

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет» имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор **Болотова Нина Викторовна**
доктор медицинских наук, профессор **Морозов Дмитрий Анатольевич**

Официальные оппоненты:

Петеркова Валентина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Окулов Алексей Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом детской хирургии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Попова Виктория Александровна – доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник педиатрического отдела ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится «__» _____ 2015 г. В _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр здоровья детей» по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр здоровья детей» по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр. 1 и на сайте: <http://www.nczd.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Проблема врожденной патологии полового развития (ВППР) объединила врачей различных специальностей – педиатров, 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 соавт., 2012]. Гипоспадия встречается у 1 на 250 новорожденных [Fukami M et al., 2006; Baskin LS, Ebberts MB, 2007]. Двойственное строение наружных половых органов имеет 1 на 5000 новорожденных [Thuyen U. et al., 2006]. Единые международные рекомендации по ведению пациентов с нарушением формирования пола (НФП) были приняты в 2006 году и внедрены в 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 таких пациентов.

Высокий процент бесплодия среди мужчин, имеющих ВППР в анамнезе, определил актуальность изучения данной патологии у детей и подростков [Черных В.Б., Курило Л.Ф. соавт., 2001; Тер-Аванесов Г.В., 2004;

Тарасова М.Н., 2008; Гамидов С.И с соавт., 2009]. Низкие показатели фертильности были установлены у 40 – 48% мужчин, оперированных по поводу односторонней задержки яичка, и у 80% мужчин с двусторонним крипторхизмом [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].

Недавние исследования обозначили возможность диагностики патологии репродуктивной системы 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, Topparil 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 репродуктивной системы 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., Калинин Н.Ю., Ташпулатов Б.К., 2010]. Однако эти исследования носят одномоментный характер, не отслеживают динамическое преобразование органов репродуктивной системы.

Таким образом, 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]. 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 ингибина Б.

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 variabelна, 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.

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.

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.

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 в проведенное исследование

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, определено их клиническое значение. Результаты проведенной работы изложены в публикациях и научных докладах и представлены автором в данной диссертации. Диссертантом предложены алгоритмы 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.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 272 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, трех глав собственных наблюдений, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 255 источников, из которых 56 отечественных и 199 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 45 таблицами и 47 рисунками.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ 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. 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) оценку репродуктивного потенциала и прогнозирование фертильности мальчиков с ВППР. Дизайн проведенного исследования представлен на рисунке 1. 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. В возрасте 11 – 16 лет были обследованы 425 детей: 300 здоровых мальчиков и 125 детей с ВППР. В возрасте 1 – 3 месяцев (период мини-пубертата) были обследованы мальчики, рожденные при сроке гестации 38-40 недель, с массой тела 2500 – 4000 г и длиной тела не менее 48 см

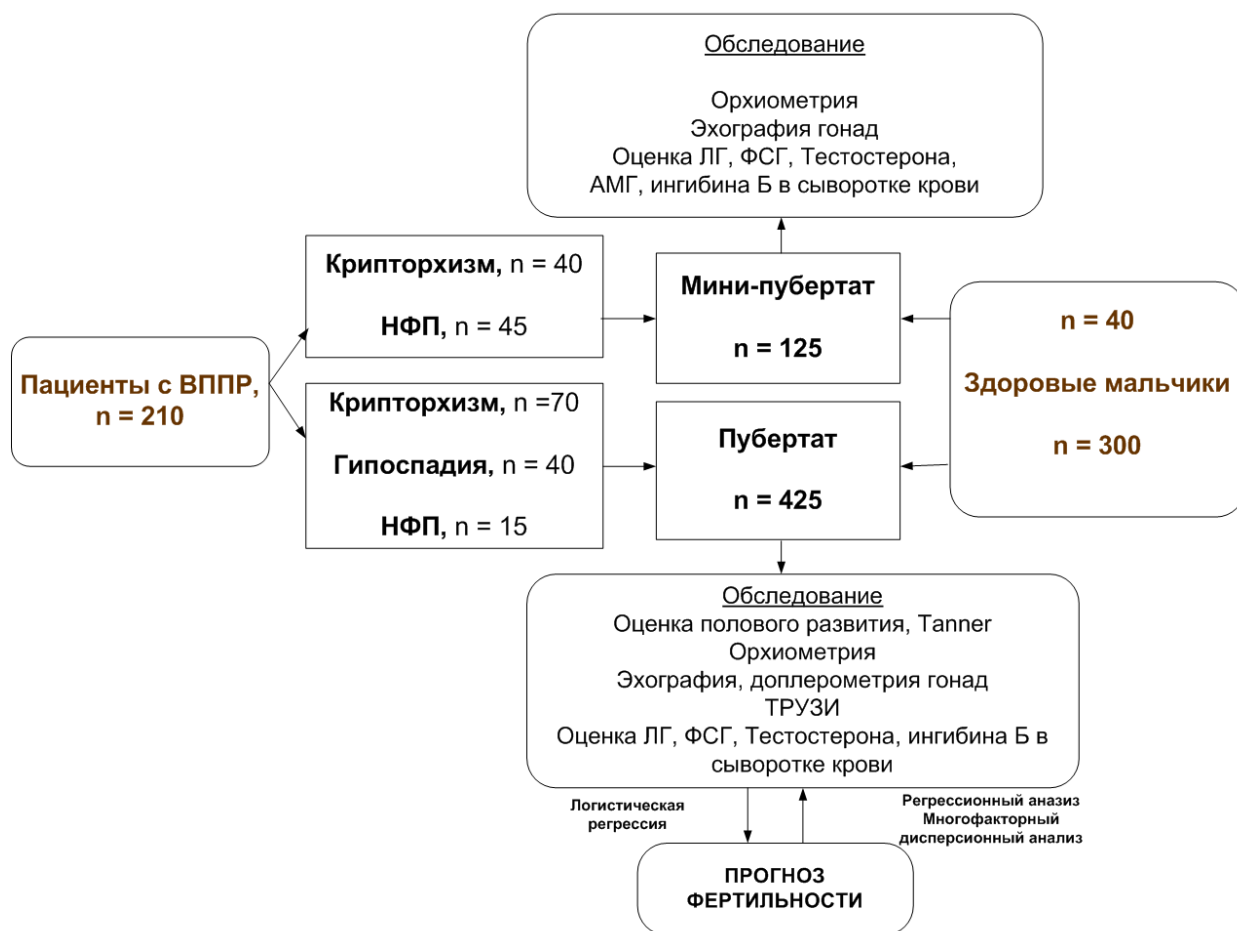


Рисунок 1. Дизайн исследования

В исследование были включены: 1) мальчики с отсутствием одного или обоих яичек в мошонке; 2) пациенты с изолированной мошоночной и перинеальной гипоспадией; 3) пациенты с двойственным строением наружных половых органов; 4) здоровые мальчики, рожденные при сроке гестации 38 – 40 недель.

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 и систем; 4) пациенты с тяжелыми соматическими и неврологическими заболеваниями; 5) дети с врожденной дисфункцией коры надпочечников.

Обследование мальчиков в период мини-пубертата включало изучение генетического и антенатального анамнеза; клиническую оценку наружных половых органов, орхиометрию, генитометрию; ультразвуковое исследование гонад. 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 отсутствии мошоночных и паховых гонад проводилась эхографическая и лапароскопическая визуализация органов малого таза. Цитогенетические исследования: кариотипирование и FISH-диагностика проводились на базе Областной медико-генетической лаборатории, г.Саратов и Медико-генетического научного центра РАМН, г. Москва. ДНК-диагностика при моногенных формах НФП была проведена у 18 пациентов в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (зав. отделением, докт. мед. наук А.Н. Тюльпаков), г. Москва.

Гормональное обследование детей 1 – 3 месяцев включало определение в сыворотке крови гонадотропинов, андрогенов, антимюллера гормона и ингибина Б методом прямого твердофазного иммуноферментного анализа. Исследования выполнялись на анализаторе Stat Fax, США с использованием наборов реагентов производства ЗАО «ДРГ Техсистемс», Россия и DRG Inhibin B ELISA, и DRG AMH ELISA, США.

В возрасте 11 – 16 лет (период пубертата) были обследованы: 1) пациенты с односторонним и двусторонним крипторхизмом, перенесшие орхиопексию в допубертатный период; 2) пациенты, оперированные по поводу средних и проксимальных форм гипоспадии; 3) подростки с нарушением формирования пола; 4) здоровые мальчики.

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

Перспективная 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 G₄ по Таннеру и в 14 – 15 лет у пациентов с задержкой полового развития. При достижении возраста 18 лет у 30 мальчиков была исследована спермограмма.

При изучении анамнеза выясняли возможный наследственный характер заболеваний; сроки и характер оперативного и консервативного лечения. 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. Орхиопексия была проведена у 87% детей, орхиэктомия – у 10%, вентрорхиопексия– у 3% мальчиков. Лечение хорионическим гонадотропином получали 27 (38,5 %) пациентов исследуемой группы. Маскулинизирующая пластика и уретропластика у пациентов с гипоспадией была проведена в возрасте до 2-х лет – у 21 (52,5%) мальчиков, 3 – 6 лет – у 17 (42,5%) и старше 7 лет у двоих (5%) пациентов.

Обследование пациентов с крипторхизмом, гипоспадией и НФП в период пубертата включало оценку физического и полового развития по шкале Tanner J.M., 1970 г., орхиometriю, генитометрию; оценку костного возраста по критериям Грейлиха и Пайла; кариотипирование при подозрении на aberrации половых хромосом; ультрасонографию гонад и органов малого таза при наличии соответствующих показаний. Всем пациентам пубертатного возраста проводилась импульсно-волновая доплерометрия гонад, в ходе которой оценивались абсолютные показатели скорости кровотока

тестикулярных артерий (PSV, см/сек и Vm, см/сек). С помощью автоматических расчетных программ вычислялись показатели сопротивления сосудистой стенки: индекс резистивности (Ri) и пульсационный индекс (PI). При достижении возраста 14 лет проводилось трансректальное ультразвуковое сканирование предстательной железы. ТРУЗИ выполняли на аппарате Medison SA 9900 трансректальным датчиком – 7,5 МГц. Оценивали объем, структуру и симметричность долей, дифференцировку структурных элементов предстательной железы, состояние семенных пузырьков, наличие тканевого кровотока. Полученные данные сравнивали с нормативными показателями для детей 12 – 15 лет [Филиппова Е.А., 2008].

Гормональное обследование включало определение базального уровня гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), тестостерона и ингибина Б в сыворотке крови методом прямого твердофазного иммуноферментного анализа. Концентрация ингибина Б определялась у всех пациентов, имеющих клинические признаки полового развития и уровень тестостерона, соответствующий пубертатным значениям. При наличии соответствующих показаний, проводили стандартную стимуляционную пробу с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона диферелином 0,0001.

Статистическая обработка результатов исследования была выполнена с помощью пакета программ XLStatistics, Version 4. Для представления количественных показателей использовали медиану [Me] и значения квартилей [Q1; Q3], соответствующие 25 и 75 перцентиллям. Для расчета референсного интервала значений (РИ) использовали Гауссово определение нормы, то есть центральные 95% всех измерений. При сравнении количественного показателя в двух изучаемых группах использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, в трех независимых группах – непараметрический критерий Краскела-Уоллиса.

Для выявления факторов, имеющих значение в прогнозировании репродуктивной функции, был сформирован дизайн статистического анализа данных, включающий: 1) корреляционный анализ взаимосвязи между

клиническими и гормональными показателями полового развития с использованием непараметрического критерия Спирмена; 2) множественный линейный регрессионный анализ, позволяющий рассчитать прогностический уровень ингибина Б при определенных значениях клинико-гормональных показателей полового развития; 3) многофакторный параметрический дисперсионный анализ, позволяющий оценить влияние сроков и характера проводимого лечения на пубертатный уровень ингибина Б; 4) логистический регрессионный анализ, позволяющий рассчитать вероятность фертильности пациента, опираясь на пубертатный уровень ингибина Б. Данные виды анализа проводились при помощи соответствующих модулей пакета STATISTICA 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты обследования здоровых мальчиков и пациентов с ВППР в период мини-пубертата

Для определения референсного интервала значений репродуктивных гормонов в период мини-пубертата было обследовано 40 здоровых мальчиков в возрасте 1 – 3 месяцев. Все дети имели соответствующие данному возрасту показатели роста, нормотрофию, правильное строение наружных половых органов. 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. Сравнительная характеристика репродуктивных гормонов у здоровых детей в периоды мини-пубертата и пубертата представлена в таблице 1. Как показано в таблице, уровень гонадотропинов - ЛГ и ФСГ у мальчиков 1 – 3 месяцев практически соответствовал III – IV стадии полового развития. Концентрация тестостерона была сопоставима с показателями начала пубертата. Концентрация ингибина Б значительно превышала пубертатные показатели

данного гормона. Высокий уровень антимюллера гормона соответствовал физиологическим изменениям данного возрастного периода.

Таблица 1

Показатели репродуктивных гормонов сыворотки крови у здоровых детей в зависимости от возраста и стадии полового развития, Me [ДИ, 95%]

Показатель	Здоровые мальчики 1,5 – 3 месяцев (Мини-пубертат) G ₁ n = 40	Группа сравнения Здоровые мальчики 11 – 15 лет		
		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	1,6 [1,3 - 1,8]	1,95 [1,6 – 3,4]	5,2 [4,6 – 8,8]	7,8 [6,3 – 11,8]
Тестостерон общий, нмоль/л	5,5 [4,5 – 6,2]	6,7 [5,5 – 11,7]	18 [15,8 – 30]	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]		

G₁, G₂, G₃, G₄ – стадии полового развития по Таннеру

Далее, в соответствии с задачами исследования, был проведен анализ течения мини-пубертата у мальчиков с крипторхизмом, гипоспадией и нарушением формирования пола.

В возрасте 1 – 3 месяцев были обследованы 40 мальчиков с крипторхизмом. Подавляющее большинство составили мальчики с односторонней паховой задержкой яичка – 65%. Мальчики с односторонней брюшной задержкой яичка составили 25%. Лишь 10% новорожденных имели двустороннюю паховую задержку яичка. Учитывая такое распределение

нозологических форм, анализ клинико-гормональных показателей был проведен в двух группах: с паховой (n = 30) и абдоминальной (n = 10) задержкой тестикул. Полученные данные были сопоставлены с группой здоровых мальчиков 1 – 3 месяцев.

На основании орхиометрии и данных ультразвукового исследования, были обнаружены существенные различия объема гонад при паховом и абдоминальном крипторхизме. Пациенты с паховой ретенцией гонад имели уменьшенные размеры пахового яичка - $1,4 \pm 0,3 \text{ см}^3$ при нормальном объеме мошоночной гонады - $2,3 \pm 0,46 \text{ см}^3$. При одностороннем абдоминальном крипторхизме размеры ретенционного яичка определить не удалось, но была выявлена гипотрофия мошоночного яичка – $1,6 \pm 0,5 \text{ мл}$. Длина полового члена у детей обеих групп практически не отличалась от здоровых детей.

При оценке результатов гормонального обследования мальчиков с паховой формой крипторхизма (таблица 2) обращали на себя внимание высокие значения ЛГ - у 24% и ФСГ - у 40% детей при неизменной функции гонад, что можно интерпретировать как субклиническое нарушение функции тестикул.

Таблица 2

Сравнительная характеристика репродуктивных гормонов у мальчиков с паховым и абдоминальным крипторхизмом в период минипубертата, Ме [Q₁;Q₃]

	Группа 1 Паховая ретенция	Группа 2 Абдоминальная ретенция	Контрольная Группа	p
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 группами 1,2 и контрольной по критерию Краскела-Уоллиса

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 (таблица 2).

Таким образом, субклинические нарушения функции гонад выявлены у 40% мальчиков с паховым крипторхизмом; гипотрофия гонад и ранние проявления гипергонадотропного гипогонадизма - у 80% мальчиков с абдоминальной задержкой яичка.

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 тестикулярным нарушением формирования пола, у которых дериваты Мюллеровых протоков отсутствовали.

При обследовании пациентов с нарушением дифференцировки тестикул, кариотип 46,XY имели 18 из 25 детей (72%), остальные 28% детей имели различные варианты гоносомного мозаицизма. 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% детей. Четверо из 25 пациентов (16%) имели неоднородные гонады в проекции яичников, макроморфология которых определена как овотестис. Определение концентрации репродуктивных гормонов в период мини-пубертата имело значение для оценки функционального потенциала гонад. Окончательный диагноз был установлен пациентам после проведения хирургического лечения, морфологического и гистологического исследования материала гонад. На основании комплексного обследования было установлено, что результаты гормонального обследования имели характерные особенности для каждого морфологического варианта:

- смешанная дисгенезия тестикул определена у 24% детей. Концентрация тестостерона в сыворотке крови - 4,5 [3,75; 5,4] нмоль/л соответствовала референсным значениям, концентрация антимюллера гормона была снижена в 2,3 раза;
- частичная билатеральная дисгенезия гонад установлена у 68% детей. Отмечались низкие показатели тестостерона - 1,1 [0,5; 1,2] нмоль/л и антимюллера гормона - 19 [3,6; 44,3] нг/мл, повышенный уровень ФСГ - 5,2 [3,4 - 8,3] мМЕ/мл;
- овотестикулярное нарушение формирования пола морфологически подтверждено у двоих из 25 (8%) детей. Уровень тестостерона находился в диапазоне [3,8 - 4,1] нмоль/л, был приближен к нижней границе референсного диапазона и отражал присутствие тестикулярной ткани в составе гонад, соответствовал вирилизации. Отмечалось повышение концентрации гонадотропинов, уровень антимюллера гормона практически не определялся.

В период мини-пубертата были также обследованы 20 пациентов, имеющие 46, XY тестикулярное нарушение формирования пола. Изолированную мошоночную гипоспадию имели 13 (65%) 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 SA, 2002]. 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, период мини-пубертата у пациентов с нарушением формирования пола характеризовался определенной совокупностью гормональных изменений для каждого нозологического варианта (таблица 3).

Таблица 3

Показатели репродуктивных гормонов у пациентов с НФП в возрасте 1 – 3 месяцев, Me [Q₁;Q₃]

	ЛГ, мМЕ/мл	ФСГ, мМЕ/мл	Тестостерон, нмоль/л	АМГ, нг/мл
Смешанная дисгенезия гонад	1,8 [1,0; 3,1]	3,4 [1,1; 8,3]	4,5 [3,7; 5,4]	48,6 [41; 59]
Частичная дисгенезия гонад	5,6 [2,2; 4,1]	13 [5,6; 19]	1,1 [0,5; 1,2]	14 [3,6; 29,3]
Овотестикулярное нарушение формирования пола	5,6 3,2	3,4; 7,1	3,8; 4,1	3,7 6,3
Изолированная мошоночная гипоспадия	3,1 [1,1; 5,1]	1,5 [0,5; 3,4]	4,9 [2,9; 6,3]	99 [82; 121]
Синдром резистентности к андрогенам	2,7 3,1	1,3; 1,7	8,0; 10,7	44; 65
Здоровые мальчики	3,3 [2,2; 4,1]	0,9 [0,7; 1,2]	5,5 [4,5; 6,2]	129 [104; 153]

Нормальные показатели тестостерона и физиологические для данного возраста значения ЛГ были определены у пациентов со смешанной дисгенезией тестикул, что имело принципиальное значение при выборе мужского пола, определяло прогноз полового развития. Показатели антимюллера 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. При синдроме периферической резистентности к андрогенам имели место нормальная либо повышенная концентрация тестостерона, низкие показатели антимюллера гормона и ингибина Б, что определило необходимость

молекулярно-генетического обследования, позволило верифицировать диагноз в первые месяцы жизни, имело решающее значение для выбора половой принадлежности.

Результаты обследования здоровых мальчиков и пациентов с ВППР в период пубертата

Для определения референсных показателей полового развития было обследовано 300 здоровых мальчиков в возрасте 11 – 15 лет. На основании результатов клинической оценки полового развития мальчиков, были определены референсные показатели для объема гонад, длины полового члена и показателей репродуктивных гормонов в период пубертата в зависимости от стадии полового развития. 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 G₄ стадии полового развития.

В период пубертата было обследовано 125 пациентов с врожденной патологией полового развития: 70 пациентов с крипторхизмом, 40 мальчиков с гипоспадией и 15 детей с нарушением формирования пола.

Перспективная оценка полового развития у 70 мальчиков с крипторхизмом проведена в трех группах:

1. Пациенты с паховым крипторхизмом (ПК, n = 38), имеющие к 14 годам признаки полового развития; подгруппа А (n = 30) - мальчики с односторонней паховой ретенцией гонад и подгруппа Б (n = 8) – мальчики с двусторонним паховым крипторхизмом;
2. Пациенты с абдоминальным крипторхизмом (АК, n = 14), имеющие к 14 годам признаки полового развития; подгруппа А (n = 12) - мальчики

с односторонней абдоминальной ретенцией и подгруппа Б – два мальчика с двусторонним абдоминальным крипторхизмом.

3. Пациенты с крипторхизмом, не имеющие к 14 годам признаков пубертата, то есть пациенты с задержкой полового развития (n = 18).

Контрольную группу составили 60 здоровых мальчиков 11 – 15 лет.

В группе мальчиков с паховым крипторхизмом (группа 1) начало пубертата зафиксировано в возрасте $12,08 \pm 0,9$ лет. Уже на стадии инициации пубертата у мальчиков с односторонним паховым крипторхизмом (подгруппа А) было отмечено уменьшение объема низведенного яичка - $4,0 [2,0; 4,8] \text{ см}^3$ относительно мошоночного – $6,0 [4,0; 6,0] \text{ см}^3$ (рисунок 2); асимметрия тканевого кровотока гонад. Появление тестикулярного кровотока в мошоночном яичке характеризовали значения PSV – $6,6 [4,4; 8,4] \text{ см/сек}$ и Vm $2,6 [2,4; 5,3] \text{ см/сек}$. В оперированном яичке кровотока отсутствовал у всех пациентов.

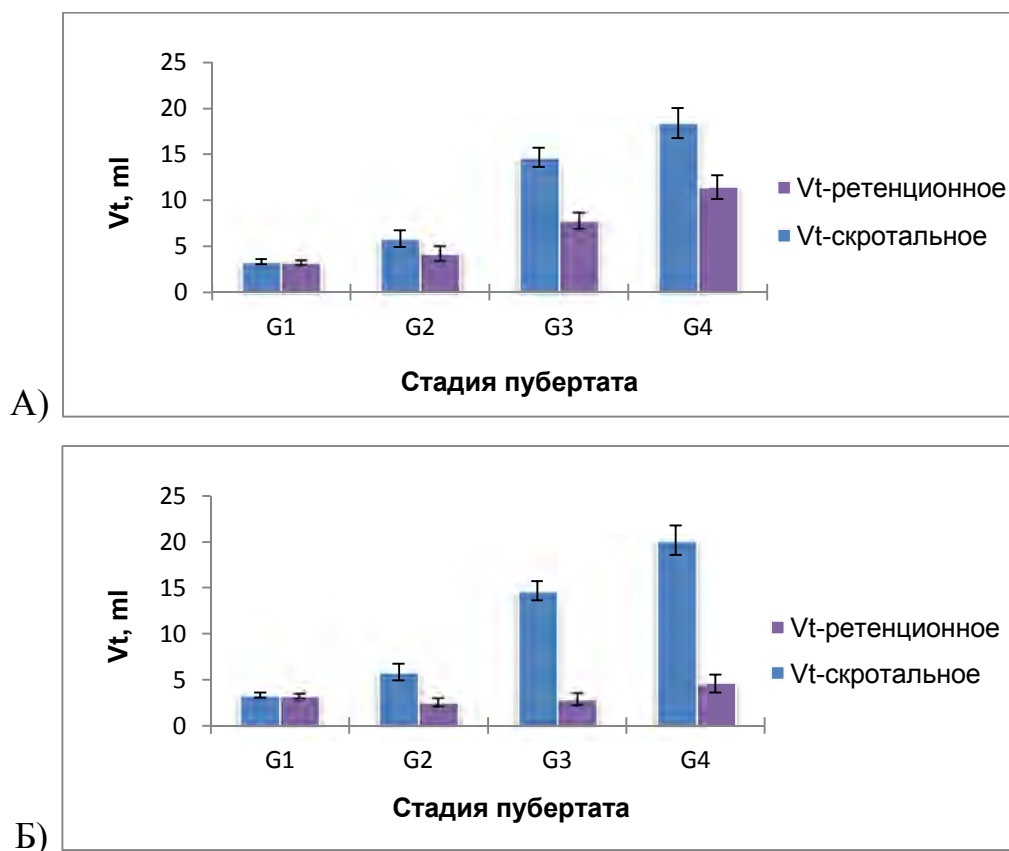


Рисунок 2. Изменение объема гонад у мальчиков с крипторхизмом в зависимости от стадии полового развития:

А) при одностороннем ПК; Б) при одностороннем АК

В процессе дальнейшего наблюдения, на стадии полового развития G₃ объем мошоночного яичка в 1,7 раза превышал ретенционное, на стадии G₄ – в 1,9 раза (рисунок 2).

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 विकарной гипертрофии мошоночного. Пубертатный объем тестикул у мальчиков с двусторонним паховым крипторхизмом не отличался от здоровых детей.

В возрасте 14 – 16 лет при достижении G₄ стадии полового развития проведена полная оценка состояния репродуктивной системы (таблица 4).

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.

Данные доплерометрии у пациентов с односторонним ПК 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 (таблица 4).

В возрасте 14 лет всем мальчикам было проведено трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы. Уменьшение объема предстательной железы, гипотрофия семенных пузырьков, сужение и уплотнение протоков, склеротические изменения периферических участков паренхимы были выявлены у 48% мальчиков с односторонней паховой ретенцией и у 71% мальчиков с двусторонним паховым крипторхизмом.

**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, м с	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, м с	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
PI	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
Vпредстательной 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

p₁- value – вероятность различий между группами ПК (А), АК (А) и контрольной по критерию Краскела-Уоллиса;
p₂ – value – вероятность различий между группами ПК (Б), АК (Б) и контрольной по критерию Краскела- Уоллиса

Было установлено, что морфологические изменения предстательной железы коррелировали с дистрофической трансформацией паренхимы тестикул ($r = 0,65$, $p = 0,0002$). Функциональное состояние репродуктивной системы характеризовали показатели гонадотропинов и тестикулярных гормонов в сыворотке крови.

Оценка гормонального комплекса ЛГ-тестостерон отражала функциональное состояние клеток Лейдига. Концентрации 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 (таблица 5).

При обследовании мальчиков с абдоминальным крипторхизмом (группа 2) возраст инициации пубертата составил $11,2 \pm 0,4$ лет. Обращали на себя внимание малые размеры низведенного яичка – $2,2 [1,6; 2,9] \text{ см}^3$ при увеличении мошоночного до $10 [8,5; 11] \text{ см}^3$ ($p = 0,003$). Уже при первичном обследовании в 11 – 12 лет были выявлены структурные изменения паренхимы низведенных тестикул: нарушение дифференцировки придатка и склеротические изменения головки, кальцинаты, нарушение эхографической структуры тестикулярной ткани. Из рисунка 2 видно, что объем мошоночных яичек на стадии полового развития G_2 в 2,5 - 3 раза превышал объем низведенных тестикул. На стадии G_3 и G_4 низведенное абдоминальное яичко имело допубертатные размеры у 71% мальчиков. Кровоток в низведенных тестикулах отсутствовал. Полученные результаты были расценены нами как гипоплазия абдоминальных яичек с формированием викарной гипертрофии контрлатеральных гонад. Однако,

несмотря на клинические признаки викарной гипертрофии, проведение доплерометрии мошоночных яичек показало уменьшение скорости тестикулярного кровотока с увеличением периферического сосудистого сопротивления.

Состояние предстательной железы вкупе с результатами клинического 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 (таблица 4). 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.

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 (таблица 5).

Полученные данные характеризовали 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.

**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 Контрольная группа	p ₁	p ₂
	Односторонним (А), n = 30	Двусторонним (Б), n= 8	Односторонним (А), n = 12	Двусторонним (Б), n= 2			
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
Тестостерон, 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

p₁ – вероятность различий между группами ПК (А), АК (А) и контрольной по критерию Краскела-Уоллиса;

p₂ – вероятность различий между группами ПК (Б), АК (Б) и контрольной по критерию Краскела- Уоллиса

В возрасте 12 – 14 лет у 75% пациентов с односторонним абдоминальным крипторхизмом была выполнена орхиэктомия низведенного склерозированного яичка.

В группу 3 были выделены 18 (26%) мальчиков с крипторхизмом, не имеющие признаков полового развития при достижении возраста 14 лет, то есть пациенты с задержкой полового развития. По поводу двусторонней паховой задержки яичек были прооперированы 13 пациентов, односторонней паховой задержки – трое, двусторонней абдоминальной задержки яичек – двое мальчиков. При клиническом обследовании в возрасте 14 лет 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, что свидетельствовало о гипоплазии предстательной железы.

При гормональном обследовании низкий базальный уровень гонадотропинов и половых гормонов был выявлен у 13 подростков с задержкой полового развития, имеющих в анамнезе двустороннюю (у 11) и одностороннюю (у 2-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 5 мальчиков с задержкой полового

развития. Такие изменения, характерные для гипергонадотропного гипогонадизма, были установлены у двоих детей с двусторонним паховым крипторхизмом и у двоих мальчиков с двусторонней абдоминальной ретенцией тестикул. У одного ребенка, оперированного по поводу одностороннего пахового крипторхизма, был установлен синдром Клайнфельтера.

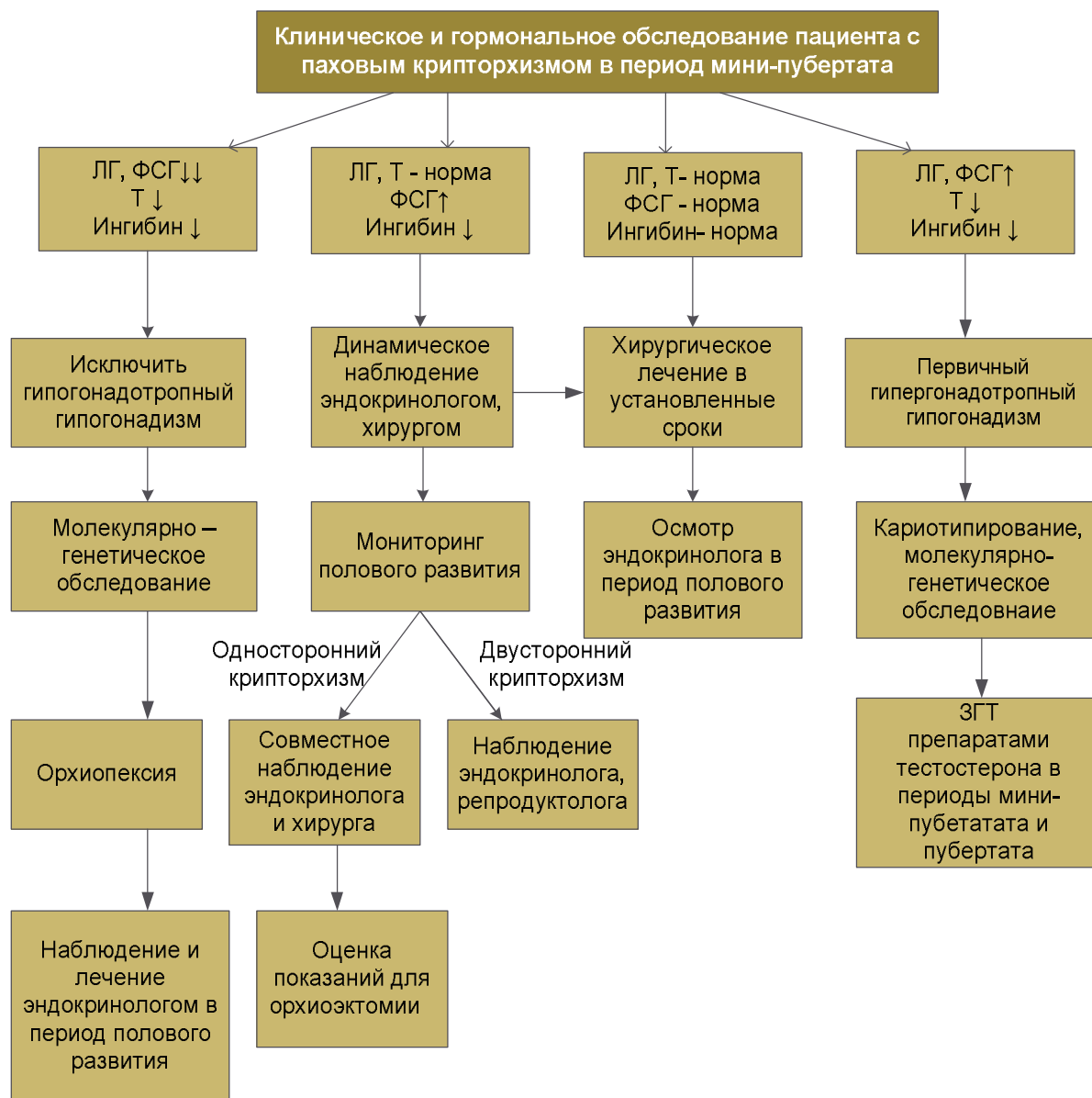


Рисунок 3. Алгоритм наблюдения пациента с паховым крипторхизмом

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. Гипергонадотропный гипогонадизм установлен у 9,5% и 50% детей с двусторонней паховой и абдоминальной ретенцией тестикул соответственно.

Из полученных результатов следует, что патология репродуктивной системы у пациентов с крипторхизмом была вариабельна и зависела от формы крипторхизма. На основании результатов исследования, предложены алгоритмы мониторинга полового развития мальчиков с паховым и абдоминальным крипторхизмом на этапе мини-пубертата и пубертата (рисунок 3,4).

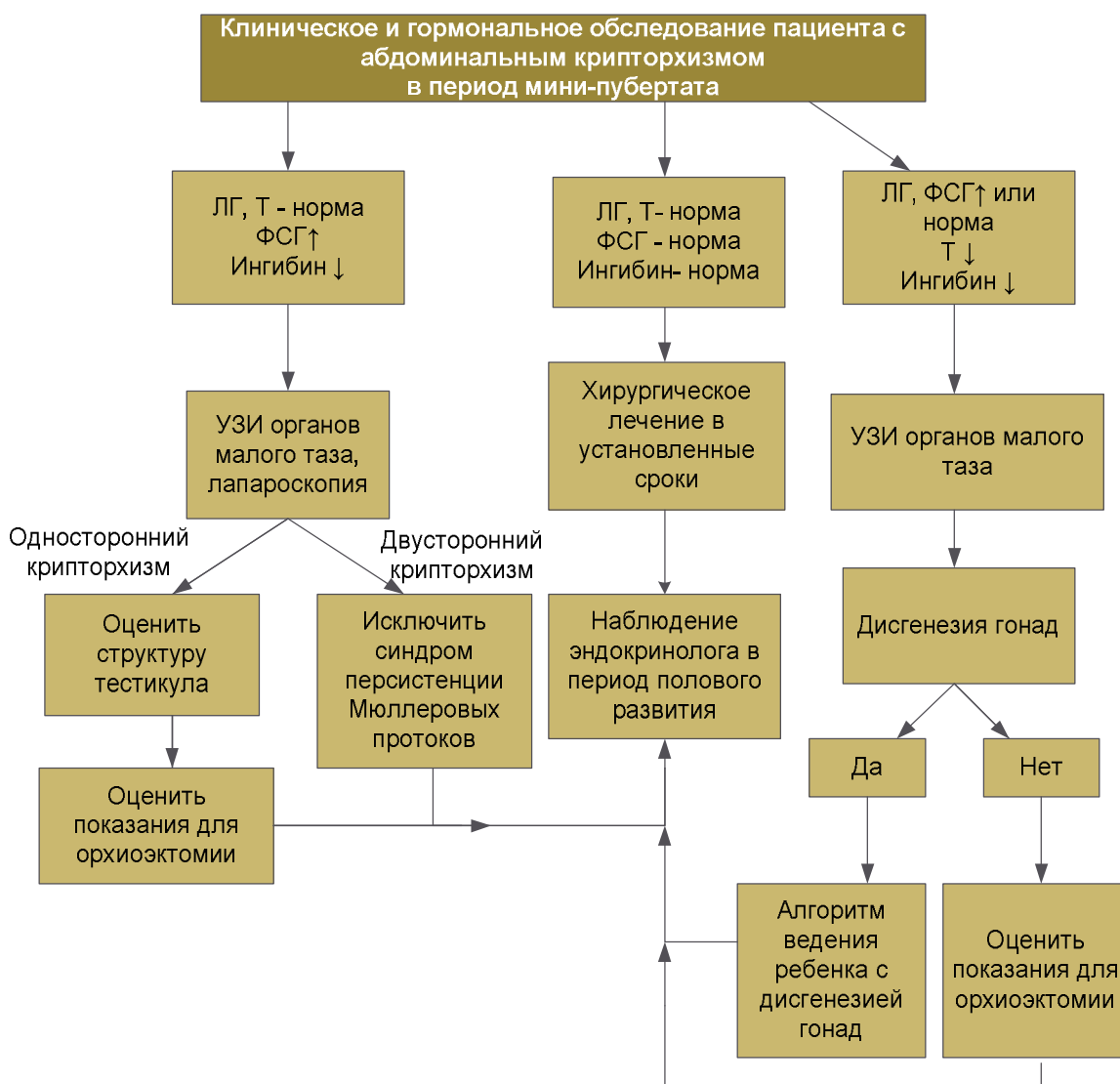


Рисунок 4. Алгоритм наблюдения пациента с абдоминальным крипторхизмом

Перспективная оценка полового развития у 40 мальчиков с гипоспадией проведена в двух группах:

1. Группа пациентов со стволовой формой гипоспадии (СТ), n = 20.
2. Группа пациентов с мошоночной гипоспадией (МГ), n = 20

Сочетание гипоспадии с другими аномалиями развития наружных половых органов: расщеплением мошонки, односторонним паховым крипторхизмом определялось у 22,5 % детей. Контрольную группу составили 60 практически здоровых мальчиков 11 – 15 лет. Средний возраст старта пубертата у пациентов с гипоспадией составил $12,8 \pm 0,6$ лет и отставал от здоровых детей на 1 – 1,5 года. Объем гонад не отличался от здоровых детей. При этом длина полового члена соответствовала допубертатным значениям. В процессе дальнейшего мониторинга, инвертированный пубертат наблюдался у 17,2% пациентов. Гинекомастия 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 G₄ стадии полового развития (таблица 6). Объем гонад у мальчиков со стволовой и мошоночной гипоспадией не отличался от здоровых детей. Микропения установлена у 10% мальчиков со стволовой гипоспадией 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.

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

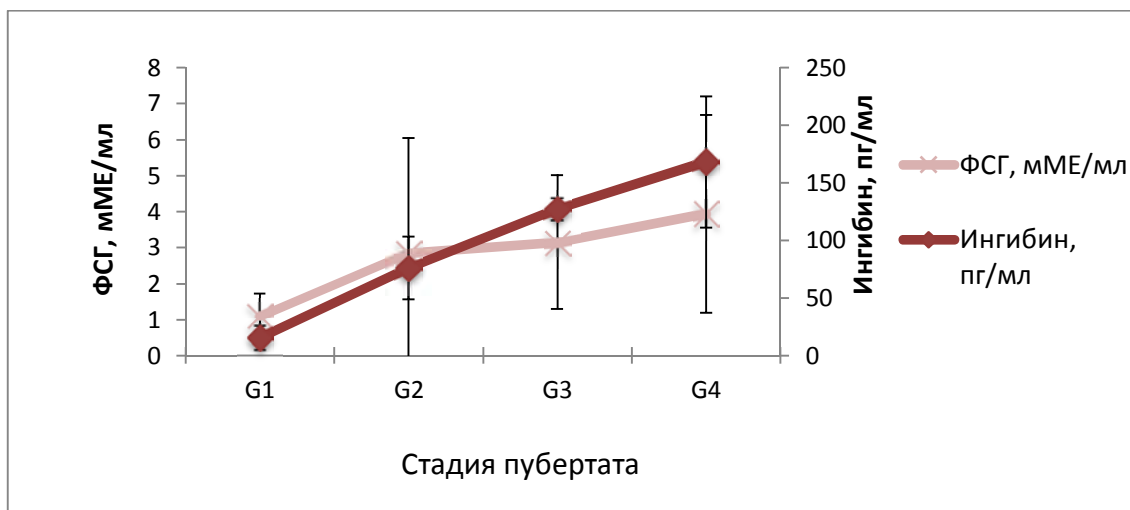
Показатель	Стволовая гипоспадия (СГ), n= 20	Мошоночная гипоспадия (МГ), n=20	Контрольная группа n =80	p
Объем гонад, мл	15 [13,7; 18]	17 [13; 20]	18,0 [15; 20]	0,8
Объем гонад (УЗИ), мл	16 [12,2; 18]	17,4 [13,2; 19,5]	17,5 [15; 19,6]	0,8
Длина полового члена, см	6,5 [6,0; 7,3]	4,5 [3,5; 5,4]	8,0 [6,2; 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
PI	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

p – достоверность различий между группами СГ, МГ и контрольной по критерию Краскела-Уолиса

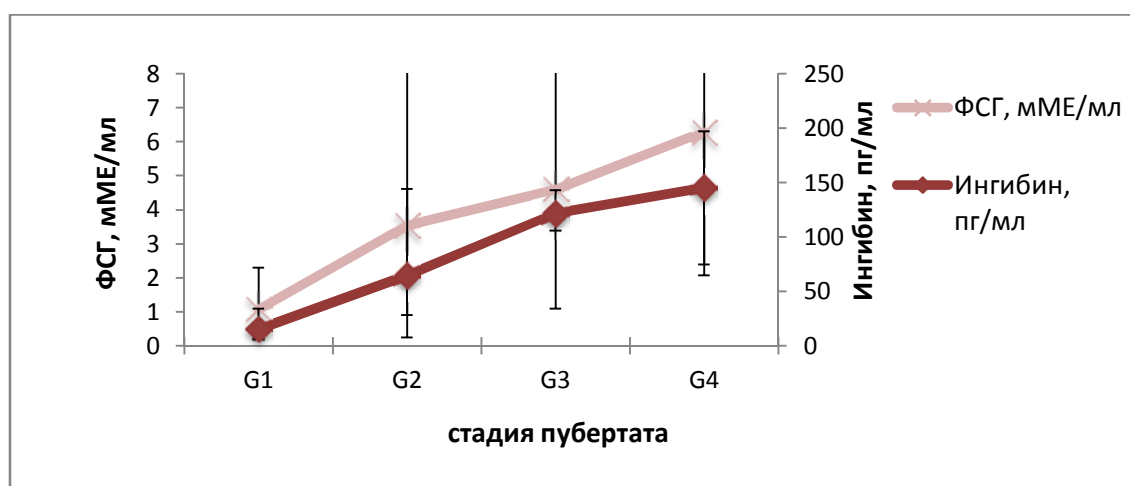
На основании трансректального ультразвукового исследования было установлено уменьшение объема предстательной железы относительно группы контроля, гипотрофия семенных пузырьков, нарушение дифференцировки семявыносящих протоков у 20% мальчиков со стволовой гипоспадией. Объем предстательной железы у 70% мальчиков с мошоночной гипоспадией был достоверно меньше по сравнению с группой стволовой гипоспадии и контрольной (таблица 6). Отсутствовала четкая дифференцировка долей, семенных пузырьков. Семявыносящие протоки визуализировались как линейные образования без четкой дифференцировки.

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.

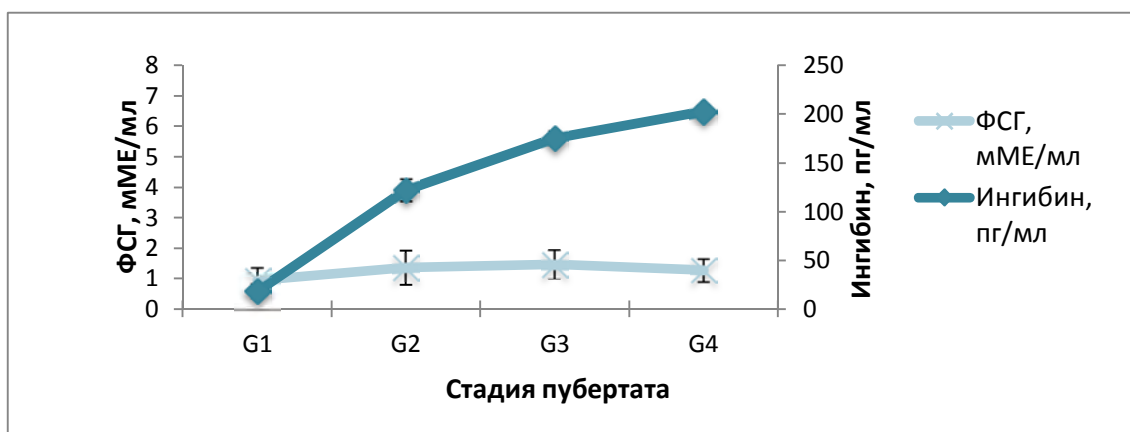
При оценке сперматогенного потенциала тестикул в группе стволовой гипоспадии снижение уровня ингибина Б выявлено у 25% мальчиков. В группе мальчиков с мошоночной гипоспадией – у 80% пациентов. Одновременно со снижением концентрации ингибина Б обращало на себя внимание достоверное повышение концентрации ФСГ у пациентов обеих групп (таблица 6). На рисунке 5 показано изменение концентрации ингибина Б и ФСГ в сыворотке крови по мере прогрессирования пубертата. Из рисунка видно, что в группе здоровых мальчиков отмечалось увеличение концентрации ФСГ на стадии G₂ с постепенным её снижением к завершению полового развития. При этом наблюдалось прогрессивное увеличение концентрации ингибина Б до максимальных значений на стадии G₄. У мальчиков со стволовой и мошоночной гипоспадией концентрация ФСГ превышала контрольные показатели уже на стадии G₂ и продолжала нарастать по мере прогрессирования пубертата. Концентрация ингибина была достоверно ниже по сравнению с группой здоровых мальчиков. В группе стволовой гипоспадии на стадии G₄ уровень ингибина Б был ниже целевых значений в 1,24 раза; в группе мошоночной гипоспадии – в 1,6 раза.



А) Группа пациентов со стволовой гипоспадией



Б) Группа пациентов с мошоночной гипоспадией



В) Группа здоровых мальчиков

Рисунок 5. Динамика Ингибина Б и ФСГ в зависимости от стадии полового развития у пациентов со стволовой / мошоночной гипоспадией и у здоровых мальчиков

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].

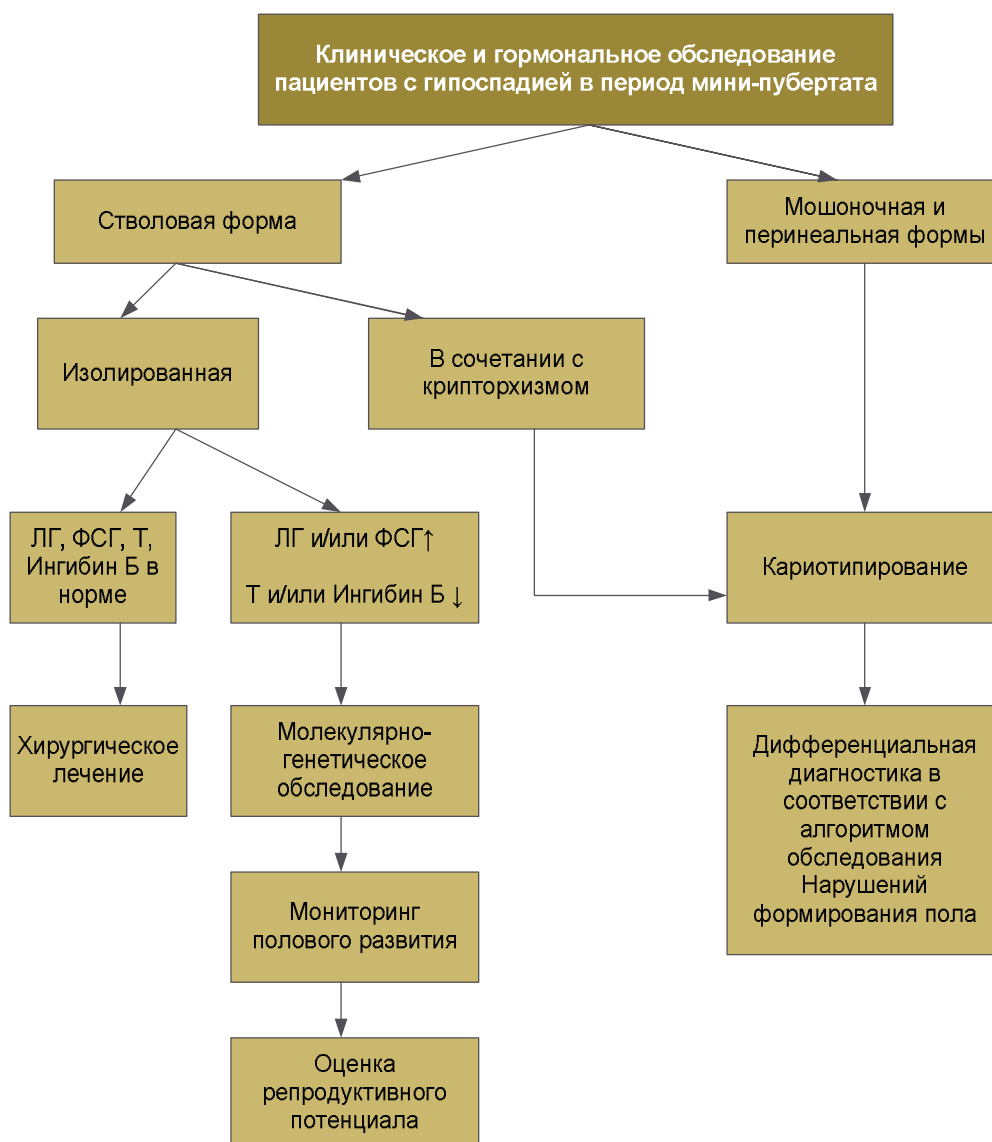


Рисунок 6. Алгоритм обследования ребенка с гипоспадией

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 уровня ингибина Б при повышении концентрации фолликулостимулирующего гормона у 25% пациентов со стволовой гипоспадией и у 80% с мошоночной формой, что свидетельствовало о патологии развития клеток Сертоли. На основании полученных результатов, предложен алгоритм мониторинга полового развития мальчиков с гипоспадией (рисунок 6).

С целью выделения 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 объем мошоночного яичка (Vt_1), объем низведенного яичка (Vt_2), склеротические изменения структуры низведенного тестикула (ScI), показатели скорости тестикулярного кровотока (PSV и Vm), объем предстательной железы (Vp), сывороточные концентрации тестостерона (T), лютеинизирующего (ЛГ), и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. В результате проведенного анализа было составлено регрессионное уравнение:

$$\text{Ингибин Б} = 127,4 - 0,37 \times Vt_1 + 2,3 \times Vt_2 - 15,5 \times ScI + 7,8 \times PSV + 1,3 \times \text{ЛГ} - 0,5 \times T - 6,9 \times \text{ФСГ},$$

(27,6) (1,5) (0,9) (4,2) (2,4) (2,4) (0,56) (1,7)

где коэффициенты Vt_1 , ЛГ, T являются незначимыми, а коэффициенты Vt_2 , ScI , PSV , $ФСГ$ – значимыми.

Регрессионный анализ позволил выделить прогностически значимые показатели созревания репродуктивной системы, ранжировать их по мере увеличения их вклада в прогнозируемый показатель фертильности. 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. Установлена положительная связь с объемом

тестикула и скоростью кровотока, отрицательная связь со склеротическими изменениями тестикула и ФСГ.

Согласно поставленным задачам, было определено 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. При оценке результатов дисперсионного анализа было установлено, что при одностороннем паховом крипторхизме пубертатный 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. 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 орхиэктомия 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.

На заключительном этапе 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 $\chi^2 = 51$, $p < 0,0000001$. 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.

Результаты логистической регрессионной модели наглядно представлены на графике (рисунок 7). Из рисунка 7 видно:

- 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 ингибина Б - 192 пг/мл, при котором вероятность фертильности составляет 95% и более.

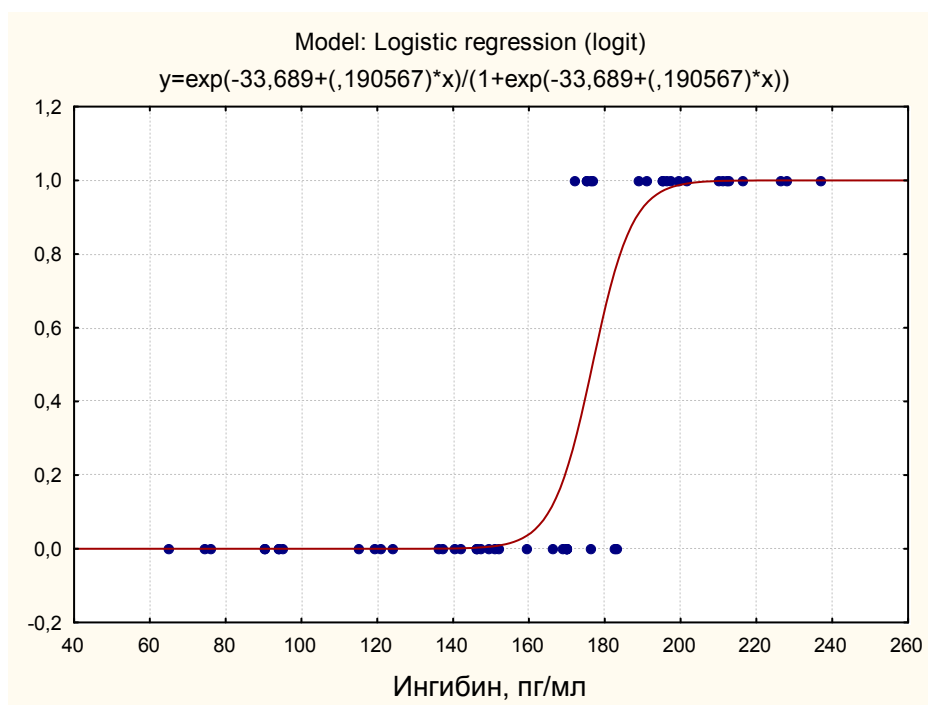


Рисунок 7. Логистическая регрессионная модель: вероятность фертильности в зависимости от уровня ингибина Б

Таким образом, на основании проведенного исследования, определен систематизированный подход к ведению пациентов с врожденной патологией полового развития, позволяющий оценить состояние репродуктивной системы в период мини-пубертата и пубертата; выделить пациентов, составляющих группу риска по развитию репродуктивных нарушений; прогнозировать репродуктивную функцию и верифицировать патологию репродуктивной системы до завершения функционального созревания половых желез.

ВЫВОДЫ

1. Установлены региональные референсные значения 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. Определены референсные значения для объема гонад, длины полового члена и показателей репродуктивных гормонов у здоровых мальчиков в период пубертата в зависимости от стадии полового развития. 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 G₄ 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 орхиэктомию 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 обследовать пациентов с крипторхизмом и гипоспадией в период мини-пубертата для своевременной диагностики патологии полового развития и определения тактики лечения;
2. У пациентов с нарушением формирования пола рекомендуется определять показатели репродуктивных гормонов: гонадотропинов, андрогенов, антимюллерова гормона и ингибина Б в период мини-пубертата с целью установления половой принадлежности и верификации диагноза;
3. Для оценки состояния здоровья и диагностики патологии полового развития мальчиков в период мини-пубертата и пубертата целесообразно использовать региональные референсные значения, установленные для объема гонад, длины полового члена и показателей репродуктивных гормонов;
4. Для своевременного выявления патологии репродуктивной системы у мальчиков с крипторхизмом и гипоспадией, необходимо систематизированное динамическое наблюдение. Предложены алгоритмы ведения пациентов, начиная с периода мини-пубертата до завершения пубертатного периода.
5. Клинико-гормональная оценка пубертата у пациентов с нарушением формирования пола необходима для проведения соответствующих этапов лечения и контроля заместительной гормональной терапии.
6. Для оценки репродуктивного потенциала необходимо определить клинические и гормональные показатели полового развития:

- у мальчиков с крипторхизмом: объем гонад, скорость тестикулярного кровотока, эхографическую структуру тестикула, концентрацию фолликулостимулирующего гормона;

- у мальчиков с гипоспадией – скорость тестикулярного кровотока, объем предстательной железы, концентрацию фолликулостимулирующего гормона.

7. Для расчета репродуктивного прогноза пациента рекомендуется применение математической модели, согласно которой 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Врожденные нарушения дифференцировки гонад: клинимо-морфологические варианты и оперативное лечение / Н.Ю. Райгородская, Д.А. Морозов, Н.В. Болотова, Е.Н. Цмокалюк, Д.А. Жарков, Э.К. Айрян // Урология. – 2012. – № 5. – С. 86-91.
2. Болотова, Н.В. Задержка полового развития мальчиков / Н.В. Болотова, Н.Ю. Райгородская // Проблемы эндокринологии. – 2009. – № 5. – С. 19-23.
3. Клинико-морфологическая характеристика андрогенного статуса у детей с гипоспадией и его влияние на результаты хирургической коррекции / Д.А. Жарков, Н.Ю. Райгородская, Ф.К. Напольников, Е.Н. Цмокалюк // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 3. – С. 433-437.
4. Клинические и гормональные особенности полового развития мальчиков : учеб. пособие для врачей / Н.Ю. Райгородская, В.К. Поляков, Н.Б. Захарова, Н.В. Болотова, Д.А. Морозов, И.Л. Иваненко; под ред. П.В. Глыбочко. – Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2012. – 48 с.
5. Критерии клинической диагностики и выбор лечебной тактики у пациентов с неопределенностью пола / Н.В. Болотова, Д.А. Морозов, Н.Ю. Райгородская, Д.А. Жарков, М.М. Григорьева, Е.Н. Цмокалюк // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 178-182.
6. Нарушение дифференцировки гонад: дисгенезия и овотестикулярное нарушение формирования пола / Д.А. Морозов, Н.Ю. Райгородская, Н.В. Болотова, Е.С. Пименова, Г.Н. Маслякова, Е.Н. Цмокалюк // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61, № 1. – С. 31-35.
7. Овотестикулярное нарушение формирования пола вследствие гоносомного мозаицизма / Н.Ю. Райгородская, Д.А. Морозов, В.Б. Черных, Н.В.

- Болотова, Д.А. Жарков, Н.В. Шилова, Т.В. Золотухина, Е.Н. Цмокалюк // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 56, № 2. – С. 42-46.
8. Половое развитие мальчиков с гипоспадией / Н.Ю. Райгородская, Н.В. Болотова, Д.А. Морозов, Л.Н. Седова, Н.Б. Захарова, И.Л. Иваненко, О.Л. Белкова // Урология. – 2013. – № 2. – С. 84-89.
 9. Половое развитие мальчиков, оперированных по поводу крипторхизма / Д.А. Морозов, Н.В. Болотова, Л.Н. Седова, Н.Ю. Райгородская, В.К. Поляков, Т.В. Попылькова // Детская хирургия. – 2010. – № 5. – С. 46-50.
 10. Причины задержки полового развития мальчиков / Н.В. Болотова, Н.Ю. Райгородская, Е.Г. Дронова, Л.Н. Седова // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 6. – С. 31-36.
 11. Райгородская, Н.Ю. Физиологические периоды развития половой системы мальчиков / Н.Ю. Райгородская // Бюллетень медицинских интернет конференций. – Т. 4, № 1. – С. 76-81.
 12. Райгородская, Н.Ю. Мини-пубертат у здоровых мальчиков и при патологии репродуктивной системы / Н.Ю. Райгородская // Педиатрия. – 2014. – № 5. – С. 117-121.
 13. Референсные значения гонадотропинов и половых гормонов у здоровых мальчиков 1-3 месяцев / Н.Ю. Райгородская, Н.В. Болотова, Н.Б. Захарова, О.В. Львова // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 38-41.
 14. Состояние гонад у мальчиков с крипторхизмом в период мини-пубертата / Н.Ю. Райгородская, Н.В. Болотова, Д.А. Морозов, Н.Б. Захарова // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 4-7.
 15. Становление пубертата у детей с малыми аномалиями репродуктивной системы / Н.В. Болотова, Д.А. Морозов, И.В. Горемыкин, Н.Ю. Райгородская, В.К. Поляков, Т.А. Чапурина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2006. – Т. 2, № 4. – С. 32-34.
 16. Феминизирующие пластики наружных половых органов при ложном гермафродитизме у детей / Д.А. Морозов, Д.А. Жарков, Ф.К. Напольников, А.С. Никитина, С.Ю. Городков, М.А. Антонов, Н.Ю. Райгородская // Детская хирургия. – 2009. – № 3. – С. 24-27.
 17. Хирургическое лечение детей с патологией пола в соответствии с международным консенсусом / Д.А. Морозов, Н.Ю. Райгородская, Н.В. Болотова, Н.Б. Захарова, Г.Н. Маслякова, Д.А. Жарков, М.М. Григорьева, Т.В. Попылькова // Российский вестник детской хирургии анестезиологии и реаниматологии. – 2010. – № 1. – С. 66-73.
 18. Clinical and hormonal aspects of puberty in boys with cryptorchidism / N. Raygorodskaya, N. Bolotova, D. Morozov, L. Sedova, E. Pimenova // Hormone Research. – 2009. – Vol. 72, suppl. 3. – P. 387.
 19. Delayed puberty in boys with cryptorchidism in anamnesis / N. Raygorodskaya, N. Bolotova, D. Morozov, K. Kulikova // Hormone research in paediatrics. – 2010. – Vol. 74, suppl. 3. – P. 504.
 20. Raygorodskaya, N. Disorders of gonadal differentiation: histological evaluation, gender assignment and surgical approach / N. Raygorodskaya, D. Morozov, N. Bolotova // Abstract book 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology, Milan, 19-22 September 2013. – Milan, 2013. – P. 345.

21. A 3-Year-Old Boy with Ovotestes: Gender Reassignment and Surgical Management / N. Raygorodskaya, V. Chernykh, D. Morozov, O. Olutoye, N. Bolotova, A. Averyanov, G. Maslyakova, N. Shilova, T. Zolotukhina // J. Pediatr. Endocr. Met. – 2011. – Vol. 24, № 7/8. – P. 587-589.

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;
ДДА – двухфакторный дисперсионный анализ;
ДПК – двусторонний паховый крипторхизм;
ЗГТ – заместительная гормональная терапия;
ЗПР – задержка полового развития;
ЛГ – лютеинизирующий гормон;
МДА – многофакторный дисперсионный анализ;
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;
Pi – пульсационный индекс;
PSV – линейная скорость кровотока;
Ri - индекс резистивности;
Vm – средняя скорость кровотока;
Vt – объем тестикула;