

# Состояние клеток Сертоли у детей и подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы)

И.С. ЧУГУНОВ<sup>1</sup>, А.В. ИЛЬИН<sup>1</sup>, к.м.н. С.В. БОГОЛЮБОВ<sup>1</sup>, к.м.н. Э.С. КУЗНЕЦОВА<sup>1</sup>,  
к.м.н. Е.М. ОРЛОВА<sup>1,2</sup>, к.м.н. М.А. КАРЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им И.М. Сеченова», Москва, Россия

Снижение фертильности является одной из основных проблем мужчин с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН). Этот факт может быть связан как с самим заболеванием, так и с наличием добавочной ткани надпочечника в яичке (TART). Дисфункция репродуктивной системы может быть диагностирована уже в детском и подростковом возрасте на основании снижения уровня АМГ и ингибина В — специфических маркеров активности клеток Сертоли.

**Материал и методы.** Обследованы 53 пациента с подтвержденным диагнозом ВДКН в возрасте от 1 года до 19 лет и 21 ребенок без эндокринной патологии в возрасте от 6 до 17 лет (группа контроля). Изучена взаимосвязь уровней ингибина В и АМГ от формы заболевания, наличия TART.

**Результаты.** Уровень ингибина В оказался ниже у вступивших в пубертат пациентов с ВДКН, чем в группе контроля, и не зависел от формы заболевания. TART был выявлен у 9 (30%) пациентов с сольтяряющей (СТ) и у 1 (4,3%) пациента с простой вирильной (ПВ) формой ВДКН. Пациенты с TART имели более низкий уровень ингибина В, но не АМГ.

**Заключение.** Избыточная продукция андрогенов не вызывает нарушения работы клеток Сертоли у мальчиков с ВДКН до начала полового развития. В период пубертата более низкий уровень ингибина В, но не АМГ, свидетельствует о дисфункции клеток Сертоли. При TART дисфункция клеток Сертоли в пубертате особенно выражена.

*Ключевые слова:* ВДКН, TART, ингибин В, АМГ, фертильность.

## The state of the Sertoli cells in the children and adolescents presenting with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency

I.S. CHUGUNOV\*<sup>1</sup>, A.V. IL'IN<sup>1</sup>, S.V. BOGOLYUBOV<sup>1</sup>, E.S. KUZNETSOVA<sup>1</sup>, E.M. ORLOVA<sup>1,2</sup>, M.A. KAREVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Introduction.** Compromised fertility is one of the main health-related problems encountered by men suffering from 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia (CAH). This condition can be attributed either to the disease itself or to the presence of the testicular adrenal rest tissue (TART). The dysfunction of the reproductive system can be diagnosed as early as the childhood and adolescence based on the reduced levels of anti-müllerian hormone (AMH) and inhibin B, i.e. the specific markers of Sertoli cell activity.

**Materials and methods.** We have examined 53 patients at the age varying from 1 to 19 years presenting with the confirmed diagnosis of 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia and 21 children aged from 6 to 17 years free from endocrine pathology (the control group). Special attention was given to the elucidation of the relationship between the inhibin B and AMH levels, the clinical form of the disease, and the presence of TART.

**Results.** The level of inhibin B in the patients with congenital adrenal hyperplasia at the onset of puberty turned out to be lower compared with that in the control group, regardless of the form of the disease. The presence of TART was documented in 9 patients (30%) with salt-wasting CAH (SW CAH) and in 1 patient (4.3%) having the simple virilizing form of CAH (SV CAH). The patients with TART had a lower level of inhibin B but not AMH.

**Conclusion.** The excessive production of androgens does not exert a negative influence on the activity of the Sertoli cells in the boys suffering from congenital adrenal hyperplasia prior to puberty. The lowered level of inhibin B during the pubertal period, in the absence of reduction of the AMH level, suggests dysfunction of the Sertoli cells. The dysfunction during puberty is especially well apparent in the presence of TART.

*Key words:* congenital adrenal hyperplasia, testicular adrenal rest tissue, inhibin B, anti-müllerian hormone, fertility

doi: 10.14341/probl201561417-23

Дефицит 21-гидроксилазы, наиболее распространенная форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), по данным неонатального скрининга, встречается в РФ с частотой 1 на 9500 новорожденных [1]. Фермент 21-гидроксилаза не участвует в синтезе андрогенов и не экспрессируется в гонадах. Длительное время считалось, что при дефиците 21-гидроксилазы репродуктивная система мужчин (в отличие от женщин) не страдает от надпочечниковой гиперандрогении.

По данным литературы [2–6], фертильность мужчин с ВДКН варьирует от нормальной до значи-

### Сведения об авторах:

Чугунов Игорь Сергеевич — н.с. отд. тиреоидологии, репродуктивного и соматического развития, НИИ детской эндокринологии, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия  
e-mail: chugunovigor@gmail.com

Ильин Александр Викторович — зав. отд. клинической биохимии; Боголюбов Сергей Владимирович — к.м.н., доц., вед.н.с. отделения ВРТ, НИИ клинической эндокринологии;

Кузнецова Эльвира Семеновна — к.м.н., вед.н.с. НИИ детской эндокринологии;

Орлова Елизавета Михайловна — к.м.н., ст.н.с. НИИ детской эндокринологии; доц. каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им И.М. Сеченова»;

Карева Мария Андреевна — к.м.н., вед.н.с., рук. отд. опухолей эндокринной системы НИИ детской эндокринологии

© Коллектив авторов, 2015

тельно сниженной. Количество детей у мужчин с ВДКН в 4–5 раз меньше, чем у здоровой популяции мужчин. Снижение репродуктивной функции у пациентов мужского пола может быть связано с неудовлетворительной компенсацией заболевания, неадекватно высокими дозами глюкокортикоидов или развитием эктопической ткани надпочечника в яичках (*testicular adrenal rest tumors* — TART).

Стандартом оценки репродуктивной способности у взрослых пациентов является исследование спермограммы. У детей эта методика недоступна по физиологическими и этическим причинам, хотя понятно, что причины снижения репродуктивного потенциала могут закладываться в детстве. В период детства, который длится в среднем у мальчиков с 6 мес до 11 лет, тестикулы практически не выделяют половые гормоны, а состояние клеток Сертоли можно оценить лишь косвенно. В детстве клетки Сертоли независимо от стимулирующего влияния гипофиза секретируют два гормона: ингибин В и анти-мюллеров гормон (АМГ) [7]. Начиная с пубертата ингибин В у мужчин вырабатывается в основном под воздействием стимулирующего влияния ФСГ и по механизму отрицательной обратной связи регулирует уровень последнего [8]. По данным литературы [9], у взрослых мужчин уровень ингибина В может быть использован для оценки состояния сперматогенеза как неинвазивная альтернатива пункционной биопсии.

АМГ — белковый гормон, вырабатываемый клетками Сертоли. Секреция АМГ начинается у плодов мужского пола в период раннего эмбриогенеза и продолжается на протяжении всей жизни. Во внутриутробном периоде АМГ совместно с тестостероном необходим для формирования внутренних половых органов по мужскому типу, вызывая у плода редукцию мюллеровых производных [10]. Отмечен вклад АМГ в формирование структур головного мозга, ответственных за гендерное поведение [11]. Постнатально уровень АМГ обратно пропорционален уровню тестостерона; высокие концентрации сразу после рождения с началом полового развития постепенно снижаются. У взрослых мужчин уровень АМГ поддерживается на относительно низком уровне [12]. Уровень АМГ может косвенно свидетельствовать о количестве и функциональной активности клеток Сертоли уже в период детства, являясь тем самым ранним диагностическим показателем различных заболеваний яичек [13].

Цель — исследование уровней АМГ и ингибина В как функциональных маркеров клеток Сертоли у мальчиков и подростков с ВДКН (дефицит 21-гидроксилазы). Анализировали также влияние формы заболевания, степени его компенсации и наличия TART на функциональную активность клеток Сертоли.

## Материал и методы

В исследуемую группу были включены 53 ребенка с подтвержденным диагнозом врожденная дисфункция коры надпочечников в возрасте от 1 года до 19 лет. Контролем служила группа мальчиков ( $n=21$ ) в возрасте от 6 до 17 лет, не имеющих в анамнезе и на момент обследования эндокринологической патологии и не получавших лечение препаратами, прямо или косвенно влияющими на репродуктивную систему. Обследование пациентов с ВДКН включало определение показателей роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ), расчет SDS роста и SDS ИМТ. Показатели роста и массы тела оценивались по перцентильным таблицам Т. Cole и соавт. [14] для данного пола и возраста. Стадия полового развития классифицировалась по Таннеру [15], объем тестикул определялся с помощью орхидометра Прадера. Показатели SDS роста, массы тела, ИМТ рассчитывали с помощью компьютерной программы Auxology 1.0 b17 («Pfizer», США).

Исследование гормонального профиля проводили в утреннее время с 9 до 11 ч, через 2 ч после приема глюко- и минералокортикоидов. Определяли уровни 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП), тестостерона, АКТГ, активность ренина плазмы (АРП), прямого ренина, ЛГ, ФСГ, АМГ и ингибина В. Содержание общего тестостерона, ЛГ, ФСГ исследовали методом усиленной хемилюминесценции с помощью автоматического иммунохимического анализатора Vitros 3600 (Ortho Clinical Diagnostics, «Johnson & Johnson», США). Уровень АКТГ определяли на автоматическом иммунохимическом анализаторе Cobas 6000 («Roche Diagnostics», Швейцария). Концентрации 17-ОНП и АРП в сыворотке оценивали методом радиоиммунного анализа с использованием коммерческих наборов Immunotech (Чехия). Прямой ренин определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа с помощью наборов LIAISON Direct Renin («DiaSorin S.p.A», Италия).

Определение уровня ингибина В (Inhibin B Gen II ELISA) и АМГ (AMH Gen II ELISA) проводили методом иммуноферментного анализа с помощью наборов компании «Beckman Coulter Inc.» (США). Референсные значения уровня ингибина В для мужчин, по данным производителя, составляют 166 [25; 325] пг/мл, для детей — 93 [4; 325]; АМГ — 5,7 [1,3; 14,8] нг/мл и 56,3 [3,8; 159,8] соответственно.

УЗИ органов мошонки выполняли на ультразвуковом сканере Toshiba Aplio XG-790 (Япония) с использованием линейного датчика с частотой 10–12 Мгц. Объем тестикул рассчитывали, используя формулу объема эллипсоида ( $0,52 \times d1 \times d2 \times d3$ , где  $d1$ ,  $d2$ ,  $d3$  — переднезадний, верхненижний диаметр яичка и его толщина). Исследование интратестикулярного кровотока проводили методом цветной

доплерографии. Диагноз TART устанавливали по данным УЗИ: объемные образования располагались парацентрально, имели гипоехогенную структуру, нечеткие контуры; по данным ЦДК выявлялся активный внутриузловой кровоток.

Костный возраст оценивался с использованием методики Greulich и Pyle [16].

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ Statistica («StatSoft Inc.», США) версия 10. В связи с непараметрическим распределением результатов они представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [X1/4; X3/4]. Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна—Уитни. Взаимосвязь количественных признаков оценивали с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Критический уровень значимости различий принимался равным 0,05.

## Результаты

Уровень ингибина В и АМГ определяли у 53 пациентов с ВДКН (30 мальчиков с сольтерьющей формой (СТ) и 23 — с простой вирильной (ПВ) формой) и у 21 мальчика контрольной группы (табл. 1).

Как у пациентов с ВДКН, так и у здоровых детей выявлена положительная статистически значимая корреляция между уровнем ингибина В и возрастом обследованных ( $r=0,72$ ), размером тестикул ( $r=0,64$ ), уровнем тестостерона ( $r=0,63$ ). Корреляции между уровнями ингибина В, 17-ОНП, АКТГ, прямого ренина и АРП у пациентов с ВДКН обнаружено не было. Кроме того, отсутствовала корреляция между показателями компенсации заболевания (17-ОНП, АКТГ, АРП) в течение 2 лет до обследования и уровнями ингибина В.

Не отмечено значимых различий уровня ингибина В при разных формах ВДКН (при сопостави-

мых параметрах возраста, размера тестикул и концентрации тестостерона): 138,4 [99,2; 187,6] пг/мл при СТ и 160,1 [105,9; 193,5] пг/мл при ПВ-форме ( $p>0,05$ ).

Для оценки влияния ВДКН на уровень ингибина В была выделена группа пациентов пубертатного возраста с объемом тестикул  $>2,5$  мл. Пациенты с признаками TART из анализа исключались (табл. 2).

Среди детей пубертатного возраста уровень ингибина В у пациентов с ВДКН оказался ниже, чем в контроле, что может свидетельствовать о дисфункции клеток Сертоли.

Другим значимым маркером функциональной активности клеток Сертоли является АМГ. При проведении корреляционного анализа показателей гормонального профиля на момент обследования с уровнем АМГ была выявлена отрицательная статистически значимая связь между уровнем АМГ и возрастом пациентов с ВДКН ( $r=-0,67$ ), размером их тестикул ( $r=-0,69$ ) и уровнем тестостерона ( $r=-0,66$ ). Аналогичные связи отмечались и в группе контроля. Корреляции между уровнем АМГ и 17-ОНП, АКТГ, прямым ренином и АРП у пациентов с ВДКН выявлено не было. Не обнаружено корреляции и между показателями компенсации заболевания (17-ОНП, АКТГ, АРП) в течение 2 лет до обследования и уровнями АМГ.

При сопоставимых параметрах возраста, размера тестикул, концентрации тестостерона уровень АМГ у пациентов с СТ-формой ВДКН составил 41,9 [21,6; 71,2] нг/мл, а у пациентов с ПВ-формой — 10,7 [6,5; 49,8] нг/мл. Однако это различие не достигало статистической значимости.

Учитывая связь между уровнями тестостерона и АМГ, мы разделили пациентов с ВДКН в зависимости от компенсации заболевания на момент обследования и стадии полового развития. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Сольтерьющая форма	Вирильная форма	Контроль
Количество пациентов	30	23	21
Возраст пациентов, годы	10,3 [6,9; 14,6]	10,0 [8,0; 12,8]	14,0 [12,0; 15,0]
SDS роста	0,37 [-0,82; 1,61]	1,54 [0,30; 3,08]	1,13 [0,24; 1,80]
Доза глюкокортикоидов, мг/м <sup>2</sup> по гидрокортизону	13,88 [12,26; 20,26]	15,10 [12,82; 17,96]	—
Число пациентов с TART	9 (30%)	1(4%)	—

Таблица 2. Уровень ингибина В у мальчиков с ВДКН в период пубертата

Группа пациентов	Пациенты из группы ВДКН пубертатного возраста	Пациенты из группы сравнения пубертатного возраста	<i>p</i>
Количество пациентов	17	17	
Ингибин В, пг/мл	203,7 [164,9; 248,8]	250,9 [204,6; 343,2]	<0,05
Средний объем тестикул, по данным УЗИ, мл	9,0 [8,1; 11,6]	11,1 [8,8; 12,2]	NS
Возраст, годы	13,5 [11,9; 15,3]	15,0 [14,0; 17,0]	NS
Костный возраст, годы	15,5 [14,0; 18,0]	15,0 [14,0; 17,0]	NS

Таблица 3. Уровень АМГ у пациентов с ВДКН в разные возрастные периоды

Показатель	Пациенты с ВДКН допубертатного возраста		Пациенты с ВДКН, стадия полового развития по Таннеру 2–3	Пациенты с ВДКН, стадия полового развития 4–5
	на фоне компенсации	на фоне декомпенсации		
Количество пациентов	6	4	25	18
АМГ, нг/мл	68,05 [49,78; 93,68 ]	44,52 [34,16; 116,24 ]	130,1 [77,7; 152,9]	8,11 [6,11; 10,76]
Средний объем тестикул по данным УЗИ, мл	0,71 [0,35; 1,96]	1,39 [0,77; 2,17]	2,76 [1,93; 5,45]	8,86 [6,84; 11,64]
Тестостерон, нмоль/л	0,02 [0,02; 0,02]	0,87 [0,52; 1,75]	1,68 [0,49; 11,15]	8,94 [6,40; 16,20]
17-ОНП, нмоль/л	6,1 [0,77; 13,5]	145,7 [62,0; 243,9]	40,3 [9,9; 120]	58,4 [37,5; 122,5]

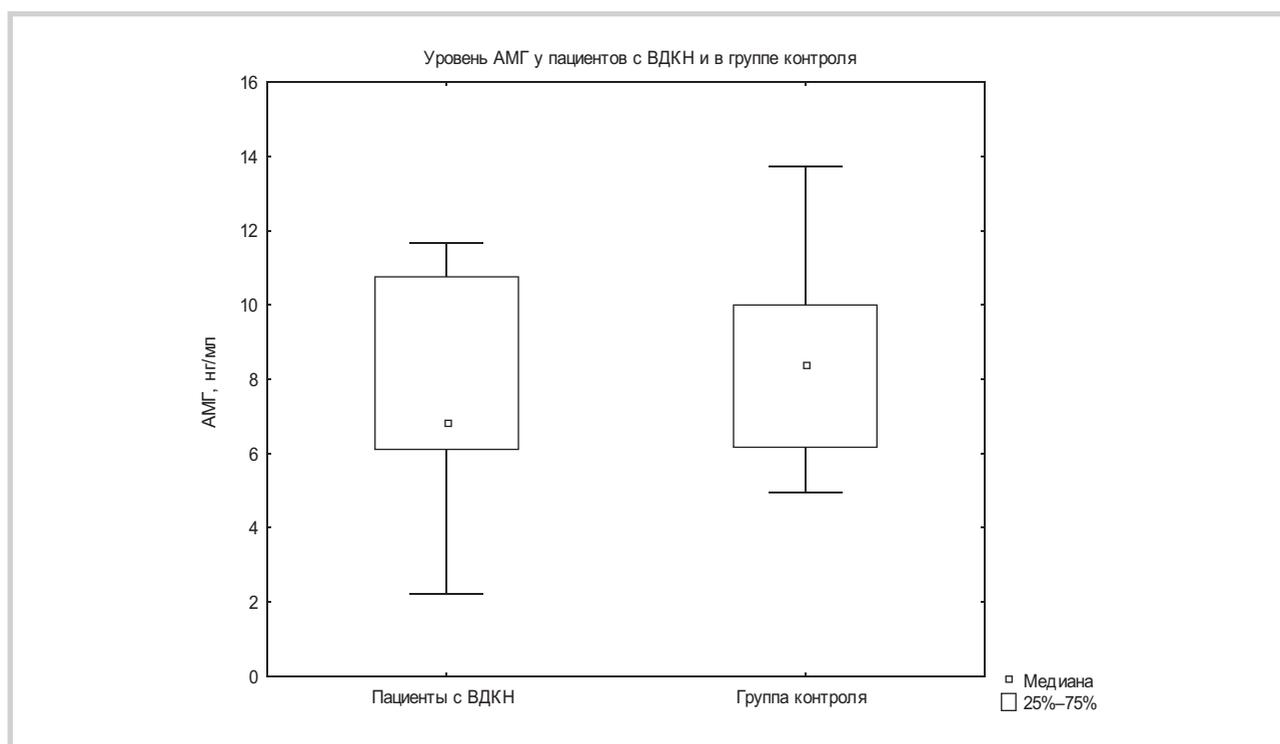


Рис. 1. Уровень АМГ у пациентов с ВДКН и в группе контроля.

Уровень АМГ в допубертатном периоде у компенсированных и декомпенсированных пациентов не различался, что позволяет предположить отсутствие влияния надпочечниковых андрогенов на созревание клеток Сертоли. С прогрессированием полового развития уровень АМГ снижался; на заключительных стадиях полового развития он был значительно ниже, чем до пубертата.

При сравнении уровня АМГ у пациентов с ВДКН, вступивших в пубертат, с контрольной группой (при сопоставимых показателях возраста и размерах тестикул) статистически значимых различий обнаружено не было (рис. 1).

Среди пациентов с ВДКН TART был выявлен в 10 (18,9%) из 53 случаев: у 9 (30%) пациентов с СТ и у 1 (4,3%) с ПВ-формой. Группу пациентов с TART,

включающую 9 пациентов с СТ-формой ВДКН, сравнивали с пациентами с той же формой ВДКН, но без TART. Обе группы были сопоставимы по возрасту, показателям костного возраста и объему тестикул (табл. 4).

Выявлено статистически значимое снижение уровня ингибина В у пациентов с TART, что может свидетельствовать о негативном влиянии этих объемных образований на функционирование тестикул (рис. 2). Следует отметить, что уровень ингибина В у всех пациентов был в пределах референсных значений для данного метода исследования и отмеченная взаимосвязь носит лишь статистический, но не диагностический характер. Различий в уровне АМГ у пациентов с TART и без TART выявлено не было.

Таблица 4. Уровень ингибина В и АМГ у пациентов с ВДКН в зависимости от наличия TART

Показатель	Пациенты с TART	Пациенты без TART	<i>p</i>
Количество пациентов	8	12	
Возраст, годы	13,9 [8,7; 16,9]	11,2 [8,9; 15,2]	NS
Костный возраст, годы	14,3 [13,5; 18,0]	13,5 [13,3; 14,3]	NS
Объем тестикул по данным УЗИ, мл	5,71 [4,41; 6,81]	4,97 [1,94; 8,78]	NS
Тестостерон, нмоль/л	9,5 [5,9; 12,3]	4,23 [0,84; 10,0]	NS
Ингибин В, пг/мл	96,3 [51,8; 135,9]	149,8 [127,7; 215,4]	0,03
АМГ, нг/мл	8,6 [6,1; 21,9]	22,8 [6,4; 43,2]	NS

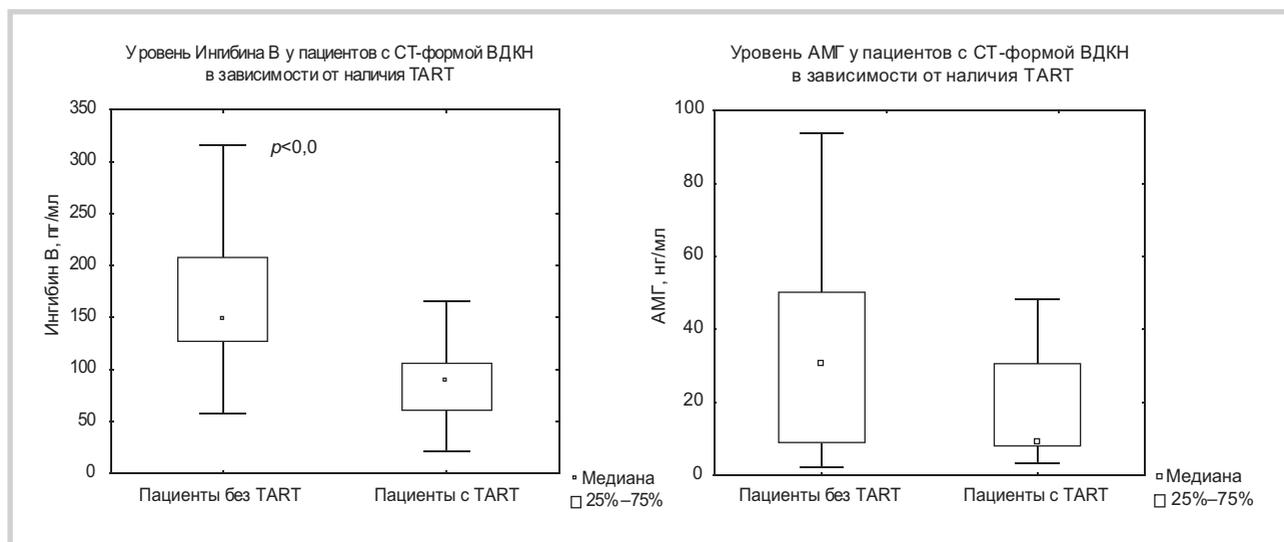


Рис. 2. Уровень ингибина В и АМГ у пациентов с СТ-формой ВДКН с TART и без TART.

## Обсуждение

Одной из причин снижения репродуктивной способности мужчин, страдающих ВДКН, является дисфункция клеток Сертоли. Клетки Сертоли, играющие главную роль во внутриутробном формировании мужской репродуктивной системы, обеспечивают нормальное протекание сперматогенеза во взрослом периоде. Клетки Сертоли плода и ребенка функционально незрелы: они способны к пролиферации и не обеспечивают условий для нормального формирования гамет. После начала пубертата клетки Сертоли претерпевают так называемое «функциональное созревание»: начинают образовываться плотные контакты между ними, создавая микросреду для созревания сперматозоидов; при этом способность к пролиферации теряется [17]. Процесс созревания клеток Сертоли отражается на уровне АМГ: под действием высоких концентраций интратестикулярного тестостерона и вследствие увеличения экспрессии рецептора андрогенов продукция АМГ значительно снижается с началом полового развития [12, 18]. Единичные данные свидетельствуют о том, что длительная декомпенсация ВДКН и, соответственно, высокие уровни андрогенов способны привести к преждевременной дифференци-

ровке клеток Сертоли и снижению продукции АМГ [19]. У наших пациентов с ВДКН уровень АМГ у декомпенсированных и компенсированных детей допубертатного возраста не различался, в то же время с увеличением стадии полового развития уровень АМГ снижался. Повышение содержания тестостерона надпочечникового происхождения у декомпенсированных пациентов допубертатного возраста не привело к подавлению выработки АМГ клетками Сертоли. Возможным объяснением может быть разница концентраций тестостерона в плазме крови и внутри семенных канальцев. Известно, что именно уровень интратестикулярного тестостерона играет ключевую роль в начале дифференциации клеток Сертоли [20]. Высокие показатели тестостерона надпочечникового генеза в крови не обязательно означают значительное повышение концентрации этого гормона внутри яичка, и соответственно могут не вызывать преждевременного созревания клеток Сертоли.

Уровень ингибина В у пациентов с ВДКН пубертатного возраста оказался ниже, чем у здоровых подростков, что может свидетельствовать о дисфункции клеток Сертоли. А. Martinez-Aguayo и соавт. [19] выявили низкие показатели уровня инги-

бина В у пациентов с ВДКН, объясняя этот феномен дисфункцией клеток Сертоли вследствие негативного влияния предшественников андрогенов.

Частота TART у мужчин с ВДКН зависит от когорты пациентов, метода выявления опухоли, и варьирует от 0 до 94%. Опухоли у детей и подростков с ВДКН выявляются в 20–40% случаев [19, 21–24]. В нашем исследовании частота TART оказалась несколько ниже, что, по-видимому, связано с возрастом пациентов.

Так как TART имеют парацентральное расположение, они уже на ранних стадиях развития могут привести к нарушению сперматогенеза за счет обструкции на уровне придатка яичка [25]. Придаток яичка выполняет функцию резервуара для спермы и может компенсаторно расширяться; кроме того, внутри придатка возможен фагоцитоз и резорбция поврежденных сперматозоидов [26]. При обструктивной азооспермии не происходит повреждения зародышевого эпителия, клеток Лейдига и Сертоли. В случае TART препятствие движению спермы находится проксимальнее придатка. Длительное существование TART приводит к значительному повреждению паренхимы тестикул. Так, H. Claahsen-van der Grinten и соавт. [27] выявили значительное снижение количества герменативных клеток, гиалиноз семявыносящих канальцев, перетубулярный фиброз у пациентов после удаления TART. В настоящее время нет общего мнения о влиянии TART на функцию клеток Сертоли. Ряд авторов [4, 19, 28] считают, что ВДКН является самостоятельным фактором снижения уровня ингибина В как у детей, так и у взрослых. Другие [3, 20] говорят о значительном негативном влиянии TART на клетки Сертоли.

По нашим данным, уровень ингибина В у пациентов с TART был ниже, чем у пациентов без TART. В то же время уровень другого маркера функциональной активности клеток Сертоли — АМГ — не зависел от наличия TART. Одной из возможных причин этого является возрастной состав наших пациентов. Как уже отмечалось, основу исследуемой группы составили подростки пубертатного возраста. Уровень АМГ снижается с началом полового развития и у взрослых мужчин не может служить достоверным маркером состояния клеток Сертоли и сперматогенеза.

## Заключение

Избыточная продукция надпочечниковых андрогенов не нарушает работу клеток Сертоли у мальчиков с ВДКН до начала полового развития. В период пубертата более низкие уровни ингибина В, но не АМГ, свидетельствуют о дисфункции клеток Сертоли. TART вызывает дисфункцию клеток Сертоли, особенно в пубертатном периоде.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

**Участие авторов:** Концепция и дизайн исследования — Чугунов И.С., Карева М.А., Орлова Е.М.

Сбор и обработка материала — Чугунов И.С., Карева М.А., Ильин А. В., Боголюбов С.В., Кузнецова Э.С.

Статистическая обработка — Чугунов И.С.

Написание текста — Чугунов И.С., Карева М.А.

Редактирование — Орлова Е.М., Кузнецова Э.С.

**Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации — протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте. // Проблемы эндокринологии. — 2014. — Т. 60. - №2 — С. 42–50. [Kareva MA, Chugunov IS. Federal clinical practice guidelines on the management of the patients presenting with congenital adrenal hyperplasia. *Probl Endocrinol (Mosk)*. 2014;60(2):42. (шт Russ.)]. doi: 10.14341/probl201460242-50.
2. Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 1978;299(25):1392-1396. doi: 10.1056/NEJM197812212992505.
3. Reisch N, Flade L, Scherr M, et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1665-1670. doi: 10.1210/jc.2008-1414.
4. Falhammar H, Nystrom HF, Ekstrom U, et al. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(3):441-449. doi: 10.1530/EJE-11-0828.
5. Jaaskelainen J, Kiekara O, Hippelainen M, Voutilainen R. Pituitary gonadal axis and child rate in males with classical 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2000;23(1):23-27. doi: 10.1007/BF03343671.
6. Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5721-5728. doi: 10.1210/jcem.86.12.8090.
7. Grinspon RP, Loreti N, Braslavsky D, et al. Spreading the clinical window for diagnosing fetal-onset hypogonadism in boys. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:51. doi: 10.3389/fendo.2014.00051.
8. Meachem SJ, Nieschlag E, Simoni M. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. *Eur J Endocrinol*. 2001;145(5):561-571. doi: 10.1530/eje.0.1450561.
9. Toulis KA, Iliadou PK, Venetis CA, et al. Inhibin B and anti-Mullerian hormone as markers of persistent spermatogenesis in men

- with non-obstructive azoospermia: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):713-724.  
doi: 10.1093/humupd/dmq024.
10. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr Rev*. 2001;22(5):657-674.  
doi: 10.1210/edrv.22.5.0445.
  11. Wang PY, Protheroe A, Clarkson AN, et al. Mullerian inhibiting substance contributes to sex-linked biases in the brain and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(17):7203-7208.  
doi: 10.1073/pnas.0902253106.
  12. Aksglaede L, Sorensen K, Boas M, et al. Changes in anti-Mullerian hormone (AMH) throughout the life span: a population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5357-5364.  
doi: 10.1210/jc.2010-1207.
  13. Grinspon RP, Loreti N, Braslavsky D, et al. Sertoli cell markers in the diagnosis of paediatric male hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(1-2).  
doi: 10.1515/jpem-2011-0453.
  14. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med*. 1998;17(4):407-429.  
doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19980228)17:4<407::aid-sim742>3.0.co;2-l.
  15. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23.  
doi: 10.1136/adc.45.239.13.
  16. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*. Stanford University Press; 1959.
  17. Sharpe R, McKinnell C, Kivlin C, Fisher J. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction*. 2003;125(6):769-784.  
doi: 10.1530/rep.0.1250769.
  18. Rey RA. Mini-puberty and true puberty: differences in testicular function. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2014;75(2):58-63.  
doi: 10.1016/j.ando.2014.03.001.
  19. Martinez-Aguayo A, Rocha A, Rojas N, et al. Testicular adrenal rest tumors and Leydig and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4583-4589.  
doi: 10.1210/jc.2007-0383.
  20. Hill CM, Anway MD, Zirkin BR, Brown TR. Intratesticular androgen levels, androgen receptor localization, and androgen receptor expression in adult rat Sertoli cells. *Biol Reprod*. 2004;71(4):1348-1358.  
doi: 10.1095/biolreprod.104.029249.
  21. Mouritsen A, Jorgensen N, Main KM, et al. Testicular adrenal rest tumours in boys, adolescents and adult men with congenital adrenal hyperplasia may be associated with the CYP21A2 mutation. *Int J Androl*. 2010;33(3):521-527.  
doi: 10.1111/j.1365-2605.2009.00967.x.
  22. Pierre P, Despert F, Tranquart F, et al. Adrenal rest tissue in gonads of patients with classical congenital adrenal hyperplasia: multicenter study of 45 French male patients. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(6):515-522.  
doi: 10.1016/j.ando.2012.09.005.
  23. Cakir ED, Mutlu FS, Eren E, et al. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(2):94-100.  
doi: 10.4274/jcrpe.563.Aycan Z, Bas VN, Cetinkaya S, et al. Prevalence and long-term follow-up outcomes of testicular adrenal rest tumours in children and adolescent males with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(5):667-672.  
doi: 10.1111/cen.12033.
  24. Wosnitzer M, Goldstein M, Hardy MP. Review of Azoospermia. *Spermatogenesis*. 2014;4:e28218.  
doi: 10.4161/spmg.28218.
  25. Belmonte IG, Martin de Serrano MN. Partial obstruction of the seminal path, a frequent cause of oligozoospermia in men. *Hum Reprod*. 1998;13(12):3402-3405.  
doi: 10.1093/humrep/13.12.3402.
  26. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Hermus AR, et al. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia can cause severe testicular damage. *Fertil Steril*. 2008;89(3):597-601.  
doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.051.
  27. Claahsen-van der Grinten HL, Sweep FC, Blickman JG, et al. Prevalence of testicular adrenal rest tumours in male children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(3):339-344.  
doi: 10.1530/EJE-07-0201.
  28. Bouvattier C, Esterle L, Renoult-Pierre P, et al. Clinical Outcome, Hormonal Status, Gonadotrope Axis, and Testicular Function in 219 Adult Men Born With Classic 21-Hydroxylase Deficiency. A French National Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2303-2313.  
doi: 10.1210/jc.2014-4124.