

ID: 2013-04-1276-A-2717

Оригинальная статья

Райгородская Н.Ю.*, Морозов Д.А.***, Болотова Н.В.*, Седова Л.Н.*, Захарова Н.Б.*, Иваненко И.Л.*, Горемыкин И.В.*

Становление пубертата у мальчиков с гипоспадией

*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии
**ФГБУ Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России

Raygorodskaya N.Y.*, Morozov D.A.***, Bolotova N.V.*, Sedova L.N.*, Zacharova N.B.*, Ivanenko I.L.*, Goremykin I.V.*

The becoming of puberty in boys with hypospadias

*Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology
**Moscow Scientific Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery

Резюме

Анализ результатов обследования и лечения 39 пациентов со стволовой и мошоночной гипоспадией позволил выявить особенности течения пубертата, нарушение функции клеток Сертоли. Установлено, что параметры интратестикулярного кровотока гонад и объем предстательной железы имеют сильную корреляционную взаимосвязь с показателями ФСГ и ингибина Б и отражают функциональное состояние репродуктивной системы

Ключевые слова: гипоспадия, гонады, пубертат

Введение

Формирование полового члена и уретры начинается на 8 неделе гестационного периода под действием тестостерона и его активного метаболита дигидротестостерона. Врожденный порок развития, характеризующийся отсутствием дистальной части уретры, определен как гипоспадия. Частота гипоспадии среди новорожденных мальчиков составляет 0,5% [1]. Выделяют дистальные (головчатую, коронарную), среднюю (стволовую) и проксимальные (мошоночную, промежностную) формы дистопии меатуса [2]. Согласно Консенсусу ESPA 2006 года изолированная проксимальная гипоспадия, а также сочетание гипоспадии с другими аномалиями строения наружных половых органов относятся к нарушениям формирования пола. Такие пациенты требуют специализированного обследования, направленного на молекулярную верификацию диагноза, определение функционального потенциала репродуктивной системы, оценку полового созревания, составление прогноза фертильности [3].

Литературные данные об этиологии гипоспадии противоречивы. В работах IA Aaronson et al., 1997, ЛБ Меновщиковой, 2010 нарушение биосинтеза тестостерона найдено у 36 - 40% мальчиков с изолированной проксимальной гипоспадией [4, 5]. Исследования A Feyaerts, 2002, NH Holmes, 2004, основанные на молекулярно-генетической диагностике, напротив, доказывают отсутствие ферментативных дефектов у обследованных ими пациентов [6, 7]. Согласно данным RI Silver, DW Russel, 1999; S Elzanaty, 2006 генетический полиморфизм гена 5 α -редуктазы II типа (SRD5A2) определяет концентрацию метаболитов тестостерона и является значимым в патогенезе гипоспадии [8, 9]. Fukami M, 2008 идентифицировал мутацию гена CXorf6 (Xq28), у пациентов с изолированной пеноскротальной гипоспадией. Экспериментальными исследованиями было показано, что ген экспрессируется в фетальных клетках Лейдига и Сертоли. Нарушение экспрессии гена CXorf6 в критические периоды эмбриогенеза препятствует продукции тестостерона [10, 11]. Помимо генетических причин, существуют ятрогенные факторы. Прогестерон является конкурирующим ингибитором 5-альфа редуктазы, нарушает биосинтез дигидротестостерона. Экстракорпоральное оплодотворение или прием матерью гормональных препаратов во время беременности увеличивают риск развития гипоспадии [12]. Таким образом, несмотря на многообразие этиологических факторов, единственным патогенетическим механизмом является нарушение продукции либо действия активных андрогенов.

Одновременно с этим, авторы MH. Hsieh, A Hollander et al., 2010 обозначили проблему infertility пациентов с гипоспадией. Только 23% мальчиков, оперированных по поводу пеноскротальной и промежностной форм, сохраняют способность к репродукции [13]. В связи с этим, особую актуальность приобретает изучение становления и развития репродуктивной системы. Однако работ, характеризующих течение полового созревания пациентов с гипоспадией, нами не обнаружено. Оценка репродуктивной функции традиционно проводится на основании данных спермограммы. Однако проведение этого исследования в подростковом возрасте лимитировано отсутствием сперматогенеза, этическими нормами, а кроме того, отсутствием референсных величин и диагностических критериев для данного возрастного периода. Целый ряд исследований последнего десятилетия показал, что хорошим маркером сперматогенеза является ингибин Б – гликопротеид, секретируемый клетками Сертоли и угнетающий фолликулостимулирующую функцию гипофиза [14]. Критические изменения в регуляции секреции ингибина Б возникают в период пубертата. В начале пубертата, на стадии активной пролиферации клеток Сертоли, базальный уровень ингибина увеличивается под действием стимулирующего влияния ФСГ. На стадии G₃ и G₄, когда пролиферация клеток Сертоли завершается и начинается сперматогенез, устанавливается отрицательная корреляционная связь между ингибином и ФСГ, концентрация ингибина стабилизируется и соответствует плотности клеток Сертоли [15].

Целью нашего исследования явилось оценить функциональное состояние репродуктивной системы мальчиков, оперированных по поводу гипоспадии, на основании клинических, гормональных и инструментальных исследований в период пубертата.

Материалы и методы

В открытое проспективное исследование включены 39 мальчиков с гипоспадией. Первую группу составили 20 мальчиков со стволовой формой гипоспадии, вторую – 19 пациентов с мошоночной формой. Сочетание гипоспадии с другими аномалиями развития наружных половых органов имело место у 23 % детей: односторонней паховой задержкой яичка - у 4-х детей, частичным

расщеплением мошонки – у 4-х, пеноскротальной транспозицией – у 1 ребенка. Большинство мальчиков имели кариотип 46, XY. Структурные аномалии хромосом в виде увеличения блоков C-гетерохроматина 46, XYq1+ были обнаружены у двух обследованных нами пациентов. У 1 ребенка был выявлен синдром XX-тест, при статистическом анализе данных этот ребенок был исключен из группы исследования.

Всем пациентам была проведена пластика наружных половых органов и уретры в возрасте $2,23 \pm 1,07$ лет. Возраст пациентов на момент начала нашего исследования составлял 10 - 12 лет, на момент окончания – 14 – 15 лет. Контрольную группу составили 75 практически здоровых мальчиков от 10 до 16 лет, со средними показателями физического развития и I – IV стадией полового развития по Таннеру.

Обследование проводилось по единому алгоритму и включало изучение анамнеза, оценку физического и полового развития соответственно стадиям Tanner J.M., 1970. Орхиометрия выполнялась при помощи орхидометра Прадера. Ультрасонографию и доплерометрию гонад, выполняли при помощи аппарата Medison SA 9900, Южная Корея с использованием линейного датчика Prime 5 – 12 МГц. При ультразвуковом сканировании определяли объем и симметричность пубертатного развития гонад, структуру паренхимы тестикула и придатка. Арениматозный кровоток яичка оценивали на основании абсолютных (линейная скорость кровотока - PSV, средняя скорость кровотока – Vm) и относительных (индекс резистивности – Ri) количественных показателей доплерографии тестикулярных артерий. Трансрентальное ультразвуковое сканирование (ТРУЗИ) предстательной железы проводили подросткам старше 14 лет. В ходе ТРУЗИ оценивали объем, структуру и симметричность долей, дифференцировку структурных элементов предстательной железы, состояние семенных пузырьков, наличие тканевого кровотока [16].

Гормональное обследование включало определение гонадотропинов и андрогенов: андростендиона, общего тестостерона, дигидротестостерона в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов DRG ELISA Техсистемс, Россия. С целью исключения ферментативных дефектов биосинтеза и метаболизма тестостерона оценивали соотношения базального уровня андрогенов андростендион / тестостерон (Ас / Т) и тестостерон / дигидротестостерон (Т / ДГТ) для пациентов с III и IV стадиями полового развития. Для пациентов, не достигших III стадии пубертата, оценивали соотношения Ас / Т и Т / ДГТ на фоне стандартного трёхдневного теста с хорионическим гонадотропином. Определение уровня ингибина Б в сыворотке крови также осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов производства «DRG International», США.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета программ XLStatistics, Version 4. Количественные показатели представляли в виде $M \pm \sigma$ (M – выборочное среднее, σ – выборочное стандартное отклонение) и Me [Q1; Q3] (Me – медиана; Q1, Q3 – первый и третий квартили) - для количественных признаков, распределение которых отличалось от нормального. Сравнение двух количественных показателей в разных группах осуществляли при помощи критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для изучения взаимосвязи между количественными показателями применяли метод ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

При первичном обследовании признаки начала пубертата (стадия G2 по Таннеру и объем гонад более 4 мл) обнаружены лишь у 15,4 % мальчиков с гипоспадией. Большинство пациентов (84,6%) не имели признаков полового развития, базальный уровень гонадотропинов и тестостерона соответствовал допубертатным значениям (таблица 2). Функциональная оценка гонад проводилась на фоне пробы с хорионическим гонадотропином. Проба характеризовалась пубертатным выбросом тестостерона у всех пациентов, соотношение Ас / Т было < 1 , а соотношение Т / ДГТ < 20 . Таким образом, убедительных данных за наличие ферментативных дефектов биосинтеза тестостерона и дигидротестостерона не было получено. В контрольной группе начало пубертата зафиксировано у 57% детей. Показатели гонадотропинов и тестостерона соответствовали клинической стадии полового развития (таблица 1).

В течение 3-х лет мы осуществляли мониторинг полового развития пациентов. Отмечали наличие признаков пубертата и последовательность их возникновения, выявляли патологические клинические и эхографические симптомы, оценивали показатели репродуктивных гормонов. Средний возраст начала пубертата у мальчиков с гипоспадией соответствовал $12,8 \pm 0,6$ годам и отставал от срока начала пубертата здоровых детей на 1 - 1,5 года. Объем гонад моменту начала пубертата соответствовал $5,3 \pm 1,2$ мл, и не отличался от здоровых мальчиков (таблица 2). Средний возраст пубархе составил $13,8 \pm 0,6$ лет у пациентов с гипоспадией, $12,3 \pm 0,7$ лет у здоровых детей. Инвертированный пубертат наблюдался у 17,2 % пациентов. Гинекомастия на фоне полового развития обнаружена у 13,7% мальчиков с гипоспадией и у 2,6 % здоровых детей.

Окончательная оценка органов репродуктивной системы проведена в возрасте 14 – 15 лет. Все мальчики контрольной группы имели III – IV стадии пубертата по Таннер. В группе I этой стадии полового развития также достигли большинство пациентов (73,6%). Средний объем гонад мальчиков со стволовой формой гипоспадии составил $14,9 \pm 3,4$ мл и не отличался от здоровых подростков (таблица 2). Длина полового члена была достоверно меньше, чем в группе контроля, но укладывалась в диапазон $[-2; +2]$ SD у 83,3 % детей, микропенис отмечена у 17,6% пациентов.

При ультразвуковом сканировании гонад определяли объём, структуру тестикула и придатка, оценивали интенсивность интратестикулярного кровотока. Объем тестикулярной ткани у пациентов с гипоспадией не имел достоверных различий с группой здоровых мальчиков. Однако изменения структуры придатков: нарушение дифференцировки протоков, склеротические изменения головки, киста головки определены у 25% детей. Проведение доплерометрии показало снижение скорости тканевого кровотока – $3,6 [2,3; 5,2]$ м/с, увеличение индекса резистивности – $0,67 [0,6; 0,75]$ и характеризовало нарушение трофики гонад у 60% пациентов исследуемой группы (таблица 2).

Важным критерием развития репродуктивной системы является пубертатный рост и дифференцировка предстательной железы. Согласно данным М.И.Пыкова, средний объем предстательной железы у здоровых мальчиков, достигших возраста 14 лет, составляет $11,7 [8,4; 15]$ мл, минимальный объем предстательной железы (M - 2SD) - 5,06 мл. При проведении трансрентального ультразвукового сканирования объём предстательной железы у мальчиков I группы составил $9,6 [5,8; 12]$ мл. Четверо пациентов имели объем предстательной железы менее 5 мл, семявыносящие протоки не дифференцировались, семенные пузырьки имели вид тяжей. Ультразвуковая картина соответствовала допубертатной эхографической анатомии и была расценена нами как гипотрофия предстательной железы.

Таблица 1. Клинико-гормональные показатели полового развития мальчиков 10 – 12 лет

Группа	Группа 1 – Стволовая гипоспадия N= 20	Группа 2 – Мошоночная гипоспадия N=19	Контроль N=35
V гонад, мл	3,8±0,8	4,2± 0,5	5,8 ± 0,5
L пениса, см	4,3 ± 1,1	3,6±0,9	6,4 ± 1,1
ЛГ, мЕ/л	1,1 [0,7; 1,3]	1,4 [0,4; 1,7]	1,5 [0,8; 1,7]
ФСГ, мЕ/л	2,0 [1,6; 3,4]	2,4 [1,2; 4,5]	2,0 [1,1; 2,6]
T. общ., нмоль/л	3,9 [2,3; 6,2]	3,5 [1,5; 3,7]	6,8 [4,7; 7,3]

Таблица 2. Клинико-гормональные показатели полового развития мальчиков 14 - 15 лет

	Группа 1 Стволовая гипоспадия N= 20		Группа 2 Мошоночная гипоспадия N=19		Контрольная группа N=40
	G ₂ n=5	G ₃₋₄ n=14	G ₂ n=12	G ₃₋₄ n=7	
Объём гонад, мл	4,9 ± 0,8	14,9± 3,4	4,5 ±0,5	15,7 ± 2,6	16,8 ± 3,6
Длина полового члена, см	4,6 ± 1,1	5,5 ± 0,5*	3,2 ±0,6	4,7 ±1,7*	8,6 ± 1,9
Показатели интратестикулярного кровотока					
PSV, м/с		4,5 [2,8; 9,3]		3,5 [2,8; 7,8]	9,2 [8,3; 13,4]
Vm, м/с		3,6 [2,3; 5,2]		3,2 [1,5; 5,8]	5,9 [5,2; 7,6]
Ri		0,6 [0,6; 0,75]		0,7 [0,7; 0,8]	0,6 [0,5, 0,65]
Объем предстательной железы					
ЛГ, мЕ/л	1,1 [0,6;1,2]	4,5 [1,6; 6,4]	1,2 [1,3; 1,7]	3,4 [2,2; 4]	3,4 [2,6; 3,9]
ФСГ, мЕ/л	2 [1,5; 2,4]	4,5 [1,6; 6,4]	3,4 [1,8; 7,1]	5,2 [4, 7,3]	1,3 [0,8; 1,6]
Тестостерон, нмоль/л	4,3 [2,6; 7,4]	30,5 [18,7; 40]	5,5 [4,3; 6,7]	28,6 [19, 35]	27 [18; 32]
Ингибин Б, пг/мл		123[63; 185]		39,8[30; 80]	202 [188; 230]

Таблица 3. Корреляционные взаимосвязи показателей, характеризующих состояние репродуктивной системы (r – коэффициент корреляции Спирмена)

Показатель	Объем гонад	Длина полового члена	PSV	Vm	Объем предстательной железы
Ингибин Б	0,4 p= 0,2	0,2 p = 0,15	0,8 p = 0,01	0,83 p = 0,01	0,68 p = 0,04
ФСГ	0,38 p = 0,5	-0,2 p = 0,3	-0,6 p = 0,02	-0,63 p=0,01	-0,5 p = 0,023

Результаты гормонального обследования подростков, оперированных по поводу стволовой гипоспадии, показаны в таблице 2. Как видно из таблицы, показатели ЛГ и тестостерона мальчиков I группы, имеющих III и IV стадии полового развития, соответствовали показателям здоровых детей. При оценке оси ФСГ – Ингибин Б, было выявлено снижение уровня ингибина Б в сочетании с повышением уровня фолликулостимулирующего гормона у 43% мальчиков. Медианы этих гормонов и интерквартильный размах данных показателей достоверно отличались от группы контроля (Z = -4,8, p < 0,001). Совокупность полученных данных характеризовала снижение функции клеток Сертоли, являлась неблагоприятным прогностическим фактором в отношении фертильности подростков с гипоспадией.

Вторую стадию полового развития (G2 по Tanner) имели 27% детей I группы. Клинические и гормональные характеристики пубертата этих пациентов сравнимы с показателями здоровых детей 10 – 12 лет.

При оценке полового развития во 2 группе мальчиков было отмечено, что III – IV стадии Tanner к 14 – 15 годам достигли лишь 37% пациентов с мошоночной формой гипоспадии. Большинство мальчиков имели II стадию пубертата по Tanner. Как видно из таблицы 3, объем гонад у мальчиков данной группы соответствовал клинической стадии полового развития. Однако длина полового члена была существенно меньше, чем в группе пациентов со стволовой гипоспадией и достоверно отличалась от группы контроля. Микропениа установлена у 52,6% пациентов, вторая половина мальчиков с мошоночной гипоспадией имели длину полового члена в диапазоне [-1; -2] стандартных отклонений.

При проведении ультразвукового исследования гонад, нарушения эхографической структуры определены у 36,8% пациентов в виде склеротических изменений головки придатка, нарушения дифференцировки протоков. При исследовании интратестикулярного кровотока, также как и в первой группе, было выявлено уменьшение линейной – 3,5 [2,8; 7,8] м/с и средней 3,2 [1,5; 5,8] м/с скорости кровотока яичковой артерии по сравнению с контрольной группой (таблица 2). Дефицит тестикулярного кровотока определен у 63% мальчиков с мошоночной формой гипоспадии.

При выполнении трансректального ультразвукового сканирования объем предстательной железы мальчиков II группы составил 4,7 [2,3; 5,2] мл и был достоверно меньше, чем в группе 1. Сравнение данного показателя с группой контроля позволило установить гипотрофию предстательной железы. Грубые структурные изменения, такие как отсутствие четкой дифференцировки долей, гипоплазия семенных пузырьков, нарушение дифференцировки протоков определены у 6 (31%) пациентов.

Результаты гормонального обследования подростков, оперированных по поводу мошоночной гипоспадии, показаны в таблице 2. Как видно из таблицы, показатели ЛГ и тестостерона мальчиков II группы, имеющих III и IV стадии полового развития, соответствовали показателям здоровых детей. Статистически вычисленные значения ингибина – 39,8 [30; 80] пг/мл в этой группе подростков были достоверно ниже, чем в группе мальчиков со стволовой гипоспадией – 123 [63; 185] пг/мл ($Z = -4,7$, $p < 0,001$) и резко отличались от группы контроля – 202 [188; 230] пг/мл ($Z = -3,8$, $p < 0,00001$). Уровень фолликулостимулирующего гормона – 5,2 [4; 7,3] был достоверно выше диапазона значений контрольной группы ($Z = 2,9$, $p < 0,002$). Обращало на себя внимание, что у 4-х мальчиков данной подгруппы уже на второй стадии полового развития отмечалось повышение уровня ФСГ до 7,6 – 11,9 мМЕ/мл. Совокупность полученных данных характеризовала снижение функционального потенциала клеток Сертоли. Для выявления взаимосвязи ингибина Б и фолликулостимулирующего гормона с другими показателями активности репродуктивной системы подростков, мы провели корреляционный анализ (таблица 3). Достоверной взаимосвязи ингибина Б с объемом гонад и длиной полового члена не выявлено. Однако установлена сильная прямая корреляция ингибина Б с показателями линейной и средней скорости тестикулярного кровотока ($r = 0,8$, $p = 0,01$), объемом предстательной железы ($r = 0,68$, $p = 0,04$); статистически значимая обратная корреляционная связь фолликулостимулирующего гормона с аналогичными показателями (таблица 3).

Таким образом, при оценке состояния репродуктивной системы мальчиков, оперированных по поводу стволовой и мошоночной гипоспадии, было установлено, что возраст инициации пубертата отставал от здоровых детей в среднем на 1 – 1,5 года. Течение пубертата характеризовалось поздним появлением пубархе, микропенией. Выявлены структурные изменения тестикулярных придатков, дефицит тестикулярного кровотока, гипотрофия предстательной железы с нарушением её дифференцировки. На основании определения ЛГ и тестостерона в сыворотке крови нарушения функции клеток Лейдига у мальчиков с гипоспадией не обнаружено. На основании определения ФСГ и ингибина Б установлено нарушение функции клеток Сертоли. Определены корреляционные взаимосвязи фолликулостимулирующего гормона и ингибина Б с показателями скорости тестикулярного кровотока и объемом предстательной железы, что позволило сделать следующие **выводы**:

1. Течение пубертата у пациентов с гипоспадией характеризовалось поздним появлением пубархе, микропенией, дефицитом паренхиматозного кровотока гонад у 17,6% мальчиков со стволовой формой гипоспадии и у 52,6% мальчиков с мошоночной формой.
2. Гипотрофия предстательной железы установлена у 60% пациентов со стволовой формой гипоспадии и у 89% мальчиков с мошоночной формой.
3. Установлено нарушение функции клеток Сертоли у 43% мальчиков со стволовой формой и у 68% мальчиков с мошоночной формой гипоспадии на основании определения ФСГ и ингибина Б в сыворотке крови.
4. Параметры интратестикулярного кровотока гонад и объем предстательной железы имеют сильную корреляционную взаимосвязь с показателями ФСГ и ингибина Б и отражают функциональное состояние репродуктивной системы.

Литература

1. Achermann JC, Hughes IA Disorders of sex development / in Kronenberg HM, Melmed S, Polonsk KS, Larsen PR (eds): Williams Textbook of Endocrinology, ed 11. Philadelphia, Saunders. - 2008. – P. 783–848.
2. Baskin LS, Ebberts MB Hypospadias: anatomy, etiology, and technique // J Pediatr Surgery. - 2007. – V. 41. – P. 463–472.
3. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders / CP Houk, IA Hughes, FS Ahmed, PA Lee // Pediatrics. - 2006. – V. 118. - № 2. - P. 753-758.
4. Aaronson IA, Cakmak MA, Key LL. Defects of the testosterone biosynthetic pathway in boys with hypospadias // J Urol. - 1997. - 157(5). – P. 1884-1888.
5. Л.Б. Меновщикова, С.Л. Коварский, Н.Ю. Калинин, Б.К. Ташпулатов эндокринные аспекты лечения гипоспадии у детей // Андрология и генитальная хирургия. 2010. - №3. – С. 84-89.
6. Feyaerts A, Forest MG et al. Endocrine screening in 32 consecutive patients with hypospadias // J Urol. - 2002. - 168(2). – P.720-725.
7. Holmes NM, Miller WL, Baskin LS. Lack of defects in androgen production in children with hypospadias // J Clin Endocrinol Metab. – 2004. - 89(6). – P. 2811-2816.
8. Silver RI, Russel DW 5-reductase type 2 mutations are present in some boys with isolated hypospadias // J Urol. - 1999. – 162. – P. 1142–1145.
9. Elzanaty S, Giwercman YL, Giwercman A. Significant impact of 5alpha-reductase type 2 polymorphisms on sperm concentration and motility // Int J Androl. – 2006. – 29. – P.414–420.
10. Fukami M, Wada Y et al. CXorf6 is a causative gene for hypospadias // Nat Genet. - 2006. - 38. – P.1369–1371.
11. Ogata T, Laporte J, Fukami M. MAMLD1 (CXorf6): a new gene involved in hypospadias // Horm Res. - 2009. - 71(5). – P 245.252.
12. Zanden LF, Rooij IA et al. Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment // Human Reproduction. – 2012. - 18 (3). – P. 260-283.
13. Hsieh MH, Hollander A, B.S., Lamb DJ, Turek PJ The Genetic and Phenotypic Basis of Infertility in Men with Pediatric Urologic Disorders // Urology. - 2010. - 76(1). – P. 25–31.
14. Burger HG, Igarashi M. Inhibin: definition and nomenclature, including related substances // Endocrinology. - 1988. - 122. – P. 1701- 1702
15. Meachem SJ, Nieschlag E, Simoni M. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance // European Journal of Endocrinology. - 2001. – 145. – P. 561-571.
16. М.И. Пыков, Е.В. Филиппова. Нормальная эхографическая анатомия предстательной железы у детей и подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2006. - № 3. – С.33.37.