



**Андижанский
государственный
медицинский
институт**

Лекция_ 8: Болезни репродуктивной системы мужского организма

Lecture_8: Diseases of the male reproductive system

Лектор: Айсачева Мафтунабону

ПЛАН

- Анатомия и физиология мужских половых желез
- Биосинтез, секреция, возрастные особенности и механизм действия тестикулярных гормонов
- Методы обследования больных с нарушениями функции яичек
- Заболевания репродуктивной системы мужского организма

Анатомия и физиология мужских половых желез

- Мужские половые органы анатомически делят на наружные (мошонка, половой член) и внутренние — яички с их придатками, семявыносящие протоки, бульбоуретральные железы, предстательная железа и семенные пузырьки.
- Яички — парные, овоидной формы органы длиной 3,6—5,5 см, шириной 2,1—3,2 см (рис. 9.1). Масса каждого яичка составляет около 20 г. Из-за расположения в мошонке яички имеют температуру на 2—2,5°C ниже температуры в брюшной полости, что является необходимым условием для нормального сперматогенеза. Яичко состоит из 250 пирамидальных долек, разделенных фиброзными перегородками. В каждой дольке яичка находятся извитые и прямые семенные канальцы, которые переходят в более крупные выносящие канальцы. Семенные канальцы выстилает эпителиально-сперматогенный слой с клетками Сертоли. Между канальцами имеется интерстициальная ткань с клетками Лейдига. Длина семенных канальцев у мужчины может достигать 70 см.

- Яички одновременно выполняют двойную функцию: репродуктивную и эндокринную. Эндокринная функция заключается в продукции мужских половых гормонов (андрогенов), среди которых основным является тестостерон. Помимо андрогенов, в яичке образуется небольшое количество эстрогенов, главным образом эстрадиол. Местом синтеза тестостерона являются клетки Лейдига, расположенные поодиночке или группами.
- Репродуктивная функция яичка заключается в образовании мужских половых клеток (сперматозоидов). Процесс сперматогенеза осуществляется в извитых семенных канальцах паренхимы яичка, которые составляют более 85 % объема яичка. Внутренняя поверхность мембран извитых канальцев выстлана двумя видами клеток — первичными половыми клетками (сперматогонии) и клетками Сертоли, которые обеспечивают сперматогенез продуктами своей секреторной активности, секретируют ингибин (фактор, подавляющий продукцию ФСГ гипофизом), выделяют андрогенсвязывающий белок, способствующий переносу тестостерона и дигидротестостерона в половые клетки, где эти гормоны обеспечивают созревание сперматозоидов.



- Деятельность яичек находится непосредственно под влиянием ЦНС, гипоталамуса и гипофиза. В последнее время появились сообщения также о местной паракринной регуляции функции яичек. Гонадотропин-рилизинг- гормон (ГРГ), вырабатываемый гипоталамусом, оказывает прямое влияние на стимуляцию или торможение секреции гормонов гипофиза. Выработка ГРГ происходит преимущественно в области дугообразных ядер и стимулируется дофамином. Серотонин, выделяемый эпифизом, тормозит продукцию ГРГ. У мужчин функционирует постоянный тонический центр секреции ГРГ в отличие от женщин, у которых его секреция осуществляется циклически. Такая половая дифференцировка гипоталамуса происходит во внутриутробном периоде под влиянием вырабатываемого эмбриональными яичками тестостерона.

- Введение ГРГ стимулирует высвобождение как лютеинизирующего гормона (ЛГ), так и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), гонадотрофами гипофиза посредством кальцийзависимого механизма. Продукция ФСГ стимулируется введением ГРГ в 5 раз слабее, чем секреция Л Г. Секреция ГРГ в портальную систему гипофиза происходит эпизодически. Частота секреторных импульсов составляет 2—4 в течение 6 ч. Кроме влияния на гипофиз, ГРГ и его агонисты оказывают прямое действие на яички и репродуктивный тракт.



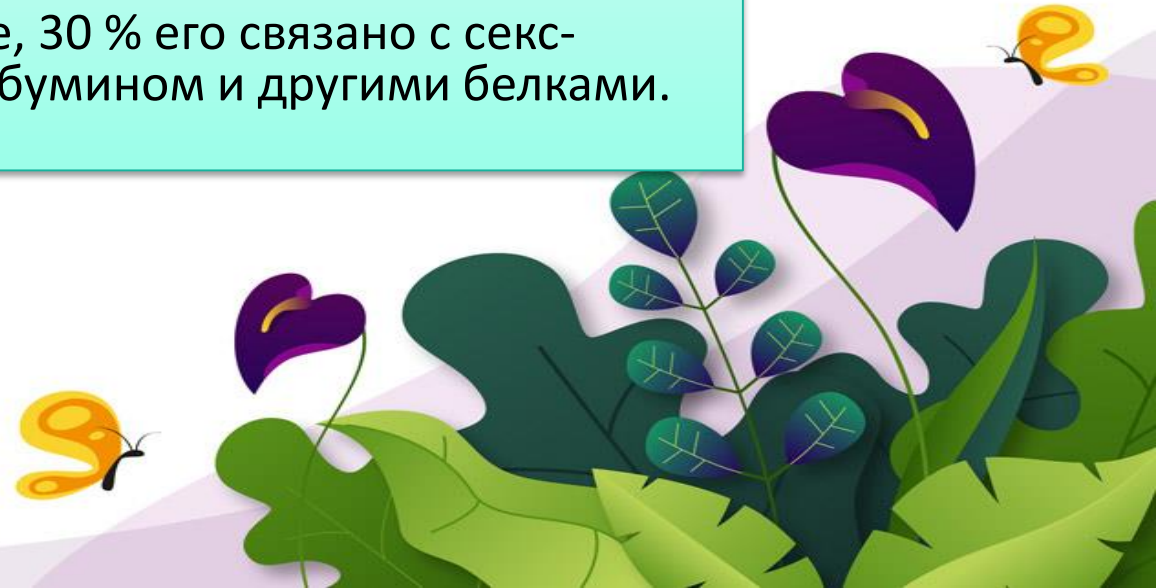
- Среди гормонов, секретируемых передней долей гипофиза, 3 гормона прямо влияют на функции яичек. ФСГ, который у мужчин также обозначается как сперматогенезстимулирующий гормон, активно влияет на сперматогенез, стимулирует эпителий канальцев яичка. ЛГ у мужчин инициирует развитие и созревание интерстициальных клеток и влияет на биосинтез андрогенов клетками Лейдига (интерстициальными клетками), поэтому также носит название гормона, стимулирующего интерстициальные клетки. Инициация и поддержание сперматогенеза контролируется отдельными механизмами. Для инициации сперматогенеза необходимы как тестостерон, так и ФСГ. Когда же нормальный герминативный эпителий подготовлен, продукция спермы у гипофизэктомии животных может поддерживаться только тестостероном, если введение гормона начато сразу после гипофизэктомии.

Тестостерон оказывает биологическое действие практически на все ткани организма. Его основными эффектами являются:

- дифференцировка мезонефрального протока, наружных половых органов и гипоталамо-гипофизарной системы по мужскому типу;
- стимуляция развития наружных и внутренних половых органов;
- стимуляция роста волос на лице, лобке, в подмышечных впадинах, образование залысин;
- стимуляция линейного роста тела, задержка азота и стимуляция развития мускулатуры;
- индукция увеличения гортани и утолщения голосовых связок; стимуляция эритропоэза и андроидного распределения подкожной жировой клетчатки;
- активация сперматогенеза совместно с ФСГ;
- обеспечение формирования мужской психики и сексуальности.

Биосинтез, секреция, возрастные особенности и механизм действия тестикулярных гормонов

- У человека биосинтез тестостерона в основном осуществляется по Д5-пути, включающему прегненолон, 17-гидроксипрогестерон и андростендион (см. раздел 8.2). Яички взрослого мужчины продуцируют от 5 до 12 мг тестостерона в сутки, при этом в самих яичках содержится только около 0,02 мг гормона. Секреция тестостерона происходит не постоянно, а эпизодически, что является одной из причин значительных колебаний его уровня в
- крови. Максимальная секреция происходит между 02.00—06.00 ч, а минимальная — около 13.00 ч.
- Только 3 % тестостерона циркулирует в свободном виде, 30 % его связано с сексостероидсвязывающим глобулином (СССГ), 67 % — с альбумином и другими белками.



- В пубертатном периоде под действием тестостерона формируются основные вторичные половые признаки. Половое развитие происходит постепенно и начинается с исчезновения подкожного жира в мошонке, появления ее пигментации и многочисленных мелких складок. Яички увеличиваются и опускаются на дно мошонки. Начинается рост полового члена. Оволосение лобка вначале имеет женский тип (с горизонталью роста волос), а с 16—17 лет переходит к мужскому (с ростом волос в надлобковой области, в виде ромба). Затем появляются волосы в подмышечных областях. Пушок на верхней губе, щеках и подбородке постепенно заменяется осевыми волосами. Изменяются размеры предстательной железы. Увеличивается гортань, происходит мутация голоса. Параллельно усиливаются процессы сперматогенеза, хотя полноценная репродуктивная функция формируется позже — к 16—17 годам.



- Тестостерон, являясь стероидным гормоном, проникает в клетки-мишени путем пассивной диффузии. Он является доминирующим внутриядерным андрогеном в головном мозге, гипофизе и почках. В других тканях тестостерон с помощью фермента 5 α -редуктазы метаболизируется в более активный дигидротестостерон. Наиболее активно эта реакция идет в тканях, богатых 5 α -редуктазой: коже, предстательной железе, придатке яичка, семенных пузырьках. Врожденная недостаточность 5 α -редуктазы характеризуется тем, что после рождения у мальчиков имеются яички и их придатки, семявыносящие протоки и семенные пузырьки, но отсутствуют простата, половой член и сформированная мошонка. Таким образом, для дифференцировки одних тканей у плода необходим дигидротестостерон, для других — тестостерон. Примерно к 12 годам при этом синдроме формируются нормальные наружные половые органы по мужскому типу, а в дальнейшем образуется нормальная сперма, что свидетельствует о возможности сперматогенеза в отсутствие дигидротестостерона.

- Тестостерон, являясь стероидным гормоном, проникает в клетки-мишени путем пассивной диффузии. Он является доминирующим внутриядерным андрогеном в головном мозге, гипофизе и почках. В других тканях тестостерон с помощью фермента 5 α -редуктазы метаболизируется в более активный дигидротестостерон. Наиболее активно эта реакция идет в тканях, богатых 5 α -редуктазой: коже, предстательной железе, придатке яичка, семенных пузырьках. Врожденная недостаточность 5 α -редуктазы характеризуется тем, что после рождения у мальчиков имеются яички и их придатки, семявыносящие протоки и семенные пузырьки, но отсутствуют простата, половой член и сформированная мошонка. Таким образом, для дифференцировки одних тканей у плода необходим дигидротестостерон, для других — тестостерон. Примерно к 12 годам при этом синдроме формируются нормальные наружные половые органы по мужскому типу, а в дальнейшем образуется нормальная сперма, что свидетельствует о возможности сперматогенеза в отсутствие дигидротестостерона.

Методы обследования больных с нарушениями функции яичек

- Физические методы:
- Обследование больных с нарушениями функции яичек состоит из соматического обследования и осмотра половых органов. Соматическое обследование включает в себя выявление характерных признаков развития скелета, мышечной системы, жировой клетчатки. Гипоандрогения в допубертатном периоде может проявиться гипоспадией, крипторхизмом, микропенисом, евнухоидизмом. Последним термином объединяется сочетание таких признаков, как отсутствие волос на теле, плохое развитие скелетной мускулатуры, незаращение эпифизарных щелей, диспропорциональное телосложение (высокорослость; размах рук более чем на 2 см превышает рост, длина нижней части тела от пяток до лобка более чем на 2 см превышает верхнюю).
- Раннее насыщение организма избыточным количеством андрогенов ведет к укорочению трубчатых костей и формированию «хондродистрофических» пропорций тела (относительно длинное туловище при относительно коротких конечностях).

- Осмотр половых органов имеет принципиальное значение, а в ряде случаев бывает достаточен для постановки диагноза (опухоль яичка, крипторхизм, варикоцеле и др.). При осмотре обращают внимание на строение наружных гениталий, величину полового члена, место выхода уретры (наличие гипоспадии или эписпадии), складчатость и пигментацию мошонки, степень ее отвисания, характер оволосения лобка (оволосение по женскому типу с четкой горизонталью роста волос, которая часто встречается при раннем первичном гипогонадизме, или по мужскому типу — с ростом волос в надлобковом конусе). Затем переходят к пальпации яичек. Определив размеры яичек (удобно пользоваться орхидометром), обращают внимание на их консистенцию, характер поверхности, состояние придатка. Пальпацию яичек следует проводить теплыми руками, чтобы не было ускользания яичка. При необходимости проводят ректальное пальцевое исследование для оценки состояния предстательной железы.



- До пубертатного возраста длина яичек равна примерно 2 см, а объем 2 мл. В период полового созревания яички увеличиваются и к 16-летнему возрасту достигают размеров, как у взрослого мужчины: длина яичка в среднем равна 4,6 см (от 3,5 до 5,5 см), а объем 12—25 мл. Точное определение объема яичка возможно с помощью УЗИ.
- При повреждении семенных канальцев в препубертатном возрасте яички остаются небольшими и плотными (синдром Клайнфелтера). Если патология развивается после пубертатного периода, яички становятся мягкими. Очень плотная консистенция яичка, особенно односторонняя, подозрительна в отношении опухолевого процесса.
- Длина эрегированного полового члена у взрослого в норме составляет 11 — 15 см. При манифестации гипогонадизма в допубертатном возрасте пенис остается инфантильным.



Лабораторные методы

- Функциональное состояние яичек отражает содержание половых гормонов в биологических жидкостях организма, а также уровни гонадотропинов. При определении содержания тестостерона необходимо учитывать, что утром его уровень примерно на 20 % выше, чем вечером. Кратковременная и интенсивная физическая нагрузка приводит к повышению, а длительная и неинтенсивная нагрузка — к уменьшению уровня тестостерона. Нормальный уровень тестостерона у здорового мужчины в первой половине дня составляет 12—30 нмоль/л. Уровень тестостерона ниже 10 нмоль/л указывает на явную патологию. У мальчиков в допубертатном возрасте уровень тестостерона составляет менее 4 нмоль/л. Для получения более точного представления об уровне тестостерона рекомендуется забор трех проб крови с интервалом в 15—20 мин с последующим определением уровня гормона в смеси из трех сывороток. Аналогичным образом целесообразно исследовать уровень ЛГ. Уровень дигидротестостерона составляет около 1/10 содержания тестостерона; при доброкачественной гиперплазии простаты он повышается. До пубертатного возраста содержание тестостерона и ЛГ низкое, что затрудняет оценку функционального состояния клеток Лейдига. С этой целью проводится ряд функциональных тестов.

Проба с хорионическим гонадотропином (ХГ)

- Поскольку биологическая активность ХГ аналогична ЛГ, его введение вызывает стимуляцию клеток Лейдига и увеличение продукции тестостерона. Нарушение секреторного ответа свидетельствует о нарушении функции клеток Лейдига. Проба с ХГ используется для дифференциальной диагностики первичного и вторичного гипогонадизма. Существует 2 варианта теста с ХГ, которые отличаются вводимыми дозами. Первый вариант подразумевает внутримышечное введение ХГ в дозе 1500 ЕД в течение 4 дней. Уровень тестостерона определяют перед первым введением ХГ и через 24 ч после последней инъекции. При втором, более распространенном варианте теста ХГ вводят однократно внутримышечно в дозе 2500—5000 ЕД, определяя уровень тестостерона до введения ХГ и через 72 ч после него. Нормальным ответом считается по крайней мере 2-кратное увеличение уровня тестостерона.

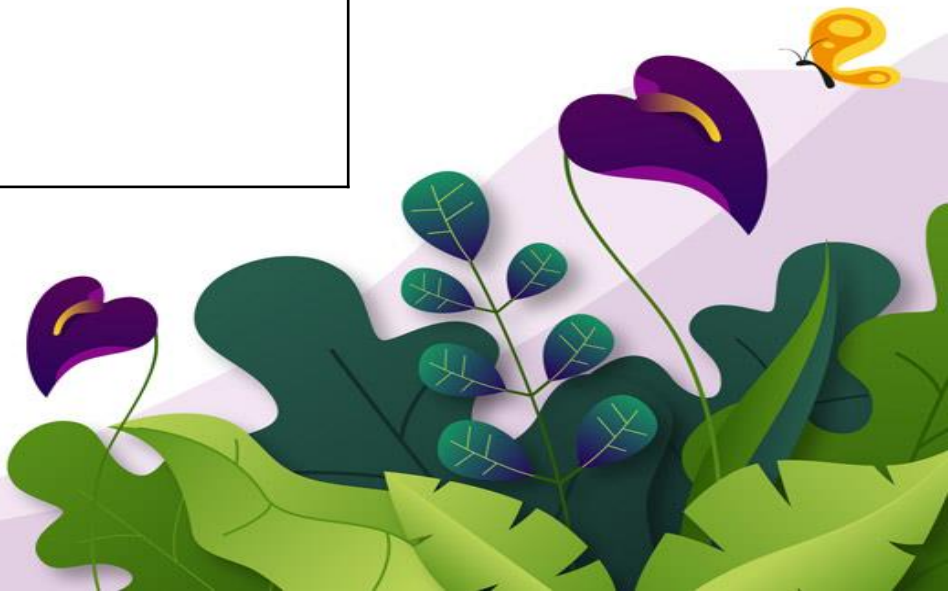
Пробы с кломифеном и ГРГ

- Для диагностики вторичного гипогонадизма часто используются пробы с кломифеном и гонадотропин-рилизинг- гормоном (ГРГ).
- Кломифен — антиэстрогенный препарат нестероидной структуры, который в малых дозах усиливает секрецию ЛГ и ФСГ аденогипофизом за счет блокады рецепторов эстрогенов гипоталамуса. В ответ на введение ГРГ секреторный ответ ЛГ значительно превышает таковой для ФСГ. Кломифена цитрат (кlostильбегит) назначают перорально в дозе 100 мг в день в течение 5 дней. Уровень гонадотропина определяют до первого приема и на следующий день после последнего приема.

Исследование эякулята

- . В целях диагностики патологии половой системы у мужчин это исследование широко применяется в связи с доступностью, безвредностью, технической простотой и высокой информативностью. Эякулят лучше всего получать непосредственно перед лабораторным исследованием. Ранее предпочтение отдавалось виброэякуляции, однако в последнее время используют мастурбацию как наиболее физиологичный способ получения эякулята. Для избежания «холодового шока» сперматозоидов пробирку перед сбором эякулята необходимо согреть руками. Анализ эякулята следует проводить спустя 3—4 сут после предыдущего семяизвержения. Сразу же после эякуляции сперма коагулирует, а через 15—30 мин разжижается. Объем эякулята в норме составляет 2—6 мл. Диагностическое заключение делают на основании как минимум двукратного исследования эякулята с интервалом 4—12 нед. Нормальные показатели эякулята приведены в таблице.

Параметр	Значение
Количество сперматозоидов в 1 мл	20 млн и более
Живые сперматозоиды	75 % и более
Мертвые сперматозоиды	50 % и более
Подвижность (а + Б)	25 % и более
Поступательное быстрое движение (а)	с + d = 50 % и менее
Поступательное медленное движение (Б) Непоступательное движение (с) Неподвижные сперматозоиды (d)	30 % и более
Морфологически нормальные сперматозоиды рН спермы	7,2-8,0



Возможны следующие варианты изменения спермограммы.

- Олигоспермия — уменьшение количества сперматозоидов в эякуляте. Наблюдается при венерических заболеваниях, травмах мошонки, расширении вен семенного канатика, орхитах, крипторхизме, вирусной инфекции, может наблюдаться при тяжелой физической нагрузке и стрессах.
- Азооспермия — отсутствие в эякуляте семенных нитей при наличии незрелых сперматозоидов. Является результатом перенесенных венерических и воспалительных заболеваний, травм мошонки, рентгеновского облучения, туберкулезной и химической интоксикации.
- Аспермия — отсутствие в эякуляте и семенных нитей, и клеток сперматогенеза. Обусловлена непроходимостью семявыносящих путей либо атрофией канальцев яичек врожденного или приобретенного характера.
- Астеноспермия — снижение количества активно подвижных сперматозоидов. Наблюдается при трихомонадном уретрите, недолеченной гонорее, работе с токсическими веществами.
- Тератоспермия — повышение содержания в эякуляте патологических (морфологически измененных, дегенеративных) форм сперматозоидов. Наблюдается при гонорее, алкоголизме, туберкулезной интоксикации, трихомонадном орхите. Тератоспермия часто является причиной невынашивания беременности.
- Агглютинация сперматозоидов — склеивание сперматозоидов. Наблюдается при нарушении гематотестикулярного барьера в результате инфекционных заболеваний, орхитов, травм яичка, варикоцеле, экзогенных интоксикаций.

Инструментальные методы

- Высокоинформативным и простым методом исследования яичек является УЗИ. С помощью УЗИ можно точно определить размеры яичка, что имеет принципиальное значение для контроля за лечением гонадотропином при гипогонадотропном гипогонадизме. УЗИ высокоинформативно при гидроцеле, варикоцеле, опухолях яичек. Биопсия яичка применяется, если требуется морфологическое исследование тестикулярной ткани. Возможность этого метода не стоит переоценивать: в 86 % случаев гистологическая картина соответствует данным спермограммы. Биопсия яичка считается абсолютно показанной при ас-пермии, причину которой установить не удастся, а в яичках и их придатках не выявляют признаков грубых дегенеративных изменений. При гистологическом исследовании биоптата обращают внимание на состояние канальцевого аппарата, морфологические особенности клеток Лейдига и состояние стромы. Биопсия яичек имеет решающее значение при диагностике сертоликлеточного синдрома (см. далее). Показанием для биопсии является негетерогенность паренхимы яичек по данным УЗИ. Отсутствие патологии в биоптате и нормальное содержание ФСГ у мужчин с азооспермией могут свидетельствовать о закупорке семявыносящих протоков.

Среди дополнительных методов диагностики, применяемых при нарушениях функций яичек, важное значение имеют цитогенетическое исследование, рентгенологическое исследование кистей и лучезапястных суставов.

- Практически при всех заболеваниях, связанных с хромосомными аномалиями, нарушаются функции яичек. Заподозрить генетические аномалии можно при осмотре, поскольку часто у таких больных имеются пороки соматического развития. При синдроме Тернера у мужчин (кариотип 46X0) и синдроме Нунан отмечаются деформация ушных раковин, короткая шея с крыловидными складками. При синдроме Клайнфелтера (кариотип 47XXY, 48XXXY, мозаицизм 46XY/47XXY) возможно наличие гинекомастии и ев-нухоидных пропорций тела. При XX-синдроме у мужчин никаких отклонений в соматическом статусе может не быть, больные обращаются по поводу бесплодия, диагноз устанавливается только цитогенетически.

Гипогонадизм у мужчин

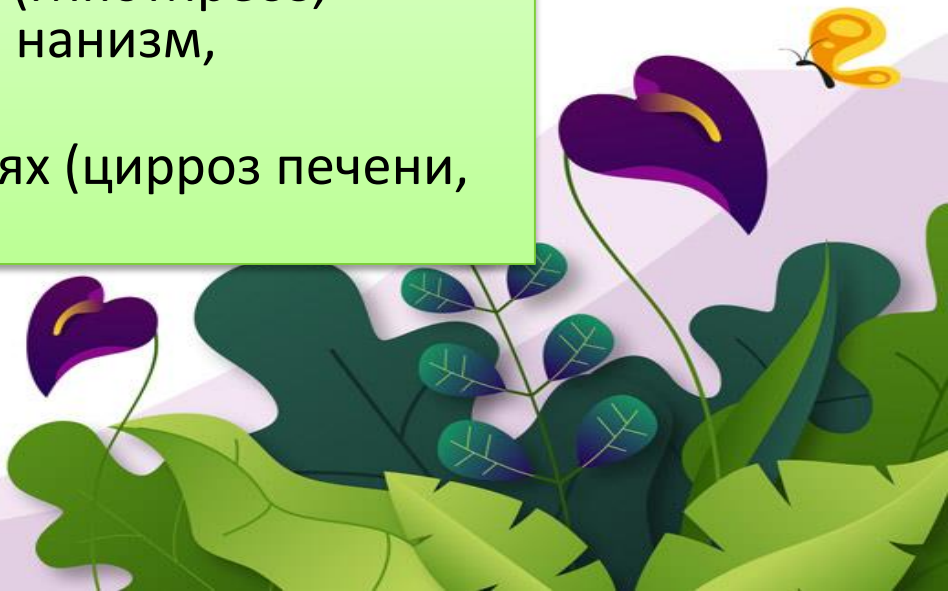
- Гипогонадизм у мужчин, или тестикулярная недостаточность, — патологическое состояние, обусловленное уменьшением уровня андрогенов в организме или снижением чувствительности к ним, которое может приводить к недоразвитию половых органов, вторичных половых признаков и бесплодию.
- Выделяют первичный гипогонадизм, вызванный нарушением функции самих половых желез, и вторичный гипогонадизм, возникший в результате снижения секреции гонадотропинов.
- Первичный гипогонадизм сопровождается гиперсекрецией гонадотропных гормонов и называется гипергонадотропным гипогонадизмом. При вторичном гипогонадизме имеет место снижение секреции гонадотропных гормонов — гипогонадотропный гипогонадизм. Реже встречается нормого-
- надотропный гипогонадизм, который характеризуется низкой продукцией тестостерона при нормальном уровне гонадотропинов. В основе этой патологии лежит смешанная дисфункция репродуктивной системы, выражающаяся не только в первичном поражении яичек, но и в скрытой недостаточности гипоталамо-гипофизарной системы.

Классификация гипогонадизма у мужчин

- Первичный ('гипергонадотропный) гипогонадизм
- 1. Первичный врожденный гипогонадизм
 - • Анорхизм
 - • Крипторхизм
 - • Генетические аномалии:
 - — синдром Клайнфелтера (47XXY) и сходные с ним синдромы
 - — синдром Тернера у мужчин и синдром Нунан
 - — синдром XX-male у мужчин (46XX)
 - — синдром Рейфенштейна
 - — синдром XYY
 - • Сертоли клеточный синдром

- П. Приобретенный гипогонадизм
 - • Инфекционно-воспалительные заболевания яичек
 - • Опухоли яичек
 - • Травмы яичек
 - • Воздействия неблагоприятных факторов внешней среды
- Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм
 - I. Вторичный врожденный гипогонадизм
 - • Синдром Каллманна
 - • Синдром Паскуалини (синдром «фертильных евнухов»)
 - • Синдром Мэддока
 - • Синдром Прадера—Вилли
 - • Краниофарингиома

- II. Вторичный приобретенный гипогонадизм
 - Деструктивные поражения гипоталамо-гипофизарной области (опухоли гипофиза, синдром пустого турецкого седла, травмы гипоталамо-гипофизарной области, хирургические повреждения гипоталамо-гипофизарной области)
 - Гиперпролактинемический гипогонадизм
 - Гипогонадизм при других эндокринных заболеваниях (гипотиреоз, тиреотоксикоз, синдром Иценко—Кушинга, гипофизарный нанизм, акромегалия)
 - Гипогонадизм при тяжелых соматических заболеваниях (цирроз печени, почечная недостаточность, нервная анорексия)



Анорхизм

- Анорхизм (анорхия, внутриутробный анорхизм) — эмбриональная аномалия, характеризующаяся отсутствием яичек у нормальных по генотипу и фенотипу мальчиков. Патология встречается чрезвычайно редко: у одного на 20 000 детей.
- Этиология заболевания не выяснена. Предполагают, что гибель эмбриональных яичек происходит около 20-й недели внутриутробного развития плода, когда уретра уже сформирована по мужскому типу, однако нормального развития полового члена не происходит: нет кавернозных тел, головка полового члена и мошонка недоразвиты, иногда мошонка отсутствует («гладкая промежность»).

- Клиническая картина. В пубертатном периоде вторичные половые признаки не развиваются, структура скелета евнухоидная, этому нередко сопутствует ожирение. При обследовании больных яички не обнаруживаются ни в брюшной полости, ни по ходу паховых каналов.
- Диагностика. Кариотип 46 XY, половой хроматин отрицательный. Уровень гонадотропина в плазме высокий, а тестостерона — низкий.
- Лечение. Зависит от клинической картины, психосексуальной ориентации и реакции организма больного на лечение андрогенами. При выраженном недоразвитии полового члена, исключающем возможность половой жизни, и низкой чувствительности к андрогенам оправдано избрание женского гражданского пола с феминизирующей реконструкцией гениталий и постоянной заместительной терапией эстрогенами.
- При относительно развитом половом члене и адекватном ответе на андрогенотерапию рекомендуются сохранение мужского пола и проведение заместительной терапии андрогенами (сустанон, андриол) начиная с пубертатного возраста. Анорхизм необходимо дифференцировать от двустороннего крипторхизма.

Крипторхизм

- Крипторхизм (от греч. *kryptos* — скрытый, *orchis* — яичко) — задержка яичка в процессе его опускания во внутриутробном периоде из брюшной полости в мошонку. Внешне проявляется отсутствием одного или обоих яичек в мошонке. Крипторхизм — наиболее частая патология половой системы у мальчиков.
- Крипторхизм следует отличать от эктопии яичка, при которой оно отклоняется от естественного пути и опускается не в мошонку, а под кожу лобка, промежности или бедра. Частота крипторхизма у доношенных мальчиков составляет 3,5 %, у недоношенных — 30 %, причем при массе тела менее 1800 г — 70 %, а менее 900 г — 100 % (при этом почти всегда наблюдается двусторонний крипторхизм).
- Крипторхизм часто является причиной нарушения гормональной и репродуктивной функции яичек. При нормальном физиологическом развитии они уже при рождении или к концу первого года жизни должны находиться в мошонке. Это является необходимым условием для их нормального функционирования.

- Различают односторонний и двусторонний истинный и ложный крипторхизм. При истинном крипторхизме яичко находится в брюшной полости (абдоминальная форма), паховом канале (паховая форма) или за его пределами у наружного пахового кольца (высокая мошоночная форма). Ложный крипторхизм обнаруживается в 2 раза чаще, чем истинный. При ложном крипторхизме нормально опустившееся яичко может длительно или периодически находиться вне мошонки под влиянием сокращения мышцы, поднимающей яичко. Как правило, к пубертатному периоду происходит окончательное формирование анатомических структур, и яичко фиксируется в мошонке.
- Этиология. Причины нарушения опускания яичек до конца не изучены. Ясно, что в основе этой патологии лежат нарушения внутриутробного развития плода, в частности гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной связи, приводящие к недостатку секреции гонадотропного гормона гипофизом плода. Не исключено, что в основе могут лежать генетические аномалии.

- Клиническая картина. Главным признаком крипторхизма является отсутствие яичка в мошонке, что обнаруживается при осмотре и пальпации. При одностороннем крипторхизме соответствующая половина мошонки недоразвита. Кремастерный рефлекс на этой стороне не вызывается. Поспешное ощупывание мошонки несогретыми руками врача или в присутствии посторонних лиц может привести к рефлекторному сокращению мышцы, поднимающей яичко, и оно может высоко ускользнуть в паховый канал или за его пределы.
- Неопущенное яичко часто недоразвито, в паренхиме даже после его низведения отмечаются дистрофические изменения. У Vi мужчин с односторонним крипторхизмом наблюдается бесплодие, которое обусловлено нарушением гематотестикулярного барьера и развитием аутоиммунного поражения яичка. При двустороннем крипторхизме частота бесплодия выше-, бесплодие в этом случае связано с торможением развития яичка и функции сперматогенного эпителия под влиянием более высокой температуры брюшной полости, поскольку нормальный сперматогенез осуществляется только при определенной температуре, которая в мошонке на 1,5—2 °С ниже температуры тела.



- **Диагностика.** Диагноз основан на данных осмотра и в типичных случаях не представляет трудностей. При пальпации необходимо попытаться низвести яичко на дно мошонки. Если это удастся, то речь идет о ложном крипторхизме, не требующем лечения. При отсутствии яичка по ходу пахового канала проводят тщательную пальпацию лобковой области, промежности и внутренней поверхности бедра с целью выявления эктопии. Для обнаружения яичка, расположенного в брюшной полости, используют УЗИ малого таза, КТ-исследование, лапароскопию. Для проведения дифференциального диагноза между двусторонним крипторхизмом (в случае необнаружения яичек) и анорхизмом проводят пробу с хорионическим гонадотропином. Значительный подъем уровня тестостерона в крови по сравнению с исходным свидетельствует о наличии яичек. Часто крипторхизм сопровождается недоразвитием вторичных половых признаков.
- **Лечение и прогноз.** Лечение крипторхизма может быть консервативным и хирургическим. Прогноз репродуктивной функции зависит от возраста, в котором было начато лечение, и формы крипторхизма. Фертильность мужчин, у которых в детском возрасте было проведено лечение одностороннего крипторхизма, достигает 70 %, двустороннего — 10 %.

- Лечение крипторхизма целесообразно заканчивать до 1 года ребенка, так как в этом случае прогноз в отношении фертильности наиболее благоприятный. Если до 3-месячного возраста яичко не опускается в мошонку, ребенку показана медикаментозная терапия с помощью хорионического гонадотропина (ХГ) и/или аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ). Эффективность терапии этими препаратами примерно одинакова и составляет от 10 до 50 %. ХГ вводится внутримышечно в возрасте до 1 года — по 250 ЕД, после 1 года — по 500 ЕД. Препарат вводят 2 раза в неделю в течение 5 нед. Повторный курс проводится через 8 нед. Аналоги ГРГ вводятся интраназально, по 1 впрыскиванию 3 раза в день в каждую ноздрю до еды в течение 4 нед. Через 3 мес курс можно повторить. Не следует применять ХГ и аналоги ГРГ одновременно. При отсутствии эффекта от консервативного лечения показано хирургическое лечение (орхипексия). При невозможности низведения неопустившегося яичка во избежание малигнизации (семинома, эмбрионально-клеточная карцинома, тератокарцинома) показано его удаление.



Синдром Клайнфельтера

Врожденное заболевание, проявляющееся у мужчин в классическом варианте в евнухоидных пропорциях тела, гинекомастии, гипоплазии яичек и азооспермии. Впервые описан в 1942 г. Г.Клайнфелтером, Е.Рейфенштейном и Ф.Олбрайтом. Синдром Клайнфелтера, встречающийся у 0,1—0,2 % фенотипически здоровых мужчин, является самой частой формой мужского гипогонадизма.



Этиология и патогенез

. Точно не установлены. Заболевание обусловлено аномалией половых хромосом. Предполагается, что чаще имеет место нерасхождение материнских X-хромосом. Наиболее часто встречается кариотип 47XXY (90 % больных), реже кариотипы 48XXXU, 48XXYY. При генотипах 48XXXU и 49XXXXU, как правило, отмечается*де- бильность. Встречаются и мозаичные типы: 46XY/47XXY. В связи с этим отрицательный результат при определении полового хроматина не позволяет исключить синдром Клайнфельтера. Механизм развития патоморфологических изменений в гонадах и других нарушений при этой патологии не вполне ясны.



- Клиническая картина. Болезнь начинает проявляться в постпубертатном, реже в пубертатном периоде. Наиболее распространенный вариант характеризуется евнухоидными пропорциями тела (пациенты выше среднего роста), гинекомастией и азооспермией. Редко бывает олигозооспермия. Один из крайних вариантов синдрома — фенотипически нормальный мужчина, правильного телосложения, с хорошим развитием вторичных половых признаков, нормальными размерами полового члена, ведущий половую жизнь и считающий, что у него нормальная потенция. Либидо и потенция к 25—30 годам, как правило, угасают.
- При осмотре обнаруживаются маленькие яички (объем редко превышает 4 мл) плотной консистенции. Объем яичек меньше 5 мл позволяет заподозрить синдром Клайнфелтера и провести целенаправленное обследование. Гинекомастия отмечается у 25—50 % больных. Примерно у 1—3 % пациентов развивается рак грудной железы. Оволосение может быть от скудного (чаще) до нормального (редко). Оволосение на лобке бывает удовлетворительным, но по женскому типу. Яички чаще всего гипоплазированы, но иногда приближаются к нормальным размерам. Половой член, как правило, нормальной величины, редко уменьшен в размерах. Мошонка сформирована правильно, тургор ее несколько снижен. У большинства больных мускулатура слабо развита. Характерны психическая вялость, эмоциональная неустойчивость (рис. 9.3). Чаще всего такие больные имеют слабую успеваемость в школе и долгое время сохраняют черты инфантильности. В физическом развитии они обычно не отличаются от сверстников.
- Крипторхизм бывает редко. Копулятивные функции у большинства пациентов не нарушены; в основном больные жалуются на бесплодие. У части больных половое влечение снижено, спонтанные эрекции, как правило, сохранены.

- Диагностика. Диагноз до пубертатного периода затруднителен, поскольку все симптомы болезни начинают явно проявляться в постпубертатном периоде. При подозрении на синдром Клайнфелтера в допубертатном периоде диагноз может быть поставлен на основании положительного полового хроматина в соскобе со слизистой щеки и кариотипа.
- В крови определяется высокий уровень гонадотропинов, особенно ФСГ. Уровень тестостерона ближе к нижней границе нормы или нормальный. При исследовании эякулята выявляется азооспермия, редко — олигозооспермия (чаще всего при мо-заицизме). Предстательная железа чаще всего в пределах нормы, реже — несколько гипоплазирована.
- У некоторых больных с мозаичным генотипом 46XY/47XXY при гистологическом исследовании биоптата яичка наряду с типичными изменениями (гиалиноз семенных канальцев, отсутствие полового эпителия и клеток сертоли; пролиферация клеток Лейдига) выявляются участки канальцев с нормальным сперматогенезом. Определение полового хроматина и кариотипа являются основными методами дифференциальной диагностики синдрома Клайнфелтера.

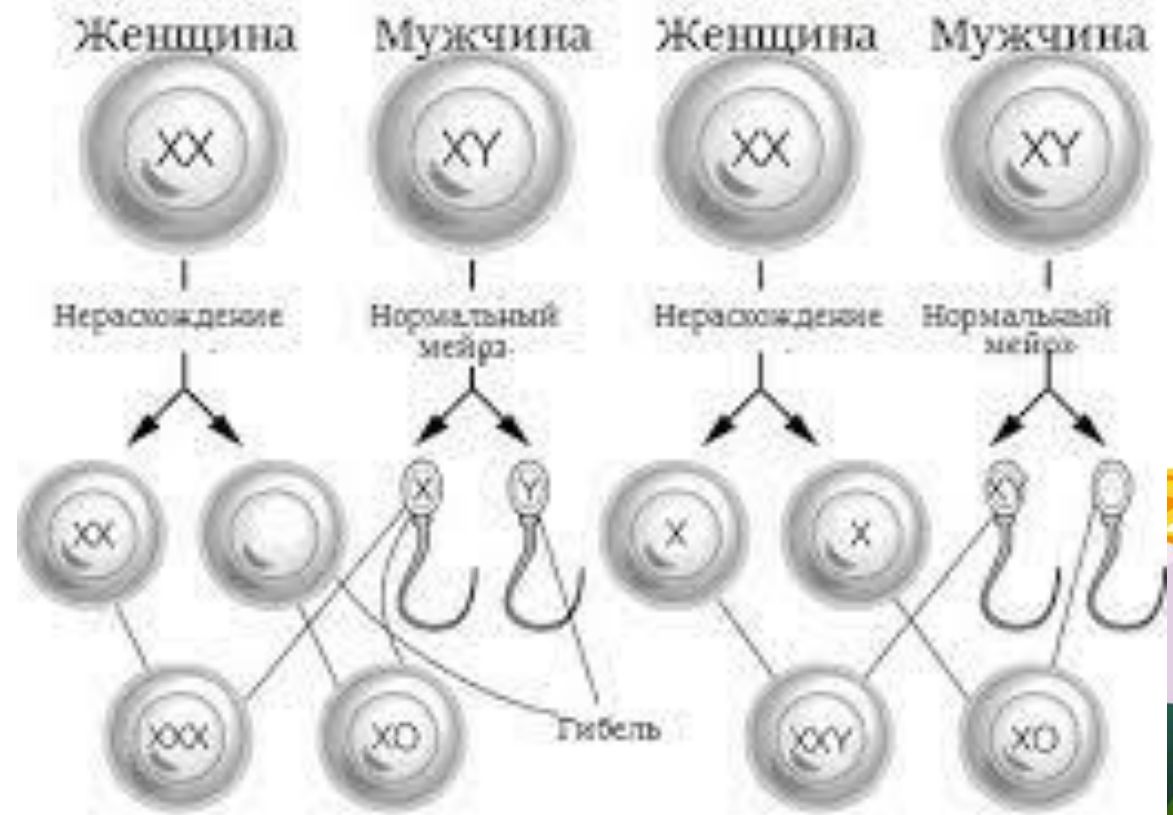
- Лечение. Лечение бесплодия, на которое чаще всего жалуются пациенты бесперспективно. В ряде случаев лечение андрогенами начинают сразу после установления диагноза. Андрогенотерапия способствует нормализации секреции гонадотропинов гипофизом и предотвращает развитие остеопороза. Согласно другому подходу, больные с синдромом Клайнфелтера в заместительной терапии андрогенами не нуждаются, так как копулятивная функция у них не нарушена, несмотря на относительно низкий уровень тестостерона в крови. Только при выраженных клинических признаках недостаточной андрогенизации организма больным назначают мужские половые гормоны (сустанон, омнадрен, андриол). Лечение андрогенами может также способствовать повышению общего тонуса и полового влечения, увеличению размеров полового члена.

Синдром Тернера у мужчин и синдром Нунан

- Синдром Тернера у мужчин и синдром Нунан — редкие и недостаточно изученные заболевания. Очень часто в литературе их рассматривают как синонимы. Чаще всего синдромом Тернера (у мужчин и у женщин) обозначается синдром, при котором определяется кариотип 45 XO или мозаицизм 400 (у мужчин 46 XY/45 XO). Синдромом Нунан предлагается обозначать тернеровский фенотип с нормальным генотипом. Последний может встречаться как с женским, так и с мужским фенотипом.
- Патогенез. В основе патогенеза синдрома Тернера у мужчин, как и в случае синдрома ХХ у мужчин, лежит перенос части генетического материала с отцовской Y-хромосомы на другие хромосомы, что позволяет сформироваться мужскому фенотипу. Синдром Нунан наследуется аутосомно-доминантно.

Синдром ХХ у мужчин (ХХ извращенный пол)

Этиология. Одной из причин возникновения синдрома может быть транслокация генов, контролирующая развитие мужских половых признаков и сперматогенез, с Y-хромосомы на X-хромосому при конъюгации половых хромосом в зиготене профазы 1 мейоза.



Клиническая картина

Проявления синдрома ХХ у мужчин малоотличимы от клинической картины при синдроме Клайнфелтера. Отличительной особенностью пациентов с синдромом ХХ у мужчин являются нормальные пропорции тела и, как правило, относительно низкий рост. Синдром встречается редко (1 на 9000 фенотипических мужчин).

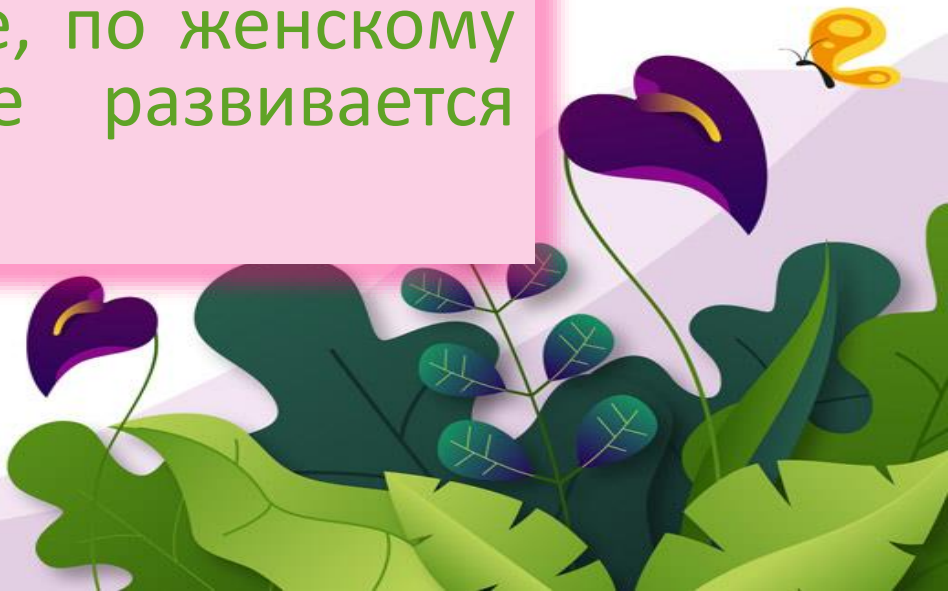
- Лечение. Бесплодие при синдроме ХХ у мужчин неизлечимо. Лечение таким больным назначают только при наличии признаков недостаточной андрогенизации.



1.1.6. Синдром Рейфенштейна (частичная нечувствительность к андрогенам)

- Этиология. При синдроме Рейфенштейна имеется генетически детерминированная частичная резистентность к андрогенам. Полная нечувствительность к андрогенам определяется при синдроме тестикулярной феминизации. Синдром Рейфенштейна наследуется X-сцепленно рецессивно и связан с мутацией гена Xcen-q22. Мутация (замещение одной аминокислоты в стероидсвязывающем домене рецепторов андрогенов Gly 743 на Val) приводит к нарушению взаимодействия андрогенов с рецепторами и, таким образом, к резистентности к андрогенам.

- Клиническая картина. Как правило, у пациентов нормостеническое телосложение, выраженная гинекомастия, гипоспадия, уменьшенный половой член, искривленный книзу в связи с короткой уздечкой, мошонка развита нормально, нередко отмечается крипторхизм.
- Оволосение на лице скудное, чаще пушковое, в подмышечных впадинах — единичные осевые волоски, на лобке оволосение удовлетворительное, по женскому типу. Нередко к 30 годам на лице развивается геродермия.



Диагностика

- Диагноз и дифференциальный диагноз ставится на основании клинических данных и исследования гормонов в крови, а также генетического исследования.
- Половой хроматин отрицательный, кариотип 46 XY. Костный возраст соответствует паспортному или несколько его опережает.
- Несмотря на клинические признаки андрогенной недостаточности, в крови определяется высокий уровень тестостерона (ближе к верхней границе нормы или превышает ее), что доказывает наличие резистентности к андрогенам. Уровни эстрадиола и ЛГ повышены. Уровень дигидротестостерона в пределах нормы. Уровень ФСГ в пределах нормы или повышен. Объем эякулята чаще бывает резко снижен; в эякуляте отмечается чаще всего азооспермия. При гистологическом исследовании ткань яичка покрыта выраженной белочной оболочкой, в интерстиции имеются зрелые гиперплазированные клетки Лейдига, в цитоплазме которых содержится липофусцин.

Синдром ХУУ

- Синдром ХУУ — редкая патология (0,1—0,2 % случаев в популяции), проявляющаяся симптомами нерезко выраженного гипогонадизма. Больные высокого роста, нередко отличаются мышечной силой. Особенностью данного синдрома является повышенная агрессивность больных. Яички гипоплазированы, половой член развит нормально, имеется скудное оволосение, в спермограмме отмечается олигозооспермия. Уровень тестостерона в норме или повышен.
- Примерно у 20 % мужчин с этой патологией сперматогенез протекает нормально, что может быть связано с делецией дополнительной Y-хромосомы во время митоза. У других больных выявляется изменение эпителия семенных канальцев, часто встречается остановка сперматогенеза в стадии сперматоцитов.

Мужское бесплодие

На долю мужского бесплодия приходится около 45 % случаев бесплодия среди супружеских пар, и в последнее время отмечается тенденция к его постоянному росту, так как мужская репродуктивная система — одна из наиболее ранимых у человека и восприимчива к действию неблагоприятных факторов внешней среды. Так, за последние 50 лет средние показатели концентрации сперматозоидов в 1 мл спермы снизились на 42 % (со 113 до 66 млн/мл), что потребовало изменения нормативных показателей. Одной из возможных причин увеличения числа случаев мужского бесплодия является воздействие на мужскую репродуктивную систему так называемых ксеноэстрогенов (химикатов, содержащихся в окружающей среде и обладающих эстрогенной активностью), например пестицидов. В ряде растений, входящих в пищевой рацион человека, содержатся фитоэстрогены. Примерно у 1/3 бесплодных мужчин имеется варикоцеле, у 15 % в анамнезе выявляются крипторхизм, орхит или серьезная травма, у 5 % отмечается закупорка семявыносящих путей. Значительно реже встречаются синдромы Клайнфелтера и Каллманна. Нарушение репродуктивной функции развивается при многих соматических заболеваниях и приеме медикаментов.

Классификация мужского бесплодия

- 1. Секреторное бесплодие — нарушение сперматогенеза в различных стадиях
 - • Первичный гипогонадизм (поражения самих яичек врожденного или приобретенного характера)
 - • Вторичный гипогонадизм (тестикулярная недостаточность в результате снижения секреции гонадотропинов)
- 2. Экскреторное бесплодие — нарушение семяизвержения
 - • Заболевания и пороки развития мочеиспускательного канала и придаточных половых желез
 - • Экскреторно-обтурационное (вследствие врожденной или приобретенной обструкции семявыносящих путей)
 - • Аспермия
 - • Ретроградная эякуляция
- 3. Иммунное бесплодие
 - Аутоиммунное бесплодие
 - Иммунологическая несовместимость супругов

- Обследование пациента с подозрением на мужское бесплодие всегда необходимо начинать с анализа эякулята. Рекомендуется исследовать эякулят после 3—5-дневного воздержания от половой жизни. Для постановки 406
- диагноза бесплодия рекомендуется 3-кратное исследование эякулята с перерывами в один месяц. При секреторном бесплодии имеется нарушение сперматогенеза в виде олигоастеноспермии. При экскреторном бесплодии у пациентов наблюдается анэякуляция (отсутствие эякуляции). При иммунном бесплодии в анализе эякулята может не быть изменений либо обнаруживается агглютинация сперматозоидов.

Опухоли яичек

- Опухоли яичек составляют около 1 % среди всех опухолей. Более 90 % опухолей яичек происходит из герминативных клеток, при этом около 2 % последних расположены экстрагонадально (ретроперитонеально, в средостении, супраселлярно). В 40 % случаев герминативно-клеточные опухоли являются семиномами, в 20—30 % случаев — тератомами, в 20 % случаев — комбинированными опухолями. Наиболее важными негерминативно-клеточными опухолями яичка (3 %) являются лейдигомы, сертолиомы и рак сети яичка.
- Частота новых случаев опухолей яичка составляет 7 на 100 000 мужчин в год. Опухоли яичек встречаются у мужчин в любом возрасте, но чаще в 20—40 лет. У детей это заболевание встречается редко, чаще всего в первые 3 года жизни. Примерно в 5 % случаев при односторонней опухоли яичка в контралатеральном яичке обнаруживается опухоль *in situ*. Манифестная форма двусторонних опухолей яичек встречается менее чем в 2 % случаев.

- Ранним клиническим симптомом опухоли яичка может стать гинекомастия. Лейдигомы, как правило, секретируют андрогены, что ведет к преждевременному половому развитию, хотя в некоторых случаях наблюдается и повышенная секреция эстрогенов, обуславливающая феминизацию. Серголиомы обычно проявляются билатеральной гинекомастией. В плазме крови изменяется соотношение содержания эстрогенов и андрогенов. Нередко опухоли яичек (чаще двусторонние) пальпаторно выявляются при отсутствии лечения или неадекватном подборе терапии при врожденной дисфункции коры надпочечников у мальчиков, чаще при сольтеряющей форме. В целом лейдигомы и серголиомы характеризуются относительно доброкачественным течением по сравнению с герминативно-клеточными опухолями яичек.

- Диагностика. Маркерами опухолей яичек являются а-фетопротеин, хорионический гонадотропин (ХГ) и лактатде гидрогеназа. При гормонально-активных опухолях определяются высокие уровни андрогенов и/или эстрогенов.
- Лечение всех видов опухолей хирургическое. При злокачественных новообразованиях оперативное вмешательство необходимо сочетать с химиотерапией или облучением. Прогноз у пациентов с лейдигомами обычно хороший, хотя известны случаи появления метастазов через 10 лет после хирургического лечения. Однако при наличии метастазов пациенты могут прожить много лет. Опухоли из эктопированной в яичко ткани надпочечника обычно регрессируют при назначении глюкокортикоидов.

Транссексуализм

- представляет собой врожденное заболевание, при котором имеется стойкое осознание своей принадлежности к противоположному полу, несмотря на правильное (соответствующее генетическому полу) формирование гонад, уrogenитального тракта и вторичных половых признаков. Выделяют женский транссексуализм, при котором генетический и биологический пол женский, а пациентка ощущает себя в мужском поле, и мужской транссексуализм, при котором пациент с кариотипом 46 XY и мужскими половыми органами ощущает себя женщиной.
- **Распространенность** транссексуализма составляет от 1 до 35 случаев на 100 000 населения. Мужской транссексуализм, по данным зарубежной литературы, преобладает над женским в соотношении 3:1, однако в нашей стране по непонятным пока причинам имеется прямо противоположное соотношение.

ПАТОГЕНЕЗ

- В основе транссексуализма лежат грубые нарушения дифференцировки структур мозга, ответственных за половое поведение, которые являются биологической основой так называемого полового центра, ответственного за формирование чувства половой принадлежности (половой аутоидентификации). Ранее существовало мнение, что в основе транссексуализма лежит избыточная секреция гормонов противоположного пола, в связи с чем даже предпринимались попытки лечения транссексуализма половыми гормонами, соответствующими генетическому полу. Однако проведенные гормональные обследования больных показали, что при транссексуализме нет нарушений секреции половых гормонов. До сих пор существует утверждение о том, что транссексуализм возникает при попытках воспитывать ребенка в другом поле, однако они также не имеют под собой никакой основы, поскольку половое поведение детерминировано половой дифференцировкой мозга, которая происходит еще в пренатальном периоде.

Клиническая картина.

- В клинической картине транссексуализма на первый план выступают нарушения поведения, обусловленные ощущением принадлежности к другому полу, которые можно заметить уже в возрасте 2—3 лет. Такие дети называют себя именами противоположного пола, добиваются права носить нейтральную в половом отношении одежду, но ставят целью ношение одежды противоположного пола, предпочитают игрушки противоположного пола (девочки играют в машинки, а мальчики в куклы и т.п.). Интересно, что до периода полового созревания в детских коллективах их воспринимают в соответствии с их поведением: так, девочка-транссексуал нередко является «предводителем» среди мальчиков, а мальчик-транссексуал — любимой «подружкой» среди девочек, которой наравне с другими подружками доверяют все секреты. Критическим при транссексуализме является пубертатный период, когда достигает максимума развитие вторичных половых признаков, происходит формирование полового влечения, резко нарастает ощущение жизни в чужом, ненавистном теле. Крайне обостренно воспринимается развитие половых органов и вторичных половых признаков, которые свидетельствуют о принадлежности к «чуждому» телу. Больные начинают ненавидеть это тело, стесняются раздеваться в присутствии посторонних, тщательно стараются спрятать половые органы. Так, девушки бинтуют молочные железы, юноши фиксируют половой член к промежности с помощью бинтов. Нередки случаи, когда отчаявшиеся больные с мужским транссексуализмом решаются на ампутацию полового члена или полную кастрацию.

Клиническая картина.

- Формирование полового влечения соответствует половому самосознанию, т.е. у женщин с мужской аутоидентификацией оно направлено к женщинам, а у мужчин с женской аутоидентификацией — к мужчинам, что воспринимается как гомосексуальное влечение, однако по сути таким не является, так как соответственно половому самосознанию направлено на противоположный пол.
- При обследовании больных с транссексуализмом кариотип соответствует биологическому полу без изменения числа и структуры хромосом. Содержание гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактин, кортизол, 17-гидроксипрогестерон, эстрадиол, тестостерон) в пределах возрастной нормы биологического пола. Интересен факт достаточно частого обнаружения у нелеченых больных с мужским транссексуализмом в анализах спермограммы олигоастеноспермии.

Диагностика.

Диагноз транссексуализма устанавливается после проведения психиатрической экспертизы. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с заболеваниями, имеющими сходные клинические проявления, которые могут наблюдаться при шизофрении, эндогенных психозах, органических повреждениях мозга. Иногда для легализации своей половой ориентации гомосексуалисты требуют проведения лечения, направленного на смену пола. Если в таких случаях проводится операция, в дальнейшем наступает разочарование, поскольку прооперированный гомо-сексуалист перестает интересоваться своих половых партнеров.

Лечение.

Терапия транссексуализма подразумевает смену паспортного пола, хирургическую коррекцию гениталий (фаллопластика и мастэктомия в случае женского транссексуализма, вагинопластика в случае мужского транссексуализма) и гормональную терапию. Гормональную терапию необходимо начинать минимум за 6 мес до проведения хирургической коррекции гениталий. При мужском транссексуализме гормональная терапия проводится в два этапа. На первом этапе (до операции) терапия направлена на подавление мужских вторичных половых признаков и феминизацию организма. Используется комбинированная терапия эстрогенами (этинил-эстрадиол) и антиандрогенными препаратами (ципротерон). Второй этап заключается в проведении гонадэктомии после хирургической коррекции гениталий.

Гормональная терапия на этом этапе, помимо поддержания вторичных половых признаков, направлена на предотвращение развития клинической картины посткастрационного синдрома и носит заместительный характер. Эстрогенные препараты подбираются индивидуально под контролем уровня гонадотропинов и эстрогенов в плазме крови. Лечение женского транссексуализма включает смену паспортного пола, хирургическую коррекцию гениталий (фаллопластику), которая проводится в несколько этапов, мастэктомию и гормональную терапию.

Гормональная терапия проводится препаратами мужских половых гормонов — андрогенов. До проведения хирургической коррекции гениталий, включающей проведение овариэктомии и ампутации матки, критерием эффективно проводимой андрогенотерапии может служить прекращение менструаций.

Литература:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. «Эндокринология». Учебник. –М.: «Медицина», 2000. Стр. 632.
2. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология / под ред. Г. А. Мельниченко. — М.: 2015. — Стр. 169.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — Стр. 832.
4. Проверенный поставщик медицинской информации с 1899 года.
<https://www.msmanuals.com/ru/>
5. World Health Organization (WHO). ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research 1993. — Geneva (Switzerland), 1993.
6. Calabria A. Growth hormone deficiency in children // MSD Manual. — 2018.
7. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации. М., 2002.
8. Российская ассоциация эндокринологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с эндокринными заболеваниями. — М., 2014 — С. 338.
9. Kurtoglu S., Ozdemir A., Hatipoglu N. Neonatal hipopituitarism: approaches to diagnosis and treatment // J Clin Res Pediatr Endocrinol. — 2019; 11 (1): 4-12.ссылка
10. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. — М., 2015. — С. 59.
11. Дедов И. И., Петеркова В. А., Малиевский О. А. Детская эндокринология. — М., 2016. — С. 9.
12. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet. U. S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA, 2004.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !

