 – 4000 г и длиной тела не менее 48 см. В исследование были включены:

1) Мальчики с отсутствием одного или обоих яичек в мошонке, n = 40;
2) Мальчики с изолированной мошоночной и перинеальной гипоспадией, n = 12;
3) Пациенты с двойственным строением наружных половых органов, n = 33;
4) Здоровые мальчики, рожденные при сроке гестации 38 – 40 недель, n = 40.

Из исследования исключались:

1) Пациенты, матери которых принимали гормональные препараты во время беременности;
2) Дети с задержкой внутриутробного развития;
3) Пациенты, имеющие сочетанные пороки развития других органов;
4) Пациенты с тяжелыми соматическими и неврологическими заболеваниями;
5) Дети с врожденной дисфункцией коры надпочечников;

Обследование детей 1 – 3 месяцев включало изучение генетического и антенатального анамнеза, осмотр, оценку физического развития, клиническую оценку наружных половых органов, ультразвуковое исследование гонад, эхографию органов малого таза при отсутствии мошоночных и паховых гонад, проведение цитогенетического исследования при наличии соответствующих показаний, изучение эндокринной функции гипофиза и гонад.

При изучении анамнеза обращали внимание на течение беременности, прием матерью гормональных препаратов во время беременности, наличие родственников с аномалиями мочеполовой системы, гипогонадизмом, бесплодием. При осмотре наружных половых органов оценивали наличие гонад в мошонке, расположение меатуса, состояние кавернозных тел, проводили измерение объёма гонад орхидометром Прадера, генитометрию. Физическое развитие оценивали по стандартной методике для детей первого года жизни.

Ультрасонографию гонад, выполняли при помощи аппарата Medison SA 9900, Южная Корея в В-режиме с использованием линейного датчика Prime 5 – 12 МГц при продольном и поперечном сканировании во фронтальной и сагиттальной плоскостях. При ультразвуковом сканировании определяли размеры тестикула и придатка, структуру паренхимы тестикула. Объем яичка вычисляли по формуле: Vt, мл = длина х ширина х толшина х 0,523.

При отсутствии четкой визуализации гонад или сомнительных данных ультразвукового исследования проводилась диагностическая лапароскопия.

Цитогенетические исследования: кариотипирование и FISH-диагностика проводились на базе Областной медико-генетической лаборатории, г.Саратов и Медико-генетического научного центра РАМН, г. Москва. Показаниями для проведения цитогенетических исследований у детей 1 -3 месяцев являлись двойственное строение наружных половых органов, отсутствие обоих яичек в мошонке при маскулинном строении наружных гениталий, мошоночная и промежностная гипоспадия, микропенис. ДНК-диагностика при моногенных формах НФП была проведена у 18 пациентов. Исследование проводилось в лаборатории наследственных эндокринопатий ФГБУ Эндокринологический научный центр РАМН (зав. отделением, докт. мед. наук А.Н. Тюльпаков).

Гормональное обследование детей 1 – 3 месяцев включало определение в сыворотке крови гонадотропинов, тестостерона, антимюллерова гормона и ингибина Б. При подозрении на дефекты стероидогенеза у пациентов с нарушением формирования пола проводилось определение в сыворотке крови 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерона, андростендиола, дигидротестостерона. Концентрация гормонов в сыворотке крови определялась методом прямого твердофазного иммуноферментного анализа, основанного на принципе конкурентного связывания. В качестве биологического материала использовали сыворотку крови человека в количестве 100 мкл на одно исследование. Методика количественного определения гонадотропинов и андрогенов была основана на иммуносорбции уникального антигенного участка молекулы исследуемого гормона. Образцы сыворотки пациента инкубируются в лунках с конъюгатом исследуемого гормона, меченного пероксидазой хрена. В результате инкубации образуется тройной иммунный комплекс, иммобилизованный на твердой фазе. При определении

концентрации андрогена интенсивность полученного окрашивания соответствует количеству связавшегося конъюгата и обратно пропорциональна концентрации гормона в сыворотке. При определении концентрации гонадотропина интенсивность полученного окрашивания прямо пропорциональна количеству исследуемого гормона (ЛГ / ФСГ) в сыворотке. Исследования выполнялись на анализаторе Stat Fax, США с использованием наборов реагентов производства ЗАО «ДРГ Техсистемс», Россия. Для диагностики дефектов стероидогенеза у пациентов с нарушением формирования пола и с целью верификации тестикулярной ткани при отсутствии пальпируемых гонад проводилась стандартная трехдневная проба с хорионическим гонадотропином. Гонадотропин вводился в/м 1 раз в сутки из расчета 5000 ед/м^2 на пробу. Забор крови на андрогены осуществляли через 72 часа после последней инъекции хориогонина.

Функциональное состояние клеток Сертоли у детей 1 – 3 месяцев характеризовали ингибин Б и антимюллеров гормон. Для определения концентрации ингибина Б и АМГ в сыворотке крови пациентов использовали наборы реагентов DRG Inhibin B ELISA, и DRG AMH ELISA, США. Методика также основана на иммуносорбции уникального антигенного участка эндогенного ингибина Б / АМГ и специфической моноклональной антисыворотки. Измерения, полученные в результате абсорбции прямо пропорциональны концентрации эндогенного ингибина Б / АМГ. Чувствительность теста – минимально определяемая концентрация ингибина Б составляет 7 пг/мл. Минимально определяемая концентрация антимюллерова гормона составляет 0,08 нг/мл

2.3 Характеристика пациентов и методы исследования в период пубертата

Проведена проспективная оценка полового развития мальчиков, прооперированных в препубертатный период по поводу различной врожденной патологии полового развития. Возраст пациентов при включении в исследование составил 11 – 14 лет. В исследование были включены:

1. Пациенты с односторонним и двусторонним крипторхизмом, перенесшие орхиопексию при различном уровне задержки яичка, n = 70;
2. Пациенты, оперированные по поводу средних и проксимальных форм гипоспадии, n = 40;
3. Подростки с нарушением формирования пола, n = 15;
4. Здоровые мальчики 11 – 15 лет, n = 300.

Из исследования исключались мальчики, имеющие сочетанную эндокринную патологию, тяжелые соматические и неврологические заболевания, множественные пороки развития.

Набор пациентов для проведения исследования проводился как путем активного приглашения так и по мере обращения в стационар. Сведения о пациентах были собраны по данным операционных журналов, а также при обращении к эндокринологам, хирургам и урологам детских поликлиник г. Саратова. Родителям 180 мальчиков были разосланы письменные приглашения, на которые откликнулись 49 человек. Помимо этого, детскими эндокринологами были направлены 25 детей, детскими хирургами – 38 детей, 8 пациентов обратились в клинику самостоятельно.

Проспективная оценка полового развития мальчиков с ВППР проводилась в течение 4-х лет. Первичное клиническое и гормональное обследование проведено в возрасте 11 – 12 лет. Последующие клинические осмотры проводились с частотой 1 раз в 3 месяца, гормональное обследование - с частотой 1 раз в 6 месяцев, инструментальное

обследование – 1 раз в год. Комплексное обследование РС мальчиков было проведено в возрасте 14 – 16 лет при достижении стадии полового развития G_4 по Таннеру и в 14 – 15 лет у пациентов с задержкой полового развития. Дальнейшее наблюдение за пациентами осуществлялось с частотой 1 раз в год. При достижении возраста 18 лет у 30 мальчиков была исследована спермограмма.

Обследование мальчиков в период пубертата включало изучение анамнеза; оценку физического и полового развития, орхиометрию, генитометрию; оценку костного возраста по рентгенограмме кистей; кариотипирование при подозрении на аберрации половых хромосом; ультрасонографию и доплерометрию гонад; исследование репродуктивных гормонов в сыворотке крови. При достижении возраста 14 лет всем мальчикам проводилось трансректальное ультразвуковое сканирование предстательной железы с целью оценки её развития на фоне пубертата. Заключительным этапом обследования являлось определение в сыворотке крови маркера функции сперматогенного эпителия – ингибина Б.

При изучении анамнеза выясняли возможный наследственный характер заболеваний; наличие сопутствующей патологии мочевыделительной системы; возраст и этапы проведения оперативного лечения, наличие осложнений; проведение терапии хориогонином в препубертатном периоде.

Хирургическое лечение крипторхизма было выполнено в возрасте 1 – 2 лет – у 37 (53 %) детей; 3 – 6 лет - у 29 (41,3 %), 7 - 13 лет – у 4 (5,7) % мальчиков. Сведения об уровне задержки яичка, способе оперативного лечения и течении послеоперационного периода были получены при анализе медицинских документов пациента и операционных журналов.

Лечение хорионическим гонадотропином в периоперационном периоде получали 27 (38,5 %) пациентов исследуемой группы. В таблице 2 представлено распределение пациентов в зависимости от формы крипторхизма и варианта проводимого лечения.

Таблица 2. Варианты оперативного и консервативного лечения пациентов в препубертатном периоде в зависимости от формы заболевания

Лечение	Форма заболевания				Всего
	Односторонний крипторхизм		Двусторонний крипторхизм		
	Паховая задержка n = 30	Брюшная задержка n = 10	Паховая задержка n = 20	Брюшная задержка n = 4	
Орхиопексия	30	9	20	2	61 (87%)
Вентроорхиопексия	-	-	-	2	2 (3%)
Орхиоэктомия	3	3	-	1	7 (10%)
Всего					70 (100%)
Лечение ХГ до операции	4	-	7	-	11 (15,8%)
Лечение ХГ после операции	2	4	4	2	12 (17%)
Лечение ХГ до и после операции	-	-	2	2	4 (5,7 %)
Всего					27 (38,5%)

При оценке анамнестических данных у пациентов с гипоспадией маскулинизирующая пластика наружных половых органов, включающая уретропластику, была проведена в возрасте до 2-х лет – у 21 (52,5%) мальчика, 3 – 6 лет – у 17 (42,5%) и старше 7 лет у двоих (5%) пациентов. Гормональное лечение не проводилось.

После завершения хирургического лечения 47% пациентов с ВППР наблюдались детским хирургом, 17% параллельно находились под наблюдением эндокринолога. У 53% пациентов диспансерного наблюдения не проводилось. Сопутствующая патология мочеполовой системы была зафиксирована у 35% детей: пузырно-мочеточниковый рефлюкс - у 7,5%, варикоцеле – у 17,5% мальчиков, паховая грыжа – у 7,5%, энурез – у 2,5% детей.

В период полового развития были также обследованы 15 пациентов с нарушением формирования пола. У 10 пациентов заболевание было выявлено на первом году жизни, проводилось эндокринологическое наблюдение с назначением заместительной гормональной терапии. Остальные 5 детей впервые обратились в клинику в связи с отсутствием физиологических признаков пубертата.

Клинический осмотр пациентов включал оценку состояния гонад, их наличие и расположение в мошонке, объем, консистенцию, состояние оболочек; измерение длины полового члена, оценку кавернозных тел, расположение меатуса. Объем гонад измеряли при помощи орхидометра Прадера. Физическое развитие оценивали методом сигмальных отклонений. Рассчитывали показатели SDS роста, индекса массы тела и SDS индекса массы тела. Средними считали показатели физического развития [-1; +1] сигмальных отклонений. SDS роста < -1 расценивали как ниже среднего; > +1 – выше среднего. При SDS индекса массы тела более +2 диагностировали ожирение. Половое развитие пациентов оценивали по шкале Tanner J.M., 1970 г. Кроме того, анализировали наличие, сроки и последовательность появления физиологических и патологических признаков полового развития: пубархе, скачок роста, гинекомастия. У пациентов пубертатного возраста проводилось мониторирование и динамическая оценка показателей физического и полового развития.

Костный возраст определяли по рентгенограмме кистей и оценивали в соответствии с критериями Грейлиха и Пайла.

Ультрасонографию и доплерометрию гонад, выполняли при помощи аппарата Medison SA 9900, Южная Корея в В-режиме с использованием линейного датчика Prime 5 – 12 МГц. При ультразвуковом сканировании определяли объем обоих тестикул и размеры придатков, эхографическую структуру паренхимы, оценивали симметричность пубертатного развития гонад. Всем пациентам пубертатного возраста проводилась импульсно-волновая доплерометрия. Оценивали абсолютные показатели скорости

кровотока тестикулярных артерий: линейную скорость кровотока (PSV, см/сек) и среднюю скорость кровотока (Vm, см/сек). На основании количественного анализа спектра доплеровских кривых рассчитывали показатели сопротивления сосудистой стенки: индекс резистивности (Ri) и пульсационный индекс (Pl). Анализ кривой проводили с помощью автоматических встроенных расчетных программ. Индексы Ri и Pl рассчитывались по формуле:

Ri = (Vmax – Vmin) / Vmax; Pl = (Vmax - Vmin) / Vm,

Ps – максимальная систолическая скорость, Md – минимальная диастолическая скорость, Vm – средняя систолическая скорость

Доплерограмма и её схематическое изображение представлены на рисунке 3.

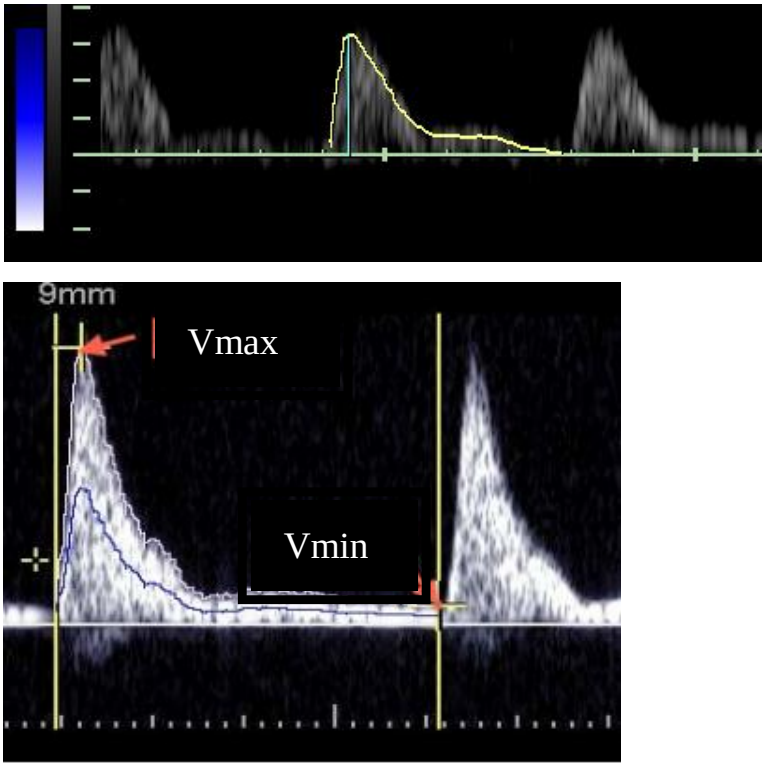


Рисунок 3. Доплерограмма

Отсутствие визуализации гонад или сомнительные данные при ультразвуковом исследовании являлись показанием к проведению диагностической лапароскопии. Лапароскопия проводилась пациентам в условиях детской хирургической клиники под общим наркозом.

В алгоритм обследования подростков старше 14 лет было включено трансректальное ультразвуковое сканирование предстательной железы. Морфологическая характеристика предстательной железы в период пубертата отражает состояние тестикул. Согласно проведенным ранее исследованиям, увеличение объема и начало развития предстательной железы отмечается у детей с 8 - 10 лет, то есть совпадает с началом гормональных пубертатных изменений [Пименова Е.С., 2010]. Структурная дифференцировка предстатедьной железы, морфологические различия центральной и периферической зоны определяются у детей с 12 лет. Функциональная дифференцировка продолжается до завершения пубертатного периода. Секреторная активность простаты возрастает по мере увеличения уровня тестостерона [Усович А.К., 2000; Marker P.C., Donjacour A.A., Dahiya R., 2003]. ТРУЗИ выполняли на аппарате Medison SA 9900 трансректальным датчиком – 7,5 МГц. В ходе ТРУЗИ оценивали объем, структуру и симметричность долей, дифференцировку структурных элементов предстательной железы, состояние семенных пузырьков, наличие тканевого кровотока. Объем предстательной железы вычисляли при помощи встроенных автоматизированных расчетных программ. Полученные данные сравнивали с нормативными показателями, разработанными Е.А. Филиповой для подростков 12 – 15 лет [Филиппова Е.А., 2008].

Согласно дизайну исследования, гормональное обследование, проводимое всем детям и подросткам исследуемых групп, включало определение базального уровня гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), тестостерона и ингибина Б в сыворотке крови методом прямого твердофазного иммуноферментного анализа по описанной выше методике. При выявлении у мальчиков задержки полового развития, то есть при отсутствии вторичных половых признаков у подростков, достигших 14-летнего возраста, проводили стандартную стимуляционную пробу с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона диферелином 0,0001. Забор крови производили через 1 и 4 часа после введения диферелина, оценивали выброс ЛГ и ФСГ в ответ на

стимуляцию. Пробу считали положительной при уровне лютеинизирующего гормона в сыворотке крови 10 мЕд/л и более. При значениях ЛГ ниже 10 мЕд/л у мальчиков старше 14 лет диагностировали гипогонадотропный гипогонадизм.

2.4 Статистические методы исследования

Статистическая обработка результатов исследования включала несколько видов анализа данных, направленных на реализацию поставленных задач и была выполнена при помощи программ автоматизированной статистической обработки. Анализ количественных признаков был выполнен с помощью пакета программ XLStatistics, Version 4. Проведена проверка нормальности признаков и их соответствие гауссову распределению по критериям Шапиро-Уилка и χ^2. Поскольку в большинстве случаев изучаемые данные не соответствовали нормальному распределению, для характеристики и представления количественных показателей использовали медиану [Me], доверительный интервал [95% Cl] и значения квартилей [Q1; Q3], соответствующие 25 и 75 перцентилям. В некоторых случаях при нормальном распределении данных, например при описании возраста детей исследуемых групп, сроков появления признаков пубертата, использовали среднее (M) и среднеквадратичное отклонение (σ).

Для расчета референсного интервала значений (РИ) при статистическом анализе лабораторных показателей здоровых детей использовали Гауссово определение нормы. РИ включал центральные 95% всех измерений.

Для сравнения количественных показателей в двух изучаемых группах использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. При сравнении количественного показателя трех независимых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ по критерию Краскела-Уоллиса. Гипотезу H_0 считали отвергнутой при $p< 0,05$, что позволяло сделать вывод о достоверности различий между группами по изучаемому признаку.

Заключительной задачей нашего исследования являлась оценка репродуктивного потенциала мальчиков с ВППР и составление прогноза фертильности, опираясь на показатели их полового развития. Для выполнения поставленной задачи был сформирован дизайн статистического анализа данных, включающий:

1) Корреляционный анализ для определения взаимосвязей между клиническими и гормональными показателями полового развития;
2) Регрессионный анализ, направленный на выявление клинических и гормональных факторов, предопределяющих уровень ингибина Б и, следовательно, репродуктивный прогноз пациента;
3) Многофакторный дисперсионный анализ, позволяющий оценить влияние совокупности факторов проводимого лечения, таких как форма заболевания, возраст проведенной операции, гормональная терапия на пубертатный уровень ингибина Б;
4) Логистический регрессионный анализ, позволяющий определить значения ингибина, при которых пациент окажется фертильным.

Все процедуры анализа были выполнены при помощи соответствующих модулей пакета STATISTICA 7.0.

Для оценки корреляционной взаимосвязи между клиническими и гормональными показателями полового развития использовали непараметрический метод Спирмена. Для определения достоверности коэффициента корреляции рассчитывали доверительный интервал. Коэффициент корреляции, находившийся в пределах 0,95ДИ, то есть при $p < 0,05$ считали истинным.

Линейный регрессионный анализ был выполнен для количественной оценки связи между клинико-гормональными показателями и ингибином Б – функциональным маркером клеток Сертоли. Множественная регрессия была выбрана для выявления значимых предикторов ингибина. Задачей регрессионного анализа явилось построение уравнения линейной регрессии, позволяющего рассчитать прогностический уровень ингибина Б при

определенных значения клинико-гормональных показателей полового развития. В качестве зависимой переменной уравнения был принят ингибин Б. Независимыми переменными (предполагаемыми предикторами ингибина) являлись объем яичка (Vt), показатели скорости тестикулярного кровотока (PSV и Vm), объем предстательной железы (Vp), сывороточные концентрации тестостерона (Т), лютеинизирующего (ЛГ), и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. Задана модель регрессионного уравнения.

Ингибин = $a + b_1 \times Vt + b_2 \times Vm + b_3 \times Vp + b_4 \times T + b_5 \times ЛГ + b_6 \times ФСГ$,

где a – точка пересечения прямых с осью ординат; b_1, b_2, b_3, b_4, b_5, b_6 - коэффициенты регрессионного уравнения.

Многофакторный параметрический дисперсионный анализ. В качестве факторов, предположительно влияющих на пубертатный уровень ингибина, у пациентов с крипторхизмом были выбраны: уровень задержки яичка (паховый / абдоминальный), возраст проведения орхиопексии, лечение хориогонином (проводилось / не проводилось). Проверка нормальности распределения данных по показателю Ингибин Б была выполнена по критерию χ^2. Проверка значимости модели проведена на основании расчета F критерия. После этого проводили парные сравнения. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$, что позволяло принять гипотезу, что изучаемые факторы при их взаимодействии влияют на зависимый признак.

На заключительном этапе был вычислен прогностический уровень ингибина, при котором пациент будет являться фертильным. С этой целью применен метод логистической регрессии. Зависимая переменная Ф имела два возможных значения: фертилен / инфертилен. Единственной независимой переменной являлся Ингибин Б. Функция линейной регрессии выглядела следующим образом:

Ф = a + b×Ингибин, где a – точка пересечения графика линейной функции с осью ординат, b – коэффициент регрессионного уравнения.

ГЛАВА 3. МИНИ-ПУБЕРТАТ У ЗДОРОВЫХ МАЛЬЧИКОВ И ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

3.1. Мини-пубертат у здоровых мальчиков

Созревание гипоталамо-гипофизарной системы происходит в несколько этапов, каждый из которых играет определенную роль в развитии гонад и становлении репродуктивной функции. Гормональные исследования информативны только в периоды физиологической активности гипотамо-гипофизарной системы и половых желез – мини-пубертата и пубертата. Анализ литературных данных показал, что течение мини-пубертата у мальчиков имеет существенные региональные различия. Референсные значения репродуктивных гормонов для популяции Российских мальчиков не определены. Одной из задач нашего исследования явилось определить референсные значения гонадотропинов и половых гормонов сыворотки крови здоровых мальчиков в период мини-пубертата.

Мы провели комплексное обследование 40 здоровых мальчиков в возрасте 1 – 3 месяцев. В исследование были включены мальчики, рожденные на 38 – 40 неделе гестации (доношенные новорожденные), имеющие массу при рождении от 2700 до 3800 гр и рост не менее 48 см. Группу сравнения составили 80 здоровых мальчиков в возрасте 12 – 15 лет, имеющие II – IV стадии полового развития по Таннеру. Обследование включало клинический осмотр с прицельной оценкой наружных половых органов, орхиометрию, генитометрию. Распределение мальчиков по возрасту и стадиям полового развития представлено в таблице 3. При клиническом осмотре все дети 1 – 3 мес. имели соответствующие данному возрасту показатели роста, нормотрофию, правильное строение наружных половых органов. Гонады при пальпации были определены на дне мошонки

у всех мальчиков. Средний объём гонад при проведении орхиометрии составил 2,3±0,5 мл, средняя длина полового члена – 3,3±0,4 см

Таблица 3 Распределение мальчиков по возрасту и стадиям пубертата

Период	Мини-пубертат	Пубертат			
Стадия полового развития	G1	G1	G2	G3	G 4-5
Возраст детей	1 – 3 мес.	10 – 11 лет	11 – 13 лет	13 – 15 лет	15 – 16 лет
Число детей	40	20	20	30	30

После оценки объективных данных всем мальчикам было проведено гормональное обследование. Результаты гормонального обследования мальчиков 1 - 3 месяцев были сопоставлены с аналогичными гормональными показателями сыворотки крови здоровых мальчиков 11 – 16 лет, имеющих II – IV стадию полового развития по Таннеру.

На рисунках 4 и 5 представлено распределение концентрации лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в группах мальчиков, обследованных в период мини-пубертата и пубертата. Концентрации ЛГ и ФСГ имели правильное распределение как в группе мальчиков 1 – 3 месяцев, так и в группе сравнения, что определяет достоверность результатов при сопоставлении статистических показателей этих групп. Сравнительная характеристика репродуктивных гормонов у здоровых детей в периоды мини-пубертата и пубертата представлена в таблице 4. Как показано в таблице, концентрация ЛГ в сыворотке крови мальчиков первых месяцев жизни составила 3,3 [2,2 - 4,1] мМЕ/мл, ФСГ – 0,9 [0,7 - 1,2] мМЕ/мл, соотношение ЛГ/ФСГ - 3,5:1. Медианы этих гормонов и доверительные интервалы значений близки к показателям подростков, имеющих III - IV стадии полового развития.

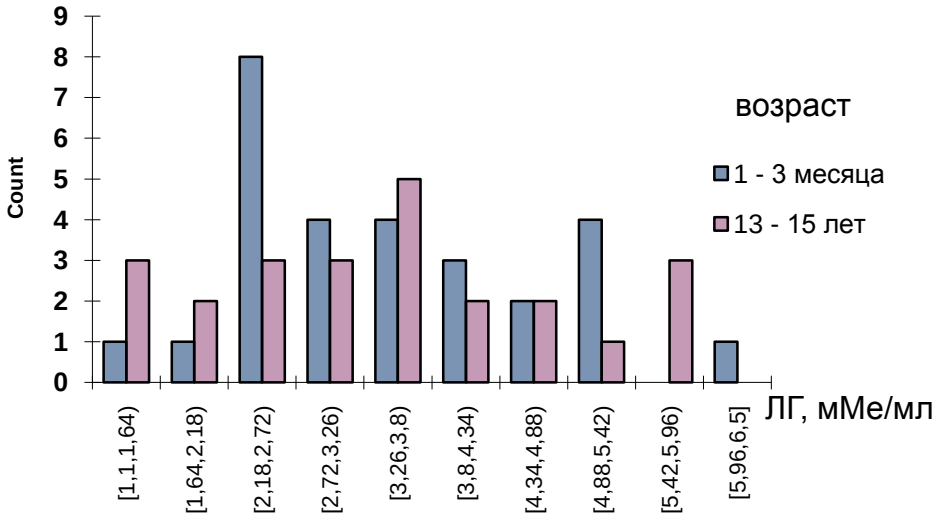


Рисунок 4. Распределение концентрации лютеинизирующего гормона у мальчиков в период мини-пубертата и пубертата

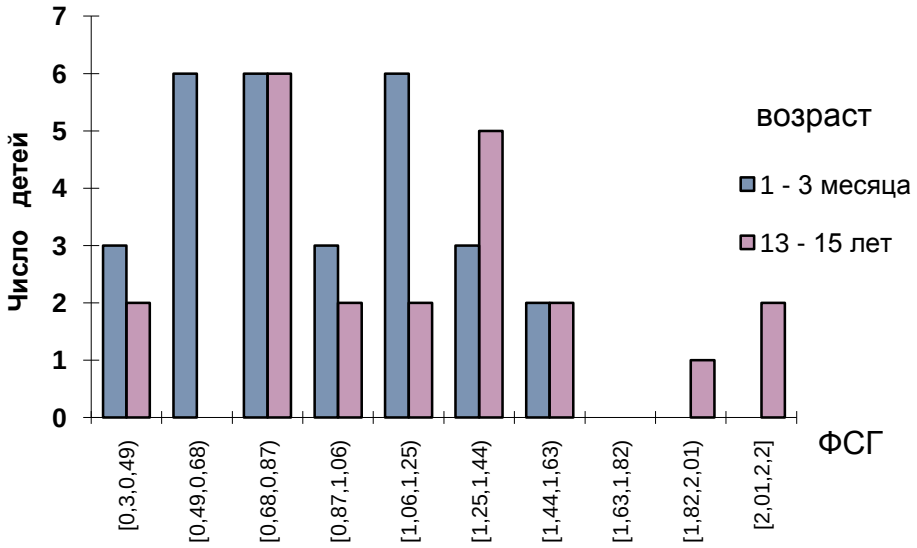


Рисунок 5. Распределение концентрации фолликулостимулирующего гормона у мальчиков в период мини-пубертата и пубертата

Распределение значений сывороточного тестостерона здоровых мальчиков в период мини-пубертата и пубертата показано на рисунке 6.

Медиана концентрации тестостерона в сыворотке крови мальчиков первых месяцев жизни составила 1,6 нг/мл при 95% ДИ [1,3 – 1,8]. В группе сравнения у мальчиков со стадией полового развития G_2 по Таннеру

определяли тестостерон 1,95 [1,4 – 2,1] нг/мл, со стадией полового развития G_3 – 5,2 [4,6 – 8,8] нг/мл Полученные результаты показали, что концентрация тестостерона в сыворотке крови здоровых мальчиков 1 – 3 месяцев была сопоставима с показателями начала пубертата.

Таблица 4 Показатели репродуктивных гормонов у здоровых мальчиков в зависимости от возраста и стадии полового развития

Показатель	Здоровые мальчики 1,5 – 3 месяцев (Мини-пубертат) Медиана, ДИ 95% G_1 n = 40	Группа сравнения Здоровые мальчики 11 – 15 лет Медиана ДИ 95%		
		G_2 n=20	G_3 n=30	G_{4-5} n=30
ЛГ, мМЕ/мл	3,3 [2,2 - 4,1]	1,5 [1,4 – 3,2]	3,4 [2,7 – 5,1]	2,7 [1,1 – 3,5]
ФСГ, мМЕ/мл	0,9 [0,7 - 1,2]	2 [2,3 – 4,3]	1,3 [0,7 – 2,1]	1,3 [0,8 – 2,0]
Тестостерон общий, нг/мл Тестостерон общий, нмоль/л	1,6 [1,3 - 1,8] 5,5 [4,5 – 6,2]	1,95 [1,6 – 3,4] 6,7 [5,5 – 11,7]	5,2 [4,6 – 8,8] 18 [15,8 – 30]	7,8 [6,3 – 11,8] 26,8 [21,7 – 40,6]
ДГА-S, мкг/мл	0,2 [0,1 - 0,3]	1,2 [0,65 – 1,8]	1,7 [1,4 - 2]	
Андростендион, нг/мл	0,15 [0,1 - 0,2]	1,1 [0,7 – 1,7]	1,9 [1,5 – 2,1]	
Дигидротестостерон, пг/мл	284 [210 - 328]	593 [335 - 873]	852 [604 - 984]	
Ингибин Б, пг/мл	340 [255 – 437]	135 [120 - 156]	202 [175 - 220]	235 [210 - 265]
АМГ, нг/мл	129 [104,2 - 153,4]	1,9 [0,3 – 2,5]		

G_1, G_2, G_3, G_4 – стадии полового развития по Таннеру

Уровень андрогенов - дегидроэпиандростерона, андростендиона и дигидротестостерона у мальчиков первых месяцев жизни соответствовал показателям препубертатного периода (таблица 4).

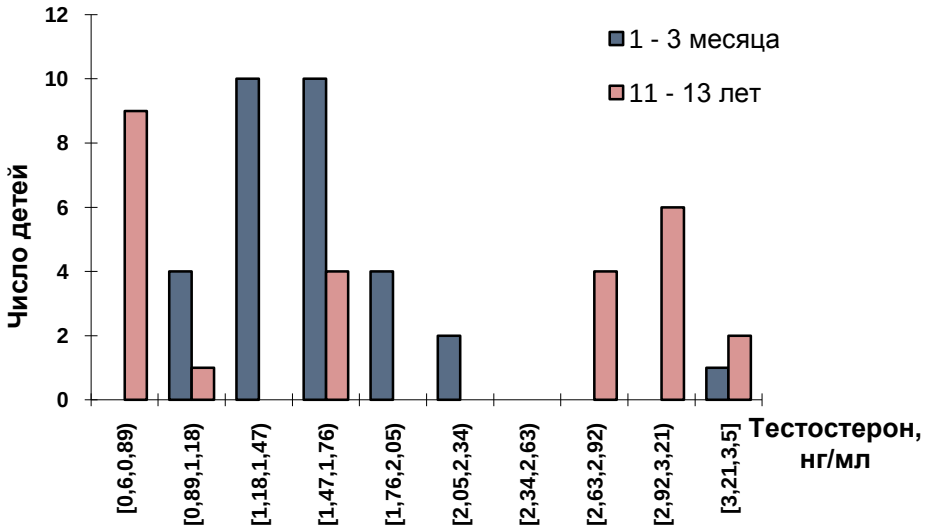


Рисунок 6 Распределение концентрации тестостерона у мальчиков в период мини-пубертата и пубертата

При исследовании антимюллерова гормона его уровень у детей первых месяцев жизни составил 129 [104,2 – 153,4] нг/мл Все мальчики пубертатного возраста имели физиологически низкий для данного возрастного периода показатель АМФ: 1,9 [0,3 – 2,5] пг/мл

Показатели ингибина Б у мальчиков первых месяцев жизни превышали пубертатные значения данного гормона. Этот факт еще раз свидетельствует в пользу пролиферации и активного увеличения числа клеток Сертоли в период мини-пубертата.

Таким образом, при сравнении показателей репродуктивных гормонов мальчиков в период мини-пубертата с результатами гормонального обследования подростков было установлено, что уровень гонадотропинов практически соответствовал III – IV стадии полового развития. Концентрация тестостерона была сопоставима с показателями начала пубертата. Концентрация ингибина Б значительно превышала пубертатные

показатели данного гормона. Определены референсные значения в сыворотке крови лютеонизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона, антимюллерова гормона (АМГ) и ингибина Б для здоровых мальчиков 1 – 3 месяцев жизни. Современные знания о динамическом характере активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в первые месяцы жизни необходимо использовать в клинической работе. Огромное диагностическое и прогностическое значение приобретает оценка постнатального развития репродуктивной системы у детей с врожденной патологией полового развития.

3.2 Мини-пубертат у мальчиков с крипторхизмом

Крипторхизм зачастую является единственным симптомом генетически обусловленной патологии репродуктивной системы. До недавнего времени состояние репродуктивной системы оценивалось в период полового созревания и сводилось к определению гонадотропинов и тестостерона в сыворотке крови. Функция клеток Сертоли, как правило, не учитывалась. Врожденная патология полового развития диагностировалась в подростковом возрасте. Единичные исследования, посвященные обследованию пациентов с крипторхизмом в период мини-пубертата, указывают на возможность диагностики ВППР, гипогонадизма в первые месяцы жизни [Main K., 2002; Suomi AM, Main KM, 2006; Bougneres P, 2008], однако они не учитывают зависимость клинико-гормональных показателей от уровня задержки яичка, не определяют прогностические критерии фертильности.

Нами была поставлена задача: оценить течение мини-пубертата у мальчиков с паховым и абдоминальным крипторхизмом. Проведено клиническое и гормональное обследование 40 мальчиков с крипторхизмом в

возрасте 1 – 3 месяцев. Распределение пациентов в зависимости от формы заболевания и уровня задержки яичка представлено в таблице 5.

Таблица 5 Распределение пациентов с крипторхизмом в зависимости от формы крипторхизма и уровня задержки яичка

Уровень задержки яичка	Форма заболевания				Всего	
	Односторонний крипторхизм		Двусторонний крипторхизм			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Паховая задержка	26	65	4	10	**30**	75
Абдоминальная задержка	9	22,5	1	2,5	**10**	25
Всего	35	87,5	5	12,5	**40**	100

Из таблицы 5 видно, что подавляющее большинство составили новорожденные мальчики с односторонней паховой задержкой яичка – 65%. Мальчики с односторонней брюшной задержкой яичка составили 22,5% от общего числа обследованных. Лишь 10% новорожденных имели двустороннюю паховую задержку яичка. Учитывая такой характер распределения, для анализа клиннико-гормональных показателей мальчиков 1 – 3 месяцев с крипторхизмом были выделены:

1. Группа пациентов с паховой задержкой яичка (ПК, n = 30);
2. Группа пациентов с абдоминальной задержкой яичка (АК, n = 10).
3. Контрольную группу составили 40 здоровых доношенных мальчиков возрасте 1 – 3 месяцев.

Средний возраст мальчиков с паховым крипторхизмом (группа 1) составил 2,6±0,7 месяцев. Все мальчики имели нормальную постнатальную прибавку роста и нормотрофию. Сравнительная характеристика клинических параметров, характеризующих состояние репродуктивной системы мальчиков 1 – 3 месяцев, представлена в таблице 6 таблица 6.

Средний объём мошоночных яичек, измеренный при помощи орхидометра Прадера, составил 2,3±0,46 и не отличался от контрольной группы. При проведении ультразвукового обследования тестикул у мальчиков с паховым крипторхизмом объём скротальных яичек также не имел достоверных различий с контрольной группой. Объем паховых гонад был вдвое меньше скротальных и резко отличался от объема яичек здоровых мальчиков. Длина полового члена соответствовала диапазону [-2; +2] стандартных отклонений, то есть показателям здоровых детей.

Таблица 6 Сравнительная характеристика клинических параметров репродуктивной системы мальчиков с различным уровнем задержки яичка в период мини-пубертата, M±SD

Показатель	Группы пациентов с крипторхизмом		Контрольная группа	p
	Группа 1 Паховая ретенция	Группа 2 Брюшная ретенция		
Длина полового члена, см	3,1±0,6	3,0±0,5	3,3±0,4	0,9
Объем скротального яичка по данным орхиометрии, $см^3$	2,3±0,46	1,6±0,5	2,3±0,5	0,02
Объем яичек по данным УЗИ, $см^3$: - скротальное - ретенционное	0,50±0,28 0,23±0,12	0,28±0,16	0,63±0,18	0,01

p – вероятность различий между подгруппами 1,2 и контрольной по критерию Краскела-Уоллиса

Сравнительная характеристика гормональных показателей, отражающих развитие репродуктивной системы у мальчиков первых месяцев жизни, представлена в таблице 7. Концентрация репродуктивных гормонов у мальчиков с паховым крипторхизмом была сопоставлена с группой здоровых детей. В результате, концентрация лютеотропного гормона в сыворотке крови была выше диапазона референсных значений у 24 % мальчиков 1 группы, а концентрация фолликулостимулирующего гормона

превышала референсный интервал у 40% детей. При этом показатели тестостерона и ингибина Б существенно не отличались от здоровых мальчиков.

Таблица 7 Сравнительная характеристика гормональных показателей репродуктивной системы мальчиков с различным уровнем задержки яичка в период мини-пубертата, Me [$Q_{1;}$ Q_3]

Показатель	Группы пациентов с крипторхизмом		Контрольная группа	p
	Группа 1 Паховая ретенция	Группа 2 Абдоминальная ретенция		
ЛГ, мМЕ/мл	5,3 [2,6; 7,0]	7,8 [3,5; 11,1]	3,3 [2,4; 4,6]	0,02
ФСГ, мМЕ/мл	2,1 [1,3; 4,8]	11,2 [5,4; 19,7]	0,9 [0,7; 1,2]	0,0007
Тестостерон, нмоль/л	4,0 [3,0; 5,4]	3,1 [0,9; 4,5]	5,5 [4,6; 6,3]	0,03
Ингибин Б, пг/мл	380 [344; 422]	193 [174; 236]	390 [265 – 537]	0,001

p – вероятность различий между подгруппами 1,2 и контрольной по критерию Краскела-Уоллиса

Гормональные изменения, обнаруженные у детей первых месяцев жизни с паховой ретенцией гонад, можно интерпретировать как субклинический гипогонадизм, который характеризуется высокими значениями гонадотропных гормонов при неизмененной функции гонад.

Средний возраст мальчиков с абдоминальной ретенцией яичка (группа 2) на момент обследования составил 3,0±0,6 месяцев. Все мальчики имели средние показатели роста и нормотрофию. Как видно из таблицы Таблица 66, объем мошоночных гонад по данным орхиометрии и ультразвукового обследования был достоверно меньше по сравнению с пациентами первой подгруппы и резко отличался от здоровых детей. Абдоминальные гонады не визуализированы. Длина полового члена соответствовала показателям здоровых мальчиков.

При анализе гормональных показателей сыворотки крови, характеризующих функциональное состояние репродуктивной системы, у мальчиков с АК выявлено значительное повышение концентрации гонадотропинов. Показатели тестостерона были достоверно ниже, чем в подгруппе детей с ПК и в группе контроля. Статистические значения ингибина Б были снижены вдвое по сравнению с показателями других исследуемых групп (таблица 7). Повышение концентрации лютеинизирующего гормона сочеталось с понижением уровня тестостерона у 50% детей с АК и характеризовало недостаточную функцию клеток Лейдига. Высокие значения фолликулостимулирующего гормона сопровождались достоверным снижением ингибина Б у 80% мальчиков с абдоминальной ретенцией гонад, что отражало первичное нарушение функции клеток Сертоли и активацию гипоталамо-гипофизарной системы по принципу обратной связи.

Итак, нами впервые проведен сравнительный анализ клинико-гормональных показателей у мальчиков с паховой и абдоминальной задержкой тестикул в период мини-пубертата. Пациенты с односторонней паховой ретенцией имели уменьшенные размеры ретенционного яичка при нормальном объеме мошоночной гонады. При одностороннем абдоминальном крипторхизме установлена гипотрофия мошоночного яичка. Длина полового члена у детей обеих групп практически не отличалась от здоровых детей и отражала в той или иной степени сохранную функцию клеток Лейдига. По данным гормонального обследования, первичная функциональная недостаточность тестикул у пациентов с крипторхизмом была выявлена в период мини-пубертата, определялась при абдоминальном крипторхизме в 2 раза чаще и имела более тяжелые проявления, чем при паховой ретенции. Нарушение функции тестикул характеризовалось снижением концентрации сывороточного тестостерона, низким уровнем ингибина Б, высокими показателями гонадотропинов. Совокупность полученных нами данных отражала низкий функциональный потенциал

тестикул у 80% пациентов с абдоминальным крипторхизмом, позволила предположить субклинические проявления гипергонадотропного гипогонадизма у 40% детей с паховой ретенцией гонад.

3.3 Мини-пубертат у пациентов с гипоспадией и нарушением формирования пола

Для пациентов с нарушением формирования пола, имеющих двойственное строение наружных гениталий, отсутствие пальпируемых гонад, очень важна своевременная оценка гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Функциональное состояние гипофиза и половых желез определяют выбор пола, постановку диагноза и тактику ведения ребенка с НФП. До недавнего времени гормональные исследования в раннем постнатальном периоде не проводились. Выбор половой принадлежности осуществляли без учета функции гонад и прогноза полового развития. Недостаточная информация о состоянии половых желез новорожденного приводила к ошибкам выбора пола. Отсутствие раннего гормонального обследования ограничивало возможности диагностики. Нередко верификация ВППР осуществлялась уже в период полового созревания. Нами была поставлена задача: оценить состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы детей с различными вариантами нарушения формирования пола в период мини-пубертата. Результаты исследований, полученные у детей с НФП в первые месяцы жизни, могут иметь огромное диагностическое и прогностическое значение.

Под нашим наблюдением находились 45 новорожденных и детей раннего возраста с нарушением формирования пола, которые были обследованы по предложенному алгоритму в возрастной период от 1 до 3 месяцев. Для объективной оценки результатов обследования были сформированы 2 группы пациентов:

1. Группа пациентов с нарушением дифференцировки тестикулярных гонад, n = 25. Данную группу составили дети с нарушением формирования пола, в ходе обследования были обнаружены дериваты Мюллеровых протоков.
2. Группа пациентов с различными вариантами 46, XY НФП, в ходе обследования которых дериваты Мюллеровых протоков отсутствовали, n = 20. Сочетание перинеальной гипоспадии с крипторхизмом имели 6 пациентов: с двусторонним – двое, с односторонним – четверо. Пеноскротальная транспозиция отмечена у двоих. Изолированную перинеоскротальную гипоспадию имели 12 детей.

Проведен подробный цитогенетический, клинический и гормональный анализ пациентов с нарушением дифференцировки гонад.

Кариотип 46,XY имели 18 пациентов, мозаицизм по половым хромосомам обнаружен у 7 детей. Результаты цитогенетического обследования представлены в таблице 8.

Таблица 8 Кариотип пациентов с нарушением дифференцировки гонад

Варианты кариотипа	Число детей, n = 25
46, XY	18
46,XY / 45,X	3
48, XYYY / 45,X / 46,XY	1
45,X [10] / 47, XXY [6] / 46, XX [2] / 46, XY [12]	1
47,XX+mar / 46, XY	1
46, XY / 46, XX	1

При оценке фенотипического строения наружных гениталий практически все пациенты (92%) имели интерсексуальное строение наружных половых органов с различной степенью вирилизации. Отсутствие одного яичка в мошонке в сочетании со стволовой либо промежностной

формой гипоспадии имело место у 10 детей; двойственное строение наружных гениталий при отсутствии пальпируемых гонад – у 6; лабиоскротальные складки со слабой вирилизацией, отдельные отверстия влагалища и уретры - у 7 детей. Двое мальчиков (8%) имели маскулинное строение наружных половых органов с отсутствием одного яичка в мошонке. При выписке из родильного дома пол не был установлен у 4-х детей, регистрация в женском гражданском поле была рекомендована 5 новорожденным, остальные 16 детей были зарегистрированы мальчиками.

При визуализации полости малого таза дериваты Мюллеровых протоков – маточные трубы и матка различной степени зрелости были обнаружены у всех пациентов, у 9 (36%) детей мы визуализировали влагалище на всем его протяжении. У 10 пациентов (40%) при проведении эхографии визуализация Мюллеровых производных была затруднена из-за недостаточной их дифференцировки и смещения в сторону пахового канала. В этих случаях диагностика проводилась на основании цистоуретрографии и лапароскопии. Макроморфологическая оценка состояния гонад также осуществлялась при проведении эхографии, лапароскопии. Стрек с одной стороны и яичко контрлатерально визуализированы у 13 детей. Дисгенетичные гонады в составе обеих маточных труб определены у 8. У четверых детей в проекции яичников были обнаружены гонады, состоящие из двух либо трех отсеков, разделенных прослойкой соединительной ткани. Макроскопически гонады выглядели как овотестис. Для окончательного подтверждения овотестикулярного строения гонад и определения тактики хирургического лечения была выполнена биопсия различных по структуре частей с последующим гистологическим исследованием.

Исследование репродуктивных гормонов у пациентов с нарушением дифференцировки гонад в возрасте 1 – 3 месяцев выполнено впервые с целью оценки функциональной сохранности тестикул. Показатели ЛГ и тестостерона характеризовали функцию клеток Лейдига, вероятность маскулинизации в пубертате. Фолликулостимулирующий и антимюллеров

гормоны характеризовали функцию клеток Сертоли. В результате гормонального обследования пациентов с дисгенезией гонад в возрасте 1 – 3 месяцев были получены следующие данные (таблица 9).

Таблица 9 Концентрация репродуктивных гормонов в сыворотке крови пациентов с нарушением дифференцировки гонад в период мини-пубертата

Показатель	Пациенты с НДГ		Контрольная группа		p
	Me	[Q1; Q3]	Me	[Q1; Q3]	
ЛГ, мМЕ/мл	1,8	[1,0; 3,1]	3,3	[2,2; 4,1]	0,6
ФСГ, м МЕ/мл	3,4	[1,1; 8,3]	0,9	[0,7; 1,2]	0,001
Тестостерон, нмоль/л	1,3	[0,7; 3,9]	5,5	[4,5; 6,2]	0,005
АМГ, нг/мл	19	[3,6; 44,3]	129	[104; 152,6]	0,0001
Ингибин Б, пг/мл	128	[87; 144]	340	[255 – 437]	0,0001

Как показали результаты гормонального обследования, концентрация сывороточного тестостерона имела широкий разброс значений, от практически неопределяемой до нижней границы нормы (таблица 9). Низкий уровень тестостерона – 1,1 [0,5; 1,2] нмоль/л имели 17 (68%) пациентов. Показатели ЛГ у этих детей составили 2,1 [0,9; 3,4] мМЕ/мл. Нормальные показатели тестостерона – 4,5 [3,75; 5,4] нмоль/л и, соответственно, физиологические значения ЛГ определены у 8 (32%) детей, что имело прогностическое значение для пубертата, указывало на возможность адаптации в мужском поле. Показатели АМГ и ингибина Б были низкими у всех детей с нарушением диффернцировки гонад, при этом у 14 (56%) отмечалось повышение уровня ФСГ. В результате проведенного нами клинического, эхографического и гормонального обследования, морфологические варианты НДГ были предположительно определены:

- Смешанная дисгенезия тестикул - у 6 (24%) пациентов характеризовалась неправильным маскулинным строением наружных гениталий, соответствующим 3 - 4 стадии по Прадеру, с отсутствием одного яичка в мошонке; нарушением топографии и гипоплазией Мюллеровых производных, их смещением в сторону дисгентичной гонады. Концентрация тестостерона в сыворотке крови - 4,5 [3,75; 5,4] нмоль/л соответствовала референсным значениям, концентрация антимюллерова гормона была снижена в 2,3 раза.

- Частичная (парциальная) дисгенезия гонад – у 15 (60%) характеризовалась интерсексуальным строением наружных гениталий, соответствующим 2 – 3 стадии Прадера; типичным расположением и обычным морфологическим строением Мюлеровых структур. Отмечались низкие показатели тестостерона - 1,1 [0,5; 1,2] нмоль/л и антимюллерова гормона - 19 [3,6; 44,3] нг/мл, повышенный уровень ФСГ– 5,2 [3,4 – 8,3] мМЕ/мл

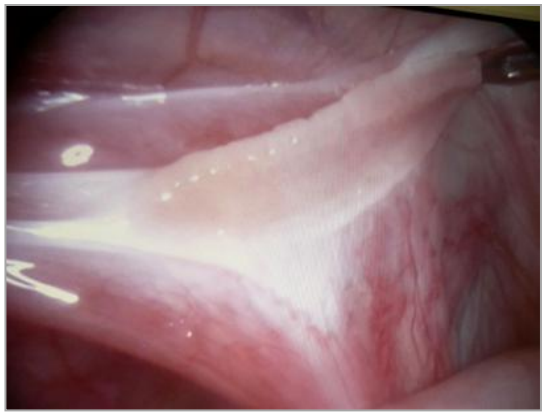
- Овотестикулярное морфологическое строение гонад – у 4 (16%) характеризовалось интерсексуальным строением наружных половых органов с отсутствием яичек в лабиоскротальных складках. Мюллеровы структуры были хорошо сформированы, имелись матка, маточные трубы, влагалище. Гонады располагались в проекции яичников и состояли из двух или более компонентов, различных по структуре. Уровень тестостерона был приближен к нижней границе референсного диапазона и отражал присутствие тестикулярной ткани в составе гонад, соответствовал вирилизации. Отмечалось повышение концентрации гонадотропинов, уровень антимюллерова гормона практически не определялся.

Пациентов с полной дисгенезией гонад среди детей, обследованных в период мини-пубертата, выявлено не было.

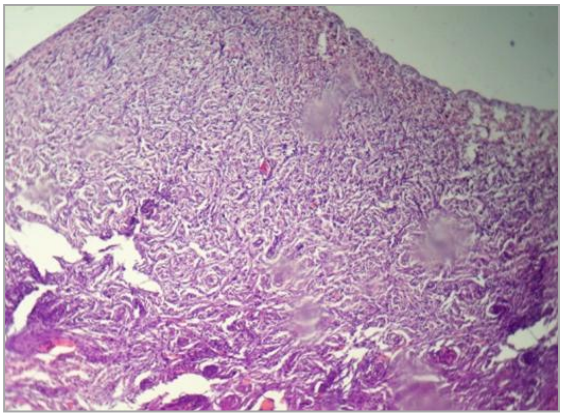
ДНК-диагностика выполнена у 14 (63%) детей. Молекулярный анализ Y хромосомы был проведен у 4 пациентов, у троих из них обнаружены микроделеции различных маркеров (SY 254, SY 255, SY 1192, SY 1206, SY

1291, SY 1125). Полное секвенирование генов SRY и SF1 было выполнено у 9 пациентов, у 8 - мутации не обнаружены, у 1 пациентки с кариотипом 46,XY определена делеция гена SF1 c.256delA // p.Arg89GlyfsX17, вызывающая сдвиг рамки считывания и преждевременное появление стоп-кодона. У одного больного с кариотипом 46,XY, имеющего сочетание дисгенезии гонад с билатеральной нефробластомой, проанализировано 10 экзонов гена WT1, мутации не обнаружено.

Хирургическое лечение и рекомендации относительно пола воспитания детей с дисгенезией гонад были выбраны в соответствии с международными критериями, изложенными в Консенсусе 2006 года [Consensus Statement on Management of Intersex Disorders / CP Houk, IA Hughes, FS Ahmed, PA Lee// Pediatrics. 2006. 118. №2.P. 753-758]. Дисгенетичные гонады были удалены у всех пациентов. Гистологическое исследование интраоперационного материала подтвердило удаление стрековых тяжей без элементов герминативных структур гонад у 5 (20%) детей со смешанной дисгенезией. Гистологическая структура была представлена фиброзом с очагами гиалиноза, либо недифференцированной стромой (рисунок 7).

а) 

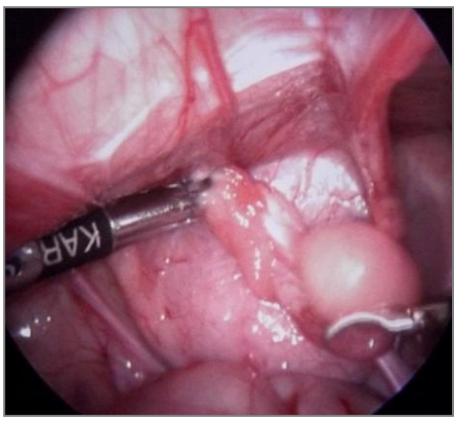
Макроскопическая картина стрек-гонады

б) 

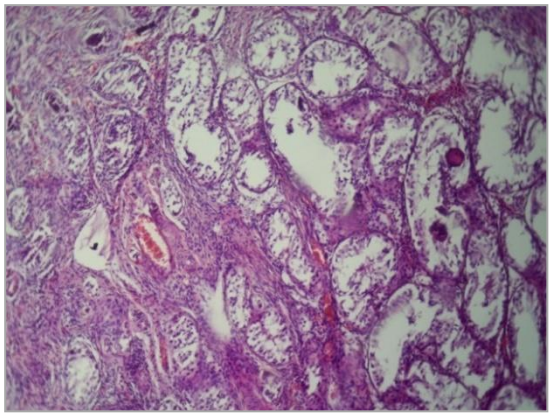
Микроскопическая картина стрек-гонады. Участок ткани, напоминающий фиброзированную строму яичника. (Гем.+эозин,×120)

Рисунок 7 Морфологическая картина стрековой гонады

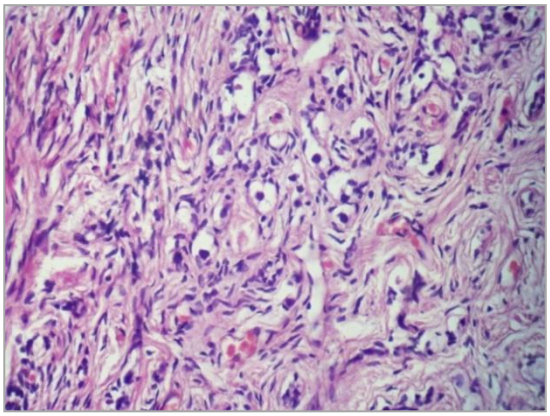
В препаратах гонад 16 (73%) детей (рисунок 8) была обнаружена рыхлая интерстициальная ткань с участками неравномерного склероза, в ней располагались кистозно-расширенные канальцы с выраженными дистрофическими изменениями, мелкими внутриканальцевыми кальцинатами. Микроскопическая картина соответствовала дисгенетичной ткани яичка (рисунок 8б). Наряду с незрелой тестикулярной тканью, в препаратах 6-х детей были обнаружены элементы коркового слоя яичника с неравномерными скоплениями примордиальных фолликулов – дисгенетичные гонады смешанного строения (рисунок 8в).

а) 

Макроскопическая картина дисгенетичной гонады

б) 

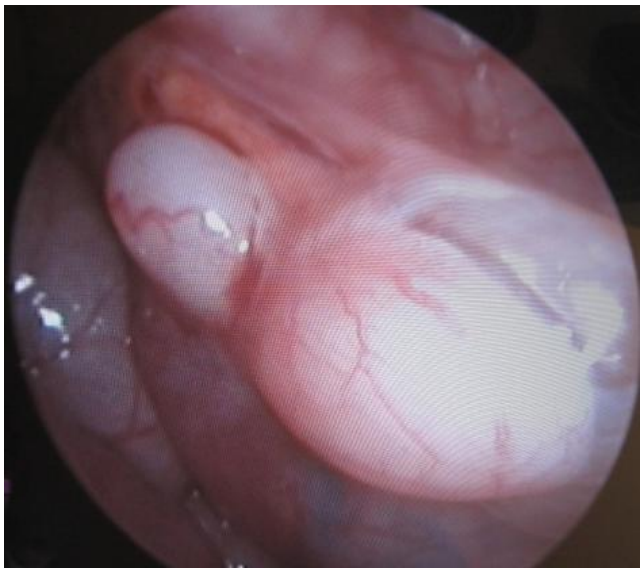
Элементы ткани яичка в составе дисгенетичной гонады. Среди плотной фиброзной ткани кистознорасширенные канальцы с недифференцированными эпителиальными клетками, кальцинатами в просвете.
(Гем.+эозин,×250)

в) 

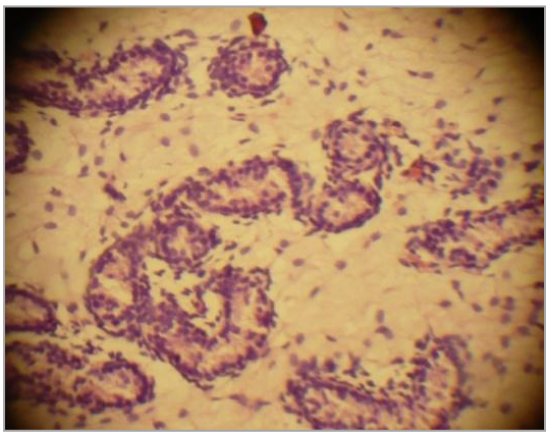
Элементы ткани яичника в составе дисгенетичной гонады. Среди тонковолокнистой фиброзной ткани с полнокровными капиллярами скопление примордиальных фолликулов с дистрофическими изменениями.
(Гем.+эозин,×400)

Рисунок 8 Морфологическая картина дисгенетичной гонады

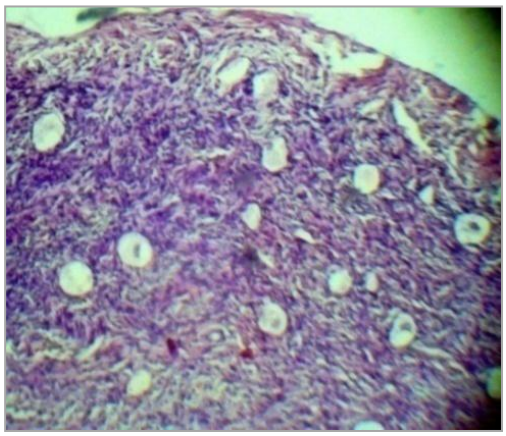
Четверо детей исследуемой группы имели макроскопическую картину двойственных овотестикулярных гонад (рисунок 9а). У всех четверых был выбран женский пол воспитания. Хирургическая тактика в каждом конкретном случае была принята после проведения биопсии различных частей овотестикулярной гонады и гистологического исследования. Наличие овариальных и тестикулярных элементов в составе гонад подтверждено. Тестикулярный компонент был представлен рыхлой межуточной тонковолокнистой тканью с разрозненно расположенными атрофичными канальцами, выстланными недифференцированными эпителиальными клетками (рисунок 9б). При гистологическом исследовании овотестис у двоих пациентов с кариотипом: 1) 46,XX/46,XY и 2) mos 47,XX + mar [11%] / 46,XX [89%], marker ish i (Y) (p11) (DyZ 3+ SRY++) была определена структурированная ткань яичника, дифференцировалось корковое и мозговое вещество, примордиальные фолликулы имели типичное гистологическое строение (рисунок 9в). Установлено овотестикулярное нарушение формирования пола.

а) 

Макроскопическая картина овотестис

б) 

Компоненты ткани яичка.
Среди рыхлой стромы, напоминающей незрелую мезенхиму, скопление мелких канальцев с недифференцированным эпителием. (Гем.+эозин,×250)

в) 

Корковый слой ткани яичника.
Межуточная ткань со скоплением примордиальных фолликулов.
(Гем.+эозин,×200)

Рисунок 9 Морфологическое строение гонады при овотестикулярном нарушении формирования пола

Наличие дисгенетичной тестикулярной ткани в составе овотестис определяет высокий риск развития гонадобластомы и требует обязательного удаления. С другой стороны, функциональная овариальная ткань позволит реализовать пубертат, не исключает фертильность. Пациенткам была проведена сепарация овотестис с полным удалением дисгенетичной тестикулярной ткани и сохранением овариальной части гонады. Технические возможности операции определялись строением гонады: овариальная и тестикулярная части были четко разделены между собой аваскулярной прослойкой соединительной ткани. Отсутствие тестикулярной ткани после проведения данной операции было подтверждено проведением стандартной трехдневной пробы с хорионическим гонадотропином. Показано отсутствие выброса тестостерона в ответ на стимуляцию гонад.

Гонады, имеющие макроскопическую структуру овотестис, были также обнаружены у двоих детей с кариотипом 45,X/46,XY и 46, XY. При гистологическом исследовании биоптатов была установлена дисгенезия тетикулярной части. Предположительно яичниковый компонент был

представлен незрелой овариальной тканью: чрезмерно развита интестициальная ткань, доля примордиальных фолликулов уменьшена, имелись участки атрофии, склероза. Результаты гистологического исследования соответствовали дисгенезии гонад. Пациенткам была выполнена гонадэктомия.

Таким образом, на основании клинического, гормонального, морфологического и гистологического обследования диагноз смешанная дисгенезия тестикул был установлен у 6 (24%) пациентов; частичная билатеральная дисгенезия гонад – у 17 (68%) детей, овотестикулярное нарушение формирования пола у двоих (8%). Рекомендации по выбору гражданского пола были даны на основании комплексной оценки совокупности факторов: фенотипического строения наружных гениталий, функциональной активности половых желез, гистологического строения гонад и степени зрелости Мюллеровых производных. В мужском поле воспитывались 6 пациентов со смешанной дисгенезией и 8 детей с частичной дисгенезией гонад. Женский пол воспитания был присвоен 9 детям с частичной дисгенезией и двоим с овотестикулярным НФП.

Клиническое наблюдение 1

Ребенок Д. обратился в клинику в возрасте 2,5 месяцев с жалобами на неправильное строение наружных половых органов. Из анамнеза известно, что в родильном доме обращало на себя внимание увеличение клитора, гонады не обнаружены, был заподозрен адреногенитальный синдром, взята кровь на 17-гидроксипрогестерон – 1,67 нг/мл, проведено кариотипирование – 45,X [5%] / 46, XY [95%].

При осмотре наружные половые органы имели интерсексуальное строение, лабиоскротальные складки полностью расщеплены, в правой паховой области пальпируется гонада, левая гонада при осмотре не определяется. Клитерофаллос длиной 19 мм, отверстие уретры открывается

на промежности. При проведении ультразвукового исследования в правом паховом канале визуализировано яичко, размерами 13,7 х 12,2 х 5,6 мм, объемом 0,5 мл. Левая гонада не визуализирована. За мочевым пузырем обнаружено изоэхогенное образование 5,0 х 5,6 мм, предположительно матка. При гормональном обследовании определено содержание в сыворотке крови тестостерона - 6,1 нмоль/л [РИ: 4,5 – 6,3 нмоль/л], ингибина Б – 196 пг/мл [РИ: 265 - 537] и гонадотропинов ФСГ- 1,2 мЕ/л [РИ: 0,7 – 2,1], ЛГ- 1,8 мЕ/л [РИ: 2,2 – 4,1]. Таким образом, установлено наличие функционирующей тестикулярной ткани в составе правой гонады. Уровень ингибина Б был снижен, однако отсутствие повышения гонадотропных гормонов свидетельствует о сохранности единственного правого тестикула, является прогностически благоприятным признаком в отношении пубертата, не исключает фертильность. На основании проведенных исследований был выставлен диагноз: Гоносомное нарушение формирования пола. Смешанная дисгенезия гонад. Принято решение об адаптации пациента в мужском паспортном поле. В возрасте 8 месяцев в клинике хирургии детского возраста им. Н.В.Захарова проведено оперативное лечение – удаление стрековой гонады и дериватов Мюлеровых протоков. С целью лечения микропении мальчику был назначен тестостерон в/м в дозе 50 мг 1 раз в месяц в течение 3-х месяцев. В возрасте 1 года проведена маскулинизирующая пластика наружных половых органов, уретропластика. На рисунке 10 представлено фенотипическое строение наружных половых органов ребенка в возрасте 2,5 месяцев и в возрасте 3-х лет.



2,5 месяца, до начала лечения



3 года, после лечения тестостероном и уретропластики

Рисунок 10 Внешний вид наружных гениталий пациента Л.

Данное клиническое наблюдение является примером благоприятной и своевременной адаптации ребенка в установленном гражданском поле. Специализированное обследование и верификация диагноза в период мини-пубертата определили выбор половой принадлежности, позволили провести гормональную терапию и хирургическое лечение в установленные сроки.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Ш. обратился в клинику в возрасте 3-х месяцев с жалобами на неправильное строение наружных половых органов. Из анамнеза известно, что при рождении ребенка пол не определен, гонады при пальпации наружных половых органов не обнаружены. В родильном доме проведено кариотипирование - 46,ХУ[53%]/45,Х[47%], после чего ребёнку был присвоен мужской паспортный пол. При обследовании в возрасте 3-х месяцев наружные половые органы имели двойственное строение: лабиоскротальные складки полностью расщеплены, гонады в лабиоскротальных складках отсутствовали, при пальпации паховой области не определялись. Клиторофаллос длиной 28 мм, искривлен, головка сформирована, кавернозные тела развиты плохо. Отверстие уретры открывалось на промежности, ниже меатуса определялось отверстие влагалища (рисунок 11).



Рисунок 11 Фенотипическое строение гениталий пациента Ш., 3 мес.

По данным ультразвукового исследования гонады в паховых каналах не визуализированы. В полости малого таза за мочевым пузырём обнаружено объёмное образование 12х10 мм с гиперэхогенной полоской в центре 3мм (матка). Слева от мочевого пузыря определено объёмное образование 9х6 мм, средней эхогенности, неоднородной структуры за счёт анэхогенных включений до 3 мм (яичник?).

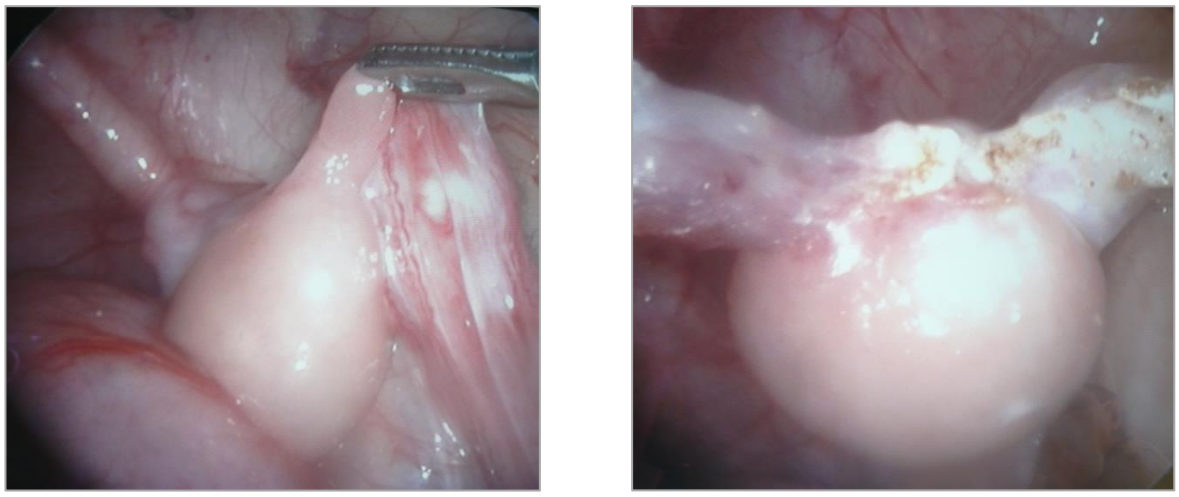
При проведении гормонального обследования было выявлено повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона, снижение концентрации тестостерона и ингибина Б, секреция антимюллерова гормона практически отсутствовала (таблица 10).

Таблица 10 Гормональный профиль пациента Ш., 3 мес.

Показатель	Значение у пациента Ш.	Референсный интервал значений для мальчиков 1 – 3 месяцев
ЛГ, мМЕ/мл	5,6	[2,2 – 4,1]
ФСГ, мМЕ/мл	3,1	[0,7 – 2,1]
Тестостерон, нмоль/л	3,8	[4,5 – 6,3]
Ингибин Б, пг/мл	132	[255 - 437]
АМГ, нг/мл	3,7	[104 - 153]

В лаборатории Медико-генетического научного центра РАМН, г. Москвы пациенту была проведена ДНК-диагностика. В результате исследования ДНК, выделенной из ядерных клеток периферической крови, обнаружены последовательности Y-хромосомы SRY (Yp 11.3), AmgL (Yp 11.1). Проведен поиск делеций локусов SRY, ZFY и микроделеций в регионах AZFa и AZFc. Обнаружена частичная делеция по маркеру SY1192.

С целью визуализации гонад и их морфологического исследования в клинике хирурги детского возраста выполнена лапароскопия. По средней линии визуализирована гипоплазированная матка, с обеих сторон маточные трубы и круглые связки матки, в составе которых были расположены гонады. Левая гонада представляла собой стрек, правая макроскопически выглядела как овотестис, состоящая из двух отделов, разделенных аваскулярной прослойкой соединительной ткани. В ходе лапароскопии стрековая гонада была удалена, проведена сепарация овотестис с удалением предположительно тестикулярного компонента, проведена биопсия овариального компонента гонады (рисунок 12).

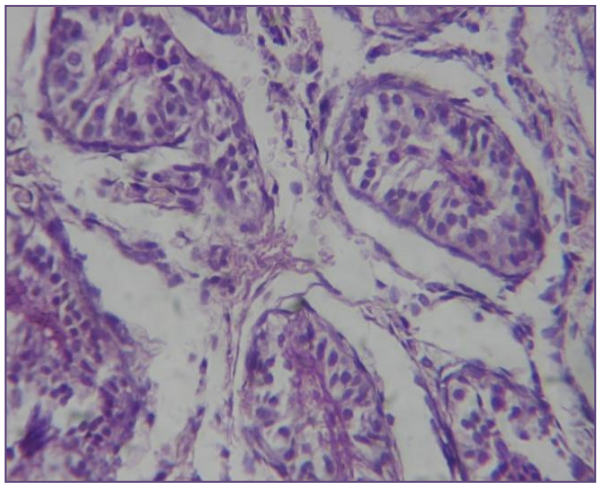


Макроскопическая картина Гонада после сепарации

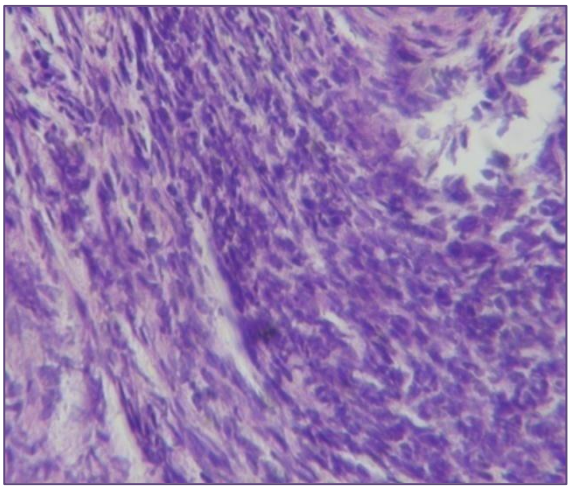
Рисунок 12. Макроскопическое строение гонады пациента Ш.

При гистологическом исследовании микропрепарата гонады среди фиброзной ткани определены атрофичные канальцы, выстланные недифференцированными эпителиальными клетками – дисгенетичная тестикулярная ткань. Другая часть гонады была представлена

недифференцированной овариальной стромой (рисунок 13). После получения результатов гистологического исследования было принято решение о проведении гонадэктомии.



Компоненты ткани яичка. Среди фиброзной ткани атрофичные канальцы с недифференцированным эпителием. (Гем.+эозин,×200)



Рыхлая недифференцированная строма яичника (Гем.+эозин,×200)

Рисунок 13 Микропрепараты гонады пациента Ш.

На основании комплексного генетического, клинического и морфологического обследования было установлено, что нарушение формирования пола у данного ребенка обусловлено мозаицизмом по половым хромосомам 46,ХУ[53%]/45,Х[47%], доля патологического клона клеток составляет 47%. Наружные половые органы ребенка в большей степени соответствуют женскому фенотипу. Внутренние гениталии сформированы по женскому типу: хорошо развита матка, маточные трубы и круглые связки матки, в которых располагаются гонады. Морфологическое строение гонад исключает возможность их сохранения. Совокупность имеющихся данных обуславливает целесообразность воспитания ребенка в женском поле. На основании наших рекомендаций родителями было принято решение о смене гражданского пола. Проведена феминизирующая пластика наружных гениталий.

В определении тактики ведения и хирургического лечения существенную роль имели результаты гормонального обследования. Показатели тестостерона позволили выявить наличие тестикулярной ткани в составе гонад. Низкий уровень АМГ, ингибина Б в сочетании с повышением концентрации фолликулостимулирующего гормона отражали нарушение функции клеток Сертоли, свидетельствовали о высоком риске малигнизации дисгенетичных гонад. Благодаря определению репродуктивных гормонов в период мини-пубертата, своевременно выполнена гонадэктомия. Ребенок адаптирован в женском паспортном поле.

Клиническое наблюдение 3

Пациент Т. родился от первой беременности срочных родов с массой 2700 г и ростом 48 см При первичном осмотре в родильном доме обнаружено неправильное строение наружных половых органов, половая принадлежность не определена. На 4-е сутки консультирован эндокринологом, взята кровь на 17-гидроксипрогестерон – 4,5 нг/мл; определены электролиты в сыворотке крови – в пределах нормы; проведено кариотипирование – 46, XY. В возрасте 1 месяца обследован в Клинической больнице им. С.Р.Миротворцева Саратовского ГМУ. При осмотре наружные половые органы имели неправильное строение: мошонка недоразвита, сглажена, скротальный шов сформирован, яички в мошонке и паховой области не определялись; микропенис длиной 8 мм, кавернозные тела практически отсутствовали (рисунок 14).

При проведении ультразвукового исследования яички в мошонке и паховых каналах не определены. В полости малого таза обнаружена матка, размерами 13,1х11,5х11,4 мм, смещена влево, М-ЭХО – 1,5 мм; дифференцированы полость матки, шейка длиной 9,3 мм, влагалище - 8,5 мм. Справа в месте проекции яичника визуализировано образование 5,5х3,4 мм, гипоэхогенное, неоднородное по структуре, с ровным четким контуром и участками васкуляризации – дисгенетичная гонада (рисунок 15). При

цистоуретрографии за мочевым пузырем также визуализировано образование, исходящее из уретры – влагалище.



Рисунок 14 Внешний вид наружных гениталий пациента Т., 1 мес.

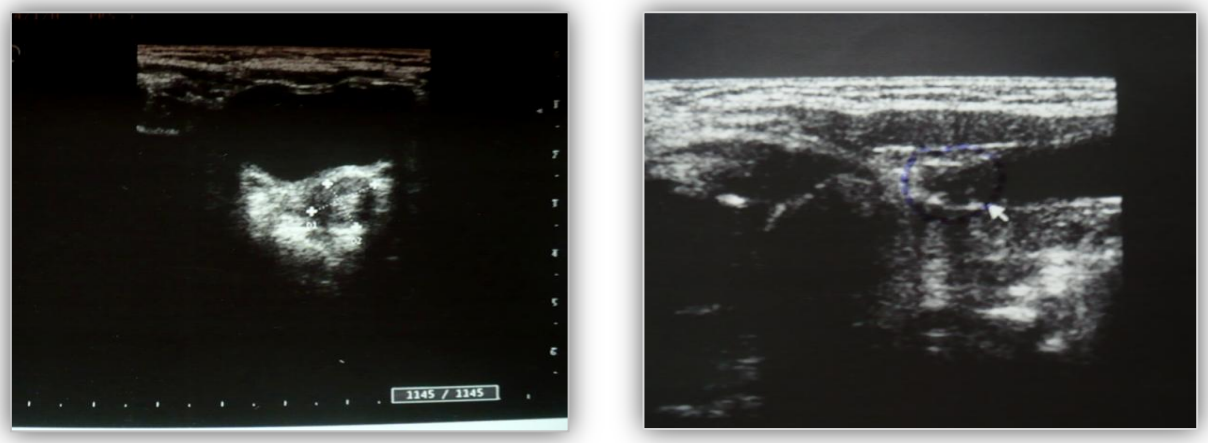


Рисунок 15 Структура внутренних гениталий пациента Т., 1 мес.: слева – матка, справа –гонада

В ходе лапароскопии визуализированы гипоплазированная матка по средней линии; правая гонада в проекции яичника желтого цвета 0,5 см в диаметре; левая гонада располагалась по ходу маточной трубы, представляла собой streak.

С целью выявления функционирующей тестикулярной ткани в составе гонад проведено исследование гонадотропинов и тестостерона в сыворотке крови пациента. Гормональный профиль пациента Т. представлен в таблице 11. Определение низкой базальной концентрации тестостерона послужило основанием для проведения 3-х дневной пробы с хорионическим гонадотропином.

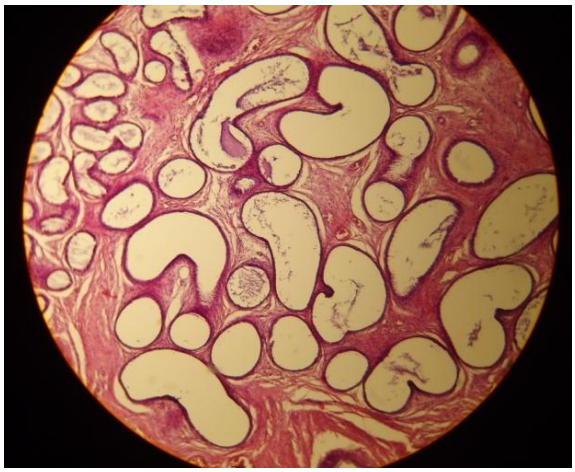
Таблица 11 Гормональный профиль пациента Т., 1 мес.

Показатель	Значение у пациента Т.	Референсный интервал значений для мальчиков 1 – 3 месяцев
ЛГ, мМЕ/мл	1,1	[2,2 – 4,1]
ФСГ, мМЕ/мл	13,0	[0,7 – 2,1]
Тестостерон базальный, нмоль/л	1,4	[4,5 – 6,3]
Тестостерон стимулированный, нмоль/л	1,9	

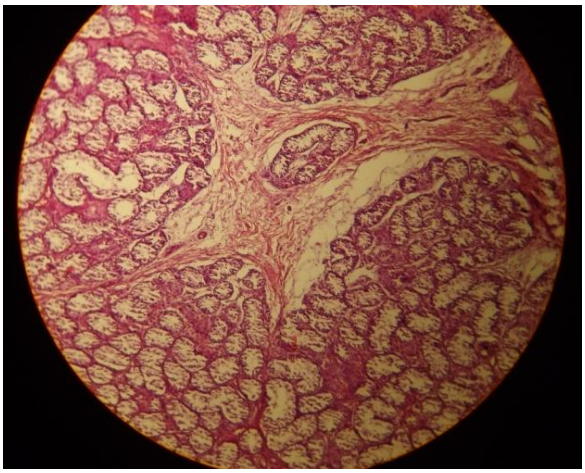
Высокая концентрация фолликулостимулирующего гормона, низкий базальный и стимулированный уровень тестостерона свидетельствовали о нарушении функциональной способности клеток Лейдига и Сертоли, отражали дисгенезию тестикулярной ткани.

На основании результатов проведенного обследования был выставлен диагноз: 46, XY Нарушение формирования пола. Парциальная билатеральная дисгенезия гонад. Выбор половой принадлежности проводился на основании следующих факторов: 1) внешний вид наружных половых органов, в большей степени соответствующий женскому фенотипу; 2) билатеральная дисгенезия гонад, обуславливающая необходимость гонадэктомии; 3) хорошо развитые внутренние женские гениталии: дифференцированная матка и влагалище; 4) кавернозные тела практически не развиты, результативность заместительной терапии адрогенами в случае выбора мужского пола сомнительна; 5) проведение фаллопластики при данном строении наружных половых органов крайне сложно и имеет высокий риск развития хирургических осложнений. Родителям были подробно разъяснены результаты проведенного обследования. Предоставлена информация о заболевании и прогнозе развития ребенка в период полового созревания, рекомендована адаптация ребенка в женском поле. Ребенок воспитывается в женском поле, проведены гонадэктомия, феминизирующая пластика наружных половых органов.

На микропрепаратах гонад (рисунок 16) видны расширенные кистозно-измененные канальцы с тонким недифференцированным эпителием, кальцинаты в просвете канальцев. Гистологическая картина соответствует дисгенетичной тестикулярной ткани.



Дисгенетичная ткань яичка: расширенный кистозно-измененные канальцы, фиброз (Гем.+эозин,×400)



Дисгенетичная ткань яичка, кальцинаты в просвете канальцев (Гем.+эозин,×150)

Рисунок 16 Гистологическое строение гонад пациента Т, 1 мес.

Данное клиническое наблюдение еще раз показывает необходимость специализированного обследования пациентов с нарушением формирования пола в постнатальный период, иллюстрирует значение гормональных исследований при выборе половой принадлежности, определении лечебной тактики. Гормональное обследование, проведенное в период мини-пубертата, сыграло существенную роль в диагностике билатеральной дисгенезии гонад на основании низкого уровня тестостерона, высокого ФСГ; позволило определить неблагопритятный прогноз полового созревания, имело значение для выбора половой принадлежности.

Проведен анализ результатов обследования группы пациентов с другими вариантами 46, XY нарушения формирования пола (n = 20). Все пациенты данной группы имели тестикулярные гонады и незавершенную маскулинизацию наружных половых органов. Обследование проводилось в соответствии с алгоритмом дифференциальной диагностики НФП,

обусловленных нарушением биосинтеза и действия андрогенов (ESPE code 4B.2). Фенотипическая характеристика наружных гениталий пациентов данной группы включала в себя мошоночную гипоспадию в сочетании с двусторонним крипторхизмом – у двоих, односторонним крипторхизмом - у четверых, пеноскротальной транспозицией – у двоих детей. Остальные 12 мальчиков имели изолированную мошоночную гипоспадию. Средний объем скротальных яичек у мальчиков данной группы составил 1,7±0,5 мл по данным орхиометрии, 0,6±0,25 мл по данным ультразвукового исследования и не имел статистически достоверных различий с контрольными показателями – 2,3±0,46 мл (p = 0,07) и 0,68±0,18 мл (p = 0,96) соответственно. Объем паховых яичек, определяемый методом ультразвукового исследования, был достоверно меньше -0,26±0,05 мл (p < 0,01). Длина полового члена составила 2,5±0,53 см и была менее (– 2 SD) у 9 детей, то есть 45% мальчиков имели микропенис.

Гормональное обследование мальчиков с мошоночной гипоспадией начинали с общедоступного комплекса репродуктивных гормонов: гонадотропинов и тестостерона. Все дети исследуемой группы имели значения гонадотропинов, соответствующие референсному интервалу и показатели тестостерона в диапазоне от 4 нмоль/л до 10,7 нмоль/л (таблица 12). Показатели тестостерона выше референсного диапазона определены у 4-х детей. В этих случаях проводили дифференциальную диагностику между периферическими вариантами нарушений секреции и действия андрогенов. С целью исключения НФП, обусловленного дефицитом фермента 5αRD2 мы исследовали уровень дигидротестостерона сыворотки крови с определением соотношения тестостерон / дигидротестостерон.

При нормальном соотношении – Т/ДГТ равном [3 - 25] проводили ДНК диагностику для исключения синдрома периферической нечувствительности к андрогенам. Диагноз подтвердился у двоих

пациентов. Ниже приводим описание одного из двух клинических наблюдений (4).

Таблица 12 Концентрация репродуктивных гормонов в сыворотке крови пациентов с 46, XY тестикулярным нарушением формирования пола в период мини-пубертата

Показатель	Группа пациентов с НФП, n = 20		Контрольная группа, n=40		**p**
	Me	[Q1; Q3]	Me	[Q1; Q3]	
ЛГ, мМЕ/мл	3	[1,1; 5,1]	3,3	[2,2; 4,1]	0,5
ФСГ, мМЕ/мл	1,5	[0,5; 3,4]	0,9	[0,7; 1,2]	0,1
Тестостерон базальный, нмоль/л	4,9	[3,9; 10,7]	5,5	[4,5; 6,2]	0,05
Тестостерон стимулированный, нмоль/л	13,8	[7,3; 62]	-	-	-
АМГ, нг/мл	99	[44; 121]	129	[104; 153]	0,001
Ингибин Б, пг/мл	140,5	[91; 200]	340	[255; 437]	0,0004

Показатели антимюллерова гормона и ингибина Б в группе пациентов с 46, XY тестикулярным нарушением формирования пола имели широкий разброс значений и зависели от генетического варианта нарушения формирования пола. Среди пациентов с изолированной мошоночной гипоспадией низкая концентрация АМГ определена у 67% мальчиков, низкий уровень ингибина Б – у 58%.

Клиническое наблюдение 4

Пациент А. родился с двойственным строением наружных половых органов, пол при рождении не определен. При осмотре в родильном доме в правой лабиоскротальной складке обнаружено яичко. Проведено

кариотипирование - 46,ХУ. На основании определения генетического и гонадного пола, ребенок был зарегистрирован в мужском гражданском поле. Впервые обследован в возрасте 3-х месяцев. Правое яичко обнаружено в расщепленной мошонке, левое - в паховой области; половой член длиной 20 мм, кавернозные тела развиты плохо – микропенис; отверстие уретры открывается между листками расщепленной мошонки (рисунок 17).



Рисунок 17. Внешний вид наружных гениталий пациента А.

При ультразвуковом исследовании: правое яичко в мошонке, 21х7,5 мм, объемом 0,62 мл. Левое яичко определяется у внутреннего кольца пахового канала 18х7,2 мм, объем - 0,49 мл. Придатки визуализируются отчетливо. В полости малого таза визуализирована предстательная железа, с четкими, ровными контурами 9х6,5х7 мм Дериваты Мюллеровых протоков отсутствуют.

Проведено гормональное обследование: ЛГ – 2,7 мМЕ/мл, ФСГ – 1,3 мМЕ/мл, тестостерон – 8 нмоль/л Избыточная концентрация тестостерона в сыворотке крови может быть вызвана дефицитом фермента 5αRD2 либо нарушением чувствительности периферических тканей к андрогенам. Для исключения дефицита 5αRD2 мы определили содержание

дигидротестостерона в сыворотке крови - 1,2 нмоль/л, соотношение Тестостерон / Дигидротестостерон – 6,7, что соответствует норме. На основании проведенного обследования предположили наличие у ребенка синдрома нечувствительности к андрогенам. В течение 3-х недель проводилось местное лечение гелем дигидротестостерона, на фоне чего отмечалось незначительное увеличение длины полового члена с 20 до 24 мм, слабая реакция со стороны кавернозных тел. Диагноз подтвержден при проведении молекулярно-генетического исследования в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГУ Эндокринологического научного центра (зав. лабораторией д.м.н., профессор А.Н. Тюльпаков), г. Москва. Методом ПЦР и последующего прямого прямого секвенирования проведен анализ нуклеотидной последовательности экзонов 1-8 и примыкающих участков интронов гена AR. При секвенировании экзона 1 выявляется двойная замена в кодоне 21: G21X и G21R, что при кариотипе 46XY может быть объяснено сочетанием точковой мутации и дупликации гена AR. Совокупность данных клинического и молекулярно-генетического исследований позволила установить у пациента с 46, XY нарушением формирования пола синдром парциальной нечувствительности к андрогенам.

В данном клиническом наблюдении обследование пациента в период мини-пубертата позволило выявить высокий уровень тестостерона, провести дифференциальную диагностику между дефицитом 5-α-редуктазы-2 и синдромом резистентности к андрогенам, оценить результаты пробного гормонального лечения, спланировать проведение молекулярно-генетических исследований. В итоге, гормональное обследование в период постнатальной активности половых желез способствовало верификации точного молекулярно-генетического диагноза, позволило определить пол воспитания и дальнейшую тактике лечения ребенка.

Обобщая полученные данные, было отмечено, что гормональный профиль пациентов с гипоспадией и двойственным строением наружных

половых органов в период мини-пубертата соответствовал варианту нарушения формирования пола. Так, у пациентов с нарушением дифференцировки гонад отмечалось повышение уровня гонадотропинов, снижение концентрации тестостерона, резкое снижение антимюллерова гормона и ингибина Б. У пациентов с нарушением периферического действия андрогенов – нормальная либо повышенная концентрация тестостерона, низкие показатели антимюллерова гормона и ингибина Б.

В итоге, результаты постнатального гормонального обследования пациентов с НФП позволили:

1) Оценить состояние тестикул до проведения их морфологической оценки, определить алгоритм дальнейшего диагностического поиска;
2) Определить объем молекулярно-генетических исследований, направленных на верификацию диагноза, выбор пола, прогноз полового развития.

ГЛАВА 4. ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ ЗДОРОВЫХ МАЛЬЧИКОВ И ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

4.1. Половое развитие здоровых мальчиков

С 1969 года и до настоящего времени в клинической практике используется единая международная система оценки фенотипических признаков пубертата по стадиям Tanner [Marshall WA, Tanner JM, 1969]. Четко установлен физиологический диапазон сроков инициации пубертата и критерии оценки патологии полового развития. На практике, сложно оценить парциальные нарушения пубертата. Например, неравномерное развитие тестикул, недостаточный рост полового члена, несоответствие гормональных показателей клинической стадии полового развития. Для объективной оценки таких состояний необходима разработка референсного интервала значений для клинических и лабораторных показателей пубертата.

Референсные значения, применяемые для оценки функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, должны учитывать возрастной характер активности центральных и периферических эндокринных желез, стадию полового созревания, индивидуальные особенности физического развития [Brook CG, Brown RS, 2008; Melmed S, Polonsky KS, 2011]. Кроме того, уровень половых гормонов имеет этнические и региональные особенности, поэтому разработка собственных референсных значений необходима для эффективной оценки результатов гормональных исследований.

В рамках проведения профилактических и диспансерных осмотров в поликлиниках г. Саратова проведена оценка полового развития 300 практически здоровых мальчиков 11 – 15 лет. Оценка полового развития была проведена в рамках профилактических и диспансерных осмотров в

детских поликлиниках г. Саратова. Согласно критериям Tanner, оценивались степень развития наружных половых органов (G1 - G5), оволосение лобка (P1 – P5). Всем мальчикам определен объем гонад при помощи орхидометра Прадера, проведена генитометрия.

С целью статистического анализа результатов орхиометрии и генитометрии дети были разделены на 5 подгрупп соответственно стадии полового развития. Распределение мальчиков по возрасту и стадиям полового развития представлено в таблице 13.

Таблица 13 Распределение группы здоровых мальчиков по возрасту соответственно стадиям полового развития

Стадия полового развития	Возраст, лет Me [Q1; Q3]		Число детей
G1	10,8	[10,2; 12]	60
G2	12	[11; 12,6]	80
G3	14,2	[14; 14,6]	80
G4	14,7	[14,3; 15,3]	60
G5	15,3	[14,9; 15,7]	20

Средний срок начала пубертата у здоровых мальчиков составил 11,3±0,8 лет. К 12,5 годам признаки инициации пубертата имели 75% мальчиков. К 14 годам завершенный пубертат имели 5% здоровых детей. Развитие наружных гениталий, соответствующее стадии G4, имели 59%, стадия G3 определена у 33%. Лишь 3 % мальчиков к 14 годам имели стадию полового развития G2.

Наиболее объективным показателем инициации и прогрессирования пубертата является объем гонад. Используя метод сигмальных отклонений, мы рассчитали диапазон значений для объема гонад у здоровых мальчиков в зависимости от стадии полового развития (таблица 14).

При оценке наружных гениталий у мальчиков проводилось измерение длины полового члена. Диапазон значений данного показателя с учетом

сигмальных отклонений представлен в таблице 15. Средний возраст пубархе у здоровых мальчиков составил 12,3±0,7 лет. К 14 годам стадию Р4 по Tanner имели 35% детей, стадию Р3 – 49%, стадию Р2 – 11%. Лишь 5% четырнадцатилетних мальчиков не имели лобкового оволосения.

Таблица 14 Объем гонад у здоровых мальчиков в зависимости от стадии полового развития, мл

Стадия полового развития	Объем гонад, мл				
	M - 2σ	M - 1σ	M	M + 1σ	M + 2σ
G1	2,8	3,15	3,5	3,85	4,2
G2	4,8	5,2	5,6	6,0	6,4
G3	8,5	11,5	14,5	17,5	20,5
G4	13,8	16,9	20	23,1	26,2
G5	15,2	17,6	20	22,4	24,8

M – среднее; σ – среднее квадратичное отклонение

Таблица 15 Длина полового члена здоровых мальчиков в зависимости от стадии полового развития, см

Стадия полового развития	Длина полового члена, мл				
	M - 2σ	M - 1σ	M	M + 1σ	M + 2σ
G1	3,4	3,8	4,2	4,6	5,0
G2	3,7	4,7	5,7	6,7	7,7
G3	4,2	5,7	7,2	8,7	10,2
G4	4,4	6,2	8	9,8	11,6
G5	7,0	8,4	9,8	11,2	12,6

M – среднее; σ – среднее квадратичное отклонение

Гормональное обследование, включающее определение концентрации гонадотропинов и андрогенов в сыворотке крови, было проведено 100 мальчикам 11 – 15 лет. Информированное согласие родителей на осмотр и лабораторное обследование детей было получено. Распределение

мальчиков по стадиям полового развития для оценки гормональных показателей представлено в таблице 16.

Таблица 16 Распределение здоровых мальчиков по возрасту и стадиям полового развития при проведении гормонального обследования

Период	Пубертат			
Стадия полового развития	G1	G2	G3	G 4-5
Число детей	20	20	30	30

В результате статистического анализа результатов гормонального обследования мальчиков установлены референсные показатели концентрации гормонов сыворотки крови для каждой стадии полового развития. За референсный диапазон принят доверительный интервал значений с уровнем надежности 95% (таблица 17).

Таблица 17 Показатели репродуктивных гормонов у здоровых мальчиков 11 – 15 лет в зависимости от стадии полового развития, ДИ 95%

Показатель	Стадии полового развития по Таннеру			
	G_1	G_2	G_3	G_{4-5}
ЛГ, мМЕ/мл	[0,5 – 1,6]	[1,4 – 3,2]	[2,7 – 5,1]	[1,1 – 3,5]
ФСГ, мМЕ/мл	[0,2 – 1,5]	[2,3 – 4,3]	[0,7 – 2,1]	[0,8 – 2,0]
Тестостерон общий, нг/мл нмоль/л	[0,5 - 0,8] [1,7 – 2,8]	[1,6 – 3,4] [5,4 – 11,5]	[4,0 – 8,8] [13,6 - 29]	[6,3 – 11,8] [21 - 40]
Тестостерон свободный, пг/мл	[0,5 – 1,4]	[3,2 – 12,5]	[15,8 – 24]	[17,3 – 34,8]
ГСПП, нмоль/л		[19 – 51,4]		
ДГА-S, мкг/мл		[0,65 – 1,8]	[1,4 - 2]	
Андростендион, нг/мл		[0,7 – 1,7]	[1,5 – 2,1]	
Дигидротестостерон, пг/мл		[335 - 873]	[604 - 984]	
Ингибин Б, пг/мл		[120 - 142]	[175 - 205]	[186 - 250]

Референсные интервалы концентраций репродуктивных гормонов, полученные при обследовании здоровых мальчиков подросткового возраста, были использованы при оценке состояния репродуктивной системы пациентов с ВППР, для диагностики гипогонадотропного и гипергонадотропного гипогонадизма. Верификация патологии полового развития основывалась на сопоставлении клинических признаков пубертата и совокупности гормональных изменений.

4.2 Половое развитие мальчиков с крипторхизмом

4.2.1 Клиническая и гормональная характеристика мальчиков с крипторхизмом в период полового развития

В последние годы большое количество работ посвящено изучению репродуктивной системы пациентов с крипторхизмом. При оценке спермограммы низкие показатели фертильности обнаруживаются у 48% мужчин с односторонним и у 78 – 80% мужчин с двусторонним крипторхизмом [Hadziselimovic F., Höecht B., Herzog B., Buser M, 2007; Морозов ДА с соавт., 2007; Пименова Е.С., 2010]. Такие показатели послужили основанием для проведения исследований в детском возрасте с целью выяснения причин инфертильности и улучшения репродуктивного потенциала пациентов с крипторхизмом. Много работ посвящено необходимости раннего проведения орхиопексии [Trsinar B, Murave UR, 2009]. Однако результаты проспективного многоцентрового исследования F Hadziselimovic , B Herzog, MW Buser, B Hoecht, 2007 г показали, что своевременная орхиопексия не является достаточным условием будущей фертильности. Дискуссии о применении гормональной терапии для лечения крипторхизма привели к доказательству её неэффективности [Ritzen EM, 2008]. Получены достоверные данные о билатеральном поражении яичек при одностороннем крипторхизме [Hadziselimovic F, Hoecht B, 2008].

Авторы работ, опубликованных за последнее десятилетие, обращают внимание на многообразие причин крипторхизма, ставят вопрос о необходимости рассматривать крипторхизм как симптом врожденной патологии репродуктивной системы [Salenave S et al., 2007**;** Ferlin A et al., 2008; Gottlieb S, Rey RA, Malozowski S, 2009; Bouvattier C, 2011; Bay K, Main K, 2011; Sarfati J et al., 2012]. Проведены экспериментальные исследования, подтвердившие роль гонадотропинов и андрогенов в возникновении крипторхизма [Svechnikov K, 2010; Yuan, 2010]. Однако исследований, характеризующих период полового развития мальчиков с крипторхизмом, до настоящего времени не проводилось. Мониторинг полового развития необходим для выявления и прогнозирования субфертильности и бесплодия при крипторхизме, а также для своевременной коррекции заболеваний репродуктивной системы.

Проспективная оценка полового развития была проведена у 70 мальчиков, оперированных по поводу крипторхизма, при достижении ими возраста 11 – 12 лет и появлении первых признаков инициации пубертата. Результаты хирургического лечения были расценены как удовлетворительные: низведенное яичко находилось в мошонке, имело характерную эластическую консистенцию. Исключение составили 4 (5,5%) пациента с двусторонним крипторхизмом, у которых отмечалась гипоплазия гонад (объем менее 2,8 мл, т.е < - 2 SD для препубертатного возраста) в сочетании с их высоким расположением у корня мошонки. Мониторинг полового развития мальчиков проводился нами в течение 4-х лет. Окончательная оценка репродуктивной системы обследованных детей проведена в возрасте 15 – 16 лет. Распределение пациентов на группы исследования проведено на основании следующих критериев:

1) форма крипторхизма: односторонний / двусторонний крипторхизм;

2) уровень задержки яичка: паховая / абдоминальная задержка;

3) Наличие признаков спонтанного пубертата при достижении возраста 14 лет: физиологический пубертат / задержка полового развития (ЗПР).

Распределение пациентов в соответствии с указанными критериями представлено в таблице 18:

Таблица 18 Распределение пациентов в зависимости от формы крипторхизма и уровня задержки яичка

Наличие пубертата	Форма заболевания								Всего	
	Односторонний крипторхизм n = 45				Двусторонний крипторхизм n = 25					
	Паховая задержка		Брюшная задержка		Паховая задержка		Брюшная задержка			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Пубертат	30	43	12	17	8	11,4	2	2,8	52	74,3
ЗПР	3	4,3	0	0	13	18,6	2	2,8	18	25,7
Всего	33	47,3	12	17	21	30	4	5,7	70	100

Как видно из таблицы, среди мальчиков с крипторхизмом преобладали пациенты с паховой задержкой тестикул (77,2%): односторонней - 47,1 % и двусторонней - 30 %. Абдоминальную задержку тестикул имели 22,8 % мальчиков, из них лишь 4 пациента (5,7%) с двусторонним крипторхизмом. Подавляющее большинство пациентов с односторонней паховой ретенцией и все мальчики с односторонней брюшной задержкой яичка имели признаки спонтанного полового развития. Среди мальчиков с двусторонней ретенцией гонад самостоятельную инициацию и прогрессирование пубертата показали менее половины детей. Задержка полового развития имела место у 13 (62%) детей с двусторонним паховым крипторхизмом и у двух из четырех пациентов с двусторонней абдоминальной задержкой яичек. Оценка результатов клинического и гормонального обследования пациентов с крипторхизмом была проведена в трёх группах:

1. Группа пациентов с паховым крипторхизмом (ПК, n = 38), имеющих к 14 годам признаки полового развития. Подгруппу А составили мальчики с односторонней паховой ретенцией гонад (ОПК, n = 30), подгруппу Б – мальчики с двусторонним паховым крипторхизмом (ДПК, n = 8).
2. Группа пациентов с абдоминальным крипторхизмом (АК, n = 14), имеющих к 14 годам признаки полового развития. Подгруппу А составили мальчики с односторонней абдоминальной ретенцией гонад (ОАК, n = 12), подгруппу Б – два мальчика с двусторонним абдоминальным крипторхизмом (ДАК, n = 2).
3. Группа мальчиков с крипторхизмом, не имеющих к 14 годам признаков самостоятельного пубертата, то есть пациенты с задержкой полового развития (ЗПР, n = 18). Из 18 пациентов с задержкой полового развития ОПК в анамнезе имели 3 мальчика, ДПК – 13 подростков и ДАК – 2 мальчика.
4. Контрольную группу составили 60 практически здоровых мальчиков.

При обследовании пациентов с крипторхизмом в период начала пубертата (n = 52) средний возраст мальчиков составил 11,5±1,05 лет. Большинство детей (75%) имели средние показатели физического развития, то есть SDS роста, соответствующее диапазону [-1;+1]. Показатели роста ниже средних значений [-1; -2] SD определены у 4 (7,7 %) пациентов; выше средних значений [+1;+2] – у 9 (17,3 %). Медиана SDS роста в данной группе детей составила – 0,35 [-0,2; 1,5], медиана SDS индекса массы тела – 0,5 [-0,2; 1,25] . Ожирение выявлено у четырех (7,7 %) пациентов, дефицит массы тела имели трое (5,8 %) детей.

В группе мальчиков с паховым крипторхизмом (группа 1) признаки инициации пубертата зафиксированы в возрасте 12,08±0,9 лет, что не имело достоверных различий с группой здоровых детей. Костный возраст также соответствовал инициации пубертата – 12,2±1,1 лет. Показатели, отражающие состояние гонад у мальчиков с крипторхизмом в период начала пубертата, представлены в таблице 19. Средний объем гонады на стороне

орхиопексии у мальчиков с ОПК (подгруппа А) составил 4,0 [2,0; 4,8] $см^3$. При этом объем скротальной гонады был достоверно больше, как по результатам орхиометрии, так и по данным УЗИ и практически не отличался от здоровых детей. Уже на второй стадии полового развития нами была замечена асимметрия тканевого кровотока гонад. Появление тестикулярного кровотока в мошоночном яичке характеризовали значения PSV – 6,6 [4,4; 8,4] см/сек и Vm 2,6 [2,4; 5,3] см/сек. В оперированном яичке кровоток отсутствовал у всех пациентов.

Объем гонад у мальчиков, оперированных по поводу ДПК (подгруппа Б), не имел достоверных отличий от здоровых детей. Однако следует принять во внимание, что большинство детей данной подгруппы получали лечение хорионическим гонадотропином в препубертатный период, что могло повлиять на изучаемые показатели. Тестикулярный кровоток – неравномерный, в виде локусов определялся у всех пациентов, имеющих клинические признаки полового развития. Уже на этой стадии пубертата отмечено уменьшение показателей скорости кровотока и повышение индекса периферического сопротивления относительно контрольной группы (таблица 19).

Показатели ЛГ и тестостерона у пациентов с ПК подгрупп А и Б также соответствовали II стадии полового развития и не отличались от здоровых детей. У всех пациентов, имеющих признаки полового развития и пубертатный уровень тестостерона, определялась концентрация ингибина Б в сыворотке крови. Уровень ингибина Б у мальчиков А и Б подгрупп был ниже, чем у здоровых детей. Однако достоверные различия с контрольной группой получены только в подгруппе детей с ДПК (таблица 20). Одновременно со снижением ингибина, отмечена тенденция к повышению показателей фолликулостимулирующего гормона.

При обследовании мальчиков с абдоминальным крипторхизмом в период инициации пубертата их возраст составил 11,2±0,4 лет. Костный возраст соответствовал 11,1±1,1 годам. При осмотре детей с ОАК (подгруппа А)

обращало на себя внимание, что объем неоперированных мошоночных яичек существенно превышал показатели здоровых детей. При этом объем низведенных гонад по данным орхиометрии и ультрасонографии был значительно меньше контрольных показателей (таблица 19). Уже при первичном обследовании мальчиков были выявлены структурные изменения паренхимы низведенных тестикул и придатков: нарушение дифференцировки придатка и склеротические изменения головки, кальцинаты, нарушение эхографической структуры тестикулярной ткани. Физиологические пубертатные изменения в паренхиме низведенных тестикул отсутствовали, кровоток не определялся. Полученные результаты были расценены нами как гипоплазия абдоминальных яичек и формирование викарной гипертрофии контрлатеральных гонад.

Данные о функциональном состоянии гонад были получены на основании результатов гормонального обследования. Как видно из таблицы 20, концентрации ЛГ и тестостерона у мальчиков с ОАК достоверно не отличались от здоровых детей. Медиана тестостерона несколько выше, чем в группе контроля, возможно, обусловлена викарной гипертрофией мошоночного яичка. Одновременно с этим было отмечено увеличение концентрации фолликулостимулирующего гормона и снижение уровня ингибина Б относительно контрольной группы. Концентрация ингибина Б на этой стадии полового развития отражает активность пролиферации и созревание клеток Сертоли. Таким образом, уже в начале пубертата у мальчиков с односторонней абдоминальной задержкой тестикул было определено снижение функционального потенциала клеток Сертоли при сохранной функции клеток Лейдига.

Таблица 19 Состояние гонад у мальчиков с крипторхизмом в период начала пубертата,

(стадия G2 по Tanner), Me [Q1; Q3]

Группа / Показатели	Пациенты с паховым крипторхизмом n= 38			Пациенты с абдоминальным крипторхизмом n= 14			Здоровые мальчики Контрольная группа	p_1	p_2
	односторонним (А), n = 30		двусторонним (Б), n= 8	односторонним (А), n = 12		двусторонним (Б), n=2			
	на стороне орхиопексии*	на здоровой стороне		на стороне орхиопексии*	на здоровой стороне				
V гонад, $см^3$	4,0 [2,0; 4,8]	6,0 [4,0; 6;0]	6,5 [5,2; 7,8]	2,2 [1,6; 2,9]	10,0 [8,5; 11]	3,2	5,6 [5,2; 6,0]	0,04* 0,6	0,0001* 0,003
V гонад, $см^3$ (по УЗИ)	1,25 [0,9; 3,5]	3,7 [1,3; 4,7]	5,2 [4,0; 6,4]	1,5 [1,1; 1,8]	10,0 [8,8; 12,2]	3,0	3,9 [3,6; 4,6]	0,001* 0,9	0,0001* 0,001
PSV, m|c	Не определялся	6,6 [4,4; 8,4]	3,3 [2,8; 3,7]	Не определялся	4,3 [3,4; 4,8]	Не определялся	6,3 [4,2; 7,1]	-	0,001
Vm, m|c		2,6 [2,4; 5,3]	2,4 [2,1; 2,7]		3,1 [2,3; 3,3]		3,8 [3,2; 6,1]	-	0,03
Ri		0,7 [0,65; 0,74]	0,8 [0,7; 0,85]		0,8 [0,75; 0,82]		0,6 [0,5; 0,65]	-	0,001
Pl		1,2 [1,05; 1,4]	1,1 [1,0; 1,2]		1,2 [1,1; 1,28]		1,1 [0,9; 1,3]	-	0,5

p_1 – вероятность достоверности различий между группами ПК (А), АК (А) и контрольной по критерию Краскела-Уоллиса;
p_2 – вероятность достоверности различий между группами ПК (Б), АК (Б) и контрольной по критерию Краскела- Уоллиса

Таблица 20 Концентрация репродуктивных гормонов в сыворотке крови мальчиков с крипторхизмом в период начала пубертата (стадия G2 по Tanner), Me [Q1; Q3]

Группа / Показатели	Пациенты с паховым крипторхизмом n= 38		Пациенты с абдоминальным крипторхизмом n= 14		Здоровые мальчики	p_1	p_2
	односторонним (А), n = 30	двусторонним (Б), n= 8	односторонним (А), n = 12	двусторонним (Б), n= 2	Контрольная группа		
ЛГ, мМЕ/мл	2,45 [1,4; 3,0]	1,7 [1,0; 2,5]	1,4 [1,3; 1,9]	2,2 1,9	1,5 [1,3; 1,7]	0,6	0,3
ФСГ, мМЕ/мл	2,1 [1,3; 4,1]	3,2 [2,0; 3,9]	3,4 [2,7; 7,5]	4,6 15,8	2,0 [1,5; 2,6]	0,02	0,02
Т. общ., нмоль/л	3,7 [2,9; 8,3]	5,7 [2,4; 9,0]	8,1 [3,9; 11,2]	14,5 8,1	6,8 [4,7; 7,3]	0,5	0,8
Ингибин Б	105 [99,7; 136]	89 [69; 121]	94 [66; 127]	50 72	125,5 [120; 134]	0,036	0,02

p_1-value – вероятность различий между группами ПК (А), АК (А) и контрольной по критерию Краскела-Уоллиса;

p_2-value – вероятность различий между группами ПК (Б), АК (Б) и контрольной по критерию Краскела- Уоллиса

Таблица 21 Состояние гонад и предстательной железы у мальчиков с крипторхизмом 14 – 16 лет, (стадия G4 по Tanner), Me [Q1; Q3]

Группа / Показатели	Пациенты с паховым крипторхизмом, n= 38			Пациенты с абдоминальным крипторхизмом, n= 16			Здоровые мальчики Контрольная группа	p_1	p_2
	односторонним (А), n = 30		двусторонним (Б), n= 8	односторонним (А), n = 14		двусторонним (Б), n= 2			
	на стороне орхиопексии *	на здоровой стороне		на стороне орхиопексии *	на здоровой стороне				
V гонад, $см^3$	10,7 [7,2; 13]	18 [15; 22]	18 [17; 24]	2,0 [1,7; 3,0]	22,5 [20; 25]	8	18,0 [15; 20]	0,0003* 0,96	0,8
V гонад, $см^3$ (по УЗИ)	7,6 [2,0; 9,6]	15 [13,8; 17,2]	14,7 [13; 16,5]	0,9 [0,7; 1,2]	19,5 [17; 22,2]	4,6	17,5 [15; 19,6]	0,0001* 0,8	0,01
PSV, m|c	3,7 [3,2; 5,0]	7,4 [4,8; 9,3]	4,6 [3,6; 6,1]	Гонады аваскулярны	6,3 [4,4; 7,3]	4,0	9,2 [7,3; 10,7]	0,0001* 0,65	0,06
Vm, m|c	2,0 [1,3; 3,05]	4,5 [3,3; 6,5]	2,8 [2,1; 3,2]		3,2 [2,5; 3,5]	2,3	5,96 [5,4; 7,2]	0,0002* 0,5	0,01
Ri	0,7 [0,6; 0,8]	0,7 [0,55; 0,8]	0,7 [0,7; 0,8]		0,8 [0,7; 0,8]	0,9	0,6 [0,5; 0,65]	0,03* 0,5	0,01
Pl	1,1 [0,8; 1,3]	0,9 [0,64; 1,1]	1,6 [1,2; 1,7]		1,1 [1,0; 1,2]	1,6	1,0 [0,9; 1,02]	0,09* 0,5	0,01
Vпредстате-льной железы,$см^3$	7,8 [7,2; 8,6]		10,4 [7,8; 13,2]	4,2 [3,5; 5,3]		4,0	13,8 [11,2; 16,3]	0,0003	0,01

p_1- value – вероятность различий между группами ПК (А), АК (А) и контрольной по критерию Краскела-Уоллиса;
p_2 – value – вероятность различий между группами ПК (Б), АК (Б) и контрольной по критерию Краскела- Уоллиса

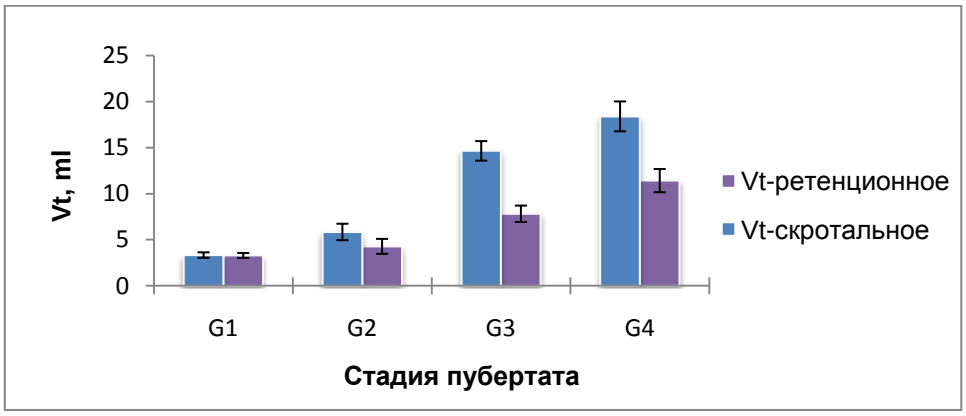
Среди наблюдаемых нами пациентов с двусторонним абдоминальным крипторхизмом спонтанное начало пубертата зафиксировано лишь у двоих (пациенты Ч. и С.). Оба мальчика имели признаки начала пубертата в обычные сроки, с 11,5 лет. Однако объём гонад не соответствовал стадии полового развития. При изменениях наружных гениталий G_2 по Таннеру объем тестикул составлял 3 – 3,5 мл, как по данным орхиометрии, так и по данным УЗИ. Кровоток тестикулярной артерии был снижен, тканевый кровоток не определялся (таблица 19). Уровень тестостерона соответствовал стадии полового развития, значения лютеинизирующего гормона находились в диапазоне референсного интервала. Аналогично предыдущей подгруппе, обращало на себя внимание повышение показателей фолликулостимулирующего гормона – (4,6 мМе/мл и 15,8 мМе/мл) и низкие концентрации ингибина Б (50 пг/мл и 72 пг/мл) у пациентов Ч. и С. соответственно (таблица 20).

Дальнейший мониторинг полового развития мальчиков заключался в динамической оценке показателей физического и полового развития. «Скачок» роста наблюдался в возрасте 13,1±0,96 лет и, как у здоровых детей соответствовал III стадии полового развития по Tanner. Костный возраст соответствовал паспортному у 89 % мальчиков, отставание костного возраста не более чем на 1,5 года имели 11% детей. Длина полового члена находилась в диапазоне [-2;+2] SD на протяжение всего периода пубертата. Появление лобкового оволосения было отмечено в возрасте 12,6±0,48 лет. К 14 годам стадию полового развития G_4 имели 27%, G_3 – 65%, G_2 - 8% мальчиков с паховым крипторхизмом. В группе с абдоминальным крипторхизмом стадию G_4 имели 33,3%, G_3 – 58,3%, G_2 - 8,3% мальчиков. То есть, сроки начала и прогрессирования фенотипических признаков полового развития практически не отличались от здоровых детей.

Обращало на себя внимание, что по мере прогрессирования пубертата разница между объемами оперированного и мошоночного яичек увеличивалась. На начальной стадии полового развития (G2) объем

здорового яичка в 1,4 раза превышал ретенционное. На стадии G_3 объем скротального яичка был больше объема низведенного пахового в 1,7 раза, низведенного абдоминального – в 4 раза (рисунок 18).

А)



Б)

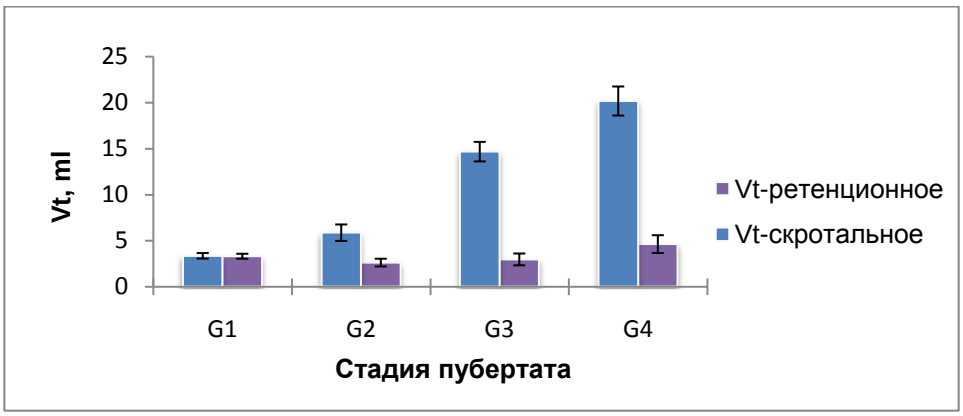


Рисунок 18 Изменение объема гонад у мальчиков с крипторхизмом в зависимости от стадии полового развития: А) при одностороннем паховом крипторхизме; Б) при одностороннем абдоминальном крипторхизме

Полная оценка состояния репродуктивной системы подростков проведена в возрасте 14 – 16 лет при достижении G_4 стадии полового развития по Таннеру. На этой стадии полового развития отмечено значительное снижение объема ретенционного яичка и увеличение размеров контрлатерального относительно контрольной группы. Объем скротального яичка у детей с односторонним ПК был больше объема низведенного пахового в 1,9 раза (таблица 21). Эти данные были расценены нами как гипотрофия ретенционного яичка на фоне викарной гипертрофии мошоночного тестикула. Объем гонад у мальчиков с двусторонним ПК не отличался от контрольных показателей.

При ультразвуковом исследовании у мальчиков с ПК подгрупп А и Б была подтверждена гипотрофия низведенных тестикул (таблица 21). Специфические изменения эхографической структуры тестикул и придатков были выявлены у 23 из 38 пациентов с ПК (60,5 %), а именно: повышение эхоплотности паренхимы, участки склероза в паренхиме и оболочках яичка; микрокальцинаты паренхимы либо протоков тестикула; нарушение дифференцировки структур придатка (придаток в виде тяжа); сужение канальцев, нарушение дифференцировки протоков; склеротические изменения головки придатка, кисты головки придатка (таблица 22). У 5 (16,7%) мальчиков, перенесших одностороннюю орхиопексию, были выявлены атрофия и склероз низведенного яичка и придатка.

Таблица 22. Частота структурных изменений тестикул и придатков у мальчиков с крипторхизмом 14 – 16 лет (стадия G4 по Tanner), Me [Q1; Q3]

Группа / Признак	Пациенты с паховой задержкой яичка n= 38				Пациенты с брюшной задержкой яичка n= 14	
	Односторонней (А), n = 30		Двусторонней (Б), n = 8			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Очаги склероза оболочек яичка	2	6,7	-	-	-	-
Очаги склероза паренхимы яичка	6	20	1	12,5	2	16
Микрокальцинаты в парехиме яичка	2	6,7	1	12,5	-	-
Нарушение дифференцировки придатка	3	10	-	-	7	58
Нарушение дифференцировки протоков	3	10	2	25	7	58
Очаги склероза головки придатка	6	20	5	62,5	9	-
Киста головки придатка	4	13,3	-	-	3	25
Склероз тестикула и придатка	5	16,7	-	-	9	75

Доплеромерия гонад была проведена с целью исследования интенсивности, симметричности интратестикулярного кровотока. Результаты допплерометрии (таблица 21) показали снижение линейной (PSV) и средней (Vm) скорости тканевого кровотока на стороне оперированного яичка в сравнении с контрлатеральной гонадой, и, с большим коэффициентом достоверности, в сравнении с группой здоровых детей. Одновременно в паренхиме низведенного яичка отмечалось повышение индекса резистивности и пульсационного индекса. Снижение скорости кровотока при увеличении показателей периферического сосудистого сопротивления свидетельствовали о нарушении микроциркуляции ретенционного яичка.

Рост и структурная дифференцировка предстательной железы являются важным критерием созревания репродуктивной системы. С целью оценки пубертатного развития предстательной железы всем мальчикам, достигшим 14 лет и IV стадии пубертата по Tanner, было проведено трансректальное ультразвуковое исследование. Объем предстательной железы у мальчиков с односторонним и двусторонним ПК существенно не отличался и составил 7,8[7,2; 8,6] $см^3$ и 10,4[7,8; 13,2] соответственно, что в сопоставлении с группой здоровых детей расценено как гипотрофия предстательной железы (таблица 21). Структурные и трофические изменения предстательной железы, такие как гипотрофия семенных пузырьков на стороне орхиопексии, сужение и уплотнение протоков, неравномерный рост долей, склеротические изменения периферических участков паренхимы, снижение паренхиматозного кровотока на стороне орхиопексии были выявлены у 53% пациентов с паховым крипторхизмом (таблица 23).

Морфологические изменения предстательной железы коррелировали с дистрофической трансформацией паренхимы тестикул ($r = 0,65$, $p = 0,0002$). Асимметричное развитие предстательной железы и асимметрия паренхиматозного кровотока были обнаружены у всех пациентов, имеющих признаки атрофии и склероза низведенного яичка.

Таблица 23. Частота структурных изменений предстательной железы у мальчиков с крипторхизмом 14 – 16 лет (стадия G4 по Tanner), Me [Q1; Q3]

Группа	Пациенты с паховой задержкой яичка n= 38				Пациенты с брюшной задержкой яичка n= 14	
	Односторонней (А), n = 30		Двусторонней (Б), n = 8			
Признак	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Асимметрия долей	3	11	-	-	6	50
Гипоплазия семенных пузырьков	13	48	5	71	9	75
Сужение и уплотнение протоков	3	11	2	28,6	9	75
Склеротические изменения паренхимы	2	7,4	1	14,3	1	8,3
Асимметрия/дефицит паренхиматозного кровотока	6	22	1	14,3	3	25

Данные гормонального обследования мальчиков, полученные на стадии полового развития $G_{4,}$ представлены в таблице 24. Оценка гормонального комплекса ЛГ-тестостерон отражает функциональное состояние клеток Лейдига. Как видно из таблицы, уровень ЛГ и тестостерона у мальчиков с ПК А и Б подгрупп соответствовал стадии полового развития и не имел достоверных различий с соответствующими показателями здоровых детей. Комплексная оценка концентраций фолликулостимулирующего гормона и ингибина Б в сыворотке крови отражает функциональное состояние клеток Сертоли. У пациентов обеих подгрупп выявлено достоверное повышение статистических показателей фолликулостимулирующего гормона, и заметное снижение ингибина Б (таблица 24). Пониженное содержание ингибина в сочетании с увеличением концентрации ФСГ определено у 23% пациентов с односторонним ПК и у 62,5% мальчиков с двусторонней паховой ретенцией гонад.

По аналогичному алгоритму проведено обследование мальчиков с абдоминальной ретенцией тестикул (группа 2) при достижении ими G4 стадии полового развития. Четверо из 12 обследованных пациентов перенесли орхиоэктомию в раннем детском возрасте, 6 проведена орхиопексия, двоим - вентроорхиопексия. При проведении орхиометрии объем низведенного абдоминального яичка составил 2 [1,7; 3,0] мл, то есть соответствовал допубертатным значениям (таблица 21). Структурные изменения паренхимы, характерные для склероза низведенного абдоминального тестикула, в сочетании с отсутствием тестикулярного кровотока обнаружены у 9 (75%) обследованных пациентов (таблица 22).

Мошоночное яичко имело признаки викарной гипертрофии. Объем скротального яичка превышал низведенное в 11 раз и был больше объема тестикул здоровых мальчиков. Аналогичные размеры тестикул были получены при проведении ультразвукового исследования (таблица 21). Паренхима викарного тестикула имела обычную структуру, у троих мальчиков обнаружены кисты придатков. При проведении доплерометрии было выявлено снижение интенсивности тестикулярного кровотока, о чем свидетельствовало уменьшение PSV и Vm, увеличение индексов резистивности и пульсации относительно контрольной группы (таблица 21). То есть, несмотря на клинические признаки викарной гипертрофии мошоночного тестикула, имело место нарушение микроциркуляции.

Показательные результаты были получены при трансректальной ультразвуковой визуализации предстательной железы. Из таблицы 21 видно, что объем предстательной железы был уменьшен в 3,3 раза относительно контрольной группы и почти в 2 раза относительно пациентов группы 1.

Таблица 24. Концентрация репродуктивных гормонов в сыворотке крови мальчиков с крипторхизмом 14 – 16 лет (стадия G4 по Tanner), Me [Q1; Q3]

Группа / Показатели	Пациенты с паховым крипторхизмом n= 38		Пациенты с абдоминальным крипторхизмом n= 14		Здоровые мальчики	p_1	p_2
	Односторонним (А), n = 30	Двусторонним (Б), n= 8	Односторонним (А), n = 12	Двусторонним (Б), n= 2	Контрольная группа		
ЛГ, мМЕ/мл	2,8 [2,0; 4,4]	5,0 [4,1; 6,0]	5,3 [2,3; 7,3]	7,2 8,1	3,4 [2,6; 3,9]	0,8	0,056
ФСГ, мМЕ/мл	4,2 [2,6; 6,0]	5,9 [5,2; 8,0]	6,4 [3,9; 8,2]	9,2 16,4	1,3 [0,8; 1,6]	0,001	0,001
Т. общ., нмоль/л	22 [18; 33]	28 [19,7; 33]	21 [18,2; 26]	14 16	27 [18; 32]	0,96	0,9
Ингибин Б	179 [170; 197]	182 [72; 210]	112,5 [68,2; 158]	145 128	202 [188; 230]	0,05	0,03

p_1 – вероятность различий между группами ПК (А), АК (А) и контрольной по критерию Краскела-Уоллиса;

p_2 – вероятность различий между группами ПК (Б), АК (Б) и контрольной по критерию Краскела- Уоллиса

Гипотрофия предстательной железы сочеталась с нарушением дифференцировки долей и структурных элементов. У всех пациентов, перенесших одностороннюю абдоминальную орхиопексию, отмечалось асимметричное развитие долей с гипоплазией семенных пузырьков и сужением протоков на стороне абдоминального яичка (таблица 23).

При контрольном обследовании двоих мальчиков, перенесших орхиопексию по поводу двусторонней абдоминальной ретенции, сохранялась гипотрофия низведенных гонад, резкое снижение тканевого кровотока. Также как и в предыдущей подгруппе, отмечалось выраженное уменьшение объема предстательной железы с нарушением дифференцировки её структурных элементов.

При анализе репродуктивных гормонов и их соотношений у подростков с абдоминальной ретенцией были получены следующие данные. Умеренное увеличение концентрации лютеинизирующего гормона отмечено у 6 мальчиков с односторонним АК и у двоих пациентов с двусторонним АК, при этом только у двоих из них была снижена концентрация тестостерона до 8 – 10 нмоль/л. Практически все мальчики (93%) с АК имели повышенную концентрацию ФСГ и низкий уровень ингибина Б, резко отличающийся от показателей контрольной группы (таблица 24). Полученные данные характеризуют субклиническое нарушение функции клеток Лейдига у 57% и функциональную несостоятельность клеток Сертоли у всех мальчиков с абдоминальным крипторхизмом. То есть, результаты гормонального обследования позволили нам верифицировать гипергонадотропный гипогонадизм, несмотря на наличие клинических признаков полового развития.

В возрасте 14 лет у 75% пациентов с односторонним абдоминальным крипторхизмом была выполнена орхиоэктомия склерозированного яичка. В процессе дальнейшего наблюдения за пациентами было отмечено быстрое прогрессирование пубертата, улучшение микроциркуляции викарного яичка: PSV – 8,3 [5,5; 9,0] м/сек, Vm – 4,5 [3,9; 5,1] м/сек,

увеличение объема предстательной железы – 8,7 [7,9; 11,6] мл . Отмечалось улучшение показателей репродуктивных гормонов: повышение уровня тестостерона – 21 [18,2; 20,6] нмоль/л и ингибина Б – 151 [129; 181] пг/мл Однако полученные значения ингибина Б по-прежнему оставались значительно ниже референсных показателей, уровень гонадотропинов не изменился. Повышение гонадотропинов свидетельствовало о функциональной недостаточности тестикул.

Клиническое наблюдение 5

Ребенок А. обратился в клинику в возрасте 14,5 лет с жалобами на малые размеры правого яичка. Из анамнеза известно, что в возрасте 2-х и 4-х лет было проведено два этапа орхиопексии по поводу брюшной задержки правого яичка. Гормональное лечение не проводилось. Объективно: Рост – 177 см, SDS – 1,6; Масса – 58 кг, ИМТ – 18,5 кг/м^2 Формула полового развития G_4P_4. Костный возраст соответствует 14 годам По данным орхиометрии объем правого яичка – 6 см^3, левого – 20 см^3 При проведении ультразвукового исследования объем правого яичка не более 1,5 см^3, склероз яичка и придатка, канатик в виде тяжа, тканевый кровоток не определяется (рисунок 19).

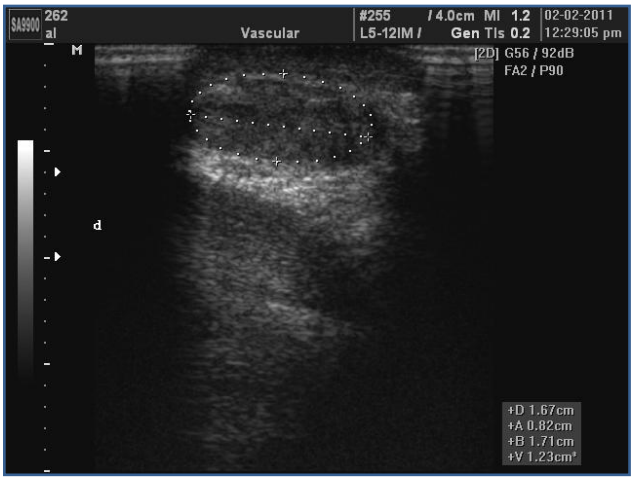


Рисунок 19. Ультразвуковая структура правого яичка ребенка А., 14 лет. Гипоплазия и склероз

Левое яичко объемом 17,6 мл, типичной структуры. Тестикулярный кровоток резко снижен: PSV – 4,9 cm/s, Vm- 3,2 cm/s, Ri – 0,8, Pi – 1,25 (рисунок 20).

Проведено ТРУЗИ предстательной железы. Объем железы 10 $см^3$ [11,2; 16,3] ниже возрастной нормы. Семенные пузырьки развиты асимметрично, слева уплощены, протоки линейны.

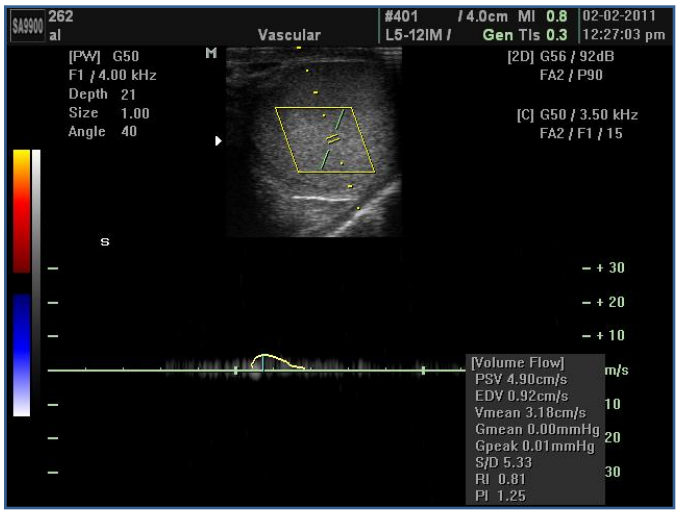


Рисунок 20. Доплерометрия левого яичка. Снижение тканевого кровотока.

Результаты гормонального обследования: ЛГ- 7 мМЕ/мл [РИ: 2,6 - 3,9], ФСГ – 8,4 мМЕ/мл [РИ: 0,8 - 1,6], Тестостерон – 26 нмоль/л [РИ: 18 - 32], Ингибин Б – 57 пг/мл [РИ: 188 - 230]. По данным гормонального обследования отмечено повышение уровня ЛГ при нормальных показателях тестостерона, что было расценено как субклинические проявления функциональной недостаточности клеток Лейдига. Повышение ФСГ на фоне значительного снижения ингибина Б характеризовало нарушение функции клеток Сертоли.

Результаты проведенного обследования определили показания для удаления склерозированного правого яичка. В условиях детской хирургической клиники проведена правосторонняя орхиоэктомия. Через 6 месяцев после операции проведено повторное гормональное обследование: ЛГ – 4,9 мМЕ/мл, ФСГ – 7,6 мМЕ/мл, тестостерон – 31 нмоль/л, Ингибин Б – 142 пг/мл На фоне проведенного хирургического лечения отмечено

повышение концентраций тестостерона и ингибина Б, однако полученные показатели по-прежнему указывали на патологию клеток Сертоли.

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует патологию репродуктивной системы у ребенка с односторонним абдоминальным крипторхизмом. Гипоплазия и склероз низведенного абдоминального яичка потребовали проведения орхиоэктомии в период полового развития. Гипотрофия и структурные изменения предстательной железы, нарушение функции гонад характеризуют формирование патологии репродуктивной системы, гипогонадизма.

Таким образом, при оценке полового развития мальчиков, оперированных по поводу односторонней паховой задержки яичка, гипотрофия гонады и дефицит тестикулярного кровотока на стороне орхиопексии были выявлены у всех мальчиков, атрофия и склероз низведенного яичка – у 16,7% детей. Структурные изменения паренхимы тестикула и придатка определены у 60,5% детей с паховой ретенцией, структурные и трофические изменения предстательной железы у 53 %. Функциональная недостаточность клеток Сертоли определена у 23,5% мальчиков, оперированных по поводу односторонней паховой задержки тестикул и у 62,5 % мальчиков с двусторонним паховым крипорхизмом. Пациенты, оперированные по поводу абдоминального крипторхизма, имели гипоплазию и склероз низведенного абдоминального яичка в 75% случаев, гипотрофию предстательной железы с нарушением её дифференцировки, а также субклинические проявления гипергонадотропного гипогонадизма у всех мальчиков.

4.2.2 Клиническая и гормональная характеристика мальчиков с крипторхизмом и задержкой полового развития

Задержка полового развития (ЗПР) была установлена на основании отсутствия признаков пубертата при достижении возраста 14 лет у 18 мальчиков с крипторхизмом, которые составили 3 группу. По поводу пахового крипторхизма были оперированы 16 мальчиков, из них 13 имели двустороннюю задержку яичек, трое – односторонний крипторхизм. Абдоминальная задержка яичек отмечена в анамнезе двоих пациентов.

При обследовании в возрасте 14 – 15 лет, большинство мальчиков (89%) имели средние показатели физического развития, SDS роста - 0,6[0,76;1,05]. Индекс массы тела составил 24,5 [23,1; 25,2] кг/м^2, SDS ИМТ – 1,9 [1,1; 2,3]. Избыток массы тела имели 8 (44,4 %) пациентов. Костный возраст - 14 [13,4; 14,1] лет, соответствовал паспортному у всех пациентов этой группы.

Объем гонад - 2,5 [1,2; 3,4] мл соответствовал препубертатному периоду. Все мальчики имели G_1стадию полового развития, при этом у 10 (55,5%) отмечено адренархе. Длина полового члена находилась в диапазоне 4 [3,1; 4,8] см Микропения (SDS penis < -2) определена у 5-х (28 %) мальчиков.

При ультразвуковом исследовании помимо гипотрофии, то есть уменьшения объема тестикулярной ткани – 0,8 [0,4; 1,4] мл, у всех детей были обнаружены выраженные изменения паренхимы тестикула и придатка (рисунок 21). Нарушение дифференцировки структурных элементов тестикула и придатка – у 15 (83 %) пациентов, склеротические изменения тестикулярной паренхимы, капсулы, придатка, семявыносящих путей – у 8-х (44,4%), кальцинаты в паренхиме яичка – у двоих (11 %), нарушение дифференцировки и сужение протоков – у 10 (55%) мальчиков. Тканевый кровоток яичек не зафиксирован ни у одного пациента.

При трансректальном ультразвуком исследовании у всех мальчиков данной группы были выявлены нарушения развития предстательной железы. Объем предстательной железы составил 1,46 [1,2; 1,6] мл – выраженный дефицит ткани железы (рисунок 22).

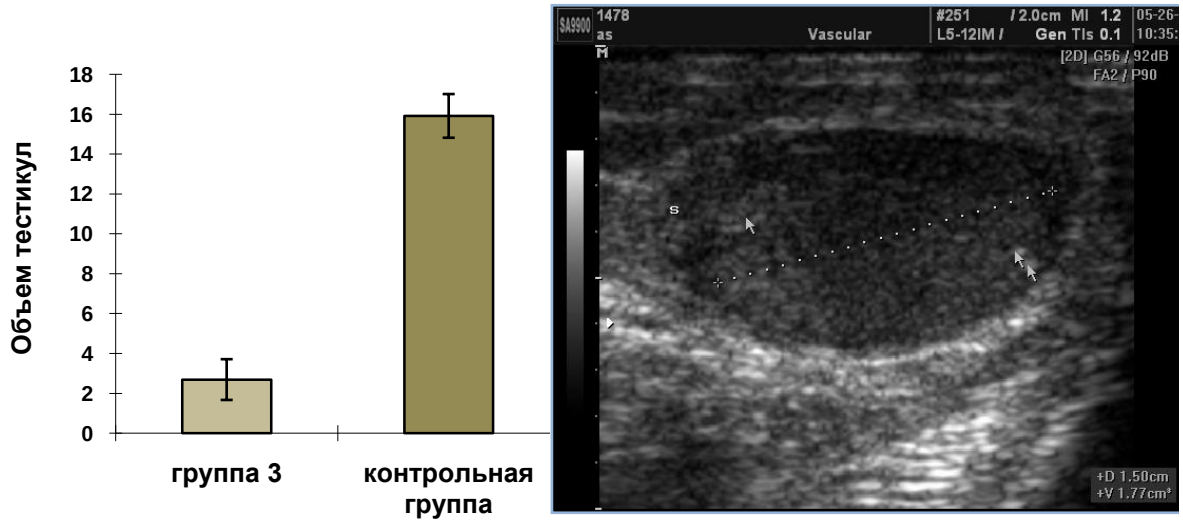


Рисунок 21. Эхографическая характеристика тестикул группы пациентов с крипторхизмом и задержкой полового развития

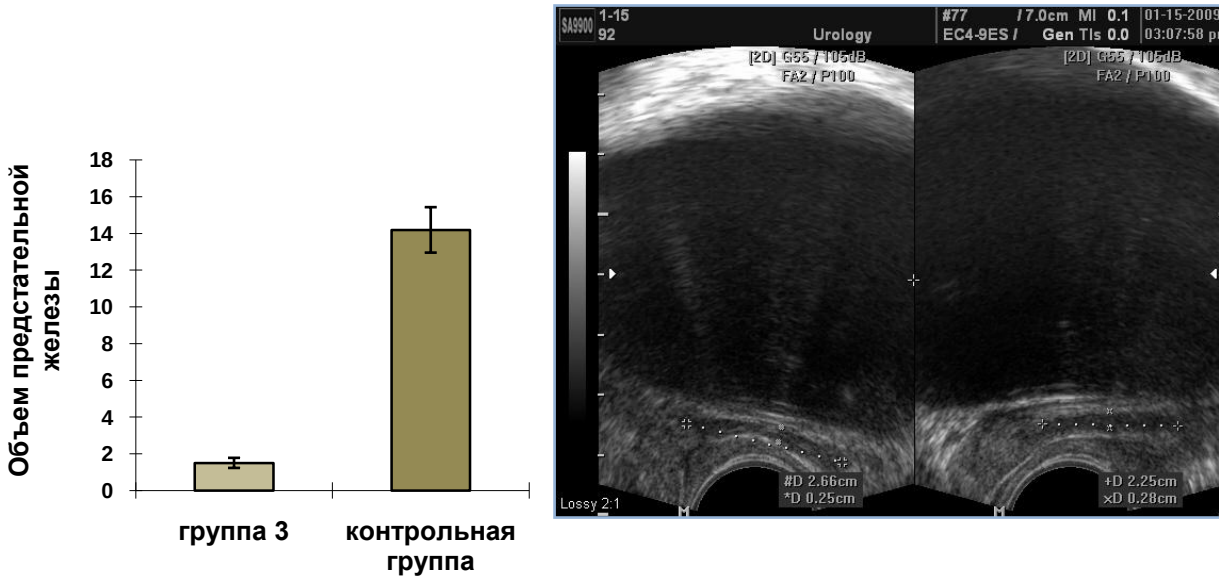


Рисунок 22. Эхографическая характеристика предстательной железы группы пациентов с крипторхизмом и задержкой полового развития

Эхографическая картина предстательной железы характеризовалась нарушением дифференцировки долей и структурных элементов простаты, недоразвитием семенных пузырьков, семявыносящих протоков, отсутствием паренхиматозного кровотока. На основании полученных данных можно сделать вывод о гипоплазии предстательной железы у мальчиков 3 группы.

Результаты гормонального обследования мальчиков, проведенного в возрасте 14 лет, представлены в таблице 25.

Таблица 25. Концентрация репродуктивных гормонов в сыворотке крови мальчиков с крипторхизмом и задержкой полового развития, Me [Q1; Q3]

	Группа 3, n = 18			**Контрольная группа**
	Гипогонадотропный вариант ЗПР, n= 13		Гипергонадотропный вариант ЗПР, n= 5	
	Базальный	ГТ-РГ тест	Базальный	Базальный
ФСГ, мед/л	0,9 [0,4; 1,3]	-	84 [40; 96]	3,4 [2,6; 3,9]
ЛГ, мед/л	0,2 [0,1; 0,4]	3,4 [3,2; 6,4]	24 [16,3; 29]	1,3 [0,8; 1,6]
Т, нмоль/л	1,0 [0,5; 1,3]	-	0,7 [0,3; 3]	27 [18; 32]
Ингибин Б	42 [21; 62]	-	7 [5,0; 9,2]	202 [188; 230]

Низкий базальный уровень гонадотропинов и половых гормонов выявлен у 13 подростков, имеющих в анамнезе двустороннюю (у 11) и одностороннюю (у двоих) паховую ретенцию гонад. Это послужило основанием для проведения стимуляционной пробы с аналогом ЛГ-РГ гормона диферелином 0,1 мг В результате пробы мальчикам был установлен гипогонадотропный гипогонадизм: полная форма – у 10 пациентов (ЛГ стимулированный < 7 мед/мл), парциальная форма – у двоих (7 мед/мл < ЛГ стимулированный < 10 мед/мл).

Высокие показатели гонадотропинов при низких значениях тестостерона и ингибина Б определены у 5 мальчиков, из них двое имели в анамнезе двусторонний абдоминальный крипторхизм, двое – двустороннюю паховую ретенцию, один ребенок – односторонний паховый крипторхизм. На основании результатов гормонального обследования установлен гипергонадотропный гипогонадизм. При обследовании ребенка с односторонним паховым крипторхизмом и гипергонадотропным гипогонадизмом обнаружен мозаицизм по половым хромосомам – mos 47 XXY[94%] / 46, XY[6%], синдром Клайнфельтера.

В таблице 26 приведены полученные в результате обследования данные по частоте гипогонадотропного и гипергонадотропного гипогонадизма у мальчиков с односторонним и двусторонним крипторхизмом.

Таблица 26. Частота выявления гипогонадизма у мальчиков с односторонним и двусторонним крипторхизмом

Вариант гипогонадизма	Односторонний крипторхизм n = 45		Двусторонний крипторхизм n = 25		Всего
	Паховая задержка n = 33	Брюшная задержка n = 12	Паховая задержка n = 21	Брюшная задержка n = 4	
Гипогонадотропный	2	0	11	0	13
Гипергонадотропный	1	0	2	2	5
Всего	3 / 6,6%		15 / 60%		18

Таким образом, по результатам проведенного нами исследования, гипергонадотропный гипогонадизм был установлен у одного ребенка с односторонней паховой ретенцией (Синдром Клайнфельтера) и у 16% детей с двусторонним крипторхизмом, из них у двоих с двусторонней абдоминальной задержкой яичек и у двоих с двусторонней паховой ретенцией. Гипогонадотропный гипогонадизм был выявлен у 6%

пациентов, имеющих одностороннюю паховую задержку яичка и у 52% детей с двусторонним паховым крипторхизмом.

Пациентам с гипогонадизмом была назначена заместительная гормональная терапия сразу после установления диагноза. Пациентам с гипергонадотропным гипогонадизмом назначался тестостерон в начальной разовой дозе 100 мг/м^2 в/м 1 раз в 28 дней с последующей коррекцией дозы по результатам исследования сывороточного тестостерона. Пациентам с гипогонадотропным гипогонадизмом лечение начинали с препаратов хорионического гонадотропина с индивидуальным подбором дозы по результатам определения сывороточного тестостерона, сроком на 3 – 6 месяцев, затем назначали постоянную заместительную терапию препаратами тестостерона.

На фоне лечения инициация и прогрессирование пубертата зафиксированы у всех мальчиков. Показатели физического и полового развития были оценены нами через 1,5 – 2 года от начала лечения. Рост пациентов к 16 годам составил 174,3±6,3 см и соответствовал диапазону средних значений. Индекс массы тела – 21,8±1,6 кг отражал нормализацию массы у 88% пациентов. На фоне лечения хорионическим гонадотропином удалось достичь увеличения объема тестикул до 6,5 [5,0; 7,6] мл В результате лечения препаратами тестостерона отмечалась дифференцировка предстательной железы и увеличение её объема до 15,6 [12,3; 16] мл

Клиническое наблюдение 6

Ребенок М. обратился в клинику в возрасте 11 лет с жалобами на избыток массы тела. Из анамнеза известно, что в возрасте 3,5 лет ребенок был оперирован по поводу двустороннего крипторхизма, проведена орхиопексия справа и слева. При осмотре рост ребенка составил 158 см (SDS +1,09), масса 57 кг (SDS +2). Формула полового развития – G_1P_1, яички зафиксированы в мошонке. В возрасте 13 лет ребенок повторно

поступил в клинику для оценки полового развития, гормонального обследования. Клинические признаки пубертата отсутствовали - G_1P_1. Тестикулы зафиксированы в мошонке, имели объем 3 мл. Костный возраст соответствовал паспортному. Показатели гонадотропинов ЛГ - 0,4 мед/мл, ФСГ – 1,3 мед/мл и тестостерона – 0,8 нмоль/л также соответствовали допубертатным значениям. В 14 лет при клиническом и гормональном обследовании получены аналогичные показатели, установлена задержка полового развития. Костный возраст соответствовал 13,5 годам. Объем яичек по данным ультразвукового исследования не превышал 2-х мл, была отмечена гипоплазия придатка, участки склероза головки придатка, сужение канальцев. Тканевый кровоток тестикул отсутствовал. Предстательная железа объемом 1 мл определялась как гомогенное образование без дифференцировки внутренних структур. С целью дифференциальной диагностики между конституциональным вариантом ЗПР и гипогонадизмом проведена проба с ГТ-РГ. Результаты пробы с хорионическим гонадотропином:

Исходно: ЛГ – 0,05 мед/мл, ФСГ -1,3 мед/мл

На фоне стимуляции ГТ-РГ: ЛГ – 3,5 мед/мл, ФСГ – 6,6 мед/мл

С целью оценки функциональной способности тестикулярной ткани была проведена стандартная 3-х дневная проба с хорионическим гонадотропином. Уровень тестостерона после стимуляции хориогонином составил 16,3 нмоль/л

Полученные результаты исключали функциональные формы задержки полового развития. Установлен диагноз: Гигогонадотропный гипогонадизм.

Можно предположить, что двусторонняя паховая задержка яичек у данного ребенка явилась результатом внутриутробного дефицита ЛГ и тестостерона.

Сразу после установления диагноза мальчику была назначена терапия хорионическим гонадотропином на протяжение 6 месяцев,

инициирован пубертат, достигнуто увеличение объема тестикул до 8 мл, отмечено увеличение скорости роста и снижение индекса массы тела (SDS +1,13). Через 6 месяцев от начала терапии пациент был переведен на постоянную заместительную терапию половыми стероидами. На рисунке 23 показана динамика показателей роста и пубертата на фоне лечения. При проведении контрольного обследования в возрасте 17 лет конечный рост пациента составил 188 см (SDS + 0,8), индекс массы тела 24 кг/м^2 (SDS + 1,13). Формула полового развития: G_4P_4 по Таннеру. Отмечено увеличение объема до 14 мл и дифференцировка структурных элементов предстательной железы, формирование протоков.

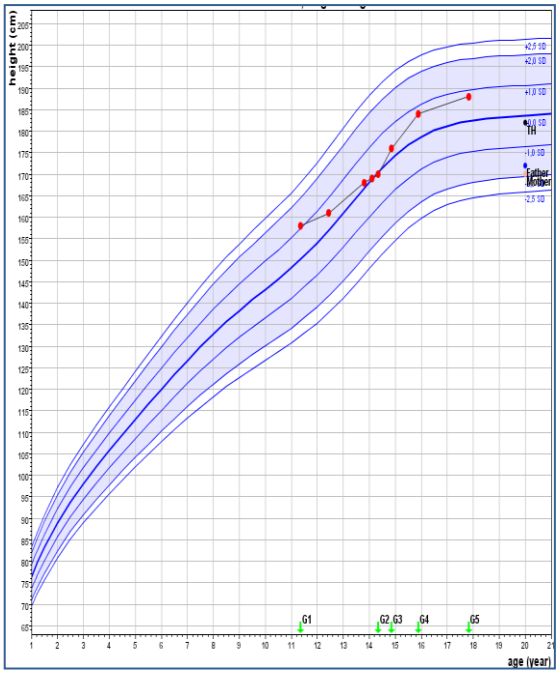


Рисунок 23 Динамика показателей роста и полового развития пациента М. на фоне лечения

Данное клиническое наблюдение наглядно отражает, что двусторонний крипторхизм может быть первым и единственным ранним проявлением врожденного гипогонадотропного гипогонадизма. Назначение заместительной гормональной терапии обеспечивает реализацию

пубертата, позволяет добиться нормальных показателей физического развития и способствует развитию репродуктивной системы.

В итоге, из 70 обследованных пациентов признаки начала пубертата при достижении возраста 14 лет отсутствовали у 18-ти, то есть задержку полового развития имели 26% мальчиков с крипторхизмом. Гипогонадотропный гипогонадизм установлен у 17% пациентов, среди них 4% имели одностороннюю паховую ретенцию гонад и 13% - двустороннюю паховую задержку яичка. Гипергонадотропный гипогонадизм выявлен у 9% детей с крипторхизмом в результате синдрома Клайнфельтера- у одного (1,5 %), двусторонней паховой задержки – у 3%, двусторонней абдоминальной задержки – у 4,5 % пациентов. Остальные мальчики, оперированные по поводу абдоминальной задержки тестикул, имели субклинические проявления гипергонадотропного гипогонадизма, характеризующегося недостаточной функцией клеток Сертоли и нарушением развития органов репродуктивной системы. Среди мальчиков, оперированных по поводу паховой ретенции, морфофункциональные нарушения органов репродуктивной системы установлены у 25%.

4.3 Половое развитие мальчиков с гипоспадией

Согласно Консенсусу ESPA 2006 года изолированная проксимальная гипоспадия, а также сочетание гипоспадии с другими аномалиями строения наружных половых органов относятся к нарушениям формирования пола. Этиологические причины гипоспадии многообразны, однако единственным патогенетическим механизмом является нарушение продукции либо действия активных андрогенов. Независимо от этиологии заболевания, авторы MH. Hsieh, A Hollander et al., 2010 обозначили проблему инфертильности пациентов с гипоспадией: только 23% мальчиков, оперированных по поводу пеноскротальной и промежностной

форм, сохраняют способность к репродукции. В связи с этим, особую актуальность приобретает изучение становления и развития репродуктивной системы. Работ, характеризующих течение полового созревания пациентов с гипоспадией, нами не обнаружено.

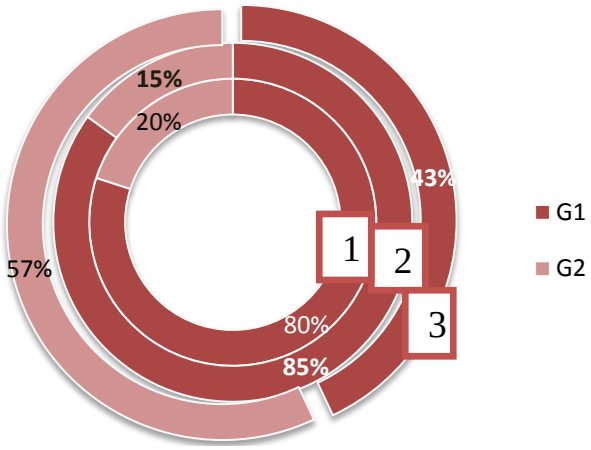
Проспективная оценка полового развития проведена у 40 мальчиков, оперированных по поводу средних и проксимальных форм гипоспадии, при достижении ими возраста 11 – 12 лет. Стволовую форму гипоспадии имели 20 пациентов и пеноскротальную – 20 мальчиков. Сочетание гипоспадии с другими аномалиями развития наружных половых органов определялось у 22,5 % детей: с односторонней паховой задержкой яичка - у 4-х детей, частичным расщеплением мошонки – у 4-х, пеноскротальной транспозицией – у 1 ребенка. Все мальчики имели кариотип 46,XY. Структурные аномалии хромосом в виде увеличения блоков С-гетерохроматина 46, XYqh+ были обнаружены у двух обследованных пациентов.

Как и в предыдущей нозологической группе, мониторинг полового развития мальчиков с гипоспадией проводился в течение 4-х лет. Состояние репродуктивной системы оценивалось в возрасте 15 – 16 лет. Для анализа результатов исследования пациенты были разделены на группы в зависимости от степени тяжести гипоспадии:

1. Группа пациентов со стволовой формой гипоспадии (СГ), n =20.
2. Группа пациентов с мошоночной гипоспадией (МГ), n = 20
3. Контрольную группу составили 60 практически здоровых мальчиков.

При первичном обследовании мальчиков с гипоспадией в возрасте 11 – 12 лет признаки начала пубертата (стадия G2 по Таннеру и объем гонад более 4 $см^3$) обнаружены лишь у 15 % мальчиков со стволовой гипоспадией и у 20% с мошоночной формой. В контрольной группе начало пубертата зафиксировано у 57% детей 11 – 12 лет.

Распределение мальчиков 11 – 12 лет по стадиям полового развития показано на рисунке 24.



1 - Мошоночная гипоспадия; 2- Стволовая гипоспадия

3 - Контрольная группа

Рисунок 24 Распределение пациентов с гипоспадией по стадиям полового развития в возрасте 11 – 12 лет

Клинические и гормональные показатели мальчиков с гипоспадией в сравнении с группой здоровых детей представлены в таблице 27 .

Таблица 27 Клинико-гормональные показатели полового развития мальчиков с гипоспадией в возрасте 11 – 12 лет

Группа	Стволовая гипоспадия n= 20	Мошоночная гипоспадия n=20	Контрольная группа n=60	p
V гонад, мл	3,8 [3,0; 4,6]	4,2 [3,7; 4,7]	5,8 ± 0,5 [5,2; 6,3]	0,01
L пениса, см	4,3 [3,2; 4,9]	3,6 [2,9; 4,2]	6,4 [5,3; 7,2]	0,003
ЛГ, мЕ/л	1,1 [0,7; 1,3]	1,4 [0,4; 1,7]	1,5 [0,8; 1,7]	0,6
ФСГ, мЕ/л	2,0 [1,6; 3,4]	2,4 [1,2; 4,5]	2,0 [1,1; 2,6]	0,2
Т. общ., нмоль/л	3,9 [2,3; 6,2]	3,5 [1,5; 3,7]	6,8 [4,7; 7,3]	0,01
Ингибин Б, пг/мл	46 [41; 51,4]	43,2 [41; 48,3]	71 [38; 106]	0,01
P - вероятность различий групп СГ, МГ и контрольной по критерию Краскела-Уолиса				

Как видно из таблицы, большинство пациентов (82,5%) не имели признаков полового развития, объем гонад по данным орхиометрии не превышал 4 $см^3$. Базальный уровень гонадотропинов, тестостерона и ингибина Б соответствовал допубертатным значениям.

В контрольной группе объем гонад, длина полового члена, показатели гонадотропинов, тестостерона и ингибина Б соответствовали инициации пубертата. Достоверность различий клинических и гормональных показателей на данном этапе исследования была обусловлена более поздним началом пубертата у мальчиков с гипоспадией относительно здоровых мальчиков.

С целью функциональной оценки гонад при отсутствии признаков полового развития гормональное обследование проводилось на фоне пробы с хорионическим гонадотропином. Для исключения ферментативных дефектов биосинтеза тестостерона и дигидротестостерона определялись концентрации андростендиола, тестостерона и дигидротестостерона в сыворотке крови, оценивались их соотношения. Результаты пробы характеризовались пубертатным выбросом тестостерона у всех пациентов, соотношение андростендиол / тестостерон было < 1, а соотношение тестостерон / дигидротестостерон < 20. Таким образом, убедительных данных за наличие ферментативных дефектов биосинтеза тестостерона и дигидротестостерона не было получено.

В процессе дальнейшего наблюдения мальчиков с гипоспадией признаки начала пубертата зафиксированы в возрасте 12,3±1,1 лет, то есть инициация пубертата отставала от здоровых детей на 1 – 1,5 года. Существенных различий между группами пациентов со стволовой и мошоночной гипоспадией не обнаружено. Подавляющее большинство мальчиков (95%) имели средние показатели роста и соответствующие значения индекса массы тела. Клинические данные, характеризующие начало пубертата, представлены в таблице 28.

Таблица 28 Характеристика полового развития мальчиков с гипоспадией в период инициации пубертата, (стадия G2 по Tanner), M±σ / Me [Q1; Q3]

Показатель	Стволовая гипоспадия (СГ) n= 20	Мошоночная гипоспадия (МГ) n=20	Контрольная группа n =60	p
Возраст начала пубертата	12,4±1,03	12,7±1,1	11,3±0,8	0,02
Возраст пубархе	13,5±0,8	13,0 ±1,1	12,3±0,7	0,04
Объем гонад, мл	5,0 [4,0; 7,0]	6,0 [4,5; 8,0]	5,6 [5,2; 6,0]	0,1
Объем гонад (УЗИ), мл	3,4 [2,0; 3,8]	4,2 [3,3; 8,0]	3,9 [3,6; 4,6]	0,08
Длина полового члена, см	4,2 [4,0; 5,0]	3,0 [2,5; 3,5]	5,7 [4,7; 6,7]	0,01
PSV, см/сек	2,7 [2,5; 3,5]	3,0 [2,8; 3,8]	6,3 [4,2; 7,1]	0,003
Vm, см/сек	1,8 [1,6; 2,5]	2,3 [1,9; 2,6]	3,8 [3,2; 6,1]	0,01
Pl	0,9 [0,8; 1,0]	1,0 [0,9; 1,2]	1,1 [0,9; 1,3]	0,05
Ri	0,7 [0,6; 0,8]	0,6 [0,6; 0,7]	0,6 [0,5; 0,65]	0,06
ЛГ, мЕ/л	1,2 [0,7; 1,4]	1,6 [0,5; 2,0]	1,5 [1,3; 1,7]	0,5
ФСГ, мЕ/л	2,0 [1,2; 3,4]	4,0 [2,9; 4,2]	2,0 [1,5; 2,6]	0,03
Тестостерон, нмоль/л	4,8 [3,9; 7,5]	6,2 [3,5; 7,2]	6,8 [4,7; 7,3]	0,3
Ингибин Б, пг/мл	89 [70; 115]	53 [45; 62]	125,5 [120; 134]	0,0001
p – вероятность различий групп СГ, МГ и контрольной по критерию Краскела-Уолиса				

При обследовании мальчиков со стволовой формой гипоспадии (группа I) в период начала пубертата объем гонад не отличался от здоровых детей. При этом длина полового члена соответствовала допубертатным значениям. Тканевый кровоток гонад определялся в виде единичных локусов слабой интенсивности, либо был ниже порога чувствительности аппарата. Как видно из таблицы 28, отмечалось снижение скорости тестикулярного кровотока (PSV и Vm) и повышение индекса периферического сосудистого сопротивления (Ri) по сравнению с группой контроля.

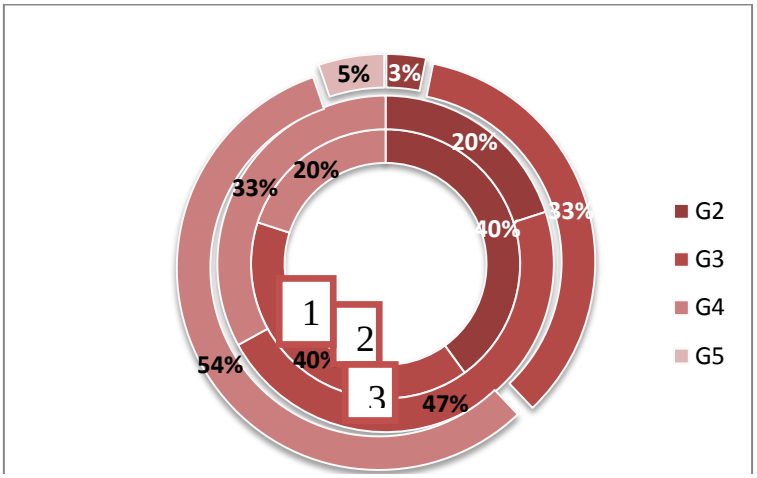
Клинические данные инициации пубертата были подтверждены результатами гормональных исследований (таблица 28).

Как видно из таблицы 28 сывороточные концентрации гонадотропинов существенно не отличались от здоровых детей, лишь у двоих (10%) мальчиков со стволовой формой гипоспадии отмечено повышение уровня фолликулостимулирующего гормона до 7 мМЕ/мл и 12 мМЕ/мл. Концентрация тестостерона соответствовала началу пубертата и не отличалась от контрольных показателей. Однако обращало на себя внимание достоверное снижение концентрации ингибина Б у 40% мальчиков I группы.

При обследовании мальчиков с мошоночной гипоспадией (группа II) объем гонад также соответствовал стадии G2 по Tanner. Обращали внимание малые размеры полового члена по сравнению с группой СГ и контрольной. Микропения (длина полового члена менее 3,7 см) зафиксирована у 10 (50%) пациентов. Тестикулярный кровоток практически не определялся. Гормональные изменения у детей данной группы имели аналогичную направленность, но большую статистическую значимость. Повышение уровня фолликулостимулирующего гормона отмечено у 4-х пациентов (20%). Низкие значения ингибина имели 8 детей (40%), при этом медиана ингибина Б была ниже контрольных значений в 2,3 раза. Показатели ЛГ и тестостерона соответствовали стадии пубертата.

Анализируя полученные данные, было отмечено, что со стороны оси ЛГ – тестостерон, характеризующей пубертатное созревание клеток Лейдига, не было обнаружено патологических изменений. Концентрация ингибина Б была снижена у 25% мальчиков со стволовой формой гипоспадии и имела допубертатные значения у 40% пациентов с мошоночной формой, что свидетельствовало о патологическом развитии клеток Сертоли, нарушении их пролиферации. Гормональные изменения, характеризующие функциональное становление гонад, были отмечены уже на этапе инициации пубертата. Это послужило основанием для дальнейшего наблюдения и прицельной оценки органов репродуктивной системы.

В процессе дальнейшего мониторинга полового развития было установлено: пубархе в возрасте 13,1±0,8 лет, «скачок» роста - в 13,9±1,1 лет. Инвертированный пубертат наблюдался у 17,2% пациентов. Гинекомастия на фоне полового развития обнаружена у 13,7% мальчиков с гипоспадией, в то время как у здоровых детей наблюдалась в 2,6 % случаев. Костный возраст соответствовал паспортному у 85 % мальчиков, отставание костного возраста не более чем на 1,5 года имели 15% обследованных пациентов. К 14 годам в группе пациентов с мошоночной гипоспадией стадию полового развития G_4 имели 20% детей, G_3 – 40 %, G_2 - 40% мальчиков; в группе пациентов со стволовой гипоспадией стадию G_4 имели 33 %, G_3 – 47 %, G_2 - 20 % мальчиков. В контрольной группе 59% мальчиков к 14 годам имели G_4 – G_5 стадию пубертата по Таннеру. Сравнительное распределение мальчиков обеих групп по стадиям полового развития в возрасте 14 лет представлено на Рисунок 25. Распределение пациентов с различными формами гипоспадии по стадиям полового развития в возрасте 14 лет.



1 - Мошоночная гипоспадия; 2- Стволовая гипоспадия

3 - Контрольная группа

Рисунок 25. Распределение пациентов с различными формами гипоспадии по стадиям полового развития в возрасте 14 лет

Таким образом, появление признаков полового развития у мальчиков с гипоспадией отставало от здоровых детей в среднем на 1,2 года. При сохранной андрогенпродуцирующей функции тестикул, длина полового члена у пациентов обеих групп была достоверно меньше здоровых мальчиков. Концентрация ингибина Б не соответствовала стадии полового развития и находилась за пределами нижней границы референсного интервала у 25% пациентов со стволовой гипоспадией и у 40% мальчиков с мошоночной формой.

Полное обследование репродуктивной системы пациентов было проведено при достижении ими G_4 стадии полового развития по Tanner. В качестве контрольной выборки были использованы клинико-гормональные показатели 60 здоровых мальчиков с аналогичной стадией полового развития.

Проведена оценка результатов обследования мальчиков со стволовой формой гипоспадии. Средний возраст мальчиков на момент обследования составил 14,3±1,2 лет (таблица 29).

Таблица 29. Характеристика репродуктивной системы мальчиков с гипоспадией в возрасте 14 – 16 лет (стадия G4 по Tanner), Me [Q1; Q3]

Показатель	Стволовая гипоспадия (СГ) n= 20	Мошоночная гипоспадия (МГ) n=20	Контрольная группа n =80	p
Объем гонад, мл	15 [13,7; 18]	17 [13; 20]	18,0 [15; 20]	0,8
Объем гонад (УЗИ), мл	16 [12,2; 18]	17,4 [13,2; 19,5]	17,5 [15; 19,6]	0,8
Длина полового члена, см	6,5 [6,0; 7,3]	4,5 [3,5; 5,4]	8,0 [6,2; 9,8]	0,01
PSV, см/сек	4,2 [3,6; 8,4]	3,9 [3,3; 5,5]	9,2 [7,3; 10,7]	0,001
Vm, см/сек	3,2 [2,2; 5,1]	2,8 [1,9; 5,3]	5,96 [5,4; 7,2]	0,001
Pl	1,2 [1,1; 1,3]	1,1 [0,9; 1,4]	1,0 [0,9; 1,02]	0,003
Ri	0,78 [0,7; 0,8]	0,75 [0,6; 0,8]	0,6 [0,5; 0,65]	0,01
Объем предстательной железы, $см^3$	10,3 [6,1; 12]	6,8 [5,8; 8,0]	13,8 [11,2; 16,3]	0,0002
ЛГ, мМЕ/мл	2,8 [2,3; 4,1]	2,7 [2,0; 3,2]	3,4 [2,6; 3,9]	0,09
ФСГ, мМЕ/мл	5,8 [3,4; 6,6]	6,0 [3,6; 8,0]	1,3 [0,8; 1,6]	0,004
Тестостерон, нмоль/л	23 [19; 36]	22 [14; 38]	27 [18; 32]	0,5
Ингибин Б	185 [120; 212]	146 [73; 157]	230 [198; 250]	0,0003
Р – достоверность различий между группами СГ, МГ и контрольной по критерию Краскела-Уолиса				

Объем гонад соответствовал стадии полового развития и не отличался от здоровых подростков. Длина полового члена была достоверно меньше, чем в группе контроля, но укладывалась в диапазон [0; -2] SD у 90 % детей, лишь у двоих (10 %) пациентов на G_4 стадии полового развития установлена микропения. Проведение доплерометрии тестикул показало значительное снижение линейной (PSV) и средней (Vm) скорости тканевого кровотока по сравнению с контрольной группой и увеличение периферического сосудистого сопротивления у 60% пациентов со стволовой гипоспадией (таблица 29).

При ультразвуковом сканировании гонад объем тестикулярной ткани не имел различий с группой здоровых мальчиков, однако структурные изменения тестикулярных придатков, нарушение дифференцировки протоков были выявлены у 7 из 20 детей (35%) со стволовой гипоспадией. Частота и характер морфологических изменений тестикул и придатков показаны в таблице 30.

Таблица 30 Частота структурных изменений тестикул и придатков у мальчиков с гипоспадией 14 – 16 лет (стадия G4 по Tanner), Me [Q1; Q3]

Признак	Стволовая гипоспадия n = 20		Мошоночная гипоспадия n = 20	
	Абс.	%	Абс.	%
Уплотнение оболочек яичка	-	-	2	10
Нарушение дифференцировки структур придатка	1	5	3	15
Склеротические изменения головки придатка	3	15	4	20
Киста головки придатка	4	20	4	20
Нарушение дифференцировки протоков	3	15	6	30
Общее количество пациентов с нарушением структуры тестикула/ придатка	7	35	13	65%

Таблица 31. Частота структурных изменений предстательной железы у мальчиков с гипоспадией 14 – 16 лет (стадия G4 по Tanner), Me [Q1; Q3]

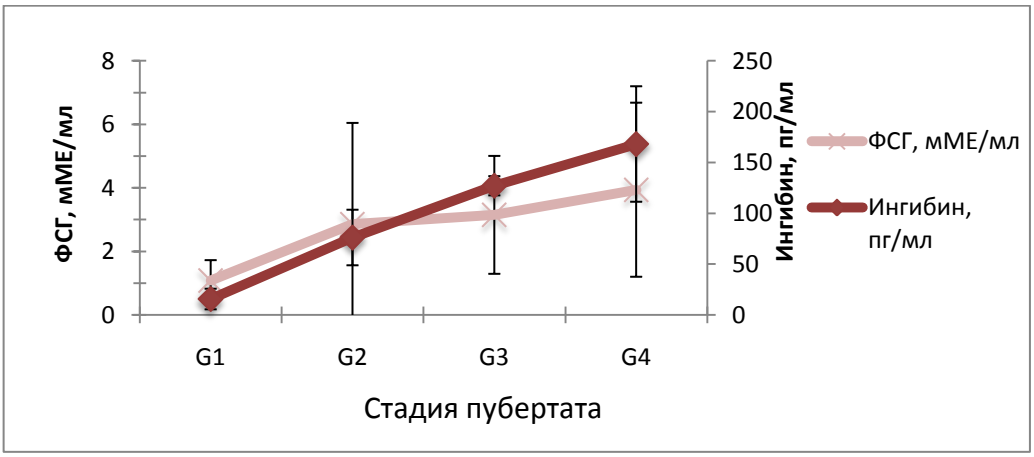
Показатель	Стволовая гипоспадия n = 20		Мошоночная гипоспадия n = 20	
	Абс.	%	Абс.	%
Гипотрофия и нарушение дифференцировки долей	3	15	4	20
Склеротические изменения паренхимы	-	-	2	10
Гипотрофия семенных пузырьков	3	15	5	25
Сужение и нарушение дифференцировки протоков	4	20	6	30
Дефицит паренхиматозного кровотока	-		4	20
Общее количество пациентов, имеющих структурные изменения предстательной железы	4	20	14	70

При выполнении трансректального ультразвукового сканирования объём предстательной железы у мальчиков со стволовой формой гипоспадии составил 10,3 [6,1; 12] $см^3$. Четверо пациентов имели объем предстательной железы менее 5 мл, что по данным М.И. Пыкова, 1999 г находилось за пределами нижней границы диапазона сигмальных отклонений. Семенные пузырьки имели вид тяжей, семявыносящие протоки визуализировались как линейные образования без четкой дифференцировки (таблица 31). Такая ультразвуковая картина соответствовала допубертатной эхографической анатомии и была расценена нами как гипотрофия предстательной железы у 20% мальчиков со СГ.

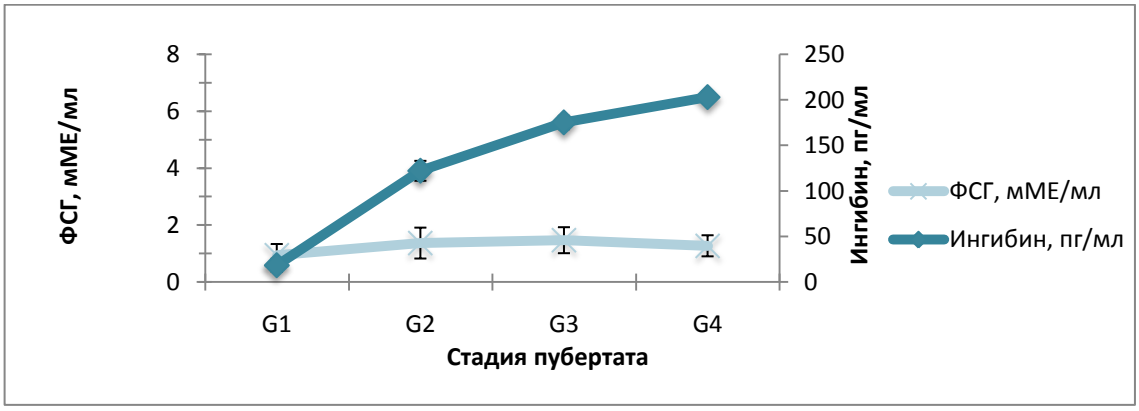
Функциональное состояние половых желез характеризовали результаты гормональных исследований. Как видно из таблицы 29, показатели ЛГ и тестостерона у мальчиков со стволовой гипоспадией соответствовали показателям здоровых детей, андрогенпродуцирующая

функция тестикул не нарушена. При оценке оси ФСГ – Ингибин Б, выявлено снижение уровня ингибина Б в сочетании с повышением концентрации фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови у 25% мальчиков данной группы. Медианы этих гормонов и интерквартильный размах данных показателей достоверно отличались от группы контроля (Z = -2,3 p = 0,04).

На рисунке 26 показано изменение концентрации ингибина Б в сыворотке крови мальчиков со стволовой гипоспадией по мере прогрессированиия пубертата в соотношении с фолликулостимулирующим гормоном.



А) Пациенты со стволовой гипоспадией



Б) Группа здоровых мальчиков

Рисунок 26. Динамика Ингибина Б и ФСГ в зависимости от стадии полового развития у пациентов со стволовой гипоспадией и у здоровых мальчиков

Из рисунка видно, что в группе здоровых мальчиков отмечалось увеличение концентрации ФСГ на стадии G_2 с постепенным её снижением к завершению полового развития. При этом наблюдалось прогрессивное увеличение концентрации ингибина до максимальных значений на стадии G_4.

В группе мальчиков с СГ концентрация ФСГ превышала контрольные показатели на стадии G_2 и продолжала нарастать по мере прогрессирования пубертата. Наряду с ФСГ, увеличивалась концентрация ингибина, но не достигла контрольных значений и имела большую дисперсию. Уровень ингибина на стадии G_4 в группе СГ был ниже контрольного в 1,24 раза. Полученные данные на стадии завершения пубертата являются признаком недостаточного накопления клеток Сертоли и / либо нарушения их сперматогенной функции.

По аналогичному алгоритму проведен анализ результатов обследования в группе мальчиков с мошоночной формой гипоспадии. Средний возраст пациентов при обследовании на стадии полового развития G_4 по Таннеру составил 15,2±0,9 лет

Объем гонад соответствовал клинической стадии полового развития. Однако на протяжение всего периода пубертата обращало на себя внимание недостаточное увеличение длины полового члена. Микропения при длине полового члена менее (– 2 SD) установлена у 50 % пациентов, вторая половина мальчиков с мошоночной гипоспадией имели длину полового члена в диапазоне [-1; -2] стандартных отклонений (Таблица 29). При проведении ультразвукового исследования тестикул, патологические структурные изменения определены у 65 % пациентов в виде нарушения дифференцировки структур придатка, склеротических изменений головки придатка, кист, нарушения дифференцировки протоков (объем гонад соответствовал стадии полового развития и не отличался от здоровых подростков. длина полового члена была достоверно меньше, чем в группе контроля, но укладывалась в диапазон [0; -2] sd у 90 % детей, лишь у

двоих (10 %) пациентов на g4 стадии полового развития установлена микропения. проведение доплерометрии тестикул показало значительное снижение линейной (psv) и средней (vm) скорости тканевого кровотока по сравнению с контрольной группой и увеличение периферического сосудистого сопротивления у 60% пациентов со стволовой гипоспадией (таблица 29).

при ультразвуковом сканировании гонад объем тестикулярной ткани не имел различий с группой здоровых мальчиков, однако структурные изменения тестикулярных придатков, нарушение дифференцировки протоков были выявлены у 7 из 20 детей (35%) со стволовой гипоспадией. частота и характер морфологических изменений тестикул и придатков показаны в таблице 30.

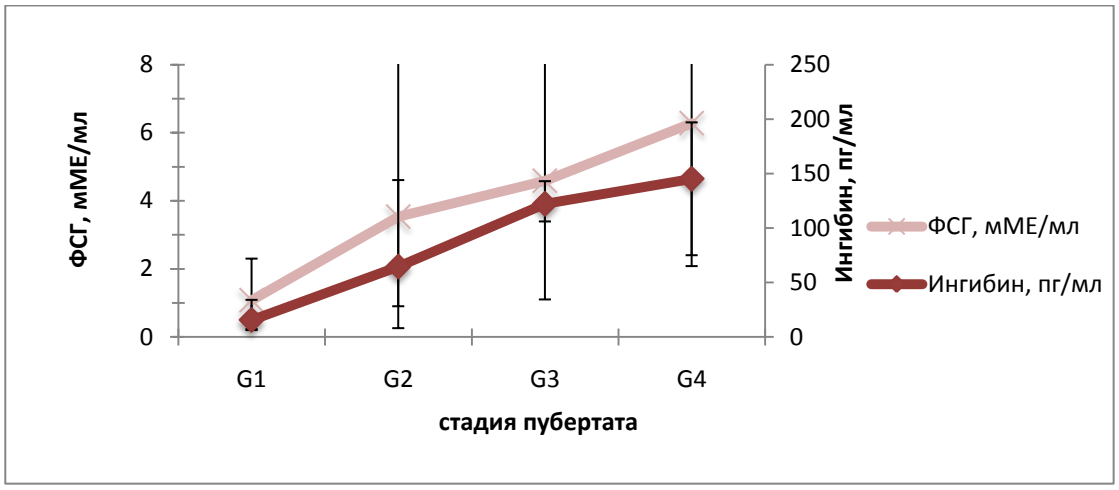
таблица 30). Исследование тестикулярного кровотока, как и в предыдущей группе, показало существенное уменьшение линейной – 3,9 [3,3; 5,5] м/с и средней 2,8 [1,9; 5,3] м/с скорости кровотока тестикулярной артерии относительно контрольной группы, повышение пульсационного индекса и периферического сосудистого сопротивления (таблица 29). Дефицит тестикулярного кровотока определен у 13 (65 %) мальчиков с мошоночной формой гипоспадии.

При выполнении трансректального ультразвукового сканирования в группе мальчиков с МГ объём предстательной железы составил 6,8 [5,8; 8,0] мл и достоверно отличался от группы СГ и контрольной (таблица 29). Все мальчики с мошоночной гипоспадией имели гипотрофию предстательной железы при нормальном объеме тестикул и завершающей стадии полового развития. Грубые структурные изменения, такие как отсутствие четкой дифференцировки долей, гипотрофия семенных пузырьков, сужение и нарушение дифференцировки протоков определены у 14 (70 %) пациентов (таблица 31).

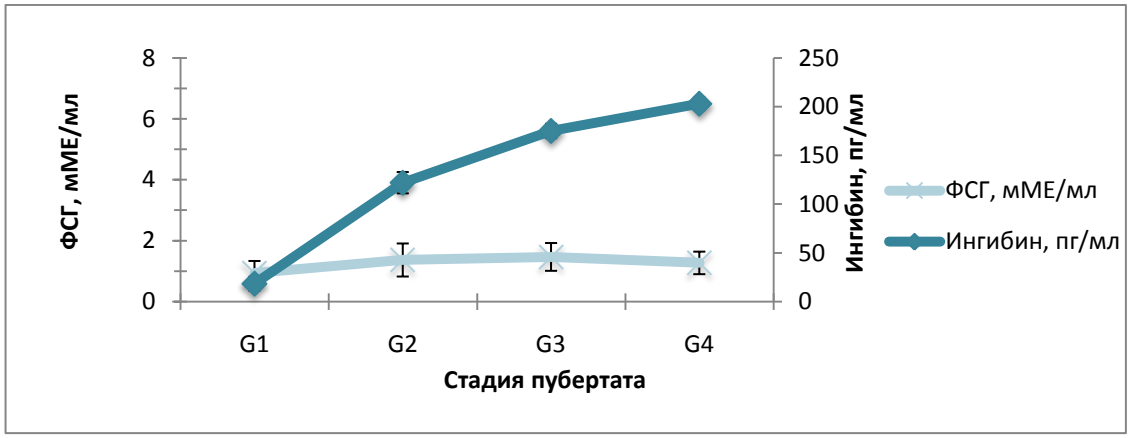
Как и в предыдущей группе, мы оценили соотношение гонадотропинов и тестикулярных гормонов в группе мальчиков с

мошоночной гипоспадией. Концентрации ЛГ и тестостерона соответствовали референсным значениям и свидетельствовали о сохранной функции клеток Лейдига. При этом медиана ингибина Б – 146 [73; 157] пг/мл была значительно снижена по сравнению с группой СГ и резко отличалась от группы контроля (Z =- 3,6, p = 0,0002). Одновременно со снижением ингибина обращало на себя внимание повышение фолликулостимулирующего гормона – 6,0 [3,6; 8,0] мМЕ/мл по принципу отрицательной обратной связи. ФСГ был значительно выше диапазона значений контрольной группы (Z =3,7, p = 0,0001). Низкое содержание ингибина в сыворотке крови в сочетании с повышением уровня ФСГ имели 80% мальчиков с МГ.

На рисунке 27 показано изменение концентрации ингибина Б и ФСГ в сыворотке крови мальчиков с мошоночной гипоспадией по мере прогрессирования пубертата. Как видно из рисунка, у мальчиков с мошоночной гипоспадией уже в начале пубертата, на стадии G_2 уровень фолликулостимулирующего гормона существенно превышал показатели здоровых мальчиков, а концентрация ингибина была достоверно ниже контрольных значений. По мере прогрессирования пубертата отмечалось увеличение концентрации фолликулостимулирующего гормона, что противоречило физиологическим пубертатным изменениям. Концентрация ингибина не достигла целевых значений и на стадии G_4 медиана ингибина в группе МГ была ниже контрольной в 1,6 раза. Полученные данные характеризовали нарушение функции клеток Сертоли.



А) Группа пациентов с мошоночной гипоспадией



Б) Группа здоровых мальчиков

Рисунок 27 Динамика Ингибина Б и ФСГ в зависимости от стадии полового развития у пациентов с мошоночной гипоспадией и у здоровых мальчиков

Клиническое наблюдение 6

Пациент С., при рождении обнаружена мошоночная гипоспадия, гонады пальпировались в мошонке. С рождения до 2-х лет наблюдался урологом по месту жительства. Проведено кариотипирование – 46, XY. В 2 года выполнена пластика полового члена, в 5 лет- уретропластика. Впервые обследован эндокринологом в возрасте 12 лет, имел рост 143 см, SDS роста= - 1,7, массу 34,5 кг, ИМТ= 16,9 кг/кв. м, SDS ИМТ= -0,74 Состояние гонад допубертатное: объем тестикул 2 $см^3$, длина полового члена 3 см (< - 2 SD), микропения. Формула полового развития G_1P_1

В процессе дальнейшего наблюдения первые признаки пубертата зафиксированы в возрасте 13,5 лет при объеме гонад 8 $см^3$ и уровне тестостерона 7,8 нмоль/л. По мере прогрессирования пубертата отмечался адекватный рост тестикул, увеличение скорости роста, появление лобкового оволосения с 14 лет. Длина полового члена не соответствовала стадии полового развития, находилась в диапазоне [-2; -1] SD и к 15 годам составила 5 см Результаты гормонального обследования Пациента С. в зависимости от возраста и стадии пубертата представлены в таблице 32:

Таблица 32 Динамика клинико-гормональных показателей пациента С. по стадиям полового развития

Признак	Возраст, годы Стадия полового развития по Tanner			
	12, G_1	13, G_2	15, G_3	16, G_4
Объем гонад, $см^3$	2	8	12	15
ЛГ, мМЕ/мл [РИ]	1,4	1,1 [1,4 – 3,2]	2,0 [2,7 – 5,1]	2,3 [1,1 – 3,5]
ФСГ, мМе/мл [РИ]	2,1	4,0 [2,3 – 4,3]	4,8 [0,7 – 2,1]	5,9 [0,8 – 2,0]
Тестостерон, нмоль/л [РИ]	2,0	7,8 [3,2 – 12,5]	22,5 [15,8 – 24]	31 [17,3 – 34,8]
Ингибин Б, пг/мл [РИ]	8,3	60,2 [120 - 142]	127	169 [186 - 250]

На рисунке 28 показаны результаты ультразвукового исследования гонад пациента С. в возрасте 15 лет: структура тестикул не изменена, тканевый кровоток значительно снижен.

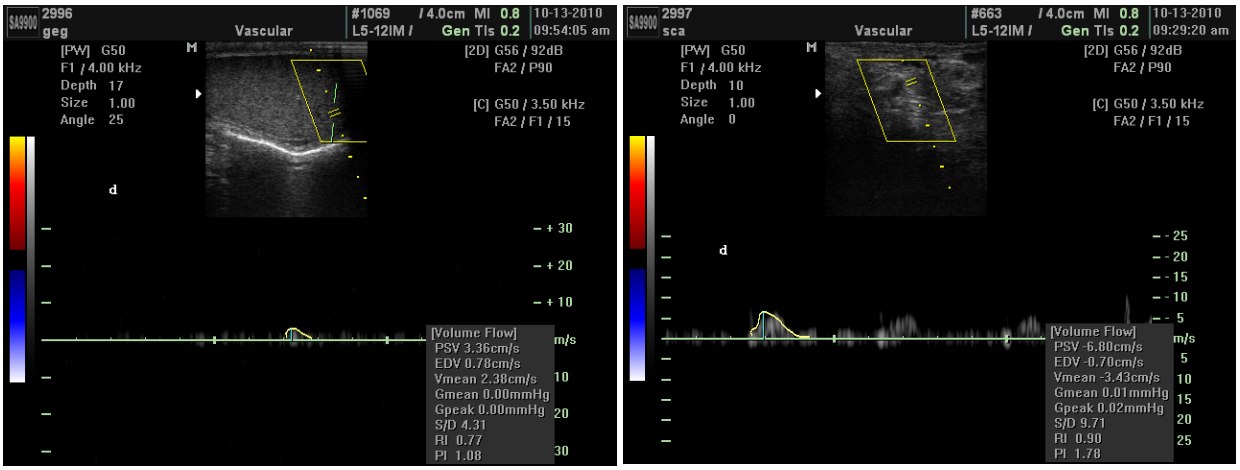


Рисунок 28 Результаты ультразвуковой доплерометрии тестикул пациента С. с мошоночной формой гипоспадии

На рисунок 29 показаны результаты ТРУЗИ предстательной железы пациента С. Объем предстательной железы составил 4,8 $см^3$, что свидетельствует о её гипотрофии, семявыбрасывающие протоки представлены в виде линейных структур, кровоток в виде единичных локусов.

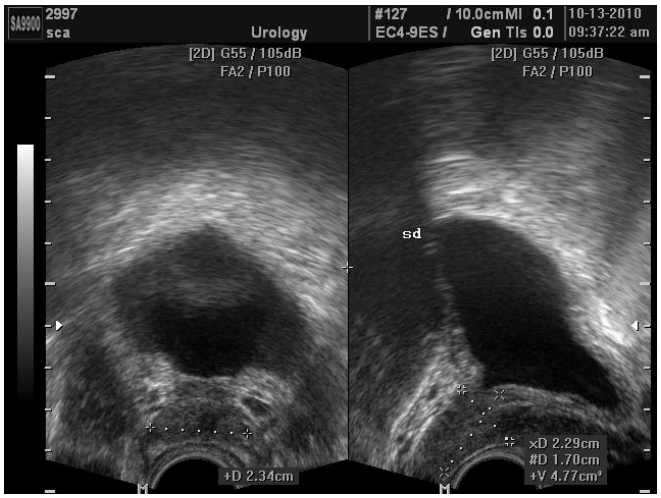


Рисунок 29. Результаты ТРУЗИ предстательной железы пациента С.

Таким образом, на фоне прогрессирования пубертата, при увеличении объема гонад и соответствующих показателях тестостерона, отмечалось недостаточное увеличение длины полового члена и гипотрофия предстательной железы. Концентрация ингибина Б не соответствовала стадии полового развития. Про мере прогрессирования пубертата

отмечалось увеличение концентрации фолликулостимулирующего гормона, что противоречит пубертатным изменениям здоровых мальчиков.

Итак, при обследовании пациентов с гипоспадией нами установлены: малые размеры полового члена, гипотрофия предстательной железы, нарушение дифференцировки тестикулярных придатков и протоков, снижение тестикулярного кровотока. Объем яичек и уровень тестостерона не отличались от здоровых детей. Определен низкий уровень ингибина Б при повышении фолликулостимулирующего гормона. В итоге, на основании проведенного исследования, выявлено нарушение развития андрогензависимых органов репродуктивной системы при нормальном объеме тестикул и сохранной андрогенпродуцирующей функции; патология развития и нарушение функции клеток Сертоли. Указанные изменения определялись у пациентов с мошоночной гипоспадией в 3,2 раза чаще, чем при стволовой форме.

4.4 Клинико-гормональная характеристика пубертата у детей с нарушением формирования пола

Внимание специалистов к пациентам с неопределенной половой принадлежностью максимально сосредоточено на новорожденных. Очевидно, что все формы НФП должны быть диагностированы в раннем постнатальном периоде либо внутриутробно. Однако до сих пор нередки случаи поздней диагностики. Наиболее частыми признаками НФП в подростковом возрасте являются: у девочек - паховая грыжа, вирилизация, первичная аменорея; у мальчиков – задержка полового развития, двусторонняя гинекомастия [Lee A et al., 2006]. Помимо этого, пациенты с нарушением формирования пола, верифицированные в раннем возрасте и прошедшие своевременное хирургическое лечение, нуждаются в квалифицированной помощи в период пубертата. Основными вопросами,

требующими решения при наблюдении подростков и взрослых пациентов с НФП, являются заместительная гормональная терапия, угроза малигнизации гонад, проведение реконструктивных пластических операций, обеспечение психологической и социальной адаптации, помощь в реализации фертильности [Berra M et al., 2010]. Кроме того, анализ сведений об адаптации подростков и взрослых с нарушением формирования пола имеет огромное значение для апробирования сформулированных принципов ведения новорожденных.

Нами обследованы и находятся под наблюдением 15 пациентов с нарушением формирования пола в возрасте от 14 до 19 лет. Кариотип 45, X / 46, XY имеет одна пациентка, 46, XX тестикулярное нарушение формирования пола - один ребенок. Остальные пациенты имеют кариотип 46, XY. В мужском поле адаптированы 7 пациентов, в женском – 8. Нарушение формирования пола было установлено в раннем детском возрасте у 10 из 15 пациентов, произведены хирургические операции на гонадах и наружных половых органах. Остальные пятеро, имеющие кариотип 46, XY и женский пол воспитания впервые обратились в возрасте 15 – 17 лет по поводу отсутствия вторичных половых признаков, аменореи. По данным эндокринологических обследований, проводимых в различные периоды жизни пациентов и направленных на верификацию диагноза, были установлены следующие варианты НФП:

Установленный диагноз	Количество пациентов
Дисгенезия гонад при кариотипе 46, XY	7
Дисгенезия гонад при кариотипе 45, X / 46, XY	1
46, XX тестикулярное нарушение формирования пола	1
Синдром резистентности к андрогенам (синдром тестикулярной феминизиции)	1
Дефицит 5-альфа-редуктазы II	1

У 4 пациентов, имеющих 46, XY тестикулярное нарушение формирования пола, окончательный молекулярный диагноз до настоящего времени не установлен.

Для клинической характеристики пациентов в период полового развития пациенты были выделены 2 подгруппы. В первую подгруппу вошли пациенты с дисгенезией гонад (n = 8), во вторую – пациенты с 46, XY тестикулярным нарушением формирования пола (n = 6). Пациент с 46, XX тестикулярным нарушением формирования пола не включен в указанные подгруппы.

Проведена оценка подгруппы подростков с дисгенезией гонад (n = 8). В женском поле были адаптированы 5, из них четверо имели вариант полной дисгенезии и были диагностированы в подростковом возрасте при отсутствии признаков пубертата. У одной пациентки с кариотипом 45, X / 46, XY имел место вариант частичной дисгенезии, диагноз поставлен на первом году жизни, проведена гонадэктомия. В мужском поле адаптированы трое пациентов с кариотипом 46, XY, из которых один имел смешанную дисгенезию гонад, у двоих установлена частичная дисгенезия гонад.

Все пациентки с кариотипом 46,XY и полным вариантом дисгенезии гонад (n = 4) имели правильное феминное строение наружных половых органов. Вторичные половые признаки при достижении пубертатного возраста отсутствовали, вирилизации не отмечалось, у троих девочек зафиксировано адренархе. При ультразвуковом обследовании пациенток в полости малого таза была обнаружена гипоплазированная матка, топографическое расположение матки правильное. Гонады при УЗИ не визуализированы. При проведении лапароскопии билатерально в составе круглой связки матки были обнаружены стрековые гонады. При гормональном обследовании пациенток, выполненном до лапароскопического удаления гонад, медиана ФСГ составила 70 мМЕ/мл,

ЛГ – 18,5 мМЕ/мл, тестостерона – 1,8 нмоль/л Установлен первичный гипергонадотропный гипогонадизм. Сразу после верификации диагноза была выполнена гонадэктомия. Все пациентки хорошо адаптированы в женском поле на фоне заместительной гормональной терапии эстрогенами.

Пациенты с частичной дисгенезией гонад, имеющие мужской пол воспитания (n = 3), были обследованы после проведения реконструктивных операций на наружных половых органах. Односторонняя орхиопексия была выполнена двоим. На стороне орхиопексии сохранены тестикулярные гонады. Всем мальчикам в препубертатном возрасте произведено удаление дисгенетичных гонад и Мюллеровых производных; маскулинизирующая пластика и уретропластика. Несмотря на наличие низведенных тестикулярных гонад, признаков самостоятельного пубертата не было ни у одного пациента. Обращала на себя внимание микропения 1,5 – 3,2 см. При гормональном обследовании медиана ФСГ составила 23 мМЕ/мл, ЛГ – 12 м МЕ/мл, тестостерона - 3,4 нмоль/л Несмотря на различия между показателями гонадотропинов и тестостерона у пациентов с полной и частичной дисгенезией гонад, принципиального клинического значения данные различия не имели. Пациенты обеих подгрупп имели первичный гипергонадотропный гипогонадизм и нуждались в заместительной гормональной терапии. На фоне заместительной гормональной терапии тестостероном пациенты второй подгруппы были адаптированы в мужском паспортном поле. Биологическую и социальную адаптацию обследованных пациентов сложно обобщить статистическими методами, учитывая различную молекулярную природу заболеваний и индивидуальный анамнез, поэтому примеры катамнестического наблюдения мы приводим в описании клинических случаев.

Клиническое наблюдение 7

Пациентка Ч. обратилась впервые в возрасте 16 лет к детскому гинекологу в связи с отсутствием признаков полового развития, аменорей. При осмотре девочки пороков развития органов половой системы не обнаружено, было рекомендовано динамическое наблюдение. При повторном осмотре через год клиническая картина не изменилась, для обследования и выяснения причины гипогонадизма девочка была направлена в эндокринологическое отделение Областной детской больницы.

При объективном обследовании в возрасте 17 лет:

Рост – 156 см, SDS роста = -1,5; Рост сидя-79 см, Длина ноги- 77 см, соотношение ВС/НС = 1,03. Размах рук – 163 см.

Масса – 37 кг, ИМТ = 15,4 кг/м^2, SDS ИМТ = - 3,3

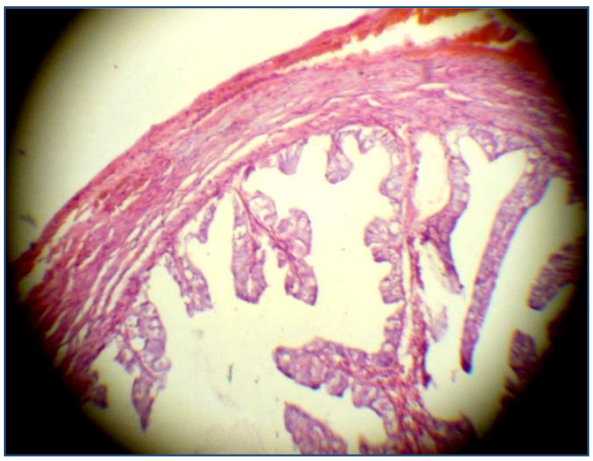
Физическое развитие соответствует 13 годам, имеется дефицит массы тела. Обращает на себя внимание нарушение пропорций тела, нарушение осанки, сколиоз. Наружные половые органы сформированы правильно по женскому типу, имеются отверстия влагалища и уретры. При пальпации больших половых губ и паховой области гонады не определяются. Формула полового развития: Ma1P2 Me1 (Tanner 1)

При обследовании установлен кариотип 46 ХУ. При проведении ультразвукового исследования визуализирована рудиментарная матка, маточные трубы, гонады не визуализированы.

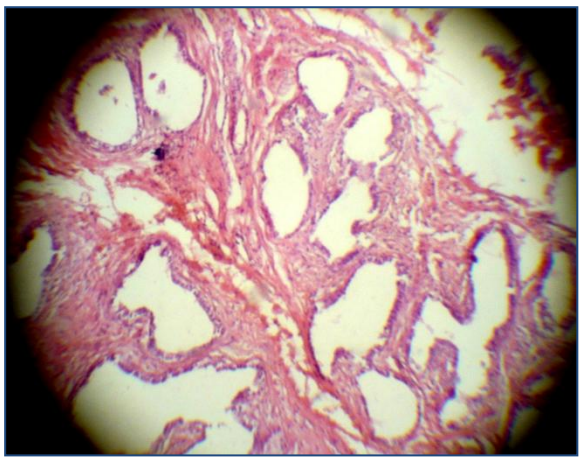
Костный возраст по атласу Грейлиха- Пайла соответствовал 11,5 годам**.** При исследовании минеральной плотности костной ткани методом ультразвуковой денситометрии Z-Score: -2,7 – (-2,8) SD

При гормональном обследовании обнаружены изменения, характерные для гипергонадотропного гипогонадизма: ЛГ= 91 мМЕ/мл, ФСГ= 32 мМЕ/мл, тестостерон – 1,8 нмоль/л. Наличие Мюллеровых производных при кариотипе XY и гипогонадотропном гипогонадизме свидетельствовало

о дисгенезии гонад. В клинике детской хирургии девочке была проведена лапароскопия, в ходе которой визуально подтверждено наличие матки и фаллопиевых труб, на маточных трубах с обеих сторон визуализированы стрековые гонады. Проведена лапароскопическая гонадэктомия. При микроскопии гистологическая структура гонад была представлена фиброзом с очагами гиалиноза; единичные структурные элементы соответствовали недифференцированному эпителию канальцев. Микропрепараты маточной трубы и гонады пациентки Ч. представлены на рисунке 30 .



Микроскопическая картина маточной трубы (Гем.+эозин,×250)



Микроскопическая картина стрек-гонады (Гем.+эозин,×250)

Рисунок 30 Микропрепараты маточной трубы и гонады пациентки Ч.

После проведения морфологических исследований в возрасте 17 лет девочке был установлен окончательный диагноз: 46, XY Нарушение формирования пола. Полная билатеральная дисгенезия гонад. Назначена заместительная гормональная терапия эстрогенами. При обследовании девочки через год отмечалась динамика роста – 163,5 см, SDS – 0,25; увеличение массы тела – 44 кг, ИМТ – 16,5 кг/м^2, SDS ИМТ (- 2,5). Развитие грудных желез соответствовало стадии B_3 по Таннеру. По данным УЗИ отмечалось увеличение размеров матки, визуализация эндометрия.

Данное клиническое наблюдение является примером поздней диагностики нарушения формирования пола. Результат поздней диагностики – нарушение психологической и социальной адаптации девочки в подростковом возрасте, позднее назначение заместительной гормональной терапии и, как следствие, реализация всех проявлений гипогонадизма: задержка полового, нарушение пропорций тела, недоразвитие матки, низкая минеральная плотность костей.

Клиническое наблюдение 8

Пациент Е, 18 лет. С раннего возраста наблюдался в эндокринологическом отделении Областной детской клинической больницы с диагнозом: Смешанная дисгенезия гонад. Из анамнеза известно, что ребенок родился с двойственным строением наружных половых органов, гонады при пальпации не определялись, мошонка расщеплена, промежностная гипоспадия. При обследовании установлен кариотип 46,XY. На основании визуальных методов исследования в паховом канале слева было обнаружено яичко, справа в полости малого таза – маточная трубы и стрековая гонада. Выбран мужской пол воспитания. В возрасте 3-х лет мальчику проведена орхиопексия слева, затем двухэтапная уретропластика. В возрасте 14 лет в связи с отсутствием вторичных половых признаков была назначена заместительная гормональная терапия тестостероном, которую получает в непрерывном режиме до настоящего времени. В 16 лет проведено эндопротезирование.

При осмотре: пациент жалоб не предъявляет, адаптирован в мужском поле, удовлетворен результатами хирургического лечения.

Рост 174 см, SDS – 0,2; масса – 61,7 кг, ИМТ – 20,6 кг/м^2

Наружные половые органы сформированы хирургическим путем. Пубертат инициирован назначением половых стероидов. Левое яичко в мошонке,

объемом 4 – 5 мл, по данным УЗИ – 1,5 мл Формула полового развития – G_4P_4.

Результаты гормонального обследования на фоне ЗГТ тестостероном: ФСГ - 31,6 мМЕ/мл, ЛГ - 12,1 мМе/мл, тестостерон - 13,6 нмоль/л Показатели гонадотропинов свидетельствуют о наличии гипергонадотропного гипогонадизма, обусловленного основным заболеванием. Уровень тестостерона в сыворотке крови соответствует возрастной норме, что говорит об адекватности дозы ЗГТ.

Клиническое наблюдение иллюстрирует удовлетворительную адаптацию пациента со смешанной дисгенезией гонад в установленном мужском поле на фоне своевременно выполненного хирургического лечения и заместительной гормональной терапии.

Клинический анализ подростков, имеющих 46, XY тестикулярное нарушение формирования пола (n = 7) представлял наибольшие трудности. Все пациенты были обследованы после многократных хирургических операций на наружных половых органах. Трудности сбора и обобщения клинического материала возникали на всех этапах и были связаны: а) с отсутствием четкой медицинской документации; б) психологическими проблемами пациентов, которые приводили к позднему обращению, отсутствию регулярного медицинского наблюдения; в) отсутствием преемственности и компетентности специалистов, наблюдающих данных пациентов; г) недостаточной универсальностью иммуноферментных методов для дифференциальной диагностики нарушений стероидогенеза [Колодкина А.А., 2011]; д) высокой стоимостью молекулярно-генетических исследований. Из 7 пациентов в женском поле были адаптированы трое, в мужском - четверо. Среди пациенток, имеющих женский пол воспитания, у двоих в возрасте 1 года произведена гонадэктомия. У одной из этих пациенток диагноз установить не удалось. Проводится ЗГТ эстрогенами, на фоне которой выполнена интроитопластика. У второй пациентки при проведении молекулярно-

генетического обследования установлен синдром резистентности к андрогенам. Последняя из трех пациентов, имеющих женский пол воспитания, верифицирована с диагнозом дефицит 5-альфа-редуктазы II. Приводим описание этих клинических наблюдений.

Клиническое наблюдение 9

Пациентка П., 17 лет наблюдается в клинике с раннего возраста с диагнозом 46, XY Нарушение формирования пола. Из анамнеза известно, что родилась с феминным строением наружных половых органов, зарегистрирована в женском паспортном поле. При осмотре педиатра в возрасте 1 года в больших половых губах обнаружены образования, напоминающие мужские гонады, что послужило основанием для кариотипирования. В ходе дальнейшего обследования матка и гонады в полости малого таза не обнаружены, в «больших половых губах» определены тестикулы. С целью исключения врожденной дисфункции коры надпочечников проведены контроль артериального давления, исследование крови на электролиты, кортизол. Данных за патологию надпочечников не выявлено. По результатам клинико-гормонального обследования данное состояние определено как синдром нечувствительности к андрогенам, рекомендовано воспитание в женском паспортном поле. В возрасте 1 года проведена гонадэктомия.

За время наблюдения обращало на себя внимание ускоренное физическое развитие, к 10 годам имела рост 153 см (SDS +2,25), костный возраст соответствовал 11 годам. В июне 2009 года с целью окончательной верификации диагноза ребенку проведено молекулярно-генетическое обследование. На базе лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ РАМН (зав. лабораторией докт. мед. наук, профессор А.Н. Тюльпаков) методом ПЦР и последующего прямого прямого секвенирования проведен анализ нуклеотидной

последовательности экзонов 1-8 и примыкающих участков интронов гена AR. Выявлена гемизиготная мутация G324S, что подтвердило наличие синдрома нечувствительности к андрогенам. Диагноз**:** 46, XY Нарушение формирования пола. Сидром резистентности к андрогенам. Первичный гипогонадизм.

С 12,5 лет находится на заместительной гормональной терапии. Получала монотерапию конъюгированными эстрогенами в течение 1,5 лет, затем переведена на комбинированный монофазный эстроген-гестагенный препарат. На фоне данного лечения наблюдалось развитие грудных желез и появление лобкового оволосения. При обследовании в возрасте 14 лет костный возраст соответствовал возрасту. Половое развитие B_3P_3 Результаты гормонального обследования: ЛГ – 26,2 мед/л; ФСГ – 51,9 мед/л; эстрадиол – 114 пг/мл; тестостерон – 0,2 нмоль/л При цистоскопии под наркозом визуализировано влагалище длиной 35 мм, диаметром 10 мм С целью прогрессирования пубертата заместительная гормональная продолжается монофазным комбинированным эстроген-гестагенным препаратом. Помимо этого, была назначена местная терапия эстрогенами, на фоне которой проводилась кольпоэлонгация. В настоящее время имеет рост 178 см, завершенный пубертат. Адаптирована в женском паспортном поле.

Клиническое наблюдение 10

Пациентка Д. поступила в клинику в возрасте 15 лет с жалобами на отсутствие менструаций.

Со слов мамы известно, что при рождении наружные гениталии имели феминное строение с умеренным увеличением клитора, гонады не пальпировались, зарегистрирована в женском поле, кариотипирование не проводилось. После выписки из родильного дома мама обнаружила у девочки припухлость в правой паховой области, обратилась к детскому хирургу, образование было расценено как киста круглой связки матки,

иссечено, имеется выписка от июня 1997 года. Гистологическое исследование не проводилось. С 12 лет мама отмечает у девочки увеличение скорости роста, прибавку массы тела, появление угревой сыпи на лице, гипертрихоз. В 15 лет маму стало беспокоить отсутствие у девочки менструаций, в связи с чем обратилась к детскому гинекологу, было рекомендовано динамическое наблюдение. Через два месяца после обращения к гинекологу пациентка была экстренно госпитализирована с острым болевым синдромом в левой паховой области, диагностирована левосторонняя паховая грыжа, произведена ревизия левого пахового канала, в ходе которой обнаружены тестикул, придаток, семенной канатик. При цитогенетическом исследовании - кариотип 46, XY

Объективные данные: Рост 168 см, масса 77 кг

Кожа смуглая, acnae vulgaris на лице, шее; гипертрихоз предплечий, крестца, голеней. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. Барифония. Фенотипическое строение наружных половых органов не соответствует кариотипу: лабиоскротальные складки полностью расщеплены, в левой складке определяется тестикул. Клитерофаллос длиной 2,5 см, кавернозные тела плохо развиты. Отверстие уретры открывается на промежности. Малые половые губы отсутствуют. Маскулинизация соответствует II стадии по Прадеру. Формула полового развития B_2P_3

При выполнении ультразвукового исследования на границе нижней трети левого пахового канала визуализирована тестикулярная ткань объемом до 7 мл, головка придатка, ткань канатика; левый семявыносящий проток. В правом паховом канале тестикулярной ткани нет. При сканировании органов органов малого таза матка не визуализирована. За мочевым пузырем определена железистая ткань каплевидной формы 3,6 х 2,89 см, предположительно предстательная железа. В условиях детского урологического отделения выполнена цистовагиноскопия: визуализированы отдельно меатус уретры и вход во влагалище. При

вагиноскопии визуализировано слепо заканчивающееся влагалище длиной 5 см .

Результаты гормонального обследования: ЛГ – 9,2 мед/л, ФСГ – 23 мед/л, эстрадиол – 46 пг/мл, тестостерон -17,20 нмоль/л, дигидротестостерон-896 пг/мл (3 нмоль/л), Т/ДГТ=5,7

Высокие показатели гонадотропинов сыворотки крови при значительном уровне тестостерона и дигидротестостерона свидетельствовали о наличии функционирующей тестикулярной ткани в паховом канале. Слабая вирилизация при высоком уровне тестостерона характерна для периферических вариантов нарушения формирования пола: патологии метаболизма тестостерона (дефицита 5 альфа редуктазы 2) либо нарушения периферического действия андрогенов. Для окончательной верификации диагноза необходимо проведение молекулярно-генетического обследования. ДНК-диагностика была проведена в лаборатории наследственных эндокринопатий ФГБУ Эндокринологический научный центр РАМН (зав. лабораторией А.Н. Тюльпаков) Данные гормонального обследования, показавшие достаточно высокий уровень дигидротестостерона, соотношение тестостерон/дигидротестостерон менее 25, не позволили исключить неполный вариант синдрома резистентности к андрогенам, в связи с чем девочке было проведено молекулярно-генетическое исследование гена AR. При исследовании 1 – 10 экзонов и прилежащих к ним фрагментов интронов методом прямого секвенирования мутации гена AR у пациентки не обнаружено. Наиболее вероятным в этом случае представлялся дефицит 5-альфа резуктазы 2, обуславливающий феминное строение наружных гениталий при рождении и андрогенизацию в период пубертата. При анализе гена SRD5A2 методом прямого секвенирования определена мутация p.L55P.

Установлен окончательный диагноз: 46, XY Нарушение формирования пола. Дефицит 5-альфа редуктазы 2. Лечение пациентки включало: 1)

проведение гонадэктомии, 2) назначение заместительной гормональной терапии препаратами эстрогенов; 3) кольпоэлонгацию вагины на фоне ЗГТ. Данное клиническое наблюдение является примером поздней диагностики дефицита 5-альфа редуктазы 2. Проблемы адаптации в женском поле, такие как увеличение клитора, гирсутизм, барифония, развитие мышечной массы связаны с андрогенизацией в период пубертата, вероятнее всего обусловленной пубертатной активностью изофермента 5-альфа редуктазы I типа. Данный фермент экспрессируется преимущественно в волосяных фолликулах, сальных железах, вызывая повышение дигидротестостерона в сыворотке крови и фенотипическую маскулинизацию.

Четверо пациентов, имеющие 46, XY тестикулярное нарушение формирования пола, воспитывались в мужском поле. Все пациенты были обследованы после проведения односторонней орхиопексии, маскулинизирующей пластики и уретропластики. При обследовании мальчиков в возрасте 14 лет были отмечены средние показатели физического развития. Костный возраст соответствовал хронологическому. Клинические признаки пубертата обнаружены лишь у одного пациента в виде увеличения объема гонад: Vt_{sin} = 10 ml, Vt_{dext} = 6 ml (после проведенной орхиопексии). Несмотря на это, отмечалась микропения – 38 мм (длина полого члена менее 2 SD). По данным ТРУЗИ установлена гипоплазия предстательной железы, её объем составил 2,8 мл, отсутствовала четкая дифференцировка долей, наблюдалась гипоплазия семенных пузырьков, нарушение дифференцировки протоков. При гормональном обследовании показатели ЛГ – 1,2 мМЕ/мл и тестостерона – 11 нмоль/л сответствовали стадии полового развития, однако установлена низкая концентрация ингибина Б – 37,4 нг/мл при умеренно повышенном уровне ФСГ – 6,9 мМЕ/мл

Остальные мальчики данной подгруппы имели объем гонад 2 – 3 мл тестикулы располагались в мошонке высоко, при УЗ сканировании у двоих пациентов обнаружены кальцинаты в паренхиме. Ведущим клиническим

симптомом после реконструкции наружных половых органов являлась микропения. Длина полового члена составляла от 15 до 28 мм (менее 2 SD).

При гормональном обследовании этих пациентов показатели ЛГ, ФСГ и тестостерона соответствовали допубертатным значениям, вследствие чего всем мальчикам были проведены стимуляционные пробы с хорионическим гонадотропином. В результате гормонального обследования на фоне стимуляционных проб показатели тестостерона составили 9,9±1,2 нмоль/л, андростендиола – 3,6±0,9 нмоль/л, дигидротестостерона 395±87 нмоль/л. Показатели базального уровня кортизола соответствовали норме у всех обследованных детей. Таким образом, проведение стандартного комплекса гормональных исследований не позволило нам выявить дефекты стероидогенеза, оказалось недостаточным для верификации диагноза.

Ниже приводим описание клинического наблюдения пациента с 46, XX нарушением формирования пола.

Пациент Г., 2000 г.р. наблюдается с первых месяцев жизни по поводу неправильного строения наружных половых органов. При рождении ребенка в расщепленной мошонке были обнаружены яички, перинеальная гипоспадия, микропения. При цитогенетическом обследовании установлен кариотип 46, XX. ДНК диагностика показала наличие гена SRY. Выбран мужской пол воспитания, в возрасте 3,5 лет проведена маскулинизирующая пластика и уретропластика. Первые признаки пубертата зафиксированы возрасте 12 лет в виде адренархе, с 12,5 отмечено увеличение объема гонад до 4 мл. При осмотре в возрасте 13,5 лет имел рост 160 см, SDS – 0,5; массу 48 кг, ИМТ – 18,7 кг/м^2 Половое развитие соответствовало G_2P_2 по Таннеру, объем гонад соответствовал 5 мл (dexter) и 6 мл (sinister). Костный возраст соответствовал 13,5 годам. Результаты гормонального обследования показали пубертатный уровень тестостерона – 20,4 нмоль/л, СССГ -37 нмоль/л при значительно повышенных значениях ЛГ – 11,96 мЕд/мл и ФСГ -23,7 мМЕ/мл и

соответствовали субклиническому гипогонадизму. Низкий уровень ингибина Б – 70,4 пг/мл указывал на врожденную несостоятельность клеток Сертоли, патологию пубертатного развития гонад.

Таким образом, на основании описанных клинических наблюдений, было показано, что для адаптации подростка с НФП в установленном гражданском поле необходима точная молекулярная верификация диагноза, позволяющая 1) избежать ошибок при оказании хирургической помощи пациентам; 2) прогнозировать течение пубертата, планировать и целенаправленно подбирать заместительную гормональную терапию; 3) планировать применение репродуктивных технологий. Среди наблюдаемых нами подростков с НФП лишь у троих диагноз был верифицирован в раннем возрасте и своевременно начата заместительная терапия. Эти пациенты были хорошо адаптированы в социальной среде, имели средние показатели физического развития, показатели пубертата на фоне заместительной гормональной терапии полностью соответствовали полу воспитания.

Поздняя диагностика НФП является причиной социальной и психологической дезадаптации подростков. Такие клинические проявления как микропения, вирилизация и андрогенизация девочек в период пубертата, барифония являются результатом поздней постановки диагноза и отсутствия своевременной помощи.

ГЛАВА 5. РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МАЛЬЧИКОВ С ВРОЖДЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Итогом пубертатного развития РС является становление функции сперматогенеза. Консолидация нескольких физиологических механизмов обеспечивает этот процесс. Гипоталамо-гипофизарная система осуществляет гормональную регуляцию сперматогенной функции. Для инициации и поддержания нормального сперматогенеза необходимы определенные концентрации ЛГ, тестостерона и ФСГ и их синергичное действие [Weinbauer GF, Niehaus M, Nieschlag E, 2004]. Местными эндокринными и паракринными регуляторами сперматогенеза являются андрогены [Coviello AD et al., 2005]. Связь тестостерона с андрогеновым рецептором клеток Сертоли является необходимым условием созревания сперматоцитов [Chang C, Chen YT, 2004].

Помимо эндокринных факторов, потенциал сперматогенной функции тестикул характеризует морфологическое и функциональное состояние клеток Сертоли [Sharpe RM et al., 2003; Е.Е. Брагина, 2014]. Клетки Сертоли полностью координируют процесс сперматогенеза – от морфологической дифференцировки сперматозоидов до созревания спермы и представляют 35 – 40% объема сперматогенного эпителия. Функция сперматогенеза зависит от числа клеток Сертоли. У препубертатных животных они проявляют незначительную митотическую активность. Активация их пролиферации наступает в период активной секреции гонадотропинов и достигает максимума к 15 годам [Luetjens CM et al., 2005; Hutchison GR, Scott HM, Walker M at al., 2008]. Одновременно с этим, наблюдается экспрессия специфических протеинов - гормонов и факторов роста, синтезируемых в цитоплазме клеток Сертоли [Brehm R et al., 2007; Sridharan S et al., 2007]. Одним из маркеров сперматогенной

активности является специфический гликопротеид ингибин Б, который начинает синтезироваться задолго до инициации сперматогенеза, в период активной пролиферации и созревания клеток Сертоли. Роль ингибина Б заключается в осуществлении тормозного влияния на гонадотрофы гипофиза и обеспечении оптимальной концентрации фолликулостимулирующего гормона - основного эндокринного регулятора сперматогенной функции [Boepple PA at al., 2008].

Основным исследованием, позволяющим оценить фертильность мужчины, определить показания к применению репродуктивных технологий, до сих пор остается микроскопический, морфологический и биохимический анализ эякулята – спермограмма. Проведение сперматологического исследования в подростковом возрасте ограничено физиологическими, психологическими и этическими аспектами. Кроме того, нормативные показатели спермограмы для пациентов подросткового возраста отсутствуют. Изучение взаимосвязи между уровнем ингибина Б и показателями спермограммы проводилось в различных когортах взрослых мужчин – у пациентов с крипторхизмом, варикоцеле, гипоспадией, олигоспермией [Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, 1998; Kumanov P, Nandipati K, Tomova A, 2006; Т.О. Селиванов, 2008; Володько Е.А., Л.М. Галаова, Бровин Д.Н., 2011]. Все исследования обнаружили сильную связь ингибина Б с показателями спермограммы. В результате, ингибин Б был признан маркером, характеризующим сперматогенную функцию мужчин. Первые исследования ингибина Б у подростков, предлагающие использовать данный показатель для прогноза фертильности, появились недавно, в последнее десятилетие [Muttukrishna S, Yussoff H, Naidu M, 2007; Belva F et al., 2010; Valeri C, Schteingart HF, Rey RA, 2013]. Определение ингибина Б было применено для оценки функции клеток Сертоли у больных с гипогонадизмом [Grinspon RP, Loreti N, Braslavsky D et al. 2012], сохранности сперматогенного эпителия у подростков с варикоцеле [Romeo C, Arrigo T, Impellizzeri P et al., 2007]. Результаты

проведенных исследований показали, что ингибин Б является абсолютным маркером функции клеток Сертоли и косвенным предиктором сперматогенеза.

В предыдущих главах были выявлены особенности полового развития и процесс становления репродуктивной системы мальчиков с ВППР на этапе мини-пубертата и пубертата. Выделены группы пациентов, имеющих задержку полового развития, и определена её структура. У мальчиков с различной патологией репродуктивной системы определен уровень ингибина Б. Обращали на себя внимание статистически достоверные различия данного показателя у пациентов с различными формами ВППР. Так, низкая концентрация ингибина Б в период мини-пубертата была выявлена у мальчиков с абдоминальным крипторхизмом и практически соответствовала референсным значениям при паховой форме. При обследовании в период пубертата нарушение функции клеток Сертоли имели 80% мальчиков с абдоминальным крипторхизмом и лишь 23,5% детей с паховой ретенцией. У пациентов с низкой концентрацией ингибина Б были выявлены морфологические изменения структуры гонад по данным эхографического обследования.

Особый интерес представляли результаты, когда показатели ингибина Б характеризовали низкий потенциал клеток Сертоли и не соответствовали стадии полового развития. Пубертатный уровень ингибина Б крови был снижен у 25% мальчиков со стволовой гипоспадией и у 80% мальчиков с мошоночной формой данного заболевания при нормальных клинических показателях пубертата. Полученные результаты послужили основанием для формулировки следующих задач нашего исследования: определить связь ингибина Б с клиническими показателями полового развития и выделить показатели, значимые в прогнозировании репродуктивной функции. Оценить влияние сроков и характера проводимого лечения на пубертатный уровень ингибина Б и формирование репродуктивного потенциала мальчиков с крипторхизмом. Разработать статистическую

модель прогнозирования фертильности у мальчиков в период полового развития.

5.1 Репродуктивный потенциал мальчиков с крипторхизмом

Итак, как показали результаты нашего исследования (раздел 4.2 главы 4), пубертатный уровень ингибина Б был снижен у 80% мальчиков с АК и у 23,5% пациентов с ПК. Остальные 20% детей с АК и 76,5% детей с ПК при достижении G_4 стадии полового развития имели нормальные показатели ингибина Б.

Для определения взаимосвязи клинических и гормональных показателей полового развития между собой был применен корреляционный анализ.

Таблица 33. Результаты корреляционного анализа клинических и гормональных показателей полового развития пациентов с крипторхизмом

	Vt1	Vt2	Scl	PSV	Vm	Vp	ЛГ	Т	ФСГ
Vt1	1								
Vt2	0,62	1							
Scl	-0,03	-0,15	1						
PSV	0,44	0,48	-0,34	1					
Vm	0,43	0,54	-0,46	0,89	1				
Vp	0,56	0,7	-0,08	0,44	0,43	1			
ЛГ	-0,03	-0,04	0,20	-0,32	-0,30	-0,13	1		
Т	0,76	0,69	0,03	0,24	0,32	0,66	-0,04	1	
ФСГ	- 0,22	-0,42	0,18	-0,01	-0,04	-0,32	0,31	-0,12	1
Ингибин Б	0,50	0,66	-0,17	0,66	0,48	0,56	-0,31	0,36	-0,6
	P = 0,0046								

В корреляционную матрицу (таблица 33) включены следующие показатели: объем мошоночного яичка (Vt1); объем низведенного яичка (Vt2); склеротические изменения структуры тестикула (Scl); линейная

скорость кровотока (PSV); средняя скорость кровотока (Vm); объем предстательной железы (Vp); сывороточная концентрация тестостерона (Т); сывороточная концентрация лютеинизирующего гормона (ЛГ); сывороточная концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

В результате проведенного анализа установлены сильные положительные корреляции уровня тестостерона с объемом мошоночного и низведенного яичка, объемом предстательной железы, что соответствует физиологическим пубертатным изменениям. Наряду с этим, корреляционный анализ показал, что сывороточная концентрация ингибина Б имела положительную корреляцию средней силы с объемом низведенного яичка, величиной тестикулярного кровотока и объемом предстательной железы. Установлена отрицательная взаимосвязь ингибина Б с уровнем фолликулостимулирующего гормона (таблица 33).

С целью выделения наиболее значимых клинических и гормональных факторов, позволяющих прогнозировать состояние клеток Сертоли в период полового развития, был выполнен регрессионный анализ. При построении регрессионного уравнения ингибин Б, уровень которого отражает функциональное созревание клеток Сертоли, являлся зависимой переменной. В качестве независимых переменных были взяты клинические и гормональные показатели, характеризующие состояние гонад в период полового развития, - объем мошоночного яичка (Vt_1), объём низведенного яичка (Vt_2), склеротические изменения структуры низведенного тестикула (Scl), показатели скорости тестикулярного кровотока (PSV и Vm), объем предстательной железы (Vp), сывороточные концентрации тестостерона (Т), лютеинизирующего (ЛГ), и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов.

Установлено нормальное распределение показателя ингибин Б по критерию Шапиро Уилка: 0,96, p = 0,6, то есть гипотеза о нормальности не отклоняется. Гистограмма распределения частот по показателю ингибин Б представлена на рисунке 31.

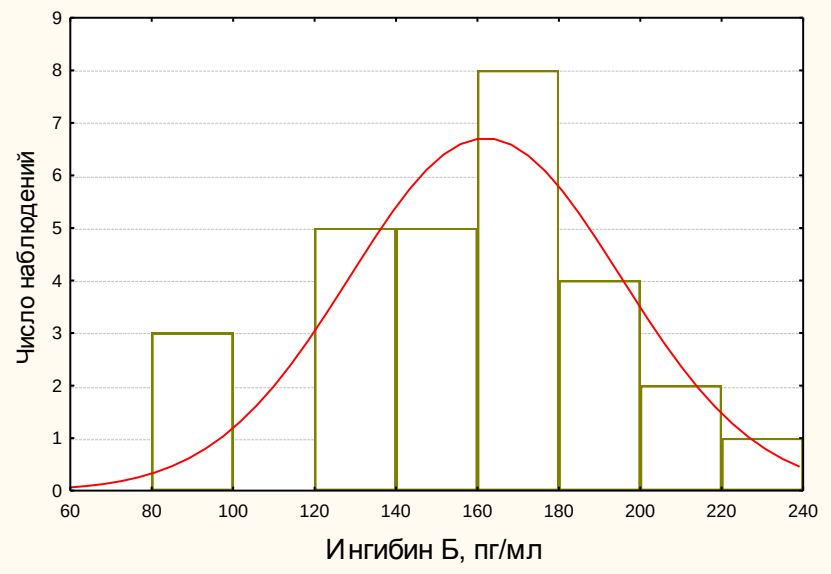


Рисунок 31. Гистограмма распределения частот показателя Ингибин Б у пациентов с крипторхизмом

При выборе показателей для построения регрессионного уравнения мы учитывали результаты корреляционного анализа (таблица 33). В регрессионную модель были включены семь несвязанных показателей: Vt1, Vt2, Scl, PSV, ЛГ, Т, ФСГ (таблица 34).

Таблица 34 Результаты регрессионного анализа у пациентов с крипторхизмом

n =70	Коэффициенты	Стандартная ошибка	t-критерий	p-value
	127,4502	27,31316	4,66626	0,000149
Vt1	-0,3766	1,48993	-0,25274	0,803045
Vt2	2,3277	0,97019	2,39927	0,026289
Scl	-15,534	4,21076	-3,15409	0,000707
PSV	7,8378	2,41061	4,78625	0,000113
ЛГ	1,3480	2,44606	0,55109	0,587673
Т	-0,5226	0,56756	-0,92071	0,368176
ФСГ	-6,8986	1,74828	-3,94594	0,000798

В таблице 34 представлены результаты регрессионного анализа, показаны регрессионные коэффициенты для каждого из независимых показателей, соответствующая им статистическая ошибка и уровень значимости (p-value). Каждый коэффициент отражает вклад данного показателя в прогнозируемое значение ингибина.

Таким образом, мы получили следующее регрессионное уравнение:

Ингибин Б = 127,4 –0,37xVt1 + 2,3×Vt2 - 5,5×Scl +7,8×PSV +1,3×ЛГ - 0,5×Т – 6,9 ×ФСГ,
(27,6) (1,5) (0,9) (4,2) (2,4) (2,4) (0,56) (1,7)

где коэффициенты Vt1, ЛГ, Т являются незначимыми, а коэффициенты Vt2, Scl, PSV, ФСГ – значимыми.

Регрессионный анализ позволил выделить прогностически значимые показатели созревания РС и ранжировать клинико-гормональные параметры по мере увеличения их вклада в прогнозируемый показатель фертильности следующим образом: 1) объем низведенного яичка; 2) пубертатный уровень ФСГ; 3) интенсивность тестикулярного кровотока; 4) склеротические изменения тестикула или тестикулярного придатка. Установлена прямая положительная зависимость ингибина Б от объема низведенного тестикула (Vt2) и скорости тестикулярного кровотока (PSV); отрицательная связь ингибина Б со склеротическими изменениями тестикулярной ткани и концентрацией фолликулостимулирующего гормона. На рисунке 32 показана линейная положительная связь уровня ингибина Б с объемом низведенного яичка (Vt2) и отрицательная связь с уровнем ФСГ: значения ингибина возрастают по мере увеличения Vt2 и убывают при увеличении ФСГ. На рисунке 33 показана линейная положительная связь ингибина Б со скоростью тестикулярного кровотока и отрицательная связь с ФСГ. Максимальные значения ингибина Б получены при высокой скорости тестикулярного кровотока (PSV) и нормальных пубертатных показателях ФСГ.

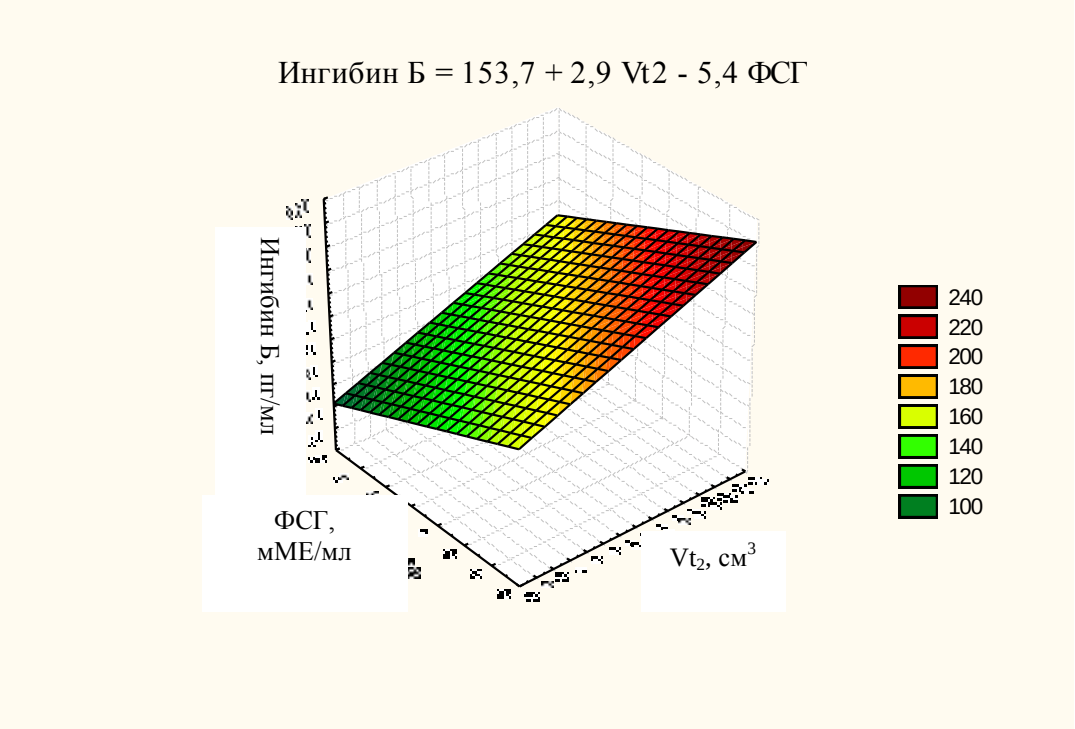


Рисунок 32 График линейной регрессионной зависимости ингибина Б от показателей Vt2 и ФСГ

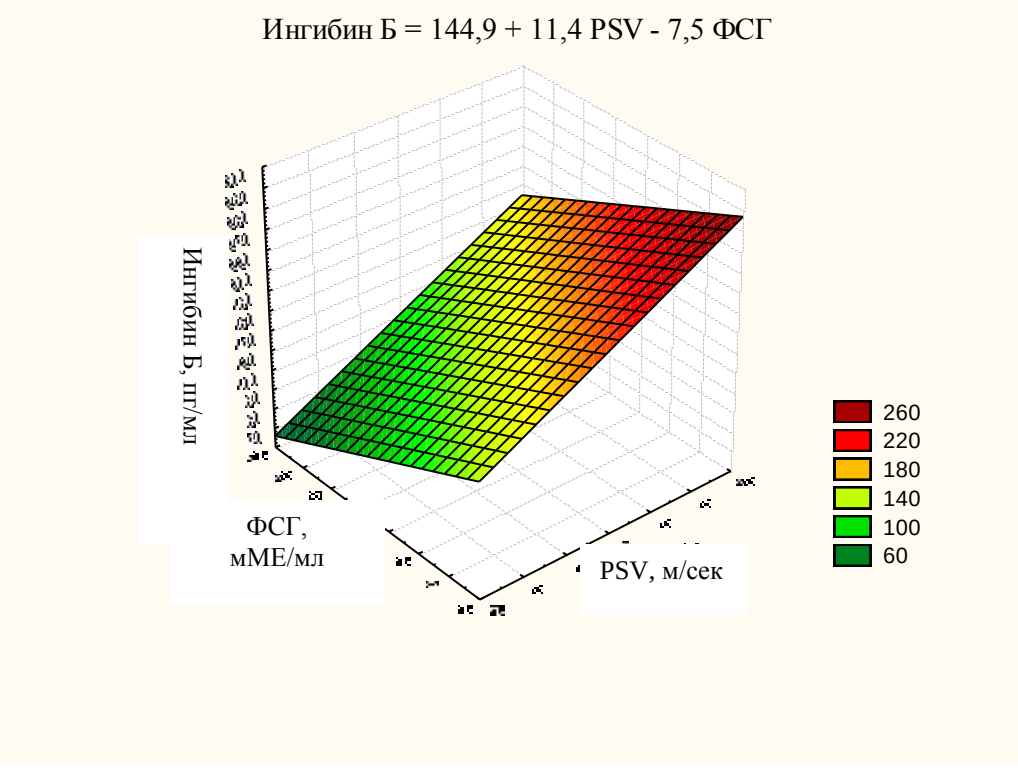


Рисунок 33 График линейной регрессионной зависимости ингибина от показателей PSV и ФСГ

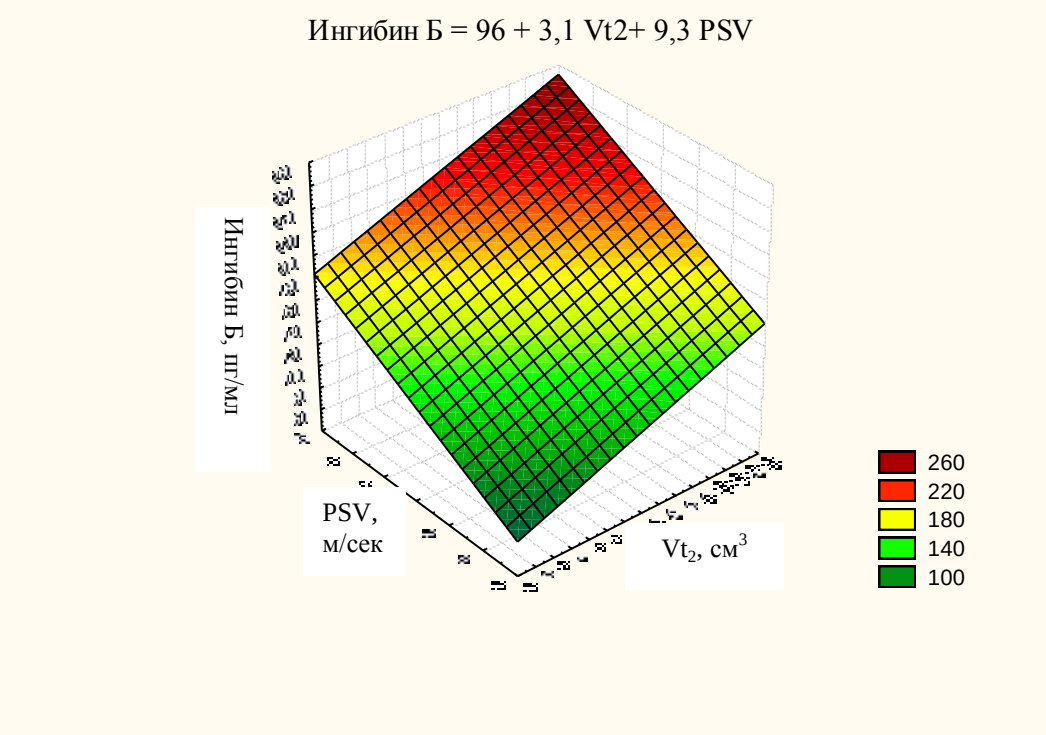


Рисунок 34 График линейной регрессионной зависимости ингибина от показателей Vt2 и PSV

Из рисунка 34 видна прямая линейная связь уровня ингибина Б с объемом низведенного яичка (Vt2) и скоростью тестикулярного скровотока (PSV). Максимальным значениям Vt2 и PSV соответствует максимальный уровень ингибина Б.

Для оценки достоверности регрессионного анализа важное значение имеют коэффициенты множественной корреляции (R) и детерминации (R^2), характеризующие приближение уравнения к наблюдаемым значениям признака (таблица 35).

Таблица 35 Показатели достоверности регрессионного анализа в группе пациентов с крипторхизмом

Статистические показатели	Значения
R^2	0,88
Множественный R	0,78
Нормированный R квадрат	0,7
F-критерий	10,1
p-level	0,00002
Стандартная ошибка	21,77163

Коэффициент детерминации (R^2), равный 0,88 свидетельствует о том, что построенная регрессионная модель позволяет прогнозировать функцию клеток Сертоли на 88%. Множественная корреляция R равная 0,8 отражает высокую степень связи клинико-гормональных показателей с ингибином. F-критерий Фишера, равный 10,1 при p=0,00002 показывает высокую статистическую достоверность полученного уравнения регрессии. Таким образом, в результате регрессионного анализа, были выделены наиболее значимые показатели, такие как объем низведенного яичка, склеротические изменения тестикула и придатка, скорость тестикулярного кровотока, уровень ФСГ, позволяющие прогнозировать функциональное состояние клеток Сертоли у мальчиков с крипторхизмом. Построенная нами регрессионная модель направлена на раннее выявление репродуктивных нарушений у мальчиков с крипторхизмом. Клиническое применение модели позволит сформировать группу риска пациентов, угрожаемых по развитию инфертильности, анализировать результаты мониторинга полового развития, своевременно провести мероприятия, направленные на улучшение репродуктивного потенциала мальчиков.

На формирование репродуктивной системы оказывают влияние многочисленные генетические, антенатальные и экзогенные факторы. Нашей задачей явилось определить влияние факторов проводимого лечения на функциональный потенциал РС. С этой целью нами был проведен многофакторный дисперсионный анализ (МДА). В ходе МДА определено влияние следующих факторов: 1) возраст проведенной орхиопексии; 2) вид оперативного лечения (орхиопексия / орхиоэктомия); 3) терапия хорионическим гонадотропином (ХГ) в препубертатном периоде, на пубертатный уровень ингибина Б, отражающий функциональное созревание сперматогенного эпителия.

Соблюдены условия МДА: а) установлено нормальное распределение признака Ингибин Б по критерию Шапиро-Уилка (d = 0,91);

б) Проведен корреляционный анализ между изучаемыми факторами. Результаты корреляционного анализа представлены в виде корреляционной матрицы (таблица 36). Как видно из таблицы, коэффициент корреляции между изучаемыми факторами не превышает по модулю 0,34, что подтверждает отсутствие их взаимосвязи.

Таблица 36 Корреляционный анализ факторов, включенных в МДА

Факторы	Возраст операции	Вид операции	Лечение ХГ	Ингибин Б
Возраст операции	1,00	0,21	0,05	-0,34
Вид операции	0,21	1,00	0,28	0,20
Лечение ХГ	0,05	0,28	1,00	0,15
Ингибин Б	-0,34	0,20	0,15	1,00

При проведении МДА по сочетанию факторов: 1) возраст оперативного лечения, 2) вид операции, 3) лечение хориогонином величина ошибки составила 57,2 при уровне вероятности p= 0,8, то есть достоверных результатов не получено. В связи с этим, нами был проведен двухфакторный дисперсионный анализ (ДДА) по парам факторов: 1) возраст и вид операции; 2) возраст и лечение ХГ; 3) вид операции и лечение ХГ. Результаты двухфакторного дисперсионного анализа, представленные в таблицах 38, 39, 40, отражают влияние указанных факторов отдельно и в совокупности на пубертатный уровень ингибина Б. Для отображения эффектов ДДА в таблицах использованы следующие обозначения: SS – сумма квадратов; Степень свободы – число степеней свободы; MS – средний квадрат, MS = SS / Ст.св.; F- критерий – критерий Фишера. Влияние факторов на показатель ингибина Б можно считать существенным при значениях F-критерия значимо больше 1 и уровне статистической значимости $p \leq 0,05$

Таблица 37. Зависимость ингибина Б от возраста и вида оперативного лечения (результаты ДДА)

Факторы	Эффекты дисперсионного анализа				
	SS	Ст.св	MS	F	P
Intercept	79,03165	1	79,03165	44,1	**0,000000**
Возраст операции	12,44191	2	6,22096	3,5	**0,041437**
Вид операции	4,01189	1	4,01189	2,24	0,142936
Возраст и вид операции	2,62388	2	1,31194	0,73	0,487493
Error	66,25833	37	1,79077		

Таблица 38. Зависимость ингибина Б от возраста оперативного лечения и назначения хориогонина (результаты ДДА)

	Эффекты дисперсионного анализа				
Факторы	SS	Ст.св.	MS	F	p
Intercept	136,8019	1	136,8019	72,1	**0,000001**
Возраст операции	14,3831	2	7,1916	3,8	**0,031792**
Лечение ХГ	0,0694	1	0,0694	0,03	0,849334
Возраст операции и лечение ХГ	5,2335	2	2,6167	1,38	0,264382
Error	70,1910	37	1,8971		

Таблица 39. Зависимость ингибина Б от вида оперативного лечения и назначения хориогонина (результаты ДДА)

Факторы	Эффекты дисперсионного анализа				
	Ст.св.	SS	MS	F	p
Intercept	1	69,07307	69,07307	**31,03**	**0,000002**
Вид операции	1	2,84210	2,84210	1,28	0,265375
Лечение ХГ	1	0,15811	0,15811	0,07	0,791240
Вид операции, лечение ХГ	1	0,01254	0,01254	0,006	0,940540
Error	39	86,80439	2,22575		

Как видно из представленных таблиц, двухфакторный анализ с высокой степенью достоверности показал, что уровень ингибина Б не зависит от вида проведенной операции (таблицы 37, 39) и назначения хориогонина

(таблицы 38, 39), но зависит от возраста оперативного лечения (таблицы 37, 38).

Следующим шагом в проведении МДА, к изучаемым факторам была добавлена форма заболевания. То есть, рассмотрено влияние возраста, вида оперативного лечения и назначения хориогонина при различных вариантах крипторхизма: одностороннем паховом, двустороннем паховом и одностороннем абдоминальном крипторхизме.

Таблица 40 Зависимость ингибина Б от формы крипторхизма и возраста оперативного лечения (результаты ДДА)

Факторы	Эффекты дисперсионного анализа				
	SS	Ст.св	MS	F	p
Intercept	293444,0	1	313444,0	30,3	0,00003
Форма крипторхизма	1,46906	1	1,469063	1,93	0,173305
Возраст операции	0,00757	1	0,007566	0,01	0,921109
Форма и возраст	12,23472	3	4,078241	**5,4**	**0,003811**
Error	26,61190	35	0,760340		

Таблица 41 Зависимость ингибина Б от формы крипторхизма и вида оперативного лечения (результаты ДДА)

Факторы	Эффекты МДА				
	SS	Degr. of	MS	F	p
Intercept	313444,0	1	313444,0	39,4	0,000000
Форма крипторхизма	3187,9	1	3187,9	3,6	0,063627
Вид операции	1570,9	1	1570,9	1,8	0,187690
Форма и вид операции	3988,1	1	3988,1	**4,6**	**0,039129**
Ошибка	32260,9	37	871,9		

Из таблицы 40 следует, что отдельно взятые факторы «форма крипторхизма» и «возраст оперативного лечения» не имеют статистически значимого влияния на уровень ингибина. Дисперсионный анализ выявил влияние совокупности этих факторов (F критерий = 5,4, p = 0,004).

Зависимость ингибина Б от возраста операции при различном уровне задержки яичка наглядно представлена на рисунке 35. Как видно из рисунка, очевидная зависимость ингибина от возраста проведенной операции прослеживается при одностороннем паховом и абдоминальном крипторхизме. У пациентов с двусторонним крипторхизмом зависимости ингибина Б от возраста проведенной операции не выявлено.

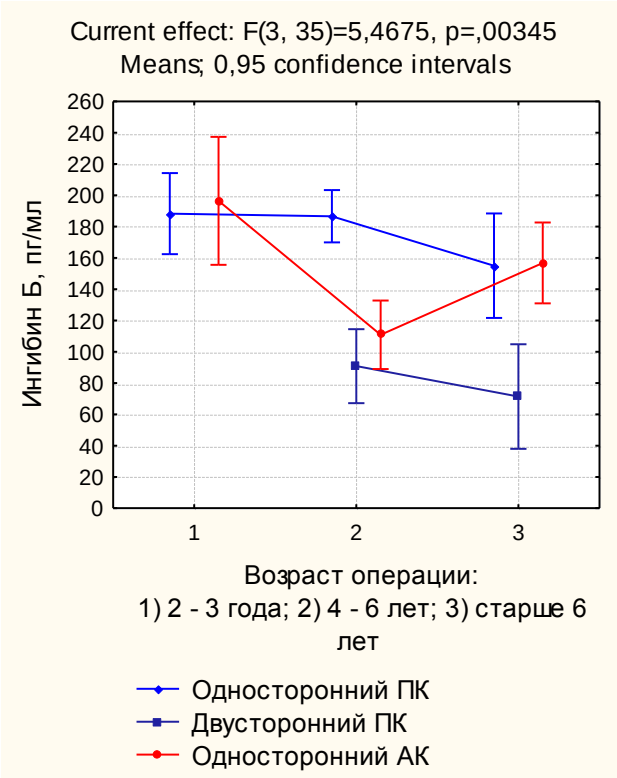


Рисунок 35 Зависимость уровня ингибина Б от возраста проведенной операции и формы крипторхизма

Из таблицы 41 следует, что сочетание факторов «форма крипторхизма» и «вид оперативного лечения» имеет влияние на пубертатный уровень ингибина Б (F критерий = 4,6, p = 0,04). Зависимость ингибина от вида проведенной операции при различном уровне задержки яичка наглядно представлена на рисунке 36. Из рисунка видно, что у пациентов с ОАК, перенесших орхиопексию, отмечались низкие показатели ингибина Б по сравнению с пациентами, которым была выполнена орхиоэктомия. В

группе пациентов с ПК достоверной зависимости от вида оперативного лечения не наблюдалось.

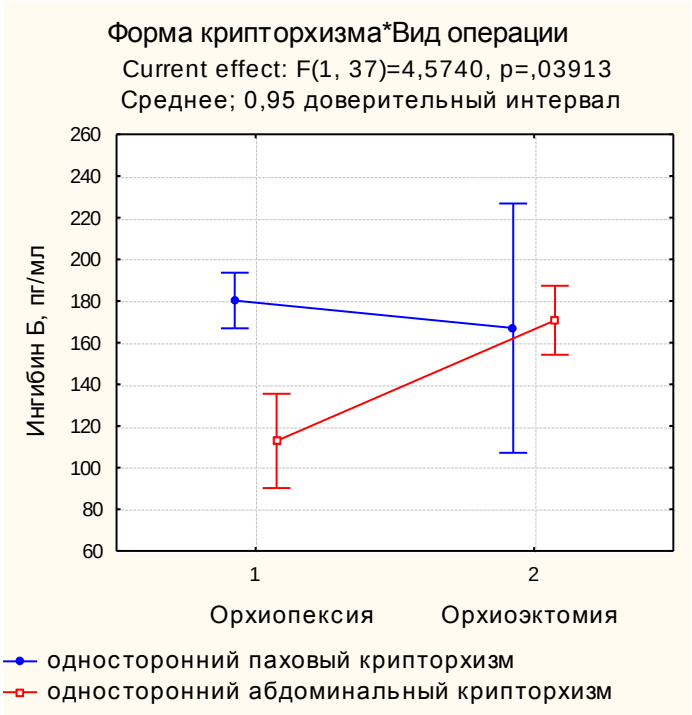


Рисунок 36 Зависимость уровня ингибина Б у пациентов с ОК от вида оперативного лечения при различном уровне задержки яичка

Анализируя в совокупности результаты двухфакторного дисперсионного анализа, можно сделать заключение, что при одностороннем паховом крипторхизме одним из факторов, влияющим на пубертатный уровень ингибина, является возраст оперативного лечения. Построение линейной регрессии показало обратную зависимость уровня ингибина Б от возраста проведенной операции (рисунок 37). При одностороннем абдоминальном крипторхизме на уровень ингибина влияют возраст и вид проводимого оперативного лечения. Из графиков линейной регрессии, представленных на рисунке 38, видна обратная зависимость от возраста операции при проведении односторонней орхиоэктомии. Наиболее высокие показатели ингибина Б имели пациенты с ОАК, которым была выполнена односторонняя орхиоэктомия в возрасте от 0 до 2-х лет. Все пациенты с ОАК, которым была выполнена орхиопексия

имели низкие показатели ингибина Б, независимо от возраста проведенной операции.

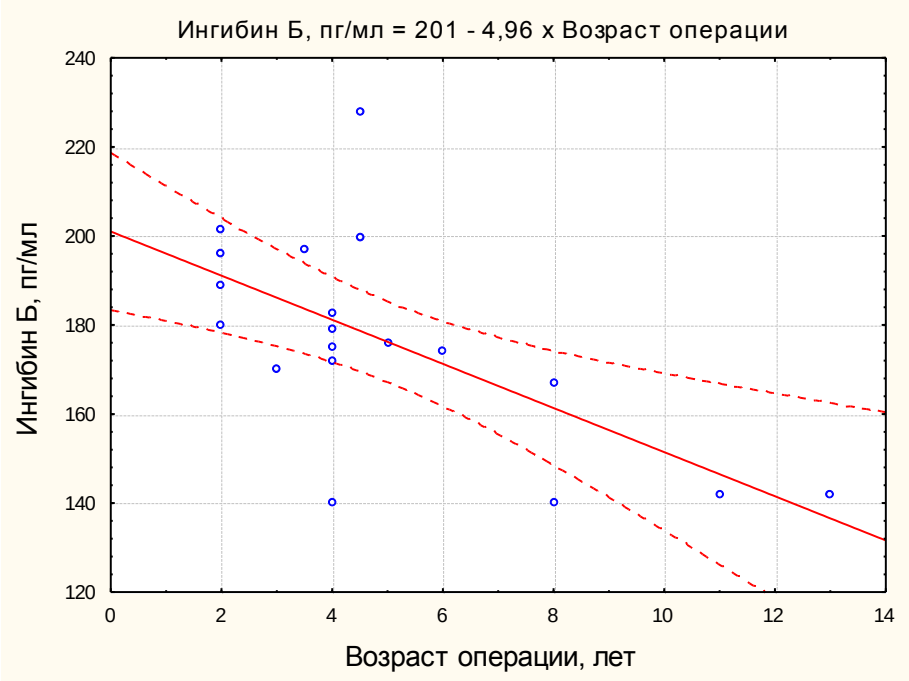


Рисунок 37 Зависимость уровня ингибина Б от возраста оперативного лечения у пациентов с односторонним паховым крипторхизмом

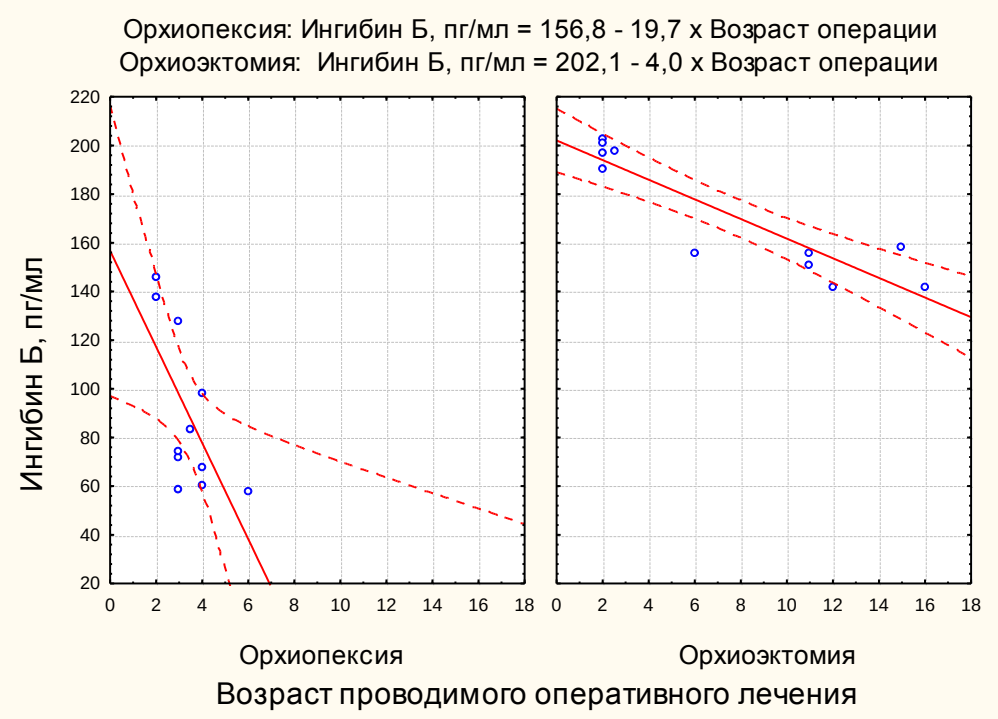


Рисунок 38 Зависимость уровня ингибина Б от возраста и вида оперативного лечения у пациентов с односторонним абдоминальным крипторхизмом

Таким образом, на формирование функционального потенциала клеток Сертоли у мальчиков с ОПК оказывает влияние возраст проведенной орхиопексии, у мальчиков с ОАК - возраст и вид оперативного лечения. Наибольшие значения ингибина Б имели пациенты с ОАК, перенесшие одностороннюю орхиоэктомию в возрасте 0 – 2 лет. Терапия хорионическим гонадотропином, проводимая в препубертатаном периоде, не влияла на пубертатные показатели ингибина Б.

5.2 Репродуктивный потенциал мальчиков с гипоспадией

Результаты лабораторного гормонального обследования пациентов с гипоспадией показали, что пубертатный уровень ингибина Б был снижен у 80% мальчиков с мошоночной гипоспадией и у 25% пациентов со стволовой формой заболевания. Остальные 20% детей с МГ и 75% детей со СГ при достижении G_4 стадии полового развития имели нормальные показатели ингибина Б (раздел 4.3 глава 4).

Для изучения характера взаимосвязи между клиническими и гормональными показателями полового развития и их корреляции с ингибином Б был применен корреляционный анализ. Результаты корреляционного анализа представлены в виде корреляционной матрицы (таблица 42), в которую включены следующие показатели: средний объем яичек по данным орхиометрии (Vt); линейная скорость кровотока (PSV); средняя скорость кровотока (Vm); длина полового члена (L); объем предстательной железы (Vp); сывороточная концентрация тестостерона (Т); сывороточная концентрация лютеинизирующего гормона (ЛГ); сывороточная концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

При оценке результатов корреляционного анализа обращала внимание корреляция средней ($r = 0,59$) силы уровня ингибина Б с объемом гонад. Такая зависимость характерна для пубертатного периода. Отсутствие

сильной корреляции можно расценить как нарушение физиологических пубертатных взаимосвязей у пациентов с гипоспадией. Длина полового члена не коррелировала ни с одним из клинических и гормональных показателей.

Таблица 42. Результаты корреляционного анализа клинических и гормональных показателей полового развития пациентов с гипоспадией

	Vt	L	PSV	Vm	Vp	ЛГ	Т	ФСГ
Vt	1							
L	0,13	1						
PSV	0,51	0,23	1					
Vm	0,47	0,17	0,93	1				
Vp	0,43	0,24	0,56	0,55	1			
ЛГ	-0,04	-0,02	-0,37	-0,38	-0,22	1		
Т	0,61	0,15	0,39	0,45	0,52	0,16	1	
ФСГ	-0,41	-0,19	-0,65	-0,60	-0,68	0,50	-0,28	1
Ингибин Б	0,59	0,28	0,83	0,77	0,87	-0,37	0,40	-0,84

Цветом маркированы значимые корреляции, $p < 0,05$

Важно отметить, что в результате корреляционного анализа были установлены сильные положительные корреляции ингибина Б с показателями тестикулярного кровотока и объемом предстательной железы и отрицательные корреляции фолликулостимулирующего гормона с этими же клиническими показателями -PSV, Vm и Vp (таблица 42). Еще раз подтверждена сильная отрицательная корреляционная взаимосвязь ингибина Б и фолликулостимулирующего гормона ($r = - 0,84$).

С целью выделения наиболее значимых клинических и гормональных факторов, позволяющих оценить репродуктивный потенциал мальчиков с гипоспадией, был выполнен регрессионный анализ. При построении регрессионного уравнения показатель ингибин Б, как маркер пролиферации и функционального созревания клеток Сертоли, являлся

зависимой переменной. Установлена нормальность распределения показателя ингибин Б, по критерию Шапиро Уилка: 0,98, p = 0,3, что является необходимым условием проведения регрессионного анализа. Гистограмма распределения частот, отражающая нормальное распределение, представлена на рисунке 39.

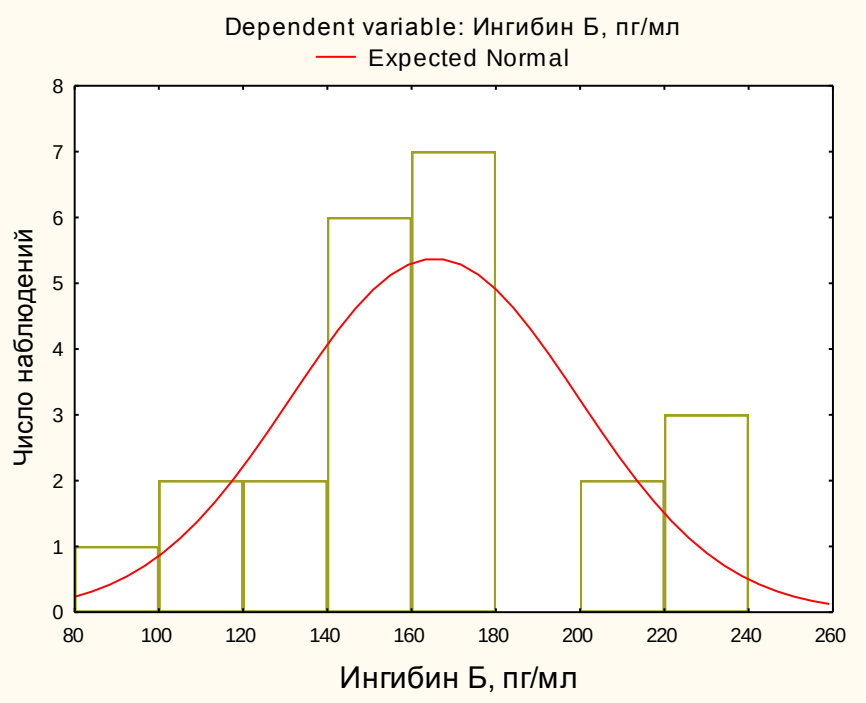


Рисунок 39. Гистограмма распределения частот показателя ингибин Б у пациентов с гипоспадией

Независимыми переменными при построении регрессионного уравнения являлись клинические и гормональные показатели, характеризующие становление РС в период полового развития. Независимые переменные были выбраны с учетом результатов корреляционного анализа, то есть, в регрессионную модель были включены те показатели, между которыми не было сильных корреляционных взаимосвязей: объем тестикул (Vt), скорость тестикулярного кровотока (PSV), объем предстательной железы (Vp), сывороточные концентрации тестостерона, ЛГ и ФСГ. Результаты регрессионного анализа пациентов с гипоспадией представлены в таблице 43. Из таблицы следует, что показатели «скорость тестикулярного кровотока» (PSV), «объем предстательной железы» и «уровень

фолликулостимулирующего гормона» имеют статистически значимые регрессионные коэффициенты, следовательно, совокупность этих показателей можно использовать для оценки функционального потенциала клеток Сертоли и прогнозирования репродуктивной функции.

Таблица 43 Результаты регрессионного анализа пациентов с гипоспадией

	Коэффициенты	**Стандартная ошибка**	**t-критерий**	**p-value**
Intercept	124,8815	18,92094	6,60017	0,000005
Vt	0,4640	1,13784	0,40782	0,688495
L	0,9838	1,52214	0,64634	0,526687
PSV	3,7286	1,64214	2,27059	0,036462
Vp	3,4587	1,35120	2,55974	0,020299
ЛГ	0,7134	2,47650	0,28807	0,776774
Т	-0,2374	0,39005	-0,60860	0,550836
ФСГ	-4,0990	1,17075	-3,50115	0,002737

В результате проведенного анализа мы получили следующее регрессионное уравнение:

$$\text{Ингибин Б} = \underset{(18,9)}{124,9} + \underset{(1,1)}{0,46}\times Vt + \underset{(1,5)}{0,98}\times L + \underset{(1,6)}{3,7}\times PSV + \underset{(1,35)}{3,3}\times Vp + \underset{(2,5)}{0,7}\times ЛГ + \underset{(0,4)}{0,2}\times Т - \underset{(1,2)}{4}\times ФСГ,$$

где коэффициенты Vt, L, ЛГ, Т являются незначимыми, а коэффициенты PSV, Vp, ФСГ – значимыми.

Итак, на основании проведенного регрессионного анализа, были выделены показатели, позволяющие прогнозировать функцию клеток Сертоли у пациентов с гипоспадией. Согласно уравнению линейной регрессии, ингибин Б имел прямую положительную связь с PSV и Vp и отрицательную связь с фолликулостимулирующим гормоном. На рисунке 40 видна прямая линейная связь уровня ингибина Б с объемом предстательной железы (Vp) и скоростью тестикулярного кровотока (PSV). Наибольшим значениям Vp и PSV соответствует максимальный уровень ингибина Б.

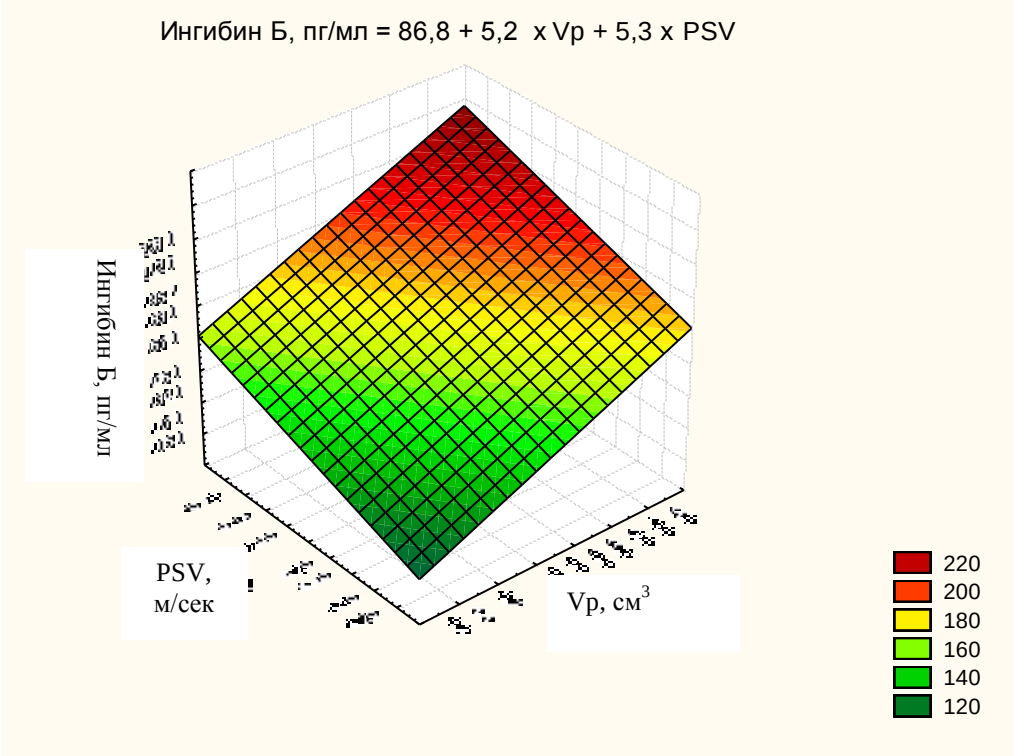


Рисунок 40. График линейной регрессионной зависимости ингибина Б от показателей Vp и PSV

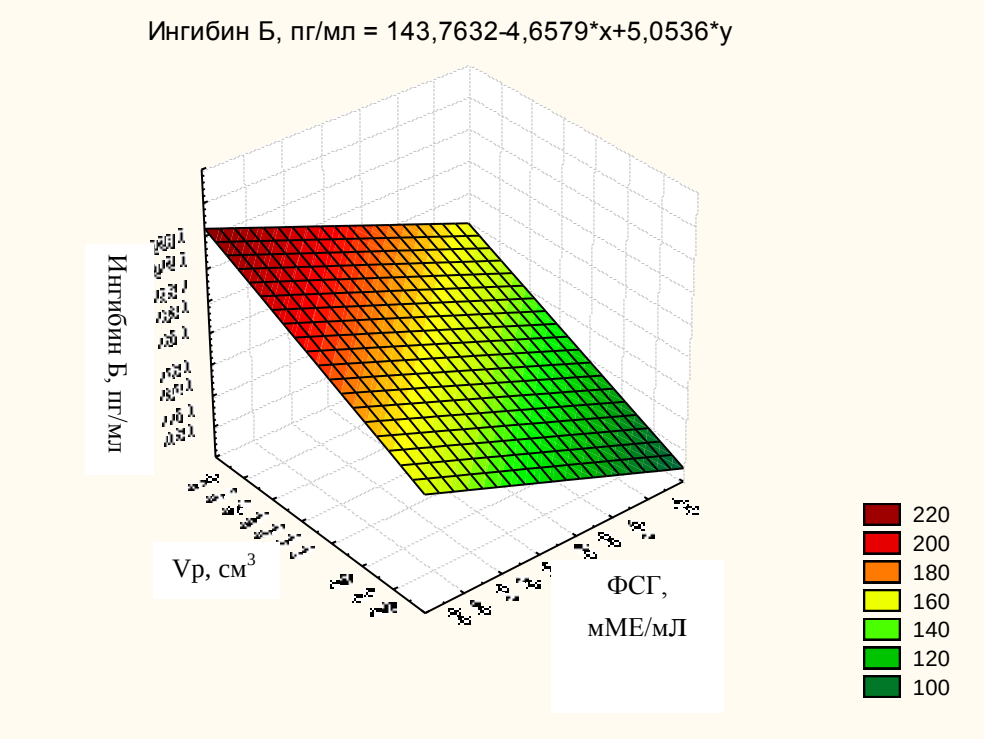


Рисунок 41. График линейной регрессионной зависимости ингибина от показателей Vp и ФСГ

На рисунке 41 показана прямая положительная связь ингибина Б с объемом предстательной железы и отрицательная связь с фолликулостимулирующим гормоном. Максимальные показатели ингибина Б определяются при наибольших значениях Vp и минимальном уровне ФСГ.

В таблице 44 представлены статистические величины регрессионного анализа. Коэффициент детерминации (R^2) равный 0,93 свидетельствует о высокой прогностической значимости регрессионной модели. Множественная корреляция R равная 0,9 отражает высокую степень связи клинико-гормональных параметров пубертата (PSV, Vp, ФСГ) с ингибином Б. F-критерий, равный 24,1, p = 0,00001, позволяет сделать вывод о высокой статистической достоверности полученного уравнения регрессии.

Таблица 44. Показатели достоверности регрессионного анализа в группе пациентов с гипоспадией

Статистические показатели	Значения
R^2	0,93
Множественный R	0,9
Нормированный R квадрат	0,87
F-критерий	24,1
p-level	0,00001
Стандартная ошибка	12,7

Таким образом, в результате регрессионного анализа, были выделены наиболее значимые показатели: 1) скорость тестикулярного кровотока, 2) объем предстательной железы, 3) пубертатный «уровень фолликулостимулирующего гормона, характеризующие состояние РС у мальчиков с гипоспадией. Применение полученной регрессионной модели дает возможность прогнозировать функцию клеток Сертоли на основании совокупности клинических данных, выделить группу пациентов,

угрожаемых по развитию инфертильности, анализировать результаты мониторинга полового развития, своевременно провести мероприятия, направленные на улучшение репродуктивного потенциала мальчиков с гипоспадией.

5.3 Прогноз фертильности пациентов с врожденной патологией полового развития по уровню ингибина Б в период полового развития

Итоговой целью наблюдения мальчиков с ВППР является прогнозирование фертильности и улучшение репродуктивного потенциала. Целый ряд исследований показал, что ингибин Б является хорошим маркером сперматогенеза, коррелирует с объемом гонад и количеством сперматозоидов в эякуляте [Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH et al., 1997; Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T et al., 1998, Bohring C, Krause W, 1999; Frydelund-Larsen L, Krausz C, Leffers H et al., 2002; Andersson AM, Petersson JH, Jorgensen N et al., 2004; Тарасова МН с соавт., 2008]. Референсные значения ингибина Б используются авторами для диагностики гипогонадизма [Grinspon RP, Loreti N, Braslavsky D et al., 2012], оценки репродуктивного потенциала подростков [F.Belva, M.Bonduelle, R.C. Painter et al., 2010]. Однако при анализе литературы, нам не удалось найти пубертатные показатели ингибина, указывающие на нарушение сперматогенеза либо, напротив, на возможность реализации репродуктивной функции. Одной из задач нашего исследования явилось разработать способ прогнозирования фертильности у мальчиков с ВППР по уровню ингибина Б в период полового развития.

В соответствии с дизайном исследования, сперматологический анализ был проведен у 30 наблюдаемых нами пациентов при достижении ими возраста 18 лет. Фертильными считались пациенты, имеющие нормальные

показатели спермограммы, по критериям ВОЗ 2010 г [WHO: Laboratory manual for the examination and processing of human semen 5th ed. Geneva. Switzerland, 2010]. Нефертильными считались пациенты с патозооспермией.

Результаты спермограмм были использованы для составления прогностической модели, позволяющей рассчитать вероятность фертильности пациента с ВППР по уровню ингибина Б в период полового развития. С этой целью применен метод логистической регрессии.

Перед началом анализа была проведена оценка имеющихся данных. Тест на нормальность по показателю «ингибин Б» проведен по критерию Колмогорова-Смирнова: $d = 0,1$, $p > 0,2$, то есть гипотеза о нормальности не отклонена. Гистограмма, представленная на рисунке 42, также соответствует нормальному распределению, то есть отражает равномерное распределение значений ингибина и не противоречит условиям проведения регрессионного анализа. На рисунке 43 отображена диаграмма рассеяния, из которой видно, что число фертильных и нефертильных пациентов сопоставимо. Два облака точек на диаграмме рассеяния создают визуальную картину различного уровня ингибина Б для фертильных и нефертильных пациентов.

В качестве зависимой переменной при построении логистической регрессионной модели был использован качественный бинарный признак фертильности пациента: пациент фертилен (1) либо нефертилен (0). В качестве предиктора, определяющего фертильность пациента, была использована концентрация ингибина Б, определяемая в сыворотке крови пациента. Результаты логистического регрессионного анализа представлены в таблице 45. Оценка статистических параметров: $\chi^2 = 51$, $p < 0,0000001$ показывает, что показатели ингибина Б существенно влияют на прогноз фертильности.

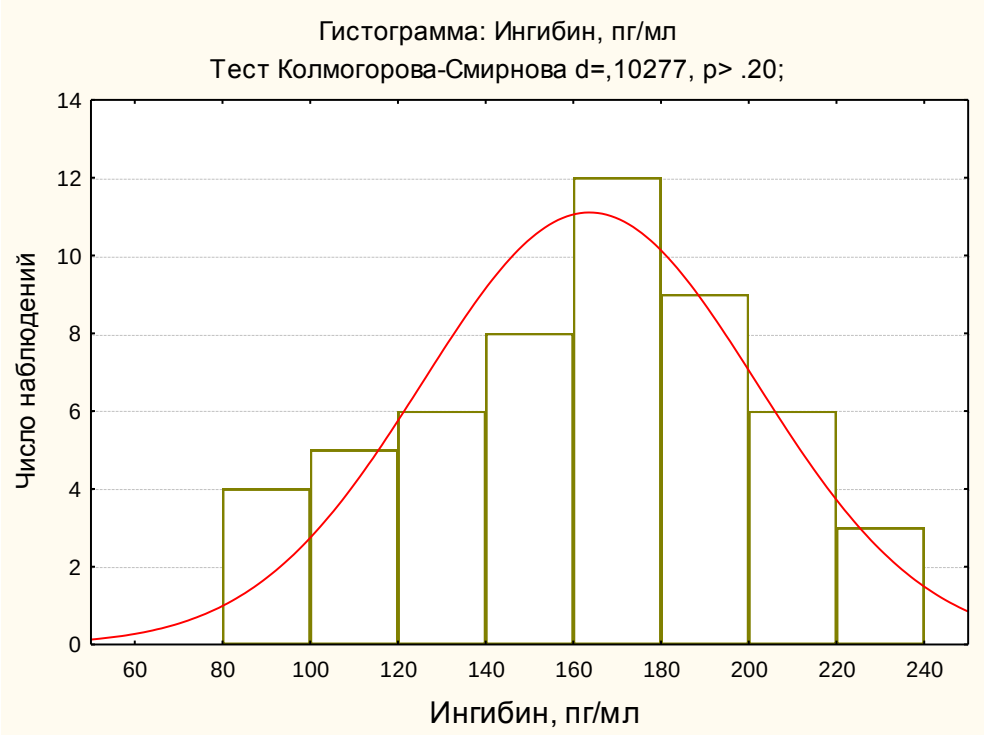


Рисунок 42 Гистограмма распределения показателя Ингибин Б

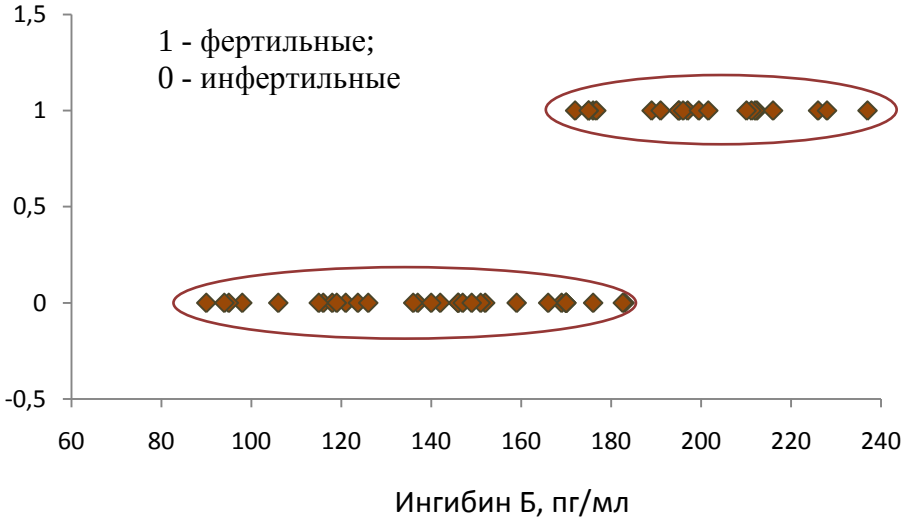


Рисунок 43 Распределение фертильных и нефертильных пациентов **по** показателю Ингибин Б

Таблица 45 Результаты логистического регрессионного анализа

	Const.B0	Коэффициент
Параметры	-33,6932	0,1905925
Отношение шансов	0,0000	1,2099
χ^2 =51, p < 0,0000001		

Результаты логистического регрессионного анализа можно представить в виде математического выражения, отражающего вероятность фертильности в зависимости от уровня ингибина Б:

$$Y = \frac{\exp(-33{,}689 + 0{,}19\,X)}{1 + \exp(-33{,}689 + 0{,}19\,X)},$$

где Y – вероятность фертильности пациента;

X – значение Ингибина Б

Пример 1.

В качестве примера вычислим вероятность фертильности пациента при уровне ингибина Б - 200 пг/мл Для данного уравнения X = 200, тогда

$$Y = \frac{\exp(-33{,}689 + 0{,}19 \times 200)}{1 + \exp(-33{,}689 + 0{,}19 \times 200)} = 0{,}97,$$

то есть при уровне ингибина Б 200 пг/мл вероятность фертильности пациента составляет 97%.

Пример 2.

Рассчитаем вероятность фертильности при значении Ингибина б 152 пг/мл, то есть X = 152, тогда

$$Y = \frac{\exp(-33{,}689 + 0{,}19 \times 152)}{1 + \exp(-33{,}689 + 0{,}19 \times 152)} = 0{,}003$$

Полученный результат означает, что вероятность фертильности пациента при уровне ингибина 152 пг/мл близка к нулю.

Пример 3.

Определим вероятность фертильности при значении Ингибина Б 180 пг/мл, то есть X = 180, тогда

$$Y = \frac{\exp(-33{,}689 + 0{,}19 \times 180)}{1 + \exp(-33{,}689 + 0{,}19 \times 180)} = 0{,}43,$$

Это означает, что вероятность фертильности пациента при значении ингибина Б 180 пг/мл составит 43%.

Результаты логистической регрессионной модели наглядно представлены на графике (рисунок 44).

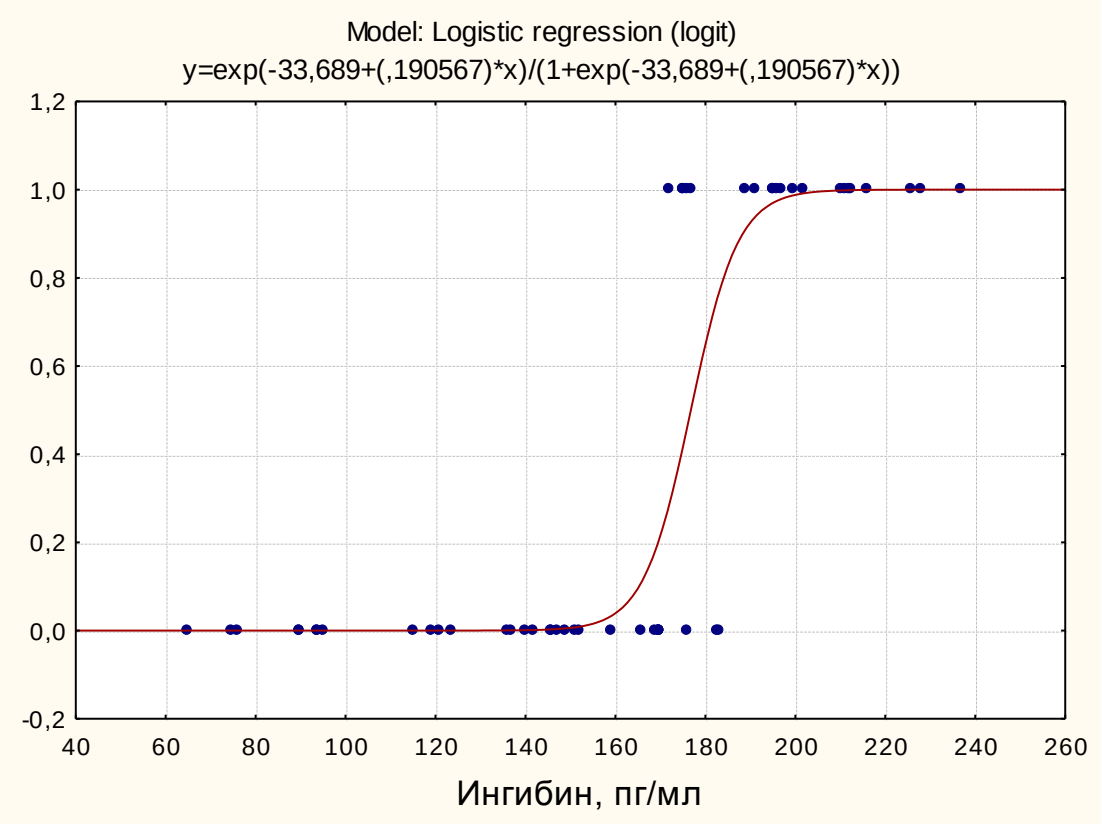


Рисунок 44 Логистическая регрессионная модель: вероятность фертильности в зависимости от уровня ингибина Б

Как видно из рисунка 44, при значениях ингибина Б < 160 пг/мл, вероятность фертильности пациентов близка к нулю. При показателях ингибина > 190 пг/мл вероятность фертильности превышает 95%. Значения ингибина Б от 160 до 190 пг/мл занимают промежуточное

положение. Прогноз фертильности для данных значений ингибина Б составляет от 5 до 95%. Методом итерации мы подобрали значение Х, при котором вероятность фертильности составляет 95% и более. Это значение соответствует уровню ингибина Б в сыворотке крови равному 192 пг/мл Для демонстрации клинического значения регрессионного, дисперсионного анализов и полученной регрессионной модели, приводим описание клинических наблюдений.

Клиническое наблюдение 11

Пациент И. обратился в возрасте 12,5 лет с жалобами на отсутствие роста левого яичка, асимметрию яичек. Из анамнеза известно, что с 6 месяцев мальчик наблюдается детским хирургом по поду отсутствия левого яичка в мошонке, при проведении ультразвукового исследования в паховой области яичко не обнаружено, Мюллеровы производные отсутствовали. В возрасте 2-х лет была проведена ревизия брюшной полости и первый этап орхиопексии по поводу абдоминальной ретенции левого яичка. После операции проведен курс лечения хорионическим гонадотропином. В 3 года выполнен второй этап орхиопексии, яичко зафиксировано в мошонке.

При осмотре в возрасте 12,5 лет мальчик имел рост 164 см (SDS 1,8) и массу 50 кг (ИМТ – 18,6 кг/м^2). Половое развитие соответствовало стадии G3 P2 по Tanner. Объем правого яичка соответствовал 15 см^3 по данным орхиометрии (13,8 см^3 по данным УЗИ). Объем левого яичка не превышал 2-х см^3. Костный возраст соответствовал 13,5 годам.

При проведении дополнительного обследования были обнаружены следующие изменения:

- тканевый кровоток в правом яичке был снижен (PSV – 4, 29 м/сек.; Vm – 3,05 м/сек), не соответствовал имеющейся стадии полового развития, и, в сочетании с повышением периферического сопротивления (Ri -0,8), характеризовал снижение микроциркуляции, гипотрофию правого яичка. Кровоток левого яичка не удалось зафиксировать. При УЗИ были

обнаружены структурные изменения паренхимы левого тестикула – очаги атрофии, склероза, рубцовые элементы по ходу семявыносящего протока;

- объем предстательной железы (3,4 $см^3$) отражал недостаточное её развитие на фоне пубертата. Обращала на себя внимание асимметричная дифференцировка предстательной железы: лучшее развитие долей и семенных пузырьков справа, гипотрофия семенных пузырьков слева; левая ампула и левый семявыносящий проток не дифференцированы;

- уровень ФСГ был выше диапазона референсных значений – 4,9 мМе/мл, уровень ингибин Б значительно снижен – 78 пг/мл Показатели ЛГ – 2,0 мМе/мл и тестостерона – 12,6 нмоль/л соответствовали стадии полового развития. Диагноз пациента: Левосторонний абдоминальный крипторхизм. Состояние после орхиопексии слева. Склероз низведенного абдоминального яичка.

Учитывая гипотрофию и склеротические изменения паренхимы левого тестикула; патологическое развитие органов репродуктивной системы – снижение тестикулярного кровотока справа, гипотрофию и асимметричное развитие предстательной железы; повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона и значительное снижение ингибина Б в сыворотке крови, было принято решение о проведении орхиоэктомии левого яичка. Орхиоэктомия слева была выполнена пациенту в возрасте 12,5 лет.

Повторное обследование было проведено через 6 месяцев после орхиоэктомии. Объективно: Рост 169 см. Половое развитие – G4 P3. Объем правого яичка – 20 мл, увеличение скорости тканевого кровотока тестикул. Результаты гормонального обследования: ЛГ – 3,5 мМЕ/мл, Тестостерон – 26 нмоль/л, ФСГ – 5,7 – мМЕ/мл; Ингибин Б – 151 пг/мл Из результатов клинического и гормонального обследования видно, что после проведения орхиоэктомии у мальчика отмечалось быстрое прогрессирование пубертата, увеличение объема викарного тестикула, повышение уровня ингибина Б в 2 раза по сравнению с первоначальными показателями.

Однако, вычисление прогноза по формуле логистической регрессии показало, что вероятность фертильности при таком значении ингибина Б (151 пг/мл) по-прежнему близка к нулю (0,6%):

$$Y = \frac{\exp(-33{,}689 + 0{,}19\,X)}{1 + \exp(-33{,}689 + 0{,}19\,X)} = 0{,}006$$

Следующее обследование пациента проведено через 1,5 года после орхиоэктомии, в возрасте 14 лет. Объективно: рост 175 см Половое развитие – G4P4. Объем правого яичка – 23 мл Показатели тестикулярного кровотока имели явную положительную динамику: PSV – 8,7 м/сек., Vm – 5,06 м/сек., Ri – 0,54. Зафиксирован пубертатный рост и дифференцировка предстательной железы, её объем составил 14,6 мл Результаты гормонального обследования: ЛГ – 3,9 мМе/мл, ФСГ – 6,6 мМЕ/мл, Тестостерон – 22 нмоль/л. Сывороточная концентрация ингибина Б увеличилась до 176 пг/мл. При таком значении ингибина Б вероятность фертильности, рассчитанная по уравнению логистической регрессии, составляет 44%

$$Y = \frac{\exp(-33{,}689 + 0{,}19\,X)}{1 + \exp(-33{,}689 + 0{,}19\,X)} = 0{,}44$$

Как видно из представленного клинического наблюдения, при наличии гипоплазированного и структурно измененного яичка у пациента с абдоминальным крипторхизмом, отмечалось патологическое развитие органов репродуктивной системы: снижение тканевого кровотока и нарушение микроциркуляции мошоночного яичка, гипотрофия предстательной железы. Значительное снижение уровня ингибина Б в сыворотке крови при повышенной концентрации фолликулостимулирующего гормона характеризовали нарушение пубертатного развития клеток Сертоли. Односторонняя орхиоэктомия

склеротически измененного яичка привела к прогрессированию пубертата, развитию органов репродуктивной системы, увеличению уровня ингибина Б, улучшениею репродуктивного потенциала пациента.

Клиническое наблюдение 12

Пациент С. впервые обследован в возрасте 12 лет с диагнозом: Монорхизм. При сборе анамнеза стало известно, что возрасте 2,5 лет мальчику была проведена орхиопексия по поводу абдоминальной ретенции левого яичка, однако яичко плохо зафиксировалось в мошонке, отмечалась стойкая ретракция в паховый канал, по данным УЗИ – гипоплазия левого яичка. Терапия хорионическим гонадотропином оказалась неэффективной, и в возрасте 7 лет мальчик был оперирован повторно. В ходе операции после визуальной оценки яичка было принято решение о целесообразности орхиоэктомии. Предварительное информированное согласие родителей на возможность проведения орхиоэктомии было получено. Выполнено удаление гипоплазированного левого яичка.

При обследовании в возрасте 12 лет имел рост 158 см (SDS 0,89) и массу 48 кг. Половое развитие - G2 P1 по Tanner. Костный возраст соответствовал 12 годам. Объем единственного правого яичка – 13 $см^3$ (викарное). По данным УЗИ определялась киста головки придатка, структура паренхимы не была нарушена. Тестикулярный кровоток: PSV – 5,3 м/сек., Vm- 3,6 м/сек., Ri – 0,7 соответствовал началу пубертата. Показатели репродуктивных гормонов: ЛГ – 1,3 мМе/мл, ФСГ – 1,2 мМЕ/мл, Тестостерон - 7,7 нмоль/л, Ингибин Б – 172 пг/мл – соответствовали клинической стадии полового развития.

При обследовании в возрасте 14 лет данный пациент имел рост 170 см. Костный возраст соответствовал возрасту. Половое развитие G4 P3, объем единственного правого яичка – 25 мл (викарная гипертрофия). Кровоток соответствовал стадии полового развития. Объем предстательной железы –

12,3 $см^3$, определялась четкая симметричная дифференцировка структурных элементов. Показатели репродуктивных гормонов в сыворотке крови: ЛГ - 2,1 мМЕ/мл, ФСГ – 1,2 мМЕ/мл, Тестостерон – 19 нмоль/л, Ингибин Б – 191 пг/мл Вероятность фертильности при таком значении ингибина Б, рассчитанная по уравнению логистической регрессии, составила:

$$Y = \frac{\exp(-33{,}689 + 0{,}19\,X)}{1 + \exp(-33{,}689 + 0{,}19\,X)} = 0{,}93$$

Как показало данное клиническое наблюдение, при удалении гипоплазированного абдоминального яичка в препубертатном периоде, наблюдалось физиологическое развитие репродуктивной системы в период полового развития на фоне викарной гипертрофии мошоночного тестикула. Вероятность фертильности, вычисленная по разработанной нами логит-модели, составила 93%.

Представленные клинические наблюдения наглядно демонстрируют связь ингибина Б с показателями полового развития: объемом низведенного яичка, величиной тестикулярного кровотока, объемом предстательной железы; зависимость ингибина Б от пубертатного развития и структурных изменений низведенного яичка; изменение прогноза фертильности при различном уровне ингибина Б в период полового созревания.

Итак, в результате статистической обработки результатов нашего исследования было опрделено, что клиническими показателями, позволяющими прогнозировать функциональное состояние клеток Сертоли, и определяющими репродуктивный потенциал у мальчиков с крипторхизмом являются объём и структурные изменения низведенного яичка, скорость тестикулярного кровотока; у мальчиков с гипоспадией – скорость тестикулярного кровотока и объем предстательной железы.

Единственным гормональным фактором, отражающим нарушение функции клеток Сертоли у пациентов обеих нозологических групп, является повышение уровня фолликулостимулирующего гормона.

Формирование репродуктивного потенциала у мальчиков с ОПК зависит от возраста проведенной орхиопексии, у мальчиков с ОАК – от возраста и вида проведенного оперативного лечения. Оптимальные значения нгибина Б имели мальчики с ОПК, оперированные в возрасте 0 – 2 лет и мальчики с ОАК, перенесшие орхиоэктомию в возрасте 0 – 2 лет.

Итоговой задачей эндокринологического наблюдения мальчиков с ВППР является составление прогноза фертильности. Вероятность фертильности можно рассчитать при определении пубертатного уровня ингибина Б на основании построенной нами логит-модели:

$$Y = \frac{\exp(-33{,}689 + 0{,}19\,X)}{1 + \exp(-33{,}689 + 0{,}19\,X)},$$

где Y – вероятность фертильности пациента;

X – значение Ингибина Б.

Уровень ингибина Б, при котором вероятность фертильности ≥ 95% составляет 192 пг/мл Уровень ингибина Б, при котором вероятность фертильности ≤ 5% составляет 160 пг/мл

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденная патология репродуктивной системы объединяет большую группу заболеваний, общим проявлением которых является неправильное формирование наружных половых органов и /или патология полового развития. Частота неправильного развития наружных половых органов среди новорожденных составляет 1: 300, при этом с неопределенной половой принадлежностью рождается 1 на 5000 новорожденных [Thyen U. et al., 2006]. Остальные пациенты составляют большую группу изолированных («парциальных», «мягких») форм ВППР, из которых наиболее распространенными являются крипторхизм, гипоспадия. Международные рекомендации по ведению пациентов с нарушением формирования пола (НФП) были приняты в 2006 году[Consensus Statement on Management of Intersex Disorders by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and European Society for Paediatric Endocrinology, 2006]. Помимо двойственного строения наружных половых органов, к НФП были отнесены тяжелые формы изолированной гипоспадии, микропении, сочетание крипторхизма с другими аномалиями развития наружных половых органов, что подразумевает длительное наблюдение таких пациентов и помощь в реализации полового развития, фертильности. Рекомендации по ведению пациентов с «парциальными», не входящими в структуру НФП, формами ВППР в настоящее время отсутствуют.

Дети с ВППР составляют группу высокого риска по развитию бесплодия [Черных В.Б., Курило Л.Ф. соавт., 2001; Hadziselimovic F et al., 2007; Тарасова М.Н., 2008; Е.С. Пименова, 2010; Исмаилов К.А., Мираков К.К., Володько Е.А. и др., 2012]. Наиболее часто причинами ВППР являются хромосомные аберрации либо моногенные заболевания. Помимо генетических причин, неблагоприятными факторами могут быть поздняя диагностика, отсутствие профилактики и несвоевременное лечение

репродуктивных нарушений [Доценко Е.В., 2003; Гамидов С.И с соавт., 2009]. Для верификации патологии РС в детском возрасте, необходимо учитывать периодический характер активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Многие авторы обращают внимание на возможность диагностики патологии полового развития в период мини-пубертата [Lahlou N et al., 2004; Tijn DA, 2007; Grinspon RP, Rey RA, 2010]. Имеются данные об успешном лечении гипогонадотропного гипогонадизма и микропении в этот период [Bin-Abbas B et al., 1999; Main, K. M**.,** 2002 ; Bouvattier C, 2011**].** Однако референсные значения, позволяющие оценить уровень репродуктивных гормонов в постнатальном периоде, отсутствуют. Патология РС не имеет четкой клинической характеристики.

Проведены исследования, характеризующие функцию гипофиза и андроген продуцирующую функцию гонад у подростков с крипторхизмом [Латышев О.Ю., 2010] и гипоспадией [Меновщикова Л.Б., Коварский С.Л., Калинченко Н.Ю., Ташпулатов Б.К., 2010]. Однако проведенные исследования носят одномоментный характер. Динамическое преобразование репродуктивной системы детей с врожденной патологией полового развития не изучено. Ведение пациентов с ВППР до сих пор не систематизировано, не имеет четких критериев оценки репродуктивной системы, не обеспечивает прогнозирование и профилактику инфертильности [Окулов А.Б. с соавт., 2014].

Итогом развития репродуктивной системы является становление функции сперматогенеза. Проведение сперматологического исследования в подростковом возрасте ограничено физиологическими, психологическими и этическими аспектами. Нормативные показатели спермограммы для подростков отсутствуют. Гормональным маркером, характеризующим накопление клеток Сертоли и функциональное созревание сперматогенного эпителия, является ингибин Б [Andersson AM, Skakkebaek NE, 2001]. Данный маркер позволяет судить о становлении функции сперматогенеза, коррелирует с показателями

спермограммы [Frydelund-Larsen L, Krausz C, Leffers H et al., 2002; Тарасова МН с соавт., 2008]. В литературе имеются данные о значении ингибина Б при выборе лечебной тактики у пациентов с варикоцеле. Показана роль ингибина Б в диагностике гипогонадотропного гипогонадизма [Belva F. Et al., 2010]. У подростков с крипторхизмом, гипоспадией и НФП исследование ингибина Б не проводилось, прогноз фертильности оставался неясным до завершения периода полового созревания. Поэтому, основной целью нашего исследования явилось: разработать систему эндокринологического ведения пациентов с врожденной патологией полового развития, направленную на раннее выявление патологии репродуктивной системы и прогноз фертильности. Для реализации поставленной цели были обозначены следующие задачи: определить референсные значения репродуктивных гормонов у здоровых мальчиков в период мини-пубертата и референсные значения клинических и гормональных показателей пубертата в зависимости от стадии полового развития; оценить течение мини-пубертата у мальчиков с крипторхизмом, гипоспадией и нарушением формирования пола; провести проспективную оценку полового развития мальчиков, оперированных по поводу крипторхизма, гипоспадии, нарушений формирования пола; оценить влияние проводимого лечения на формирование репродуктивного потенциала мальчиков с крипторхизмом; на основании комплексной оценки репродуктивной системы, разработать статистическую модель прогнозирования фертильности у мальчиков в период полового развития.

В исследование были включены 550 детей: 210 пациентов с врожденной патологией полового развития и 340 здоровых мальчиков. Согласно современным данным, максимальная постнатальная активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы наблюдается в возрасте 1 – 3 месяцев – период мини-пубертата и в период физиологического пубертата [Bergada´ I et al., 2006; Main KM, Toppari J, Skakkebek NE, 2006; Ji C et al., 2008]. В соответствии с дизайном проводимого исследования, в период

мини-пубертата были обследованы 125 детей от 1 до 3 месяцев*:* 40 здоровых мальчиков и 85 пациентов с ВППР (крипторхизмом – 40 мальчиков, гипоспадией – 12 и нарушением формирования пола - 33). В период пубертата были обследованы 225 детей в возрасте 11 – 16 лет: 100 здоровых мальчиков и 125 пациентов с ВППР (крипторхизмом – 70, гипоспадией – 40 и нарушением формирования пола - 15).

Обследование мальчиков в период мини-пубертата включало изучение генетического и антенатального анамнеза; клиническую оценку наружных половых органов, орхиометрию, генитометрию; ультразвуковое исследование гонад. При отсутствии мошоночных и паховых гонад проводилась эхографическая и лапароскопическая визуализация органов малого таза. При неоднозначном строении наружных полоых органов, проводились цитогенетические исследования. Всем пациентам и здоровым мальчикам, обследованным в период мини-пубертата, проведено определение концентраций гонадотропинов, тестостерона, антимюллерова гормона и ингибина Б в сыворотке крови при помощи метода твердофазного иммуноферментного анализа. Определение концентраций лютеинизирующего гормона и тестостерона проводилось с целью оценки постнатального развития и функционального потенциала клеток Лейдига. Определение антимюллерова гормона и ингибина Б характеризовало секреторную активность клеток Сертоли, что позволяло косвенно судить о физиологических постнатальных изменениях гонад в период мини-пубертата и выявить нарушение функции клеток Сертоли у пациентов с ВППР [Hadziselimovic F, 2005; Svechnikov K, 2010]. При подозрении на дефекты стероидогенеза у пациентов с нарушением формирования пола проводилось определение 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерона, андростендиола, дигидротестостерона в сыворотке крови методом ИФА.

В задачи нашего исследования входило определение референсных значений репродуктивных гормонов у здоровых мальчиков в период мини-

пубертата. За референсный диапазон был принят 95% доверительный интервал. Показатели репродуктивных гормонов, полученные при обследовании мальчиков 1 - 3 месяцев были сопоставлены с аналогичными гормональными показателями здоровых мальчиков 11 – 16 лет, имеющих II – IV стадии полового развития по Таннеру. При сравнении показателей репродуктивных гормонов у мальчиков в период мини-пубертата с результатами гормонального обследования подростков, было показано, что уровень гонадотропинов - ЛГ [2,2 - 4,1] мМЕ/мл и ФСГ [0,7 - 1,2] мМе/мл практически соответствовал III – IV стадии полового развития. Концентрация тестостерона - [4,5 – 6,2] нмоль/л была сопоставима с показателями начала пубертата. Концентрация ингибина Б - [265 – 537] пг/мл значительно превышала пубертатные показатели данного гормона. Высокий уровень АМГ - [104,2 - 153,4] нг/мл соответствовал физиологическим изменениям данного возрастного периода. Согласно данным зарубежных исследований, уровень репродуктивных гормонов имеет этнические и региональные особенности. Полученные нами данные были сопоставимы с имеющимися в литературе референсными значениями репродуктивных гормонов для мальчиков Финляндии, Дании, Франции, значительно отличались от популяции Китая [Lahlou N, Fennoy I et al., 2004; Suomi AM, Katharina MM et al., 2006; Ji C, Huang XW et al, 2008]. Это подтверждает достоверность полученных нами данных и возможность рекомендовать их для практической работы при оценке функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у детей первых месяцев жизни. Таким образом, разработаны региональные референсные значения для гонадотропинов, андрогенов, антимюллерова гормона и ингибина Б у здоровых мальчиков в период мини-пубертата.

Для решения следующей задачи нашего исследования, проведен анализ течения мини-пубертата у мальчиков с крипторхизмом, гипоспадией и нарушением формирования пола. В возрасте 1 – 3 месяцев были обследованы 40 мальчиков с изолированным паховым и абдоминальным

крипторхизмом. Подавляющее большинство составили мальчики с односторонней паховой задержкой яичка – 65%. Мальчики с односторонней брюшной задержкой яичка составили 22,5%. Лишь 10% новорожденных имели двустороннюю паховую задержку яичка. Учитывая такое распределение нозологических форм, анализ клинико-гормональных показателей был проведен в группах с паховой и абдоминальной задержкой тестикул. Полученные данные были сопоставлены с группой здоровых мальчиков 1 – 3 месяцев.

На основании орхиометрии и данных ультразвукового исследования, были обнаружены существенные различия объёма гонад при паховом и абдоминальном крипторхизме. Пациенты с паховой ретенцией гонад имели уменьшенные размеры пахового яичка при нормальном объеме мошоночной гонады - 2,3±0,46 мл. При одностороннем абдоминальном крипторхизме размеры ретенционного яичка определить не удалось, но была выявлена гипотрофия мошоночного яичка – 1,6±0,5 мл. Длина полового члена у детей обеих групп мало отличалась от здоровых детей. По данным литературы, длина полового члена у детей первых месяцев жизни сильно коррелирует с уровнем тестостерона и отражает сохранную функцию клеток Лейдига [Boas M et al., 2006, Main KM, Toppari J, Skakkebek NE, 2006]. При оценке результатов гормонального обследования мальчиков с паховой формой крипторхизма обращали на себя внимание высокие значения ЛГ– у 24% и ФСГ - у 40% детей при неизмененной функции гонад, что можно интерпретировать как субклинический гипогонадизм. При абдоминальном крипторхизме было выявлено снижение уровня тестостерона и ингибина Б у 50% и 80% детей соответственно на фоне повышения концентраций гонадотропных гормонов, что отражало первичное нарушение функции клеток Лейдига и Сертоли и активацию гонадотропной секреции по принципу обратной связи. Полученные нами данные сопоставимы с результатами AM Suomi, KM Main с соавт. (2006). При обследовании мальчиков с крипторхизмом в

возрасте 3-х месяцев авторы выявили увеличение содержания гонадотропинов и снижение ингибина Б, увеличение соотношений ЛГ/тестостерон и ФСГ/ингибин Б при нормальном уровне тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны [Suomi AM, Main KM, Kaleva M, 2006]. Авторы делают вывод о первичном нарушении функции тестикул при крипторхизме, но не учитывают зависимость гормональных показателей от уровня задержки яичка. Результаты нашего исследования позволили выявить гипотрофию гонад и ранние проявления гипергонадотропного гипогонадизма у 80% мальчиков с абдоминальной задержкой яичка; субклинические нарушения функции гонад у 40% мальчиков с паховой ретенцией.

Для пациентов с нарушением формирования пола, имеющих двойственное строение наружных гениталий, отсутствие пальпируемых гонад, не менее важна своевременная оценка гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. В период мини-пубертата было обследовано 45 детей с нарушением формирования пола: 25 детей с нарушением дифференцировки тестикулярных гонад, в ходе обследования которых были обнаружены дериваты Мюллеровых протоков и 20 детей с 46, XY нарушением формирования пола, у которых дериваты Мюллеровых протоков отсутствовали.

При обследовании пациентов с нарушением дифференцировки гонад, кариотип 46,XY имели 18 из 25 детей (72%), у остальных (28%) установлен мозаицизм по половым хромосомам. Практически все дети (92%) имели интерсексуальное строение наружных половых органов за исключением двух мальчиков (8%) с маскулинным строением гениталий и отсутствием одного яичка в мошонке. При эхографической и лапароскопической визуализации полости малого таза дисгенетичные гонады билатерально определены у 32% пациентов; стрек с одной стороны и мошоночная гонада контрлатерально – у 52%. Четверо из 25 пациентов (16%) имели неоднородные гонады в проекции яичников,

макроморфология которых определена как овотестис. В соответствии с дизайном нашего исследования, гормональное обследование детей с нарушением дифференцировки гонад проведено в возрасте 1-3 месяцев. Полученные данные сравнивались с показателями контрольной группы, которую составили 40 здоровых мальчиков, обследованных в период мини-пубертата. Низкий уровень тестостерона был выявлен у 17 из 25 (68%) пациентов с нарушением дифференцировки гонад. Нормальные показатели тестостерона и физиологические для данного возраста значения ЛГ определены у 32% детей, что имело принципиальное значение при выборе мужского пола, определяло прогноз полового развития. Показатели антимюллерова гормона были низкими у всех детей с нарушением дифференцировки гонад и сочетались с повышением уровня ФСГ у 56%, что отражало нарушение постнатальной дифференцировки клеток Сертоли. В ряде случаев, когда ультразвуковая визуализация дисгенетичных гонад и Мюллеровых производных была затруднена, результаты гормонального обследования имели определяющее значение для первичной диагностики новорожденного и алгоритма дальнейшего обследования. Окончательный морфологический диагноз обследованных пациентов был установлен после лапароскопического удаления дисгенетичных гонад и их гистологической оценки [Н.Ю. Райгородская, Д.А.Морозов, Н.В. Болотова с соавт., 2012]. Смешанная дисгенезия тестикул была установлена у 24% детей. Пациенты имели преимущественно маскулинное строение наружных гениталий с отсутствием одного яичка в мошонке. Концентрация тестостерона в сыворотке крови - 4,5 [3,75; 5,4] нмоль/л соответствовала референсным значениям, концентрация антимюллерова гормона была снижена в 2,5 раза. Гистологическая структура дисгенетичной гонады была представлена плотной фиброзированной соединительной тканью.

Частичная билатеральная дисгенезия гонад установлена у 68% детей и характеризовалась интерсексуальным строением наружных гениталий с

вирилизацией 2 – 3 степени. Отмечались низкие показатели тестостерона - 1,1 [0,5; 1,2] нмоль/л и антимюллерова гормона - 19 [3,6; 44,3] нг/мл, повышенный уровень фолликулостимулирующего гормона – 5,2 [3,4 – 8,3] мМЕ/мл. Гистологическая структура гонад была представлена незрелой тестикулярной тканью: рыхлая интерстициальная ткань с участками неравномерного склероза, кистозно-измененными канальцами с выраженными дистрофическими изменениями.

Овотестикулярное нарушение формирования пола морфологически подтверждено у двоих из 25 (8%) детей. Пациенты с овотестис имели интерсексуальное строение наружных половых органов с отсутствием яичек в лабиоскротальных складках. Уровень тестостерона был приближен к нижней границе референсного диапазона и отражал присутствие тестикулярной ткани в составе гонад, соответствовал вирилизации. Отмечалось повышение концентрации гонадотропинов, уровень антимюллерова гормона практически не определялся. Структура гонады была представлена двумя компонентами различного морфологического строения. Тестикулярный компонент был дисгенетичен у всех пациентов. Овариальный компонент был структурирован, дифференцировалось корковое и мозговое вещество, примордиальные фолликулы имели типичное гистологическое строение.

Выбор пола и тактики хирургического лечения пациентов с нарушением дифференцировки гонад осуществлялся после окончательной морфологической верификации диагноза. Рекомендации по выбору гражданского пола были даны пациентам на основании комплексной оценки совокупности факторов: фенотипического строения наружных гениталий, функциональной активности половых желез, гистологического строения гонад и степени зрелости Мюллеровых производных. Мужской пол воспитания был выбран у пациентов со смешанной дисгенезией тестикул и у половины детей с частичной дисгенезией. Остальные дети с

частичной дисгенезией гонад и овотестикулярным нарушением формирования пола воспитывались в женском поле.

В период мини-пубертата были также обследованы 20 пациентов, имеющие 46, XY тестикулярное нарушение формирования пола. Изолированную мошоночную гипоспадию имели 14 (70%) детей, гипоспадию в сочетании с крипторхизмом - 7 (30%) мальчиков. Все пациенты имели тестикулярные гонады, морфометрические характеристики которых не отличались от здоровых детей. Одной из фенотипических черт являлась микропения, установленная у 45% мальчиков. При гормональном обследовании у четырех пациентов были определены показатели тестостерона – [7,4 – 11,2] нмоль/л, превышающие референсный диапазон значений. Такое сочетание клинических и гормональных данных, а именно, незавершенная маскулинизация при наличии тестикулярных гонад, микропения и высокий уровень тестостерона требовали исключения синдрома резистентности к андрогенам [Колодкина А.А, 2011; Bouvattier C et al., 2002; Quigley CA, 2013]. При проведении молекулярно-генетического обследования данный диагноз подтвердился у двоих (10%) пациентов. У остальных пациентов уровень гонадотропинов и андрогенов соответствовал показателям здоровых мальчиков 1 – 3 месяцев.

Таким образом, результаты гормонального обследования, полученные в период мини-пубертата, сыграли существенную роль в проведении дифференциальной диагностики и верификации нарушений формирования пола, имели решающее значение для выбора половой принадлежности пациентов, определяли прогноз полового созревания.

Последующие задачи нашего исследования были направлены на определение референсных значений для клинических и гормональных показателей полового развития мальчиков, достигших пубертатного возраста и оценку полового развития мальчиков, оперированных по поводу крипторхизма, гипоспадии, нарушений формирования пола.

Для определения референсных показателей полового развития было обследовано 300 здоровых мальчиков в возрасте 11 – 16 лет. Наиболее объективным показателем инициации и прогрессирования пубертата является объем гонад . Помимо этого, клиническая характеристика пубертата у мальчиков подразумевает визуальную оценку пубертатных изменений наружных половых органов [Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А., 2002; Raine JE et al., 2006; Brook CG, Brown RS, 2008]. В соответствии с задачами исследования, разработаны собственные референсные значения для объема гонад и длины полового члена в зависимости от клинической стадии полового развития мальчиков. Для распределения объема гонад и длины полового члена у здоровых мальчиков был использован метод сигмальных отклонений.

Разработаны региональные референсные значения репродуктивных гормонов для здоровых мальчиков в зависимости от стадии полового развития. Референсный диапазон для оценки репродуктивных гормонов соответствовал доверительному интервалу с уровнем надежности 95%, то есть Гауссову определению нормы [Реброва О.Ю.,2002]. При оценке показателей репродуктивных гормонов у здоровых мальчиков было отмечено, что по мере прогрессирования пубертата параллельно с увеличением объема гонад и концентрации половых стероидов, происходит увеличение концентрации ингибина Б в сыворотке крови от [120 - 142] пг/мл в период инициации пубертата до [186 - 250] пг/мл при достижении G_4 стадии полового развития.

Проведена проспективная оценка полового развития у 125 пациентов с врожденной патологией полового развития. Эта часть исследования носила проспективный характер, что позволяло оценить динамическое преобразование органов РС, их функциональное созревание, выявить патологию на всех этапах становления репродуктивной системы. Первичное клиническое и гормональное обследование было проведено в возрасте 11 – 12 лет. Последующие клинические осмотры осуществляли с

частотой 1 раз в 3 месяца, гормональное обследование - с частотой 1 раз в 6 месяцев, инструментальное обследование – 1 раз в год. Комплексное обследование репродуктивной системы мальчиков было проведено в возрасте 14 – 16 лет при достижении стадии полового развития G_4 по Таннеру и в 14 – 15 лет у пациентов с задержкой полового развития. При достижении возраста 18 лет у 30 мальчиков была исследована спермограмма.

Обследование пациентов с крипторхизмом, гипоспадией и НФП в период пубертата включало изучение анамнеза; оценку физического и полового развития, орхиометрию, генитометрию; оценку костного возраста по критериям Грейлиха и Пайла; кариотипирование при подозрении на аберрации половых хромосом; ультрасонографию и импульсно-волновую доплерометрию гонад. При невозможности визуализации гонад в процессе ультразвукового исследования, проводилась диагностическая лапароскопия. При достижении возраста 14 лет всем мальчикам проводилось трансректальное ультразвуковое сканирование предстательной железы с целью оценки её развития на фоне пубертата. Функциональное созревание половых желез оценивалось на основании определения концентрации репродуктивных гормонов в сыворотке крови: лютеинизирующего, фолликулостимулирующего, тестостерона и ингибина Б. Концентрация ингибина Б в сыворотке крови определялась нами у всех пациентов, имеющих клинические признаки полового развития и уровень тестостерона, соответствующий пубертатным значениям. Пубертатный уровень ингибина Б является маркером функционального созревания сперматогенного эпителия. Согласно литературным данным, в начале пубертата базальный уровень ингибина Б увеличивается под действием стимулирующего влияния фолликулостимулирующего гормона и характеризует активную пролиферацию клеток Сертоли. К завершению пубертата концентрация

ингибина Б стабилизируется и соответствует плотности клеток Сертоли [Fukami M, Wada Y et al., 2006].

В соответствии с задачами исследования, проведена оценка становления и течения полового развития мальчиков, оперированных по поводу крипторхизма и гипоспадии в детском возрасте.

Пациенты, перенесшие в детстве орхиопексию, составляют высокий процент инфертильных мужчин [Курило Л.Ф. с соавт., 2000; Тер-Аванесов Г.В., 2004; Д.А Морозов с соавт., 2007; Румянцева Г.Н., Юсуфов А.А., Карташев В.Н., 2009]. Ряд авторов обращают внимание на то, что крипторхизм является частым симптомом врожденной патологии репродуктивной системы, обусловленной хромосомными аберрациями либо моногеннным заболеванием [Bouvattier C, 2011**;** Bay K, Main K, 2011]. Экспериментальные исследования, изучающие роль гормональных маркеров в процессе тестикулярной миграции, позволили предположить, что нарушение процесса миграции яичка отражает патологию самого яичка [Matuszczak E, 2012; Tüttelmann F, 2009]. Вся совокупность имеющихся данных, определяет актуальность изучения полового развития мальчиков и определение структуры репродуктивных нарушений среди пациентов с крипторхизмом.

Для оценки полового развития, 70 мальчиков с крипторхизмом были разделены на 3 группы. Первую группу составили 38 пациентов с паховым крипторхизмом, имеющие к 14 годам признаки полового развития: 30 мальчиков с односторонним крипторхизмом и 8 мальчиков с двусторонним паховым крипторхизмом. Вторую группу составили 14 пациентов с абдоминальным крипторхизмом: 12 мальчиков с односторонней абдоминальной ретенцией и 2 мальчика с двусторонним крипторхизмом. Третью группу составили 18 мальчиков с крипторхизмом, не имеющих к 14 годам признаков самостоятельного пубертата, то есть пациенты с задержкой полового развития. Клинические данные, полученные при оценке полового развития мальчиков, и показатели

репродуктивных гормонов сравнивались с показателями здоровых детей - контрольной группой.

При клиническом обследовании инициация пубертата у мальчиков с паховым крипторхизмом (группа 1) не отличалась от здоровых детей и зафиксирована в возрасте 12,2±1,1 лет. Объем скротальных гонад у мальчиков с односторонним ПК соответствовал контрольным показателям, однако размеры низведенного яичка были достоверно меньше. На начальной стадии полового развития (G2) объем мошоночного яичка в 1,4 раза превышал ретенционное, на стадии G_3 - в 1,7 раза. На стадии G_4 объем скротального яичка был больше объема низведенного пахового – в 1,9 раза. Размеры скротального яичка соответствовали показателям здоровых детей в течение всего периода пубертата, а к IV стадии полового развития несколько их превысили. Полученные данные свидетельствовали о гипотрофии ретенционного яичка и викарной гипертрофии мошоночного. Пубертатный объем тестикул у мальчиков с двусторонним паховым крипторхизмом не отличался от здоровых детей.

Нарушения эхографической структуры тестикул и придатков: склеротические изменения паренхимы, нарушение дифференцировки протоков, микрокальцинаты были выявлены у 60,5 % пациентов с паховым крипторхизмом. У 16,7% мальчиков, перенесших одностороннюю орхиопексию, зафиксированы атрофия и склероз низведенного яичка и придатка.

Данные доплерометрии у пациентов с односторонним крипторхизмом показали снижение скорости тканевого кровотока и увеличение показателей периферического сосудистого сопротивления на стороне оперированного яичка. У пациентов с двусторонним крипторхизмом интегральные показатели скорости кровотока были достоверно снижены и свидетельствовали о нарушении трофики низведенных яичек.

Важным критерием созревания репродуктивной системы является пубертатный рост и дифференцировка предстательной железы.

Уменьшение объема предстательной железы, гипотрофия семенных пузырьков, сужение и уплотнение протоков, склеротические изменения периферических участков паренхимы были обнаружены у 48% мальчиков с односторонней паховой ретенцией и у 71% мальчиков с двусторонним паховым крипторхизмом. Было установлено, что морфологические изменения предстательной железы коррелировали с дистрофической трансформацией паренхимы тестикул ($r = 0,65$, $p = 0,0002$). Асимметричное развитие предстательной железы и асимметрия паренхиматозного кровотока были обнаружены у всех пациентов, имеющих признаки атрофии и склероза низведенного яичка.

Функциональное состояние репродуктивной системы в период пубертата характеризуют показатели гонадотропинов и тестикулярных гормонов в сыворотке крови. Оценка гормонального комплекса ЛГ-тестостерон отражала функциональное состояние клеток Лейдига. Результаты проведенного гормонального обследования показали, что уровни ЛГ и тестостерона у мальчиков с односторонним и двусторонним паховым крипторхизмом соответствовали стадии полового развития и не имели различий с показателями здоровых детей. Комплексная оценка концентраций ингибина Б и фолликулостимулирующего гормона отражала функциональное состояние клеток Сертоли. Снижение концентрации ингибина Б относительно интервала референсных значений в сочетании с повышением уровня фолликулостимулирующего гормона было определено у 23% пациентов с односторонним паховым крипторхизмом и у 62,5% мальчиков с двусторонней паховой ретенцией гонад.

При обследовании пациентов с абдоминальным крипторхизмом (группа 2) подавляющее большинство мальчиков – 12 из 14 имели одностороннюю абдоминальную ретенцию, двое - двустороннюю абдоминальную задержку. Инициация пубертата у мальчиков с абдоминальным крипторхизмом также была зафиксирована в обычные сроки, в среднем в возрасте 11,2±0,4 лет. С появлением первых признаков пубертата (на

стадии G2) объем мошоночного яичка в 3,5 - 4 раза превышал ретенционное; на стадии G_3 и G_4 низведенное абдоминальное яичко имело допубертатные размеры у 71% мальчиков. По данным ультразвукового исследования во всех низведенных абдоминальных тестикулах были выявлены нарушения эхографической структуры паренхимы, нарушения дифференцировки придатка, склеротические изменения, кальцинаты. Кровоток в низведенных тестикулах отсутствовал. При этом обращало на себя внимание, что объем неоперированных мошоночных яичек существенно превышал показатели здоровых детей. Полученные результаты были расценены как гипоплазия абдоминальных яичек с формированием викарной гипертрофии контрлатеральных гонад. Однако, несмотря на клинические признаки викарной гипертрофии мошоночных яичек, проведение доплерометрии показало уменьшение скорости тестикулярного кровотока с увеличением периферического сосудистого сопротивления. Состояние предстательной железы вкупе с результатами клинического и эхографического обследования отражало патологическое становление репродуктивной системы. Объем предстательной железы - был уменьшен в 3,3 раза относительно группы контроля и в 2 раза относительно группы пациентов с паховым крипторхизмом. У всех пациентов, перенесших одностороннюю абдоминальную орхиопексию, отмечалось асимметричное развитие долей предстательной железы с гипоплазией семенных пузырьков и сужением протоков на стороне абдоминального яичка.

При гормональном обследовании мальчиков с абдоминальным крипторхизмом в возрасте 11 – 12 лет концентрации ЛГ и тестостерона достоверно не отличались от здоровых детей. Однако, с инициации пубертата и в течение всего периода наблюдения отмечалось увеличение концентрации фолликулостимулирующего гормона и снижение уровня ингибина Б. То есть, уже в начале пубертата у мальчиков с АК было определено снижение функционального потенциала клеток Сертоли. При

анализе репродуктивных гормонов через 2 – 3 года от начала пубертата у 57% пациентов отмечалось повышение концентрации ЛГ при нормальной или субнормальной концентрации тестостерона. Практически все пациенты с абдоминальным крипторхизмом имели повышенную концентрацию фолликулостимулирующего гормона и низкий уровень ингибина Б. Полученные данные характеризуют субклиническое нарушение функции клеток Лейдига у 57% пациентов и функциональную несостоятельность клеток Сертоли у всех мальчиков с абдоминальным крипторхизмом. Таким образом, результаты гормонального обследования позволили нам верифицировать гипергонадотропный гипогонадизм, несмотря на наличие клинических признаков полового развития.

В возрасте 12 – 14 лет у 75% пациентов с односторонним абдоминальным крипторхизмом была выполнена орхиоэктомия склерозированного яичка. В процессе дальнейшего наблюдения за пациентами после проведения односторонней орхиоэктомии было отмечено быстрое прогрессирование пубертата. В течение 12 месяцев после оперативного лечения отмечалось улучшение показателей микроциркуляции викарного яичка в среднем на 30%, увеличение размеров предстательной железы в 2,1 раза. Улучшение показателей репродуктивных гормонов выражалось в повышении уровня тестостерона, в среднем в 1,53 раза, увеличении уровня ингибина Б в 1,3 раза. Однако, несмотря на явную положительную динамику, показатели ингибина Б по-прежнему оставались значительно ниже референсных значений, уровень гонадотропинов не изменился. Совокупность имеющихся данных свидетельствовала о функциональной недостаточности тестикул у мальчиков с односторонним абдоминальным крипторхизмом, перенесших орхиоэктомию низведенного склерозированного яичка в пубертатный период.

Таким образом, при обследовании подростков, оперированных по поводу одностороннего пахового крипторхизма, у всех мальчиков были

выявлены гипотрофия гонады и дефицит тестикулярного кровотока на стороне орхиопексии, определяемые при первых признаках инициации пубертата и усугубляющиеся по мере его прогрессирования. Атрофию и склероз низведенного яичка имели 16,7% детей. Структурные изменения паренхимы тестикула и придатка определены у 60,5 % детей с паховым крипторхизмом, гипотрофия и структурные изменения предстательной железы - у 53% пациентов. Функциональная недостаточность клеток Сертоли установлена у 23,5% мальчиков, оперированных по поводу односторонней паховой задержки тестикул, и у 62,5 % мальчиков с двусторонним паховым крипорхизмом. Пациенты, оперированные по поводу абдоминального крипторхизма, имели склероз низведенного абдоминального яичка в 75% случаев; гипотрофию предстательной железы с нарушением её дифференцировки и субклинические проявления гипергонадотропного гипогонадизма у всех мальчиков. Полученные результаты позволяют предположить, что абдоминальный крипторхизм в большинстве случаев сочетается с нарушением развития – дисгенезом, либо внутриутробным повреждением тестикулярной ткани. Аналогичное предположение было выдвинуто Tüttelmann F, Dykstra N с соавт. в 2009 г на основании анализа корреляционных взаимосвязей между объемом гонад, гормональными показателями и количеством сперматозоидов в эякуляте у пациентов с крипторхизмом и у здоровых мужчин [Tüttelmann F et al, 2009]. Сильные корреляции антимюллерова гормона с объемом гонад и концентрацией сперматозоидов были обнаружены авторами у пациентов с неопущенными и ранее низведенными яичками и не были определены у здоровых мужчин. Авторы считают, что АМГ может быть маркером тестикулярной функции мужчин только при наличии незрелых клеток Сертоли. Группой ученых Квинского исследовательского института был проведен иммуногистохимический и морфометрический анализ тестикул у экспериментальных животных. В неопущенных яичках животных ученые обнаружили нарушение экспрессии белковых маркеров, участвующих в

трансабдоминальной миграции тестикул [GR Hutchison, HM Scott, M Walker at al., 2008].

В группу 3 были выделены мальчики с крипторхизмом, не имеющие признаков полового развития при достижении возраста 14 лет, то есть пациенты с задержкой полового развития. Задержка полового развития (ЗПР) была установлена у 18 мальчиков, что составило 26 % от общего числа пациентов с крипторхизмом. По поводу двусторонней паховой задержки яичек были прооперированы 13 пациентов, односторонней паховой задержки – трое, двусторонней абдоминальной задержки яичек – двое мальчиков. Результаты обследования пациентов данной подгруппы представляли особый интерес с точки зрения дифференциальной диагностики врожденной патологии репродуктивной системы. Как показал анализ литературных данных, крипторхизм является частым симптомом врожденной патологии репродуктивной системы, обусловленной хромосомной аберрацией либо моногеннным заболеванием [Ferlin A et al., 2006**;** Salenave S et al., 2007**;** Foresta C et al., 2008; Kaftanovskaya EM**,** 2012**].**

При клиническом обследовании мальчиков, оперированных по поводу крипторхизма и имеющих задержку полового развития, адренархе зафиксировано у 55%, микропения определена у 28%. Объем гонад не превышал 3,5 мл. По данным ультразвукового обследования, у подавляющего большинства пациентов (83%) определены нарушения дифференцировки структурных элементов тестикула и придатка: склеротические изменения тестикулярной паренхимы, капсулы, придатка, семявыносящих путей – у 44,4%, кальцинаты в паренхиме яичка – у 11 %, нарушение дифференцировки и сужение протоков – у 55% мальчиков. Тканевый кровоток яичек не зафиксирован ни у одного пациента. Состояние предстательной железы у мальчиков данной группы характеризовалось выраженным дефицитом ткани органа - 1,46 [1,2; 1,6] мл; нарушением дифференцировки долей и структурных элементов, недоразвитием семенных пузырьков, семявыносящих протоков,

отсутствием паренхиматозного кровотока. Полученные данные свидетельствовали о гипоплазии предстательной железы у мальчиков с крипторхизмом и задержкой полового развития.

При гормональном обследовании низкий базальный уровень гонадотропинов и половых гормонов был выявлен у 12 (66,6%) подростков с задержкой полового развития, имеющих в анамнезе двустороннюю (у 9-х) и одностороннюю (у 3-х) паховую ретенцию гонад. На основании проведения мальчикам стимуляционной пробы с аналогом ЛГ рилизинг-гормона был диагностирован гипогонадотропный гипогонадизм.

Высокие показатели гонадотропинов при низких значениях тестостерона и ингибина Б определены у 6 (33,3%) мальчиков с ЗПР. Такие изменения, характерные для гипергонадотропного гипогонадизма, были установлены у 21% детей с двусторонним крипторхизмом, из них 12,5;% имели в анамнезе двустороннюю абдоминальную задержку яичек, 8,5% -двустороннюю паховую задержку. У одного ребенка, оперированного по поводу одностороннего пахового крипторхизма, на основании гормонального и генетического обследования был установлен синдром Клайнфельтера.

Таким образом, из 70 обследованных пациентов с крипторхизмом, 26% мальчиков имели задержку полового развития. Гипогонадотропный гипогонадизм установлен у 52% мальчиков с двусторонним паховым крипторхизмом и у 6% мальчиков с односторонним паховым крипторхизмом. Полученные нами данные согласуются с мнением многих авторов, обозначающих двусторонний крипторхизм как один из частых и манифестных симптомов врожденного гипогонадотропного гипогонадизма, обусловленного мутациями генов KAL1, KAL2, FGFR1, гена рецептора гонадотропин - рилизинг гормона [Bouvattier C, 2011**;** Bay K, Main K, 2011]. Гипергонадотропный гипогонадизм был установлен у 16% мальчиков с двусторонним крипторхизмом и определялся как у пациентов с абдоминальной задержкой яичек, так и при паховом

крипторхизме. У одного ребенка с односторонним паховым крипторхизмом был установлен синдром Клайнфельтера.

Принимая во внимание сложные и разнообразные патофизиологические механизмы тестикулярной ретенции, следует рассматривать крипторхизм как одно из фенотипических проявлений патологического формирования половой системы. Пациенты с крипторхизмом нуждаются в проведении комплексного генетического, эндокринологического обследования с целью выявления врожденной патологии репродуктивной системы и требуют мониторинга полового развития.

Следующий раздел работы посвящен оценке полового развития мальчиков, оперированных по поводу гипоспадии. Литературные данные о ведении пациентов с гипоспадией, их прогнозе и катамнезе противоречивы. Некоторые авторы до настоящего времени рассматривают гипоспадию как изолированный порок развития уретры, требующий хирургического лечения и последующего урологического наблюдения [Рудин Ю.Э с соавт., 2013]. Первые публикации, предлагающие рассматривать проксимальные формы гипоспадии как один из вариантов ложного мужского гермафродитизма, были представлены Е.А. Володько, А. Б. Окуловым, Д.Н. Бровиным, Д.В. Романовым в 2003 – 2006 гг Авторы обозначили необходимость комплексного подхода к ведению пациентов с гипоспадией с участием генетика и эндокринолога, проведением цитогенетического, молекулярно-генетического и гормонального обследования. В 2006 году опубликован международный консенсус по ведению пациентов с нарушением формирования пола, где изолированная проксимальная гипоспадия представлена как один из вариантов 46, XY тестикулярного нарушения формирования пола [Lee PA et al., 2006]. Катамнез пациентов с гипоспадией изучен мало. Согласно литературным данным, дистальная гипоспадия не является фактором нарушения фертильности [Katib AA, 2013]. Однако при пеноскротальной и

промежностной форме только 23% мальчиков сохраняют способность к репродукции [Hsieh MH et al., 2010].

Нами проведена проспективная оценка полового развития у 40 мальчиков, из которых 20 были прооперированы по поводу стволовой формы гипоспадии и 20 мальчиков – по поводу пеноскротальной формы. Сочетание гипоспадии с другими аномалиями развития наружных половых органов: расщеплением мошонки, односторонним паховым крипторхизмом определялось у 22,5 % детей. При первичном обследовании у пациентов с гипоспадией зафиксировано более позднее появление признаков пубертата по сравнению с контрольной группой. Средний возраст старта пубертата составил 12,8±0,6 лет и отставал от здоровых детей на 1 – 1,5 года. При обследовании мальчиков с гипоспадией в период начала пубертата, объем гонад не отличался от здоровых детей. При этом длина полового члена соответствовала допубертатным значениям. У половины пациентов с мошоночной формой гипоспадии установлена микропения. Анализируя результаты гормонального обследования у пациентов с гипоспадией, было отмечено, что со стороны оси ЛГ – тестостерон, характеризующей пубертатное созревание клеток Лейдига, не было обнаружено патологических изменений. Концентрация ингибина Б была снижена у 25% мальчиков со стволовой формой гипоспадии и имела допубертатные значения у 40% пациентов с мошоночной формой. Уровень репродуктивных гормонов на этапе инициации пубертата отражает морфофункциональное преобразование половых желез [Brook CG, Brown RS, 2008]. В контрольной группе, параллельно с увеличением уровня тестостерона отмечался подъем уровня ингибина Б, соответствующий увеличению числа клеток Сертоли [Weinbauer GF, Niehaus M, Nieschlag E, 2004]. Снижение концентрации ингибина Б у пациентов с гипоспадией свидетельствовало о нарушении пролиферации клеток Сертоли. Гормональные изменения, характеризующие функциональное становление гонад на этапе инициации

пубертата, послужили основанием для дальнейшего наблюдения и прицельной оценки органов репродуктивной системы.

В процессе дальнейшего мониторинга полового развития было установлено: пубархе в возрасте 13,1±0,8 лет, «скачок» роста - в 13,9±1,1 лет. Инвертированный пубертат наблюдался у 17,2% пациентов. Гинекомастия на фоне полового развития обнаружена у 13,7% мальчиков с гипоспадией, в то время как у здоровых детей наблюдалась в 2,6 % случаев.

Комплексное обследование репродуктивной системы мальчиков с гипоспадией было проведено в возрасте 14 – 16 лет при достижении ими G_4 стадии полового развития. В ходе исследования было показано, что объем гонад у мальчиков со стволовой и мошоночной гипоспадией соответствовал клинической стадии пубертата и не отличался от здоровых подростков. Микропения установлена у 10% мальчиков со стволовой формой заболевания и у 50% мальчиков с мошоночной формой. При ультразвуковом сканировании гонад структурные изменения тестикулярных придатков, нарушение дифференцировки протоков были выявлены у 35% и 65% пациентов со стволовой и мошоночной гипоспадией соответственно. Проведение доплерометрии тестикул показало значительное снижение тканевого кровотока и характеризовало нарушение трофики гонад у 60% пациентов со стволовой гипоспадией и у 65 % пациентов с мошоночной формой.

Пубертатное развитие предстательной железы было оценено на основании трансректального ультразвукового сканирования. Уменьшение объема предстательной железы относительно группы контроля, гипотрофия семенных пузырьков, нарушение дифференцировки семявыносящих протоков выявлены у 20% мальчиков со стволовой гипоспадией. Объем предстательной железы у мальчиков с мошоночной гипоспадией был достоверно меньше по сравнению с группой стволовой гипоспадии и контрольной. Отсутствовала четкая дифференцировка долей,

семенные пузырьки имели вид тяжей, семявыносящие протоки визуализировались как линейные образования без четкой дифференцировки. Такая ультразвуковая картина соответствовала допубертатной эхографической анатомии предстательной железы и определялась у 70% мальчиков с мошоночной гипоспадией.

При оценке функционального состояния половых желез показатели ЛГ и тестостерона у мальчиков со стволовой и мошоночной гипоспадией соответствовали референсным значениям и свидетельствовали о нормальной андрогенпродуцирующей функции клеток Лейдига. При оценке сперматогенного потенциала тестикул в группе стволовой гипоспадии снижение уровня ингибина Б выявлено у 25% мальчиков. Медиана ингибина Б на стадии полового развития G_4 была ниже показателя здоровых детей в 1,24 раза. В группе мальчиков с мошоночной гипоспадией низкий уровень ингибина Б имели 80% пациентов. Медиана ингибина Б относительно контрольной группы была снижена в 1,6 раза. Одновременно со снижением концентрации ингибина Б обращало на себя внимание достоверное повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона у пациентов обеих групп. Полученные данные на стадии завершения пубертата являются признаком недостаточного накопления клеток Сертоли и / либо нарушения их сперматогенной функции [Meachem SJ, Nieschlag E, Simoni M, 2001].

Таким образом, при обследовании пациентов с гипоспадией были выявлены: малые размеры полового члена, гипотрофия предстательной железы, нарушение дифференцировки тестикулярных придатков и протоков, снижение тестикулярного кровотока при нормальном объеме тестикул. Полученные данные свидетельствовали о патологии развития андрогензависимых органов репродуктивной системы, что имело место у пациентов с мошоночной гипоспадией в 3,5 раза чаще, чем при стволовой форме. Установлены низкие показатели уровеня ингибина Б при

повышении концентрации фолликулостимулирующего гормона у 25% пациентов со стволовой гипоспадией и у 80% с мошоночной формой.

Обобщая полученные результаты, можно отметить, что патология репродуктивной системы у пациентов с крипторхизмом была вариабельна и зависела от формы крипторхизма. В группе с односторонним паховым крипторхизмом нормальная функция гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в период пубертата установлена у 70% мальчиков. Снижение концентрации ингибина Б и повышение уровня фолликулостимулирующего гормона косвенно свидетельствовали о нарушении сперматогенной функции тестикул у 21% пациентов. Задержку полового развития имели 9% мальчиков с односторонним паховым крипторхизмом: гипогонадотропный гипогонадизм – у 6% и гипергонадотропный - у 3% пациентов. В группе с двусторонним паховым крипторхизмом гипогонадотропный гипогонадизм установлен у 52% детей; спонтанное половое развитие зафиксировано у 38% мальчиков, однако более половины из них имели функциональную недостаточность клеток Сертоли. В группе с абдоминальным крипторхизмом у всех пациентов обнаружены проявления гипергонадотропного гипогонадизма, характеризующегося полным отсутствием признаков полового развития, дефицитом тестикулярных гормонов и высоким уровнем гонадотропинов у 14% детей, субклиническими проявлениями с повышением уровня гонадотропинов у 57%; функциональной недостаточностью клеток Сертоли при нормальной андрогенпродуцирующей функции тестикул у 29% мальчиков.

На основании анализа данных, полученных в результате исследования, предложены алгоритмы мониторинга полового развития мальчиков с паховым и абдоминальным крипторхизмом, начиная с периода мини-пубертата до завершения пубертатного периода (рисунок 45, рисунок 46).

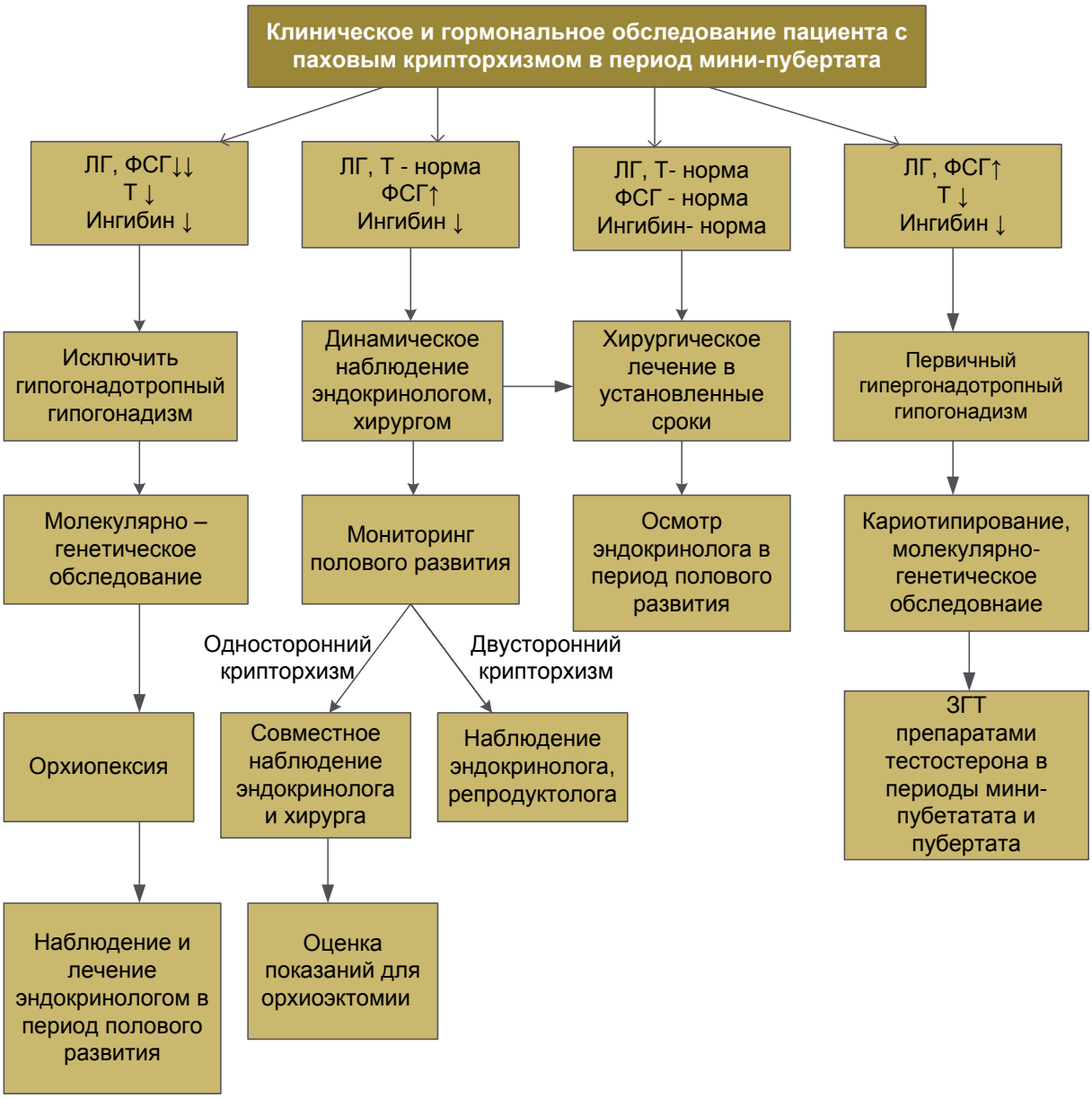


Рисунок 45. Алгоритм наблюдения пациента с паховым крипторхизмом

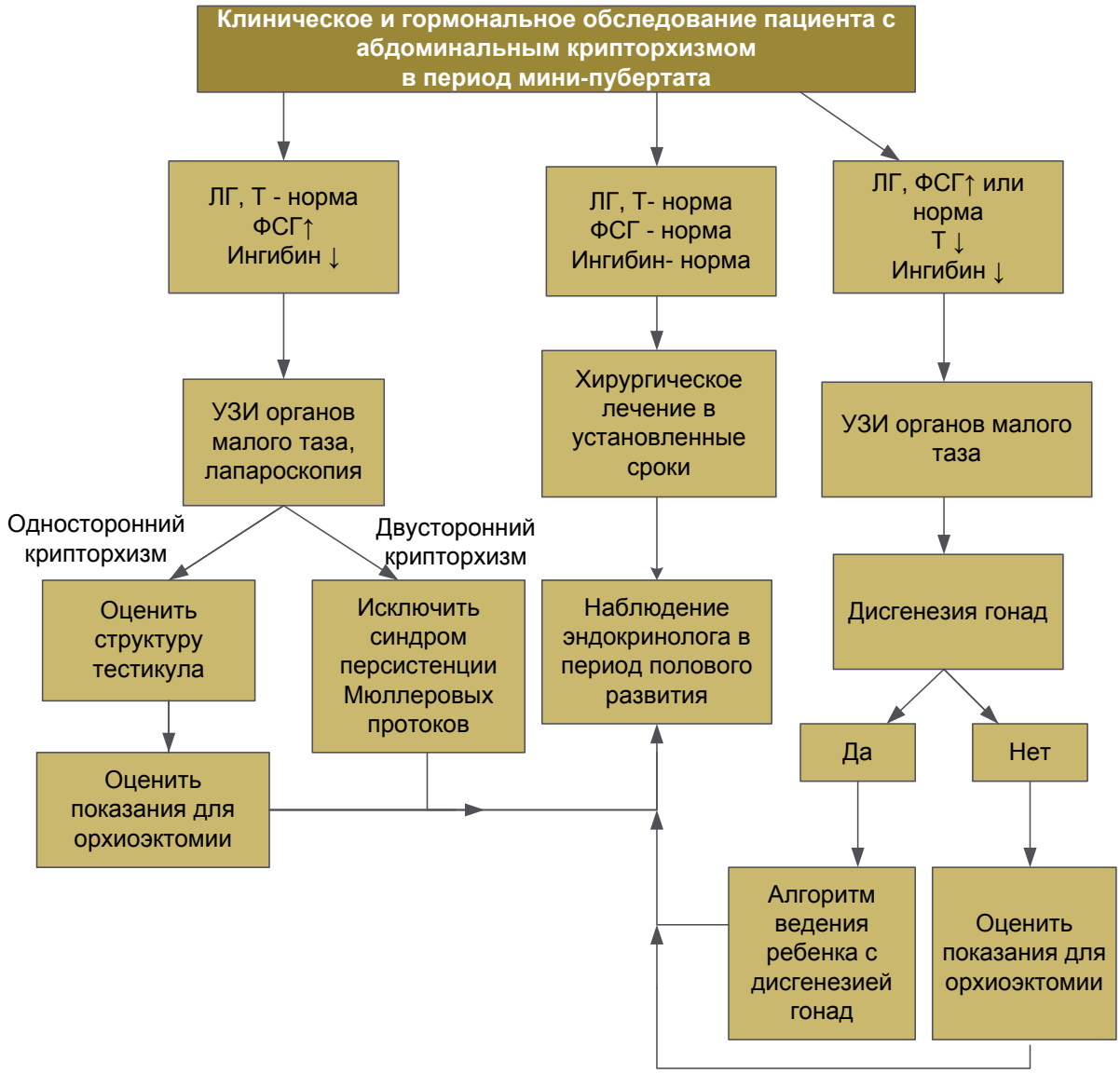


Рисунок 46. Алгоритм обследования ребенка с абдоминальным крипторхизмом

Алгоритм динамического наблюдения пациентов с паховым и абдоминальным крипторхизмом предполагает первичное определение уровня репродуктивных гормонов: ЛГ, ФСГ, тестостерона, ингибина Б в возрасте 1 – 3 месяцев. При нормальных показателях гонадотропинов, тестостерона и ингибина Б, целесообразно проведение орхиопексии в установленные сроки [Ritzén EM Undescended testes: a consensus on management // Eur J Endocrinol. - 2008. – Vol. 159, N 1. – P. 87-90]. Дальнейшее эндокринологическое обследование и наблюдение пациентов

целесообразно проводить в период полового развития для оценки клинических и гормональных показателей пубертата, репродуктивного потенциала. При низких значениях гонадотропинов и тестикулярных гормонов у пациентов с паховым крипторхизмом необходимо исключение гипогонадотропного гипогонадизма. Верификация данного диагноза в допубертатном периоде возможна только на основании молекулярно-генетического обследования [Vizeneux A, Hilfiger A, Bouligand J et al., 2013].

В случае нарушения функционального состояния клеток Сертоли при нормальной андрогенпродуцирующей функции гонад у пациентов с паховым крипторхизмом необходимо проведение своевременного хирургического лечения. В период пубертата - мониторинг полового развития, динамическая оценка состояния гонад и гормональных показателей. При патологии пубертатного развития низведенного яичка при одностороннем паховом крипторхизме в сочетании с нарушением фунции тестикул, целесообразно решить вопрос о проведении орхиоэктомии на основании коллегиального обсуждения эндокринолога и хирурга. Нарушение функции клеток Сертоли у пациентов с двусторонним паховым крипторхизмом после завершения хирургического этапа лечения требует динамического наблюдения эндокринолога, репродуктолога.

При нарушении функционального состояния клеток Сертоли у пациентов с абдоминальным крипторхизмом необходима визуализация органов малого таза с целью исключения синдрома персистенции Мюллеровых производных, дисгенезии гонад. При исключении указанной патологии целесообразно оценить структуру тестикула на основании визуальных методов исследования, коллегиально решить вопрос о проведении орхиоэктомии.

В случае диагностики первичного гипергонадотропного гипогонадизма у пациентов с паховым либо абдоминальным крипторхизмом, необходимо

исключение хромосомной патологии, нарушения формирования пола (рисунок 45, рисунок 46).

Все пациенты с изолированной гипоспадией имели спонтанное половое развитие. Нарушение становления репродуктивной системы характеризовалось патологией развития андрогензависимых органов репродуктивной системы и нарушением функции клеток Сертоли у 25% и 80% пациентов со стволовой и мошоночной гипоспадией соответственно. На основании анализа результатов исследования, предложен алгоритм наблюдения мальчиков со стволовой и мошоночной формой гипоспадии (рисунок 47), согласно которому проведение первичного гормонального обследования определяет дальнейшее ведение пациента. При нормальной функции клеток Лейдига и Сертоли, пациентам со стволовой гипоспадией проводится хирургическое лечение в установленные сроки. При нарушении функционального состояния тестикул, помимо хирургической коррекции гипоспадии, необходим мониторинг полового развития, оценка репродуктивного потенциала. Согласно Консенсусу 2006 г., при мошоночной и перинеальной форме гипоспадии, а также при сочетании гипоспадии с крипторхизмом, необходимо обследование пациентов в соответствии с алгоритмом диагностики нарушений формирования пола [Consensus Statement on Management of Intersex Disorders / CP Houk, IA Hughes, FS Ahmed, PA Lee // Pediatrics. - 2006. – V. 118. - № 2. - P. 753-758].

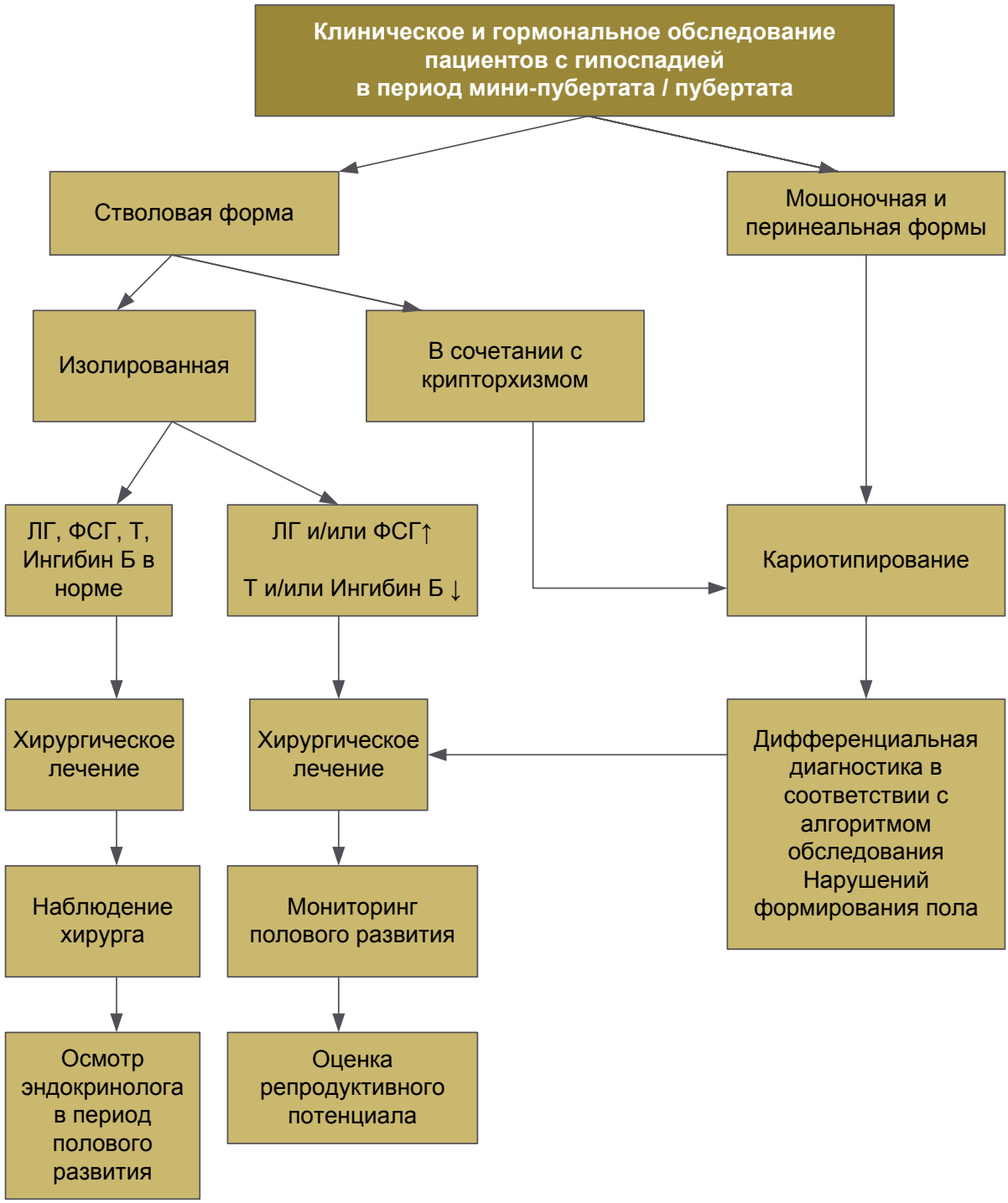


Рисунок 47 Алгоритм обследования ребенка с гипоспадией

Отдельного внимания заслуживают пациенты с нарушением формирования пола. Пациенты с НФП, верифицированные в раннем возрасте и прошедшие своевременное хирургическое лечение, нуждаются в квалифицированной помощи в период пубертата. Основными вопросами, требующими решения при наблюдении подростков и взрослых пациентов

с НФП, являются: необходимость заместительной гормональной терапии и сроки её проведения, угроза малигнизации гонад, проведение реконструктивных пластических операций, обеспечение психологической и социальной адаптации, помощь в реализации фертильности [Berra M et al., 2010].

Проведен анализ течения пубертата у 15 пациентов с нарушением формирования пола в возрасте от 14 до 19 лет. По результатам генетического и эндокринологического обследования были верифицированы 8 пациентов с дисгенезией тестикулярных гонад при кариотипе 46, XY и 7 пациентов с 46, XY тестикулярным нарушением формирования пола, структуру которых составили синдром резистентности к андрогенам; дефицит 5-альфа редуктазы; 46, XX тестикулярное нарушение формирования пола.

В период полового развития проведена клинико-гормональная оценка пациентов с дисгенезией тестикулярных гонад. В женском поле были адаптированы 5 пациенток с полной либо частичной билатеральной дисгенезией тестикул. Все пациентки имели феминное строение наружных гениталий. При гормональном обследовании, выполненном до лапароскопического удаления гонад, медиана ФСГ составила 70 мМЕ/мл, ЛГ – 18,5 мМЕ/мл, тестостерона – 1,8 нмоль/л Установлен первичный гипергонадотропный гипогонадизм. Сразу после верификации диагноза была выполнена гонадэктомия. Все пациентки хорошо адаптированы в женском поле на фоне заместительной гормональной терапии эстрогенами.

В мужском поле были адаптированы трое пациентов со смешанной дисгенезией тестикулярных гонад. Всем мальчикам в препубертатном возрасте было произведено удаление дисгенетичных гонад и Мюллеровых производных на одной стороне, орхиопексия противоположных тестикулярных гонад, маскулинизирующая пластика и уретропластика. Несмотря на наличие низведенных тестикулярных гонад, признаков самостоятельного пубертата не было ни у одного пациента. Обращала на

себя внимание микропения. При гормональном обследовании определялся высокий уровень гонадотропинов: ФСГ (медиана) 23 мМЕ/мл, ЛГ – 12 м МЕ/мл, низкий уровень тестостерона - 3,4 нмоль/л, установлен первичный гипергонадотропный гипогонадизм. Психологическая и социальная адаптация пациентов проводилась на фоне заместительной гормональной терапии тестостероном.

Клинико-гормональная оценка пациентов, имеющих 46, XY тестикулярное нарушение формирования пола, проведена в период пубертата после многократных хирургических операций на наружных половых органах. В женском поле были адаптированы 3 пациентки с диагнозами: синдром резистентности к андрогенам и дефицит 5-альфа редуктазы II типа. Четверо пациентов, имеющие 46, XY тестикулярное НФП, воспитывались в мужском поле. Проведение стандартного комплекса гормональных исследований, включающего определение концентраций гонадотропинов и тестикулярных андрогенов (андростендиола, тестостерона, дигидротестостерона) не позволило нам выявить дефекты стероидогенеза, оказалось недостаточным для верификации диагноза. Клинические признаки пубертата обнаружены лишь у одного пациента в виде увеличения объема гонад до 10 и 6 (после проведенной орхиопексии) $см^3$. Однако, несмотря на самостоятельный старт пубертата, отмечалась микропения, гипоплазия предстательной железы с нарушением её дифференцировки. При гормональном обследовании показатели ЛГ и тестостерона соответствовали III стадии полового развития, однако установлена низкая концентрация ингибина Б – 37,4 нг/мл при повышенном уровне фолликулостимулирующего гормона – 6,9 мМЕ/мл Остальные пациенты были адаптированы в выбранном поле на фоне заместительной гормональной терапии.

По данным наших клинических наблюдений, результатом поздней диагностики НФП являлось нарушение психологической и социальной адаптации пациентов в подростковом возрасте, позднее назначение

заместительной гормональной терапии. При своевременной диагностике и проведении хирургического лечения в раннем возрасте пациенты с НФП демонстрировали удовлетворительную адаптацию в выбранном поле, имели средние показатели физического развития, показатели пубертата на фоне заместительной гормональной терапии полностью соответствовали полу воспитания. Наибольшие трудности представляло ведение подростков, имеющих 46, XY тестикулярное нарушение формирования пола. Сложность дифференциальной диагностики при обследовании пациентов с тестикулярным нарушением формирования пола постоянно обсуждается в литературе. Около 25 – 30% пациентов с нарушением формирования пола не имеют установленного диагноза [Lee M et al., 2006]. Большинство авторов подчеркивают необходимость систематизированного подхода при дифференциальной диагностике НФП, включающего тщательный сбор анамнеза, применение эхографических и эндоскопических методов исследования, цитогенетическую, гормональную и молекулярно-генетическую диагностику [Романов Д.В., Окулов А.Б, Бровин Д.Н., Володько Е.А., 2006; Окулов А.Б. с соавт., 2014]. В исследовании А.А.Колодкиной проведен тщательный анализ 77 пациентов с нарушением периферического действия к андрогенам. Автор обозначает недостаточную информативность иммуноферментных методов для дифференциальной диагностики нарушений стероидогенеза, недостаточную изученность транскрипционных факторов, участвующих в обеспечении действия андрогенов [Колодкина А.А., 2011]. Единым мнением является необходимость молекулярно-генетической диагностики для окончательной верификации нарушений формирования пола [Berra M, 2014; Tuhan HU et al., 2014].

Итак, в ходе нашей работы изучено развитие половых желез, органов репродуктивной системы и становление их функции у пациентов с крипторхизмом, гипоспадией и нарушением формирования пола в период мини-пубертата и пубертата. Итогом пубертатного развития РС является

становление функции сперматогенеза. Основным исследованием, позволяющим оценить фертильность мужчины, определить показания к применению репродуктивных технологий является спермограмма. Проведение сперматологического исследования в подростковом возрасте ограничено физиологическими, психологическими и этическими аспектами. Нормативные показатели спермограмы для пациентов подросткового возраста отсутствуют, в связи с чем для косвенной оценки функции сперматогеназа применяются гормональные методы. Одним из маркеров сперматогенной активности является специфический гликопротеид ингибин Б, который начинает синтезироваться в клетках Сертоли сперматогенного эпителия задолго до инициации сперматогенеза. В начале пубертата на стадии активной пролиферации клеток Сертоли, базальный уровень ингибина увеличивается исключительно под действием стимулирующего влияния ФСГ [Andersson AM, Juul A, Petersen JH et al., 1997; Raivio T, Saukkonen S, Jaaskelainen J et al., 2000]. На стадии полового развития G_3 и G_4, когда пролиферация клеток Сертоли завершается и начинается сперматогенез, концентрация ингибина стабилизируется и соответствует плотности клеток Сертоли [S J Meachem, E Nieschlag, M Simoni, 2001]. В условиях продолжающегося сперматогенеза концентрация ингибина Б отражает пролиферацию и развитие герминативных клеток и вторично изменяет уровень ФСГ [Gromoll J, Eiholzer U, Nieschlag E, Simoni M., 2000].

В ходе нашего исследования был определен уровень ингибина Б у мальчиков с различной патологией РС. При оценке полученных результатов обращали на себя внимание статистически достоверные различия данного показателя у пациентов с различными формами ВППР. Особый интерес представляли результаты, когда показатели ингибина Б характеризовали низкий потенциал клеток Сертоли и не соответствовали стадии полового развития. Так, нарушение функции клеток Сертоли имели 80% мальчиков, оперированных по поводу абдоминального крипторхизма,

при достижении IV стадии полового развития по Таннеру. Пубертатный уровень ингибина Б крови был снижен у 25% мальчиков со стволовой гипоспадией и у 80% мальчиков с мошоночной формой данного заболевания при нормальных клинических показателях пубертата.

С целью выявления факторов, взаимосвязанных с пубертатным уровнем ингибина и имеющих значение в прогнозировании репродуктивной функции, была проведена статистическая обработка полученных данных.

Для изучения характера взаимосвязи между клиническими и гормональными показателями полового развития и их корреляции с ингибином Б был применен корреляционный анализ. Сывороточная концентрация ингибина Б у подростков, оперированных по поводу крипторхизма, имела положительную корреляцию средней силы с объемом низведенного яичка (r = 0,66), величиной тестикулярного кровотока (r = 0,66) и объемом предстательной железы (r = 0,56). Установлена отрицательная взаимосвязь ингибина Б с уровнем фолликулостимулирующего гормона. При оценке результатов корреляционного анализа у мальчиков с гипоспадией обращала внимание корреляция средней силы уровня ингибина Б с объемом гонад. Установлены сильные положительные корреляции ингибина Б с показателями тестикулярного кровотока (r = 0,83) и объемом предстательной железы (r=0,87) и отрицательные корреляции фолликулостимулирующего гормона с этими же клиническими показателями. Еще раз подтверждена сильная отрицательная корреляционная взаимосвязь ингибина Б и ФСГ (r = -0,84).Такая зависимость характерна для заключительной стадии пубертатного периода [Raivio T, Saukkonen S, Jaaskelainen J et al., 2000; Meachem SJ, Nieschlag E, Simoni M, 2001]. Корреляция ингибина Б с объемом гонад имела среднюю силу (r = 0,59). Длина полового члена не коррелировала ни с одним из клинических и гормональных показателей, что было расценено

как нарушение физиологических взаимосвязей между уровнем репродуктивных гормонов и клиническими показателями пубертата у пациентов с гипоспадией.

При помощи регрессионного анализа были выделены наиболее значимые клинические и гормональные факторы, позволяющие прогнозировать состояние клеток Сертоли в период полового развития. При построении регрессионного уравнения ингибин Б, уровень которого отражает функциональное созревание клеток Сертоли, являлся зависимой переменной. В качестве независимых переменных у мальчиков с крипторхизмом были взяты клинические и гормональные показатели, характеризующие состояние гонад в период полового развития.

Регрессионный анализ позволил выделить прогностически значимые показатели созревания РС и определить их вклад в прогнозируемый показатель фертильности. В результате проведения регрессионного анализа у мальчиков с крипторхизмом было установлено, что объем низведенного яичка, пубертатный уровень ФСГ, интенсивность тестикулярного кровотока, склеротические изменения тестикула или тестикулярного придатка имели статистически значимую линейную связь с ингибином Б и ранжированы по мере увеличения регрессионных коэффициентов. Установлена положительная связь с объемом тестикула и скоростью кровотока, отрицательная связь со склеротическими изменениями тестикула и ФСГ. Такие переменные как объем мошоночного яичка, уровень ЛГ и тестостостерона не имели статистически значимого влияния на пубертатаный уровень ингибина Б. При проведении регрессионного анализа у пациентов с гипоспадией ингибин Б имел прямую положительную связь со скоростью тестикулярного кровотока и объёмом предстательной железы и отрицательную связь с уровнем фолликулостимулирующего гормона.

Результаты регрессионного анализа позволяют прогнозировать функциональное состояние клеток Сертоли и направлены на раннее

выявление репродуктивных нарушений у мальчиков с крипторхизмом и гипоспадией.

Учитывая влияние многочисленных генетических, антенатальных и экзогенных факторов на формирование репродуктивной системы, одной из наших задач явилось определить влияние проводимого лечения на функциональное созревание клеток сперматогенного эпителия и формирование репродуктивного потенциала мальчиков с крипторхизмом. С этой целью нами был проведен многофакторный дисперсионный анализ. Изучено влияние возраста проводимого лечения, вида операции, терапии хорионическим гонадотропином на пубертатные показатели ингибина Б при различном уровне задержки яичка: одностороннем паховом крипторхизме, двустороннем паховом и одностороннем абдоминальном крипторхизме. При оценке результатов дисперсионного анализа было установлено, что при одностороннем паховом крипторхизме пубертатаный уровень ингибина Б имел обратную зависимость от возраста проведенного оперативного лечения и не зависел от вида операции и назначения хорионического гонадотропина. Показатели ингибина Б у мальчиков с двусторонним паховым крипторхизмом были низкими при любом сочетании изучаемых факторов. Такие результаты являлись ожидаемыми, поскольку 52% мальчиков данной группы составляли пациенты с врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом. Из анализа литературных данных следует, что некоторые авторы предлагают использовать маркеры клеток Сертоли (ингибин Б и АМГ) для диагностики врожденных форм гипогонадотропного гипогонадизма у детей и подростков [Grinspon RP, Loreti N, Braslavsky D et al., 2012] . Проведение стандартных стимуляционных тестов у детей неинформативно, у подростков - позволяют оценить только функцию клеток Лейдига. Авторы также предлагают использовать провокационное лечение рекомбинантным ФСГ для оценки функционального потенциала клеток Сертоли.

У детей с односторонним абдоминальным крипторхизмом на уровень ингибина Б оказывали влияние возраст и вид проводимого оперативного лечения. Наиболее высокие показатели ингибина Б имели пациенты с ОАК, которым была выполнена односторонняя орхиоэктомия в возрасте от 0 до 2-х лет. Все пациенты с ОАК, которым была выполнена орхиопексия имели низкие показатели ингибина Б, независимо от возраста проведенной операции и назначения хорионического гонадотропина.

Таким образом, было установлено, что функциональный потенциал клеток Сертоли у мальчиков с ОПК зависит от возраста проведенной орхиопексии, у мальчиков с ОАК - от возраста и вида оперативного лечения. Наиболее высокие показатели гормонального маркера сперматогенеза ингибина Б имели пациенты с ОАК, перенесшие одностороннюю орхиоэктомию в возрасте 0 – 2 лет. Терапия хорионическим гонадотропином, проводимая в препубертатаном периоде, не влияет на пубертатные показатели ингибина Б.

Итоговой целью наблюдения мальчиков с ВППР является составление прогноза фертильности. Многочисленные исследования показали, что ингибин Б является хорошим маркером сперматогенеза, коррелирует с объемом гонад и количеством сперматозоидов в эякуляте [Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T et al., 1998, Bohring C, Krause W, 1999; Andersson AM, Petersson JH, Jorgensen N et al., 2004; Тарасова МН с соавт., 2008]. В ходе нашего исследования обнаружена связь ингибина Б с клиническими показателями созревания репродуктивной системы. Однако четких критериев, позволяющих прогнозировать фертильность по уровню ингибина Б не установлено. Заключительным этапом нашего исследования был проведен сперматологический анализ у 30 наблюдаемых нами пациентов при достижении ими возраста 18 лет. Результаты спермограмм были использованы для составления прогностической модели, позволяющей рассчитать вероятность фертильности пациента с ВППР по

уровню ингибина Б в период полового развития. С этой целью был применен метод логистической регрессии.

При построении логистической регрессионной модели в качестве зависимой переменной был использован качественный бинарный признак фертильности пациента: пациент фертилен либо нефертилен. В качестве предиктора, определяющего фертильность пациента, была использована концентрация ингибина Б в сыворотке крови. Результаты логистического регрессионного анализа показали, что концентрация ингибина Б существенно влияет на прогноз фертильности, о чем свидетельствует высокий уровень критерия χ^2 =51, p < 0,0000001. Вероятность фертильности пациента можно рассчитать при помощи математического выражения:

$$Y = \frac{\exp(-33{,}689 + 0{,}19\,X)}{1 + \exp(-33{,}689 + 0{,}19\,X)},$$

где Y – вероятность фертильности пациента;

X – значение Ингибина Б

Методом интеракции мы подобрали значение ингибина Б, при котором вероятность фертильности составляет 95% и более. Это значение соответствует концентрации ингибина Б в сыворотке крови 192 пг/мл Уровень ингибина Б, при котором вероятность фертильности ≤ 5% составляет 160 пг/мл Значения ингибина Б от 160 до 190 пг/мл занимают промежуточное положение, прогноз фертильности для данных значений составляет от 5 до 95%.

Проведенное нами исследование было направлено на раннее выявление и систематизированное динамическое наблюдение пациентов с врожденной патологией полового развития; выделение пациентов, составляющих группу риска по развитию репродуктивных нарушений; составление прогноза фертильности. В результате исследования

определены региональные референсные значения для объема гонад, длины полового члена и показателей репродуктивных гормонов для здоровых мальчиков с врожденной патологией полового развития в период мини-пубертата и пубертата. Проведена оценка мини-пубертата у детей с крипторхизмом, гипоспадией, нарушением формирования пола. Определена роль гормональных исследований для дифференциальной диагностики НФП в период мини-пубертата. Функциональная оценка гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у мальчиков с крипторхизмом в первые месяцы жизни позволила выделить группу детей, угрожаемых по развитию репродуктивных нарушений. Следующим этапом проведены мониторинг полового развития мальчиков, оперированных по поводу крипторхизма и гипоспадии; оценка пубертата у детей с нарушением формирования пола. В результате проспективного наблюдения, выявлена патология развития органов репродуктивной системы. Определена структура репродуктивных нарушений у пациентов с «парциальными» вариантами ВППР, включающая гипогонадотропый гипогонадизм у 18,5% мальчиков с крипторхизмом, гипергонадотропный гипогонадизм у 7% мальчиков с крипторхизмом, а также изолированное нарушение функции клеток Сертоли у 30% мальчиков с крипторхизмом и у 50% мальчиков со средними и проксимальными формами гипоспадии. На основания изучения параметров полового развития, был составлен прогноз фертильности мальчиков с врожденной патологией репродуктивной системы. Изучено влияние факторов проводимого лечения: возраста операции, вида операции и назначения хорионического гонадотропина на формирование репродуктивного потенциала мальчиков с ВППР. Разработана статистическая модель, позволяющая рассчитать вероятность фертильности пациента, на основании концентрации ингибина Б в сыворотке крови в период полового развития.

Таким образом, на основании проведенного исследования определен систематизированный подход к ведению пациентов с ВППР, позволяющий

оценить состояние репродуктивной системы в детском возрасте на всех этапах развития, прогнозировать репродуктивную функцию и верифицировать патологию репродуктивной системы до завершения функционального созревания половых желез.

ВЫВОДЫ

1. Установлены референсные показатели репродуктивных гормонов для иммуноферментного анализа у здоровых мальчиков в период мини-пубертата. Концентрации гонадотропинов и ингибина Б у здоровых мальчиков 1 – 3 месяцев сопоставимы с III – IV стадиями полового развития, концентрация тестостерона - с показателями начала пубертата.
2. Течение мини-пубертата у мальчиков с крипторхизмом зависит от уровня задержки яичка и характеризуется:

   - субклиническим повышением уровня гонадотропинов у 40% детей с паховой ретенцией;

   - гипотрофией гонад, недостаточной функцией клеток Лейдига и Сертоли соответственно у 50% и 80% мальчиков с абдоминальной ретенцией тестикул.

   Течение мини-пубертата у пациентов с гипоспадией и двойственным строением наружных половых органов соответствует варианту нарушения формирования пола.
3. По мере прогрессирования пубертата параллельно с увеличением объема гонад и концентрации половых стероидов, происходит увеличение концентрации ингибина Б в сыворотке крови от [120 - 142] пг/мл в период инициации пубертата до [186 - 250] пг/мл при достижении G_4 стадии полового развития.
4. Половое развитие мальчиков с крипторхизмом характеризуется:

   - гипотрофией и структурными изменениями паренхимы низведенного пахового яичка у 60,5%, гипотрофией предстательной железы у 53%, функциональной недостаточностью клеток Сертоли у 23% и 62,5%

мальчиков с односторонним и двусторонним паховым крипторхизмом соответственно;

- гипоплазией и склерозом низведенного абдоминального яичка – у 75%, гипоплазией предстательной железы, субклиническим нарушением функции клеток Лейдига у 57% и функциональной недостаточностью клеток Сертоли у всех мальчиков с абдоминальным крипторхизмом.

5. Патология репродуктивной системы у мальчиков с крипторхизмом и задержкой полового развития характеризуется:

   - гипогонадотропным гипогонадизмом - у 6% и у 52% мальчиков с односторонней и двусторонней паховой ретенцией тестикул;

   - гипергонадотропным гипогонадизмом – у 9,5% и 50% детей с двусторонней паховой и абдоминальной ретенцией тестикул.

6. Половое развитие мальчиков с гипоспадией характеризуется малыми размерами полового члена, гипотрофией предстательной железы, и определяется у мальчиков с мошоночной гипоспадией в 3,5 раза чаще, чем при стволовой форме. Нарушение функции клеток Сертоли при нормальной андрогенпродуцирующей функции гонад выявлено у 25% и 80% пациентов со стволовой и мошоночной гипоспадией соответственно.
7. Нарушение формирования пола впервые диагностировано в период пубертата у 15% детей. У всех пациентов с нарушением формирования пола при достижении пубертатного возраста установлен гипогонадизм.
8. Репродуктивный потенциал мальчиков с крипторхизмом зависит от уровня задержки яичка, возраста и вида проведенного оперативного лечения. Наиболее высокий уровень ингибина Б имели пациенты с односторонним паховым крипторхизмом, оперированные в возрасте 0 – 2 лет и пациенты с односторонним абдоминальным крипторхизмом, перенесшие орхиоэктомию от 0 до 2 лет. Терапия хорионическим

гонадотропином не оказывала положительного влияния на формирование репродуктивного потенциала.

9. Прогностически значимыми показателями функционального состояния клеток Сертоли являются:

   - у пациентов с крипторхизмом - объем гонад, интенсивность тестикулярного кровотока, патологические изменения структуры тестикула, пубертатный уровень фолликулостимулирующего гормона;

   - у пациентов с гипоспадией – интенсивность тестикулярного кровотока, объем предстательной железы, пубертатный уровень фолликулостимулирующего гормона.

10. Разработана статистическая модель, позволяющая прогнозировать фертильность мальчиков по уровню ингибина Б в период полового развития. Вероятность фертильности превышает 95% при уровне ингибина Б 192 пг/мл на стадии завершения пубертата.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Рекомендуется обследование пациентов с крипторхизмом и гипоспадией в период мини-пубертата для своевременной диагностики патологии полового развития, определения тактики хирургического лечения и гормональной терапии;
2. У пациентов с нарушением формирования пола рекомендуется определение показателей репродуктивных гормонов: гонадотропинов, андрогенов, антимюллерова гормона и ингибина Б в период мини-пубертата с целью определения половой принадлежности и верификации диагноза;
3. Для своевременного выявления патологии репродуктивной системы у мальчиков с крипторхизмом и гипоспадией необходимо систематизированное динамическое наблюдение. Предложены алгоритмы, опеределяющие хирургическое лечение и эндокринологическое ведение пациентов, начиная с периода мини-пубертата до завершения пубертатного периода.
4. Для проведения соответствующих этапов лечения и контроля заместительной гормональной терапии у пациентов с нарушением формирования пола необходима клинико-гормональная оценка пубертата.
5. Для оценки репродуктивного потенциала необходимо определение клинических и гормональных показателей полового развития:
   - у мальчиков с крипторхизмом: объема гонад, скорости тестикулярного кровотока, эхографической структуры тестикула, концентрации фолликулостимулирующего гормона;

- у мальчиков с гипоспадией –скорости тестикулярного кровотока, объема предстательной железы, концентрации фолликулостимулирующего гормона.

6. Рекомендовано применение математической модели для расчета репродуктивного прогноза пациента. Вероятность фертильности превышает 95% при уровне ингибина Б 192 пг/мл и более. Вероятность фертильности составляет от 5% до 95% при уровне ингибина Б от 160 до 192 пг/мл Вероятность фертильности составляет не более 5% при уровне ингибина Б менее 160 пг/мл

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АК – абдоминальный крипторхизм;

АМГ – антимюллеров гормон;

ВППР – врожденная патология полового развития;

ГТ-РГ – гонадотропин-рилизинг гормон;

ДАК – двусторонний абдоминальный крипторхизм;

ДПК – двусторонний паховый крипторхизм

ЗГТ – заместительная гормональная терапия;

ЗПР – задержка полового развития;

ЛГ – лютеинизирующий гормон;

МК – мошоночная гипоспадия;

НФП – нарушение формирования пола;

ОАК – односторонний абдоминальный крипторхизм;

ОПК – односторонний паховый крипторхизм;

ПК – паховый крипторхизм;

РС – репродуктивная система;

СГ – стволовая гипоспадия;

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон;

ХГ – хорионический гонадотропин;

МДА – многофакторный дисперсионный анализ;

ДДА – двухфакторный дисперсионный анализ;

PSV – линейная скорость кровотока;

Vm – средняя скорость кровотока;

Vt – объем тестикула;

Pi – пульсационный индекс;

Ri - индекс резистивности;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брагина, Е.Е. Ультраструктурные особенности базальной части семенных канальцев при необструктивной азооспермии / Е.Е. Брагина // I Российско-Азиатский Уро-Андрологический конгресс : материалы конгресса. – Санкт-Петербург, 2014. – С. 119.
2. Бронштейн, М.Э. Опухоли гонад при синдроме дисгенезии тестикулов / М.Э. Бронштейн, Н.П. Юрьева, И.В. Голубева // Проблемы эндокринологии. – 1978. – № 2. – С. 30-36.
3. Бычков, В.А. Морфологические изменения тканей семенников крыс разных возрастных групп в зависимости от сроков нахождения в брюшной полости / В.А. Бычков, И.Д. Кирпатовский, Э.К. Жамынчиев // Урология. – 2013. – № 3. – С. 43-46.
4. Володько, Е.А. Особенности дифференциальной диагностики вариантов ложного мужского гермафродитизма у детей с проксимальной гипоспадией / Е.А. Володько // Вестник последипломного медицинского образования. – 2005. – № 3/4. – С. 68-74.
5. Выбор метода уретропластики у больных с дистальной и среднестволовой гипоспадией / Ю.Э. Рудин, Д.В. Марухненко, Т.Н. Гарманова, К.М. Сайедов // Урология. – 2013. – № 1. – С. 34-39.
6. Галаова Л.М. Результаты лечения гипоспадии у детей с нарушением формирования пола : автораф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.19 / Галаова Линда Маратовна. – Москва, 2012. – 25 с.
7. Гамидов, С.И. Мужское бесплодие: современное состояние проблемы / С.И. Гамидов, В.В. Иремашвили, Р.А. Тхагапсоева // Фарматека. – 2009. – № 9. – С. 12-17.
8. Гамидов, С.И. Эпидемиология, диагностика и лечение крипторхизма в современных условиях / С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, Р.А. Тхагапсоева // Фарматека. – 2010. – № 9. – С. 29-36.

9. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – Москва : Практика, 1998. – 459 с.
10. Голубева, И.В. Гермафродитизм / И.В. Голубева ; под ред. А.Б. Окулова. – Москва : Медицина, 1980. – 159 с.
11. Дедов, И.И. Половое развитие детей : норма и патология / И.И. Дедов, Т.В. Семичева, В.А. Петеркова. – Москва : Медицина, 2002. – 180 с.
12. Детская и подростковая андрология: охрана репродуктивного здоровья / И.В. Казанская, К.И Григорьев, Д.И. Тарусин, А.Б. Окулов // Медицинская сестра. – 2004. – № 1. – С. 20-28.
13. Дефекты генов AR и SRD5A2 у пациентов с нарушением периферического действия андрогенов / А. А.Колодкина, Н. Ю.Калинченко, А.Н. Нижник, А.К. Файзулин, М.Е. Карманов, А.Н. Тюльпаков // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 5. – С. 24-29.
14. Диагностика ложного мужского гермафродитизма у детей с гипоспадией / Д.В. Романов, А.Б. Окулов, Д.Н. Бровин, Е.А. Володько // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 2. – С. 58-62.
15. Долецкий, С.Я. Гипоспадия, гермафродитизм, вопросы определения пола / С.Я. Долецкий, И.А. Королькова // Долецкий, С.Я. Детская хирургия / С.Я. Долецкий, Ю.Ф. Исаков. – Москва : Медицина, 1970. – Ч. 2. – С. 877-889.
16. Долецкий, С.Я. О выборе метода хирургического лечения пороков развития половых органов у детей / С.Я. Долецкий, У.А. Рейно // Вестник хирургии. – 1963. – Т. 90, № 3. – С. 88-98.
17. Доценко, Е.В. Онтогенетические аспекты патогенеза мужской инфертильности : автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.16 / Доценко Евгений Валентинович. – Н. Новгород, 2003. – 22 с.
18. Жуковский, М.А. Нарушения полового развития / М.А. Жуковский, Н.Б. Лебедев, Т.В. Семичева. – Москва : Медицина, 1989. – 272 с.

19. Зубкова, Н.А. Медицинская реабилитация и психосексуальная адаптация больных с врожденной гиперплазией коры надпочечников: дис. … канд. мед. наук: 14.00.03 / Зубкова Наталья Анатольевна. – Москва, 2005. – 114 с.
20. Зубкова, Н.А. Психосексуальная адаптация больных с врожденной дисфункцией коры надпочечников / Н.А. Зубкова, Ю.В. Лозовая, А.Б.Окулов // Андрология и генитальная хирургия. – 2003. – № 2. – С. 37-40.
21. Иванова, Е.А. Об идентичности влияния эмбрионального и взрослого тестикула на половые протоки зародышей крыс / Е.А. Иванова // Онтогенез. – 1971. – Т. 3, № 1. – С. 63-68.
22. Исмаилов, К.А. Профилактика инфертильности у пациентов с заболеваниями пахово-мошоночной области / К.А. Исмаилов, К.К. Мираков, Е.А. Володько // Андрология и генитальная хирургия. – 2012. – № 3. – С. 68-71.
23. Исторические аспекты современных способов оперативного лечения абдоминальных форм крипторхизма / М.И. Коган, О.А. Шалденко, В.М. Орлов, В.В. Сизонов // Детская хирургия. – 2014. – № 3. – С. 48-52.
24. К диагностике нарушений репродуктивной функции мужчин / М.Н. Тарасова, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, И.А. Газиева // Проблемы репродукции. – 2008. – № 5. – С. 52-55.
25. Калинченко, Н.Ю. Новая классификация заболеваний, связанных с нарушением формирования пола. Обсуждение международного консенсуса по пересмотру терминологии и классификации гермафродитизма / Н.Ю. Калинченко, А.Н. Тюльпаков // Вестник репродуктивного здоровья. – 2008. – № 3/4. – С. 48-51.
26. Калинченко, С.Ю. Синдром Клайнфельтера / С.Ю. Калинченко, Г.А. Мельниченко, Д.А. Гусакова. – Москва : Практическая медицина, 2007. – 34 с.

27. Касаткина, Э.П. Учебное пособие по дифференциальной диагностике и терапии гермафродитизма / Э.П. Касаткина. – Москва, 1979. – 134 с.
28. Колодкина, А.А. Молекулярно-генетические и клинические варианты синдрома резистентности к андрогенам : дис. … канд. мед. наук: 14.01.02 / Колодкина Анна Александровна. – Москва, 2011. – 108 с.
29. Курило, Л.Ф. Структура наследственных нарушений репродуктивной системы / Л.Ф. Курило, Л.В. Шилейко, Т.М. Сорокина // Урологический вестник РАМН. – 2000. – № 5. – С. 32-36.
30. Лебедев, Н.Б. Функциональное состояние тестикул при различных формах задержки полового развития мальчиков / Н.Б. Лебедев // Педиатрия. – 1985. – № 2. – С. 37-40.
31. Левина, С.Е. Очерки развития пола в раннем онтогенезе высших позвоночных / С.Е. Левина. – Москва : Наука, 1974. – 301 с.
32. Ленюшкин , А.И. Заболевания яичек и элементов семенного канатика / А.И. Ленюшкин // Долецкий, С.Я. Детская хирургия / С.Я. Долецкий, Ю.Ф. Исаков. – Москва : Медицина, 1970. – Ч. 2. – С. 889-898.
33. Лечение детей с различными формами крипторхизма / А.К. Файзулин, И.В. Поддубный, Е.В. Федорова, З.В. Шкитырь, П.А. Колосова // Репродуктивное здоровье как фактор демографической стабилизации : материалы первого национального форума. – Ростов-на-Дону, 2012. – С. 93.
34. Морозов, Д.А. Орхиопексия при одностороннем крипторхизме: отдаленные результаты / Д.А. Морозов, С.Ю. Городков, А.С. Никитина // Детская хирургия. – 2007. – № 4. – С. 12-14.
35. О применении ультразвуковой допплерографии в оценке состояния гонад при крипторхизме у детей / И.Н. Корзникова, С.Л. Коварский, Л.Б. Меновщикова, А.И. Гуревич, А.В. Петрушин, А.Н. Тюльпанов // Детская хирургия. – 2008. – № 3. – С. 32-35.

36. Окулов, А.Б. Диагностика и коррекция пола у детей / А.Б. Окулов // Вопросы реконструктивно-восстановительной хирургии у детей / А.Б. Окулов, У.А. Рейно, Ю.П. Терехов. – Ленинград, 1969. – С. 239-244.
37. Окулов, А.Б. Микропенис у детей / А.Б. Окулов // Андрология и генитальная хирургия. – 2002. – № 4. – С. 25-31.
38. Окулов, А.Б. Особенности установления диагноза при крипторхизме в форме брюшной ретенции / А.Б. Окулов, К.К. Мираков // Андрология и генитальна хирургия. – 2002. – № 3. – С. 57-58.
39. Окулов, А.Б. Синдром Свайера у девочки 14 лет (диагностика с использованием лапароскопии) / А.Б. Окулов, К.К. Мираков, Д.Н. Бровин, Е.А. Володько, О.Я. Поварнин, И.Г. Коломина, М.П. Магомедов // Андрология и генитальная хирургия. – 2008. – № 3. – С. 57-59.
40. Отдалённые результаты лечения гипоспадии у детей с нарушением формирования пола / Е.А. Володько, Д.Н. Бровин, Л.М. Галаова, Б.С. Ашурбеков, З.М. Гарибанов, К.А. Исмаилов, З.И. Чанаканов, А.Б Окулов // Андрология и генитальная хирургия. – 2011. – № 2. – С. 51-55.
41. Пименова, Е.С. Состояние репродуктивной системы после хирургического лечения одностороннего крипторхизма : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.23, 14.01.19 / Пименова Евгения Серсеевна. – Москва, 2010. – 25 с.
42. Психосоциальная адаптация при нарушениях половой дифференцировки / Н.А. Зубкова, Д.Н. Бровин, Я.В. Кононова, А.Б. Окулов // Андрология и генитальная хирургия. – 2003. – № 3/4. – С. 65-67.
43. Райгородская, Н.Ю. Врожденные нарушения дифференцировки гонад: клинико-морфологические варианты и оперативное лечение / Н.Ю. Райгородская, Д.А. Морозов, Н.В. Болотова // Урология. – 2012. – № 5. – С. 86-91.

44. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
45. Румянцев, П.О. Статистические методы анализа в клинической практике / П.О. Румянцев, В.А. Саенко, У.В. Румянцева // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 48-55.
46. Румянцева, Г.Н. Комплексная оценка результатов лечения детей с крипторхизмом / Г.Н. Румянцева, А.А. Юсуфов, В.Н. Карташев // Анналы хирургии. – 2009. – № 4. – С. 71-77.
47. Селиванов, Т.О. Клинико-лабораторные критерии фертильности при варикоцеле : автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.40, 14.00.46 / Селиванов Тимофей Олегович. – Москва, 2008. – 123 с.
48. Соловьев, А.А. Особенности морфо-функциональных изменений яичек у пациентов с крипторхизмом / А.А. Соловьев, А.Ф. Астраханцев, Е.А. Барошевская // Андрология и генитальная хирургия. – 2008. – № 2. – С. 21-26.
49. Старкова, Н.Т. Основы клинической андрологии / Н.Т. Старкова. – Москва : Медицина,1973. – 306 с.
50. Тер-Аванесов, Г.В. Проблемы репродуктивного здоровья мужчин : практическое руководство / Г.В. Тер-Аванесов. – Москва : Тэлси, 2004. – 111 с.
51. Тюльпаков, А.Н. Роль молекулярной генетики в диагностике и лечении эндокринных заболеваний. Краткая характеристика моногенных форм наследственных эндокринопатий, диагностированных в ФГУ ЭНЦ за 15-летний период (1996-2010) // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 1. – С. 26-34.
52. Федорова, Н.Н. Развитие матки у человека во внутриутробном периоде / Н.Н. Федорова // Акушерство и гинекология. – 1966. – № 3. – С. 66-69.
53. Филиппова, Е.А. Ультразвуковая диагностика заболеваний предстательной железы у детей : дис. … канд. мед. наук: 14.00.19 / Филиппова Елена Александровна. – Москва, 2008. – 109 с.

54. Формирование педиатрической андрогинекологии. Как это было? / А.Б. Окулов, Б.Б. Негмаджанов., Е.А. Окулов, Н.И. Ахмина // Андрология и генитальная хирургия. – 2014. – № 2. – С. 85-98.
55. Черных, В.Б. Комплексное клинико-генетическое обследование пациентов с азооспермией или олигозооспермией неясной этиологии / В.Б. Черных, Л.Ф. Курило, И.К. Гоголевская // Проблемы репродукции. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 58-63.
56. Эндокринные аспекты лечения гипоспадии у детей / Л.Б. Меновщикова, С.Л. Коварский, Н.Ю. Калинченко, Б.К. Ташпулатов // Андрология и генитальная хирургия. – 2010. – № 3. – С. 84-89.
57. A new clinical classification for undescended testis / W.W. Hack [et al.] // Scand. J. Urol. Nephrol. – 2003. – Vol. 37, № 1. – P. 43-47.
58. A novel missense mutation in HSD17B3 gene in a 46, XY adolescent presenting with primary amenorea and virilization at puberty / H.U. Tuhan [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2014. – № 438. – P. 154-156.
59. A sertoli cell-specifi c knockout of connexin43 prevents initiation of spermatogenesis / R. Brehm [et al.] // Am. J. Pathol. – 2007. – Vol. 171, № 1. – P. 19-31.
60. A transgenic insertion causing cryptorchidism in mice / P.A. Overbeek [et al.] // Genesis. – 2001. – Vol. 30, № 1. – P. 26-35.
61. Aaronson, I.A. Defects of the testosterone biosynthetic pathway in boys with hypospadias / I.A. Aaronson, M.A. Cakmak, L.L. Key // J. Urol. – 1997. – Vol. 157, № 5. – P. 1884-1888.
62. Achermann, J.C. Disorders of sex development / J.C. Achermann, I.A. Hughes // Williams Textbook of Endocrinology/ H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsk, P.R. Larsen. – Ed. 11. – Philadelphia : Saunders, 2008. – P. 783-848.
63. Activating mutation in the luteinizing hormone receptor gene: a human model of non-follicle-stimulating hormone-dependent inhibin production and

germ cell maturation. / L. Soriano-Guillen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91, № 8. – P. 3041-3047.

64. Acute and long-term effects of inutero exposure of rats to di(n-butyl) phthalate on testicular germ cell development and proliferation / D. Ferrara [et al.] // Endocrinology. – 2006. – Vol. 147, № 11. – P. 5352-5362.
65. Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment / L.F. Zanden [et al.] // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 260-283.
66. Altered serum inhibin b levels in adolescents with varicocele / C. Romeo [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2007. – Vol. 42, № 2. – P. 390-394.
67. Altered transcription profiles of key-enzymes of androgen biosynthesis in genital skin fibroblasts from patients with 46,XY disorders of sex development (DSD) / U Hoppe [et al.] // Sex Dev. – 2007. – Vol. 1, № 4. – P. 230-237.
68. Analysis of the gene coding for steroidogenic factor 1 (SF1, NR5A1) in a cohort of 50 Egyptian patients with 46,XY disorders of sex development / S Tantawy [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 170, № 5. – P. 759-767.
69. Andersson, A.M. Serum inhibin B levels during male childhood and puberty / A.M. Andersson, N.E. Skakkebaek // Mol. Cell Endocrinol. – 2001. – Vol. 180, № 1/2. – P.103-107.
70. Apoptotic cell death in the normal and cryptorchid human testis: the effect of human chorionic gonadotropin on testicular cell survival / P. Heiskanen [et al.] // Pediatr. Res. – 1996. – Vol. 40, № 2. – P. 254-258.
71. Appasamy, M. Relationship between male reproductive hormones, sperm DNA damage and markers of oxidative stress in infertility / M. Appasamy, S. Muttukrishna, A.R. Pizzey // Reprod. Biomed. Online. – 2007. – Vol. 14, № 2. – P. 159-165.
72. Barthold, J.S. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy / J.S. Barthold // J. Urol. – 2003. – Vol. 170, № 6, pt. 1 – P. 2396-2401.

73. Baskin, L.S. Hypospadias: anatomy, etiology, and technique / L.S. Baskin, M.B. Ebbers // J. Pediatr. Surg. – 2007. – Vol. 41, № 3. – P. 463-472.
74. Beighton, P. Reifenstein Edward Conrad / P. Beighton, G. Beighton // The Person Behind the Syndrome / P. Beighton, G. Beighton. – Springer-Verland, 1997. – P. 138-139.
75. Belva, F. Serum inhibin B concentrations in pubertal boys conceived by ICSI: first results / F. Belva, M. Bonduelle, R.C. Painter // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25, № 11. – P. 2811-2814.
76. Bilateral testicular tumors in androgen insensitivity syndrome / N. Sakai [et al.] // Int. J. Urol. – 2000. – Vol. 7, № 10. – P. 390-392.
77. Bohring, C. Serum levels of inhibin B in men with different causes of spermatogenic failure / C. Bohring, W. Krause // Andrologia. – 1999. – Vol. 31, № 3. – P. 137-141.
78. Boisen, K.A. Hypospadias in a Cohort of 1072 Danish Newborn Boys: Prevalence and Relationship to Placental Weight, Anthropometrical Measurements at Birth, and Reproductive Hormone Levels at Three Months of Age / K.A. Boisen, M. Chellakooty, I.M. Schmidt // J. Clin. Endocrinol. Metab. –2005. – Vol. 90, № 7. – P. 4041-4046.
79. Brook, Ch.G.D. Problems of Puberty and Adolescence / Ch.G.D. Brook, R.S. Brown // Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology / Ch.G.D. Brook, R.S. Brown. – Malden, Mass. : Blackwell Pub., 2008. – P. 59-66.
80. Caione, P. Prevalence of hypospadias in European countries: is it increasing? / P. Caione // Eur. Urol. – 2009. – Vol. 55, № 5. – P. 1029-1030.
81. Chapman, S.C. Modulation of activin signal transduction by inhibin B and inhibin-binding protein (InhBP) / S.C. Chapman, T.K. Woodruff // Molecular Endocrinology. – 2001. – Vol. 15, № 4. – P. 666-679.
82. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size: why sex reversal is not indicated / B. Bin-Abbas [et al.] // J. Pediatr. – 1999. – Vol. 134, № 5. – P. 579-583.

83. Congenital hypogonadotropic hypogonadism during childhood: presentation and genetic analyses in 46 boys/ A Vizeneux [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 10. – P. 1-10.

84. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders / C.P. Houk [et al.] // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118, № 2. – P. 753-758.

85. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. International Intersex Consensus Conference / C.P. Houk [et al.] // J. Pediatr. – 2006. – Vol. 118, № 2. – P. 753-758.

86. Cools, M. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers / M. Cools, S.L. Drop, K.P. Wolffenbuttel // Endocr. Rev. – 2006. – Vol. 27, № 5. – P. 468-484.

87. Cooper, T.G. Physiology of Sperm Maturation and Fertilization / T.G. Cooper, C.H. Yeung // Andrology: Male reproductive health and dysfunction / E. Nieschlag, H.M. Behre, E. Nieschlag. – Springer Berlin Heidelberg, 2010. – P. 61-87.

88. Correlation between genotype, phenotype and sex of rearing in 111 patients with partial androgen insensitivity syndrome / A. Deeb [et al.] // Clin Endocrinol. – 2005. – Vol. 63, № 1. – P. 56-62.

89. Cryptorchidism / J.M. Hutson [et al.] // Semin. Pediatr. Surg. – 2010. – Vol. 19, № 3. – P. 215-224.

90. Cryptorchidism in LhrKO animals and the effect of testosterone-replacement therapy / F.P. Yuan [et al.] // Hum. Reprod. – 2006. – Vol. 21, № 4. – P. 936-942.

91. Cryptorchidism in mice with an androgen receptor ablation in gubernaculum testis / E.M. Kaftanovskaya, [et al.] // Mol. Endocrinol. – 2012. – Vol. 26, № 4. – P. 598-607.

92. CXorf6 is a causative gene for hypospadias / M. Fukami [et al.] // Nat. Genet. – 2006. – Vol. 38, № 12. – P. 1369-1371.

93. Deeb, A. Inguinal hernia in female infants: a cue to check the sex chromosomes? / A. Deeb, I.A. Hughes // BJU. – 2005. – Vol. 96, № 3. – P. 401-403.

94. Developmental expression and gene regulation of insulin-like 3 receptor RXFP2 in mouse male reproductive organs / S. Feng [et al.] // Biol. Reprod. – 2007. – Vol. 77, № 4. – P. 671-680.

95. Dilation as treatment for vaginal agenesis and hypoplasia: a pilot exploration of benefits and barriers as perceived by patients / L. Liao [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. – 2006. – Vol. 26, № 2. – P. 144-148.

96. Disoders of sex development / S. Melmed, [et al.] // Williams Textbook of Endocrinology. – Saunders, 2011. – P. 868-934.

97. Early Assessment of Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Function in Patients with Congenital Hypothyroidism of Central Origin / D.A. Tijn [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92, № 1. – P. 104-109.

98. Effects of an early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with a continuous subcutaneous infusion of recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone / P Bougnères [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, № 6. – P. 2202-2205.

99. Effects of human recombinant luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in patients with acquired hypogonadotropic hypogonadism: study of Sertoli and Leydig cell secretions and interactions / J Young [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85, № 9. – P. 3239-3244.

100. Endocrine screening in 32 consecutive patients with hypospadias / A. Feyaerts [et al.] // J. Urol. – 2002 . – Vol. 168, № 2. – P. 720-725.

101. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany/ U. Thyen [et al.] // Horm. Research. – 2006. – Vol. 66, № 4. – P. 195-203.

102. Forest, M.G. Gonadotropic and gonadal hormones / M.G. Forest, R. Ducharme // Pediatric Endocrinoligy / J. Bertrand, R. Rappaport, P.S. Sizonenko. – 2 nd ed. – Williams& Wilkins, 1993. – P. 100-120.

103. Genetic alterations associated with cryptorchidism / A. Ferlin [et al.] // JAMA. – 2008. – Vol. 300, № 19. – P. 2271-2276.

104. Genome-wide identification of AR-regulated genes translated in Sertoli cells in vivo using the RiboTag approach / K. De Gendt [et al.] // Mol. Endocrinol. – 2014. – Vol. 28, № 4. – P. 575-591.

105. Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult / L. Dunkel [et al.] // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 100, № 3. – P. 2341-2346.

106. Gillam, L.H. Ethical principles for the management of infants with disorders of sex development / L.H. Gillam, J.K. Hewitt, G.L. Warne // Horm. Res.earch Pediatr. – 2010. – Vol. 74, № 6. – 412-418.

107. Gonadoblastoma: molecular definition of the susceptibility region on the Y chromosome / K. Tsuchiya // Am. J. Hum. Genet. – 1995. – Vol. 57, № 6. – P. 1400-1407.

108. Gonadotropins and sex hormones in healthy Chinese infants / C. Ji [et al.] // Indian Pediatr. – 2008. – Vol. 45, № 6. – P. 489-492.

109. Gonadotropins, prolactin, inhibin A, inhibin B, and activin A in human fetal serum from midpregnancy and term pregnancy / F. Debieve [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85, № 1. – P. 270-274.

110. Gottlieb, S. Klinefelter syndrome and cryptorchidism / S. Gottlieb, R.A Rey, S Malozowski // JAMA. – 2009. – Vol. 301, № 14. – P. 1436-1437.

111. Grinspon, R.P. Anti-müllerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism / R.P. Grinspon, R.A. Rey // Horm. Res. Pediatr.. – 2010. – Vol. 73, № 2. – P. 81 – 92.

112. Grumbach, M.M. Disorders of sex differentiation / M.M. Grumbach, I.A. Hughes, F.A. Conte // Williams Textbook of Endocrinology / P.R. Larsen, H.M. Kronenberg, S. Melmed. – 10th ed. – Philadelphia : Elsevier Health Sciences, 2003. – P. 842-1002.

113. Hadziselimovic, F. Differences in testicular development between 5alpha-reductase 2 deficiency and isolated bilateral cryptorchidism / F. Hadziselimovic, N. Dessouky // J. Urol. – 2008. – Vol. 180, № 3. – P. 1116 – 1120.

114. Hadziselimovic, F. Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males / F. Hadziselimovic, B. Herzog // Horm. Res. – 2001. – Vol. 55, № 1. – P. 6-10.

115. Hadziselimovic, F. Surgical correction of cryptorchidism at 2 years: electron microscopic and morphometric investigation / F. Hadziselimovic, B. Herzog, H. Seguchi // J. Pediatr. Surg. – 1975. – Vol. 10, № 1. – P. 19-26.

116. Hadziselimovic, F. Testicular histology related to fertility outcome and postpubertal hormone status in cryptorchidism / F Hadziselimovic, B. Hoecht // Klin. Padiatr. – 2008. – Vol. 220, № 5. – P. 302-307.

117. Hadziselimovica, F. A diminished postnatal surge of Ad spermatogonia in cryptorchid infants is additional evidence for hypogonadotropic hypogonadism / F. Hadziselimovica, L.R. Emmonsa, M.W. Buser // Swiss. Med. Wkly. – 2004. – Vol. 134, № 25/26. – P. 381-384.

118. Han, T.S. What is the optimal therapy for young males with hypogonadotropic hypogonadism / T.S. Han, P.M. Bouloux // Clin. Endocrinol. – 2010. – Vol. 72, № 6. – P. 731-737.

119. Hejmej, A. The effects of cryptorchidism on the regulation of steroidogenesis and gap junctional communication in equine testes / A. Hejmej, B. Bilińska // Endokrynol. Pol. – 2008. – Vol. 59, № 2. – P. 112-118.

120. Histological evaluation of the human testis - approaches to optimizing the clinical value of the assessment / R.I. McLachlan [et al.] // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 2-16.

121. Hjertkvist, M HCG treatment increases intratesticular pressure in abdominal testes in unilaterally cryptorchid rats / M Hjertkvist, A Bergh, J. E. Damber // J. Androl. – 1988. – Vol. 9, № 2. – P. 116-120.
122. Hoffenberg, R. Gonadal dysgenesis in normal-looking females; a genetic theory to explain variability of the syndrome / R. Hoffenberg, W.P. Jackson // Br. Med. J. – 1957. – № 1 – P. 1281-1284.
123. Holmes, N.M. Lack of defects in androgen production in children with hypospadias / N.M. Holmes, W.L. Miller, L.S. Baskin // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89, № 6. – P. 2811-2816.
124. Hormonal Changes in 3-Month-Old Cryptorchid Boys / A.M. Suomi [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91, №. 3. – P. 953-958.
125. Hormonal cryptorchidism therapy: systematic review with metanalysis of randomized clinical trials / M.R. Henna [et al.] // Pediatr. Surg. Int. – 2004. – Vol. 20, № 5. – P. 357-359.
126. Hughes, I.A. Factors controlling testis descent / I.A. Hughes, C.L. Acerini // Eur. J. Endocrinol. – 2008. – Vol. 159, suppl. 1 – P. 75-82.
127. Human ‘testicular dysgenesis syndrome’: a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate / J.S. Fisher [et al.] // Hum. Reprod. – 2003. – Vol. 18, № 7. – P. 1383-1394.
128. Hypophyso-gonadal function in humans during the first year of life / M.G. Forest [et al.] // J. Clin. Invest. – 1974. – Vol. 53, № 3. – P. 819-828.
129. Hypospadias and genes related to genital tubercle and early urethral development / S.L Carmichael [et al.] // J. Urol. – 2013. – Vol. 190, № 5. – P. 1884-1892.
130. "Idiopathic" partial androgen insensitivity syndrome in 28 newborn and infant males: impact of prenatal exposure to environmental endocrine-disruptor chemicals? / L. Gaspari [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 165, № 4. – P. 5-11.

131. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy / F. Hadziselimovic, B. Höecht, B. Herzog, M. Buser // Horm. Res. – 2007. – Vol. 68, № 1. – P. 46-52.

132. Infertility with defective spermatogenesis and hypotestosteronemia in male mice lacking the androgen receptor in Sertoli cells / C. Chang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – Vol. 101, № 18. – P. 6876-6881.

133. Inhibin B and anti-Müllerian hormone, but not testosterone levels, are normal in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome / N. Lahlou [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89, № 4. – P. 1864-1868.

134. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men / T.K. Jensen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82, № 12. – P. 4059-4063.

135. Inhibin B in seminal plasma: testicular origin and relationship to spermatogenesis / R.A. Anderson [et al.] // Hum. Reprod. – 1998. – Vol. 13, № 4. – P. 920-926.

136. Inhibin B is a better marker of spermatogenesis than other hormones in the evaluation of male factor infertility / P Kumanov [et al.] // Fertil. Steril. – 2006. – Vol. 86, № 2. – P. 333-338.

137. Inhibin B: a marker for the functional state of the seminiferous epithelium in patients with azoospermia factor C microdeletions / L. Frydelund-Larsen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87, № 12. – P. 5618-5624.

138. Insulin-like factor 3 (INSL3) serum levels in 135 normal men and 85 men with testicular disorders: relationship to the LH-testosterone axis / K. Bay [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, № 6. – P. 3410-3418.

139. Insulin-like factor 3 levels in cord blood and serum from children: effects of age, postnatal hypothalamic–pituitary–gonadal axis activation and cryptorchidism / K. Bay [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92, № 10. – P. 4020-4027.

140. Ivell, R. The molecular basis of cryptorchidism / R. Ivell, S. Hartung // Mol. Hum. Reprod. – 2003. – Vol. 9, № 4. – P. 175-181.

141. Jadhav, U Hypogonadotropic hypogonadism in subjects with DAX1 mutations/ U. Jadhav, R.M. Harris, J.L. Jameson // Mol. Cell. Endocrinol. – 2011. – Vol. 346, № 1/2. – P. 65-73.

142. Jolly, H. Hermaphroditism; a critical survey / H. Jolly // Postgrad. Med. J. – 1956. – Vol. 32, № 374. – P. 589-596.

143. Kallmann's syndrome: a comparison of the reproductive phenotypes in men carrying KAL1 and FGFR1/KAL2 mutations / S. Salenave [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 93, № 3. – P. 758-763.

144. Kan, A.K. Two successful pregnancies in a 46, XY patient / A.K. Kan, H.I. Abdalla, T. Oskarsson // Hum. Reprod. – 1997. – Vol. 12, № 7. – P. 1434-1435.

145. Kang, H.J. The effect of 5α-reductase-2 deficiency on human fertility / H.J. Kang, J.I. Ginley, Y.S. Zhu // Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 101, № 2. – P. 310-316.

146. Katib, A.A. Asymptomatic hypospadias with tight meatal stricture in the father of twelve children / A.A. Katib // Cent. European J. Urol. – 2013. – Vol. 66, № 2. – P. 221-222.

147. Kinetics and Effect of Percutaneous Administration of Dihydrotestosterone in Children / E. Charmandari [et al.] // Horm. Res. – 2001. – Vol. 56, № 5/6. – P. 177-181.

148. Kinniburgh, D. Differential patterns of inhibin secretion in response to gonadotrophins stimulation in normal men / D. Kinniburgh, R.A. Andersen // Int. J. Androl. – 2001. – Vol. 24, № 2. – P. 95-101.

149. Lack of androgen receptor expression in Sertoli cells accounts for the absence of anti-Mullerian hormone repression during early human testis development / K. Boukari [et al.] // J. Clin Endocrinol. Metab. – Vol. 94, № 5. – P. 1818-1825.

150. Latronico, A.C. Inactivating mutations of LH and FSH receptors from genotype to phenotype / A.C. Latronico, I. Arnhold // Pediatr. Endocrinol. Rev. – 2006. – Vol. 4, № 1. – P. 28-31.

151. Lee, M. Mullerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions / M. Lee, P.K .Donahoe // Endocr. Rev. – 1993. – Vol. 14, № 2. – P. 152-164.

152. Lee, P.A. Long-term outcome and adjustment among patients with DSD born with testicular differentiation and masculinized external genital genitalia / P.A. Lee, C.P. Houk // Pediatr. Endocrinol. Rev. – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 140-151.

153. Letterie, G.S. Dysgerminoma and gonadal dysgenesis in a 46,XX female with no evidence of Y chromosomal DNA / G.S. Letterie, D.C. Page // Gynecol. Oncol. – 1995. – Vol. 57, № 3. – P. 423-425.

154. Leydig insulin-like hormone, gubernacular development and testicular descent / Y. Kubota [et al.] // J. Urol. – 2001. – Vol. 165, № 5. – P. 1673-1675.

155. Localization of inhibin/activin subunits in the testis of adult nonhuman primates and men / M. K. Vliegen [et al.] // Cell. Tissue Res. – 1993. – Vol. 273, № 2. – P. 261-268.

156. Longitudinal Reproductive Hormone Profiles in Infants: Peak of Inhibin B Levels in Infant Boys Exceeds Levels in Adult Men / A.M. Andersson [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 83, №. 2. – P. 675-681.

157. Long-term health issues of women with XY karyotype / M. Berra [et al.] Maturitas. – 2010. – Vol. 65, № 2. – P. 172-178.

158. Long-term surgical results and patient satisfaction with male pseudohermaphroditism or true hermaphroditism: a cohort of 63 patients / C. Nihoul-Fékété [et al.] // Urol. – 2006. – Vol. 175, № 5. – P. 1878-1884.

159. Low-dose human chorionic gonadotropin maintains intratesticular testosterone in normal men with testosterone-induced gonadotropin

suppression / A.D. Coviello [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, № 5. – P. 2595-2602.

160. Luetjens, C.M. Primate spermatogenesis: new insights into comparative testicular organisation, spermatogenic effi ciency and endocrine control / C.M. Luetjens, G.F. Weinbauer, J. Wistuba // Biol. Rev. Camb. Philos. Soc. – 2005. – Vol. 80, № 3. – P. 475-488.
161. Main, K.M. A Possible role for reproductive hormones in newborn boys: progressive hypogonadism without the postnatal testosterone peak / K.M. Main, I.M. Schmidt, N.E. Skakkebaek // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85, № 12. – P. 4905-4907.
162. Main, K.M. Early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with recombinant human FSH and LH / K.M. Main [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2002. – Vol. 146, № 1. – P. 75-79.
163. Main, K.M. Gonadal development and reproductive hormones in infant boys / K.M. Main, J. Toppari, N.E. Skakkebek // Eur. J. of Endocrinol. – 2006. – № 155. – S. 51-57.
164. Male hypogonadism caused by homozygous deletion of exon 10 of the luteinizing hormone (LH) receptor: differential action of human chorionic gonadotropin and LH / J. Gromoll [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85, № 6. – P. 2281-2286.
165. Marshall, W.A. Variations in the pattern of pubertal changes in girls / W.A. Marshall, J.M. Tanner // Arch. Dis. Child. – 1969. – Vol. 44, № 235. – P. 291-303.
166. Mastermind-like domain-containing 1 (MAMLD1 or CXorf6) transactivates the Hes3 promoter, augments testosterone production, and contains the SF1 target sequence / M Fukami [et al.] // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283, № 9. – P. 5525-5532.
167. McCullagh, D.R. Dual endocrine activity of the testes / D.R. McCullagh // Science. – 1932. – Vol. 76, № 1957. – P. 19-20.

168. Meachem, S.J. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance / S.J. Meachem, E. Nieschlag, M. Simoni // Eur. J. Endocrinol. – 2001. – Vol. 145, № 5. – P. 561-571.

169. Morphology of the testis and the epididymis in rats with dihydrotestosterone (DHT) deficiency / A. Kolasa [et al.] // Rocz. Akad. Med. Bialymst. – 2004. – Vol. 49, № 1. – P.117-119.

170. Mutations of the GREAT gene cause cryptorchidism / I.P. Gorlov [et al.] // Hum. Mol. Genet. – Vol. 11, № 19. – P. 2309-2318.

171. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism / C. Bouvattier [et al.] // Nat. Rev. Endocrinol. – 2011. – Vol. 8, № 3. – P.172-182.

172. Normalization of the vagina by dilator treatment alone in Complete Androgen Insensitivity Syndrome and Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome / I.S. Ismail-Pratt [et al.] // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22, № 7. – P. 2020-2024.

173. Ogata, T. MAMLD1 (CXorf6): a new gene involved in hypospadias / T. Ogata, J. Laporte, M. Fukami // Horm. Res. – 2009. – Vol. 71, № 5. – P. 245-252.

174. Ong, C. Germ cell development in the descended and cryptorchid testis and the effects of hormonal manipulation / C. Ong, S. Hasthorpe, J.M. Hutson // Pediatr. Surg. Int. – 2005. – Vol. 21, № 4. – P. 240-254.

175. Ontogeny of the androgen receptor expression in the fetal and postnatal testis: its relevance on Sertoli cell maturation and the onset of adult spermatogenesis / R.A. Rey [et al.] // Microsc. Res. Tech. – 2009. – Vol. 72, № 11. – P. 787-795.

176. Origin, development and regulation of human Leydig cells / K. Svechnikov [et al.] // Horm. Res. Pediatr. – 2010. – Vol. 73, № 2. – P. 93-101.

177. Orth, J.M. Evidence from Sertoli cell-depleted rats indicates that spermatid number in adults depends on numbers of Sertoli cells produced during

perinatal development / J.M. Orth, G.L. Gunsalus, A.A. Lamperti // Endocrinology. – 1988. – Vol. 122, № 3. – P. 787-794.

178. Østergren, P. Disorders of sex development presenting as unilateral cryptorchidism / P. Østergren , A. Juul, N.H. Azawi // Scand. J. Urol. – 2013. – Vol. 47, № 5. – P. 433-436.

179. Paracrine and endocrine roles of insulin-like factor 3 / A. Ferlin [et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2006. – Vol. 29, № 7. – P. 657-664.

180. Pasterski, V. Consequences of the Chicago consensus on disorders of sex development (DSD): current practices in Europe / V. Pasterski, P. Prentice, I.A. Hughes // Arch. Dis. Child. – 2010. – Vol. 95, № 8. – P. 618-623.

181. Persistent Müllerian duct syndrome: 8 new cases in Southern California and a review of the literature / P. Salehi [et al.] // Pediatr. Endocrinol. Rev. – 2013. – Vol. 10, №2. – P. 227-233.

182. Physiology of Testicular Function / F. Gerhard [et al.] // Andrology: Male reproductive health and dysfunction / eds: E. Nieschlag, H.M. Behre, E. Nieschlag. – 3d ed. –Springer, 2010. – P. 11-60.

183. Plante, B.J. A case report of successful pregnancy in a patient with pure 46, XY gonadal dysgenesis / B.J. Plante, M.A. Fritz // Fertil. Steril. – 2008. – Vol. 90, № 5. – P. 2015.

184. Postnatal changes of T, LH, and FSH in 46,XY infants with mutations in the AR gene / C. Bouvattier [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87, № 1. – P. 29-32.

185. Postnatal penile length and growth rate correlate to serum testosterone levels: a longitudinal study of 1962 normal boys / M. Boas [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2006. – Vol. 154, № 1. – P. 125-129.

186. Pozo, J. Ascertainment and treatment of delayed puberty / J. Pozo, J. Argente // Horm. Res. – 2003. – Vol. 60, № 3. – P. 35-48.

187. Practical Endocrinology and Diabetes in children / J.E. Raine [et al.] – Blackwell Publ., 2006. – 237 p.

188. Prince, F.P. Ultrastrucrure of immature Leydig cells in the human prepubertal testis / F.P. Prince // Anat. Rec. – 1984. – Vol. 209, № 2. – P. 165-176.

189. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood / R. Sharpe [et al.] // Reproduction. – 2003. – Vol. 125, № 6. – P. 769-784.

190. Proliferation of adult Sertoli cells following conditional knockout of the gap junctional protein GJA1 (connexin 43) in mice / S. Sridharan [et al.] // Biol. Reprod. – Vol. 76, № 5. – P. 804-812.

191. Pure seminoma in a male phenotype 46,XX true hermaphrodite / B. Malavaud [et al.] // J. Urol. – 2000. – Vol. 164, № 1. – P. 125-126.

192. Pyörälä S. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism / S. Pyörälä, N.P. Huttunen, M. Uhari // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1995. – Vol. 80, № 9. – P. 2795-2799.

193. Quigley, C.A. The postnatal gonadotropin and sex steroid surge—insights from the androgen insensitivity syndrome / C.A. Quigley // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 87, № 1. – P. 24-28.

194. Raivio, T. Treatment of gonadotropin-deficient boys with recombinant human FSH: long-term observation and outcome / T. Raivio, A.M. Wikström, L. Dunkel // Eur. J. Endocrinol. – 2007. – Vol. 156, № 1. – P. 105-111.

195. Regulation of biologically active dimeric inhibin A and B from infancy to adulthood in the male / W. Byrd [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – V. 83, № 8. – P. 2849-2854.

196. Reifenstein, E.C. Hereditary familial hypogonadism / E.C. Reifenstein // Proc. Am. Fed. Clin. Res. – 1947. – № 3. – P. 86.

197. Relative roles of inhibin B and sex steroids in the negative feedback regulation of follicle stimulating hormone in men across the full spectrum of

seminiferous epithelium function / P.A. Boepple [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, № 5. – P. 1809-1814.

198. Reproductive hormone levels in infants with cryptorchidism during postnatal activation of the pituitary-testicular axis / J.S. Barthold [et al.] // J. Urol. – 2004. – Vol. 172, № 4, pt. 2. – P. 1736-1741.
199. Rey, R. Low risk of impaired testicular Sertoli and Leydig cell functions in boys with isolated hypospadias / R.A. Rey, E. Codner, G. Iñíguez // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, № 11. – P. 6035-6040.
200. Role of Hormones, genes, and environment in human cryptorchidism / C. Foresta [et al.] // Endocrine Reviews. – Vol. 29, № 5. – P. 560-580.
201. Role of the neonatal period of pituitary-testicular activity in germ cell proliferation and differentiation in the primate testis / R.M. Sharpe [et al.] // Hum. Reprod. – 2003. – Vol. 18, № 10. – P. 2110-2117.
202. Sarfati, J. Kallmann syndrome caused by mutations in the PROK2 and PROKR2 genes: pathophysiology and genotype-phenotype correlations / J. Sarfati, C. Dodé, J. Young // Front. Horm. Res. – 2010. – №. 39. – P. 121-132.
203. Selvaraj, K. Successful pregnancy in a patient with a 46,XY karyotype / K. Selvaraj, V. Ganesh, P. Selvaraj // Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 78, № 2. – P. 419-420.
204. Seminal anti-Mullerian hormone level is a marker of spermatogenic response during long-term gonadotropin therapy in male hypogonadotropic hypogonadism / A. Sinisi [et al.] // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23, № 5. – P. 1029-1034.
205. Sertoli cell development and function in an animal model of testicular dysgenesis syndrome / G.R. Hutchison [et al.] // Biol. Reprod. – 2008. – Vol. 78, № 2. – P. 352-360.

206. Sertoli cell markers in the diagnosis of paediatric male hypogonadism / R.P. Grinspon [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 25, № 1/2. – P. 3-11

207. Serum AMH concentration as a marker evaluating gonadal function in boys operated on for unilateral cryptorchidism between 1st and 4th year of life / E. Matuszczak [et al.] // Endocrine. – 2012. – Vol. 41, № 2. – P. 334-337.

208. Serum androgen bioactivity in cryptorchid and non-cryptorchid boys during the postnatal reproductive hormone surge / T. Raivio [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88, № 6. – P. 2597-2599.

209. Serum anti-Müllerian hormone and inhibin B in disorders of spermatogenesis / S. Muttukrishna [et al.] // Fertil. Steril. – 2007. – Vol. 88, № 2. – P. 516-518.

210. Serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels as tools in the evaluation of infertile men: significance of adequate reference values from proven fertile men / A.M. Andersson [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89, № 6. – P. 2873-2879.

211. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis / F.H. Pierik [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83, № 9. – P. 3110-3114.

212. Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: relation to age, stage of puberty, and folliclestimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone, and estradiol levels / A.M. Andersson [et al.]. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82, № 12. – P. 3976-3981.

213. Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction / B.D. Anawalt [et al.] // J. Clin. Endocrinol. and Metab. – 1996. – Vol. 81, № 9. – P. 3341-3345.

214. Service users' experiences of obtaining and giving information about disorders of sex development / L.M. Liao [et al.] // BJOG. – 2010. – Vol. 117, № 2. – P. 193-199.

215. Shih, E.M. Review of genetic and environmental factors leading to hypospadias / E.M. Shih, J.M. Graham // Eur. J. Med. Genet. – 2014. – Vol. 14 – P. 1-11.

216. Short-time exposure to Vinclozolin in utero induces testicular maldescent associated with a spinal nucleus alteration of the genitofemoral nerve in rats / T. Shono [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2004. – Vol. 39, № 2. – P. 217-219.

217. Siddique, H. Successful term vaginal delivery in a 46,XY woman / H. Siddique, P. Daggett, K. Artley // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2008. – Vol. 101, № 3. – P. 298-299.

218. Signaling between the pituitary gland and the testes: inverse relationship between serum FSH and inhibin B concentrations in boys in early puberty / T. Raivio [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2000. – Vol. 142, № 2. – P. 150-156.

219. Silver, R.I. 5-reductase type 2 mutations are present in some boys with isolated hypospadias / R.I. Silver, D.W. Russel // J. Urol. – 1999. – Vol. 162, № 3, pt 2. – P. 1142-1145.

220. Single subcutaneous administration of chorionic gonadotropin to rats induces a rapid and transient increase in testicular expression of pro-inflammatory cytokines / M. Assmus [et al.] // Pediatr. Res. – 2005. – Vol. 57, № 6. – P. 896-901.

221. Structure and expression of a membrane component of the inhibin receptor system / H. Chong [et al.] // Endocrinology. – 2000. – Vol. 141, № 7. – P. 2600-2607.

222. Studies on cryptorchidism: a comparison of histological findings in the germinative epithelium before and after the second year of life / W. Mengel [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 1974. – Vol. 9, № 4. – P. 445-450.

223. Surgical treatment of unilaterally undescended testes: testicular growth after randomization to orchiopexy at age 9 months or 3 years / C. Kollin [et al.] // J. Urol. – 2007. – Vol. 178, № 4, pt. 2 – P. 1589-1593.

224. T222P mutation of the insulin-like 3 hormone receptor LGR8 is associated with testicular maldescent and hinders receptor expression on the cell surface membrane / N.V. Bogatcheva [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 292, № 1. – P. 138-144.

225. Tekgul, S Hypospadias / S. Tekgul, H. Riedmiller, E. Gerharz // Guidelines on paediatric urology. – Arnhem, 2009. – P. 18-22.

226. Testicular anti-Müllerian hormone: history, genetics, regulation and clinical applications / N. Josso [et al.] // Pediatr. Endocrinol. Rev. – 2006. – Vol. 3, № 4. – P. 347-358.

227. Testicular Descent: Testosterone and the Intrauterine Milieu: Cryptorchidism / K. Bay [et al.] // Nat. Rev. Urol. – 2011. – Vol. 8, № 4. – P. 10.

228. Testicular expression of inhibin and activin subunits and follistatin in the rat and human fetus and neonate and during postnatal development in the rat / G. Majdic [et al.] // Endocrinology. – 1997. – Vol. 138, № 5. – P. 2136-2147.

229. Testicular growth from birth to two years of age, and the effect of orchidopexy at age nine months: a randomized, controlled study / C. Kollin [et al.] // Acta Paediatr. – 2006. – Vol. 95, № 3. – P. 318-324.

230. Testosterone-induced inhibition of spermatogenesis is more closely related to suppression ofFSH than to testicular androgen levels in the cynomolgus monkey model (Macaca fascicularis) / G.F. Weinbauer [et al.] // J. Endocrinol. – 2001. – Vol. 168, № 1 – P. 25-38.

231. The effect of clitoral surgery on sexual outcome in individuals who have intersex conditions with ambiguous genitalia: a cross sectional study / C.L. Minto [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 361, № 9365. – P. 1252-1257.

232. The effects of gonadotropin suppression and selective replacement on insulin-like factor 3 secretion in normal adult men / K. Bay [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91, № 3. – P. 1108-1111.

233. The genetic and phenotypic basis of infertility in men with pediatric urologic disorders / M.H. Hsieh [et al.] // Urology. – 2010. – Vol. 76, № 1. – P. 25-31.

234. The importance of mini-puberty for fertility in cryptorchidism / F. Hadziselimovic [et al.] // J. Urol. – 2005. – Vol. 174, № 4, pt 2. – P. 1536-1539.

235. The long-term follow up of 33 cases of true hermaphroditism: a 40-year experience with conservative gonadal surgery / G. Verkauskas // J. Urol. – 2007. – Vol. 177, № 2. – P. 726-731.

236. The role of prior pubertal development, biochemical markers of testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism / N. Pitteloud [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87, № 1. – P. 152-160.

237. The role of RXFP2 in mediating androgen-induced inguinoscrotal testis descent in LH receptor knockout mice / F. Yuan [et al.] // Reproduction. – 2010. – Vol. 139, № 4. – P. 759-769.

238. The true incidence of cryptorchidism in Denmark / D. Cortes [et al.] // J. Urol. – 2008. – Vol. 179, № 1. – P. 314-318.

239. The undescended testis: consideration and impact on fertility / J. Leissner [et al.] // BJU Int. – 1999. – Vol. 83, № 8. – P. 885-892.

240. The valine allele of the V89L polymorphism in the 5-alpha-reductase gene confers a reduced risk for hypospadias / H.T. Thai [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, № 12. – P. 6695-6698.

241. The Year Book of Endocrinology (1956-1957 Year Book Series) / ed. by G.S Gordon. – Chicago, 1957. – 377 p.

242. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Mu¨llerian hormone in normal newborn males during the first month of life / I. Bergada [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91, № 10. – P. 4092-4098.

243. Toppari, J Physiology and disorders of testicular descent / J Toppari // Endocrine Development. – 2003. – Vol. 5. – P. 104-109.

244. Treatment of rats with hCG induces inflammation-like changes in the testicular microcirculation / A. Bergh [et al.] // J. Reprod. Fertil. – 1987. – Vol. 79, № 1. – P. 135-143.

245. Trsinar, B. Fertility potential after unilateral and bilateral orchidopexy for cryptorchidism / B. Trsinar, U.R. Muravec // World J. Urol. – 2009. – Vol. 27, № 4. – P. 513-519.

246. Tüttelmann, F Anti-Müllerian hormone in men with normal and reduced sperm concentration and men with maldescended testes / F. Tüttelmann [et al.] // Fertil. Steril. – 2009. – Vol. 91, № 5. – P. 1812-1819.

247. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development / S.F. Ahmed [et al.] // Clin. Endocrinol. – 2011. – Vol. 75. – P. 12-26.

248. Undescended testes: a consensus on management / E.M. Ritzén [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2008. – Vol. 159, № 1. – P. 87-90.

249. Valeri, C. The prepubertal testis: biomarkers and functions / C. Valeri, H.F. Schteingart, R.A. Rey // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2013. – Vol. 20, № 3. – P. 224-33.

250. Virtanen, H. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism / H. Virtanen, J. Toppari // Hum. Reprod. Update. – 2008. – Vol. 14, № 1. – P. 49-58.

251. Weinbauer, G.F. The role of testosterone in spermatogenesis / G.F. Weinbauer, M. Niehaus, E. Nieschlag // Testosterone: Action, deficiency, substitution / E. Nieschlag, H.M. Behre. – Cambridge : Cambridge University Press, 2004. – P. 173-206.

252. Wilhelm, D. Sex determination and gonadal development in mammals / D. Wilhelm, S. Palmer, P. Koopman // Physiol. Rev. – 2007. – Vol. 87, № 1. – P. 1-28.

253. Yamazawa, K Mutation and polymorphism analyses of INSL3 and LGR8/GREAT in 62 Japanese patients with cryptorchidism / K. Yamazawa [et al.] // Horm. Res. – 2007. – Vol. 67, № 2. – P. 73-76.

254. Zivkovic, D. Development of Sertoli cells during mini-puberty in normal and cryptorchid testes / D. Zivkovic, F. Hadziselimovic // J. Urol. – 2009. – Vol. 82, № 1. – P. 89-91.

255. Zivkovic, D. Relationship between adult dark spermatogonia and secretory capacity of Leydig cells in cryptorchidism / D. Zivkovic, D.T. Bica, F. Hadziselimovic // BJU. – 2007. – Vol. 100, № 5. – P. 1147-1149.