

Зайкова И.О.

Роль крипторхизма и его оперативного лечения в нарушении физического и полового развития подростков

Кафедра госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский Университет»
 Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург

Zaikova I.O.

The role of cryptorchidism and it's surgery treatment in the retardation of physical and sex development in teenagers

Резюме

Представлены результаты ретроспективного обследования 43 пациентов 13–16-летнего возраста с крипторхизмом, 34 из них были прооперированы в детстве. Изучены показатели антропометрии и полового развития. Впервые оценено состояние гипофизарно-гонадной системы во взаимосвязи с надпочечниковым андрогенезом. Показано, что физиологические сроки пубертата наблюдались только у 12 детей с 1-сторонней паховой ретенцией и ранней орхипексией. Признаки гипогонадизма, которые ранее не были диагностированы и устранены, выявлены более чем в половине случаев. Особое внимание обращено на необходимость как раннего оперативного лечения, так и выявления гормональной недостаточности у детей с крипторхизмом.

Ключевые слова: крипторхизм, антропометрия, гормоны, гипогонадизм

Summary

A retrospective survey of 43 patients 13-16 years old of age with cryptorchidism of which 34 boys were operated on in childhood. Evaluated the physical and sexual development. Diagnosis of the functional state of the reproductive system (pituitary-gonad complex) and adrenal glands included the determination of serum hormones. It has been shown, that adolescents with unilateral inguinal retention and early orchidopexy carried out a specialized hospital had no abnormalities in physical development and timing of puberty. More than half of the cases showed signs of the hypogonadism, which previously had not been diagnosed and corrected. Particular attention is drawn to the need for early surgical treatment and signs of hormone deficiency.

Key words: cryptorchidism, antropometria, hormones, hypogonadism

Введение

Роль крипторхизма и его оперативного лечения в нарушении становления репродуктивной системы рассматривается как актуальная проблема урологов, андрологов, эндокринологов, хирургов. В педиатрической хирургической практике операция низведения яичка считается едва ли не самой частой. Согласно литературным данным, крипторхизм и оперативные вмешательства по поводу заболеваний органов мошонки служат одной из частых причин мужской infertility [4,5,6,10,11]. В диагностике нарушений функции гонад и в оценке репродуктивного потенциала этих пациентов одним из главных компонентов является определение гормонального статуса. Несмотря на активное изучение проблемы, в литературе недостаточно освещены вопросы эндокринных нарушений у подростков с крипторхизмом, в том числе в зависимости от сроков его оперативного лечения. Не изучена возможность вовлечения андрогенной функции надпочечников при нарушении состояния го-

над. Исходя из этих позиций, нами проведено клинико-инструментальное и гормональное обследование группы подростков с крипторхизмом в зависимости от срока орхипексии и функционального состояния гипофизарно-гонадной системы с целью выявления степени влияния крипторхизма на физическое и половое развитие подростков.

Материал и методы

В отделении эндокринологии Областной детской клинической больницы №1 города Екатеринбурга проведено ретроспективное комплексное обследование 43 подростков с крипторхизмом. Средний возраст пациентов составил $14,9 \pm 0,8$ лет, все они имели нормальный карриотип (46ху). У большинства был паховый крипторхизм (88%): 1-сторонний – у 21 мальчика (48%) и 2-сторонний – у 17 (40%). Из них в 2/3 случаях была проведена стандартная орхипексия в возрасте от 3 до 15 лет, а 9 подростков к моменту обследования имели неопущение яичек

(яичка). Кроме того, среди наблюдаемых больных было 5 человек, оперированных по поводу абдоминальной формы крипторхизма: монорхизм (n=2) и анорхизм (n=3).

Оценивались показатели соматического здоровья, параметры физического и полового развития (по Таппер и данным генитометрии с использованием орхидометра Prader и УЗИ органов мошонки). УЗИ органов мошонки выполнялось на аппарате Aloka SSD-630 с использованием высокочастотного датчика 7,5 МГц в режиме «реального времени» по стандартной методике. У каждого подростка определялся «костный» возраст и коэффициент стандартного отклонения роста (SDS роста) [1].

Для выявления эндокринных нарушений методом ИФА определяли в сыворотке крови концентрацию гормонов: тестостерона (Т), эстрадиола (Е2), андростендиона (А), прогестерона (ПГ), 17-ОН-прогестерона (17-ОН-ПГ), кортизола, дегидроэпиандростерона (ДГЭА-с), лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и пролактина (ПРЛ). Гормональные исследования проведены в МБУ «Клинико-Диагностический Центр» (главный врач – д.м.н., профессор Бейкин Я.Б.). При оценке результатов использовали собственные данные обследования контрольной группы школьников (n=38).

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием прикладных программ «Statistica 6» и включала определение средних величин и показателей вариации признака. При оценке различий двух групп применяли критерий достоверности Стьюдента. Доверительный интервал более 95% считался статистически достоверным. Взаимовлияние изучаемых показателей оценивали с помощью коэффициентов парной корреляции.

Результаты и обсуждение

Оценка уровня физического и полового развития подростков с крипторхизмом показала, что средний рост по группе, составивший 158,7±11,8 см, был достоверно ниже, чем у сверстников контрольной группы (P<0,01). При этом 16% детей имели низкое физическое развитие и у 44% выявлялось отставание роста (SDSроста = - 2,4±0,3). Фи-зиологические сроки пубертата наблюдались только у 12 мальчиков (28%), имевших односторонний паховый крипторхизм, оперированный к 3-летнему возрасту. У 5 подростков (11,6%) была транзиторная задержка пубертата – синдром позднего пубертата (СПП), а у 26 человек (60,5%) имела место задержка полового созревания (ЗПС), сопровождаемая у большинства (19 человек) отставанием роста. СПП имели 2 мальчика с аномальным орхипексией в 3-5-летнем возрасте и трое детей с «ложным крипторхизмом».

У подростков с ЗПС средний рост составил 149,0±2,0 см, «костный» возраст отставал на 3-4 года, а суммарный тестикулярный объем был в три раза меньше нижней возрастной нормы (5,1±2,0 см³). Задержка полового и физического развития (ЗПФР) характерна для детей с поздним оперативным лечением (или его отсутствием), а также для детей с абдоминальной формой порока (n=4). У 2/3 из них (70%) диагностирована РЦОН перинатального генеза. Эти подростки имели патологический морфотип – инфантильный (n=14; 36%) или евнухоидный (n=12; 28%), последний характерен для детей с моно- и анорхизмом. В 86% случаев крипторхизм сочетался с другими признаками мезенхимальной недостаточности (дисплазии мочевой и костной системы, грыжи, дополнительные хорды в левой камере сердца), подтверждая мнение ряда

Таблица 1. Уровни гормонов в сыворотке крови у подростков в норме и при крипторхизме (M±m)

Гормоны	Норма (n = 38)	I группа (n = 12)	II группа (n = 12)	III группа (n = 13)	IV группа (n=14) и (n=5)
ФСГ (МЕ/л)	3,50 ± 0,17	4,80 ± 0,75	36,47 ± 7,97*	1,99 ± 0,36*	1,89 ± 0,32* 12,38 ± 1,86*
ЛГ (МЕ/л)	2,30 ± 0,10	3,00 ± 0,47	15,35 ± 3,96*	0,62 ± 0,15*	0,50 ± 0,09* 11,40 ± 3,94*
ПРЛ (мМЕ/л)	285 ± 9,00	340 ± 35,4	375,7 ± 72,6	160,3 ± 21,6*	187,5 ± 21,6*
Тестостерон (нмоль/л)	16,5 ± 0,80	12,2 ± 2,12	6,24 ± 1,27*	0,42 ± 0,09*	1,31 ± 0,19*
Эстрадиол (пмоль/л)	52,76 ± 3,80	77,40 ± 12,70	90,6 ± 12,58*	46,92 ± 8,64*	51,80 ± 6,40
Прогестерон (нмоль/л)	1,92 ± 0,10	1,60 ± 0,24	1,28 ± 0,20*	1,26 ± 0,27*	1,70 ± 0,40
17-ОН-ПГ (нг/мл)	1,32 ± 0,16 (n = 15)	1,44 ± 0,10	0,89 ± 0,06*	1,01 ± 0,17	1,20 ± 0,20
Андростен (нг/мл)	1,55 ± 0,13	1,40 ± 0,38	1,43 ± 0,39	0,98 ± 0,15*	1,20 ± 0,20
ДГЭА-с (ммоль/л)	5,80 ± 0,60	6,27 ± 0,93	6,34 ± 0,97	2,42 ± 0,47*	3,70 ± 0,60*

Примечание:

I группа – подростки с физиологическим пубертатом (n=12)

II группа – гипергонадотропный гипогонадизм (n=12)

III группа – гипогонадотропный гипогонадизм (n=13)

IV группа – орхипексия в 4 года и старше (n=19)

* - различия с контролем достоверны (P<0,05)

авторов, относящих крипторхизм к проявлению общей патологии пластических процессов в организме плода и ребенка [9,15].

При оценке содержания в крови гонадотропинов выявлено повышение ФСГ и ЛГ - у 12 человек (29%), нормогонадотропное состояние - у 10 (24%), снижение обоих гонадотропинов - у 2 (5%), снижение ЛГ при нормальном ФСГ - у 11 (26%), повышение ЛГ при нормальном ФСГ - у одного (2%) и сочетание нормального содержания ЛГ с пониженным (у трех) или повышенным (у трех) ФСГ - у 6 человек (14%).

С учетом функционального состояния гипофизарно-гонадной системы все обследуемые были разделены на 4 группы: подростки с физиологическим пубертатом (I группа) и подростки с ЗПС вследствие развившегося к подростковому возрасту гипогонадизма: гипергонадотропного (II группа) и гипогонадотропного (III группа). Результаты гормонального обследования подростков с поздним оперативным лечением (орхипексия в 4-летнем возрасте и старше) сведены в IV группу. Спектр гормонов обследуемых подростков представлен в таблице 1.

Сопоставляя клинические и гормональные показатели установлено, что в I группу вошли 12 пациентов без нарушения пубертатного развития, у которых проведена стандартная орхипексия в раннем возрасте в условиях специализированного отделения ОДКБ №1. У этих подростков все исследуемые гормональные параметры достоверно не отличались от показателей в группе контроля. Нормальное содержание Т и его метаболитических предшественников свидетельствует о сохранном стероидогенезе в клетках Лейдига (табл.1). По всей видимости, возникновение 1-стороннего крипторхизма в меньшей степени зависит от внутриутробных гормональных факторов.

В группу подростков с первичным гипогонадизмом (II группа) вошло 5 человек с брюшной ретенцией и 7 детей с 2-сторонним паховым крипторхизмом, 5 из которых были прооперированы в 7-10-летнем возрасте, один ребенок не был оперирован и у одного было осложненное течение послеоперационного периода 2-сторонним орхитом. Для этой группы больных было характерным достоверное повышение обоих гонадотропинов ($p<0,001$), значительное снижение секреции Т ($p<0,001$) и его метаболитических предшественников – ПГ ($p<0,001$) и 17-ОН-ПГ ($p<0,02$), наряду с высоким уровнем Е2 ($p<0,01$). Повышение уровня Е2 при низкой секреции Т может отражать не столько нарушение ароматизации андрогенов в клетках Сертоли, сколько их компенсаторную гиперфункцию. Повышение ФСГ может быть связано с недостаточной секрецией ингибина в клетках Сертоли, а источником повышения ЛГ, безусловно, является дефицит тестостерона. Снижение гормональной активности ячеек может быть объяснено наступлением декомпенсации функции клеток Лейдига [14]. К сожалению, известно, что повреждение гаметогенеза при первичном гипогонадизме предшествует изменениям эндокринной функции клеток Сертоли и клеток Лейдига. Полученные данные, с одной стороны, подтверждают предположение

о внутриутробном поражении гонад, а с другой стороны, отражают расстройство гаметогенеза, ставя под сомнение фертильность в будущем [12,13].

У подростков III группы выявлена секреторная недостаточность гипоталамо-гипофизарной системы, интерстициальных клеток гонад и надпочечникового андрогенеза, о чем свидетельствует гипопролактинемия ($p<0,001$), снижение уровня ФСГ ($p<0,001$), выраженный дефицит ЛГ ($p<0,001$) и Т ($p<0,001$) на фоне низкой секреции ПГ ($p<0,05$), А ($p<0,01$) и ДГЭА-с ($p<0,001$). В нее вошли 13 подростков с ЗПС и отставанием роста, у 10 из которых была поздняя орхипексия (по 5 детей с 1- и 2-сторонним поражением), а также трое детей с 2-сторонним неоперированным процессом. Содержание в крови тестостерона (Т) у них настолько ничтожно, что можно предположить о его надпочечниковом происхождении. Более того, у этих больных содержание ДГЭА-с было более низким не только в сравнении с нормой ($p<0,02$), но и в сравнении с детьми, прооперированными до 3-х лет ($p<0,05$). То же касается и содержания ПРЛ, достоверно пониженного в этой группе пациентов в сравнении с нормой ($p<0,001$) и в сравнении с I-й группой детей ($p<0,01$).

Определено, что чем больше страдает андрогенная функция гонад, тем больше степень отставания роста у подростка с крипторхизмом, что доказывается выявленными корреляционными взаимосвязями между SDS роста с одной стороны и уровнем тестостерона ($r = 0,5$; $P = 0,02$) и ДГЭА-с ($r = 0,4$; $P = 0,05$) с другой.

Основываясь на полученных данных, полагаем, что у детей с гипогонадотропным гипогонадизмом первичным патогенетическим звеном является сочетанное повреждение гипоталамо-гипофизарной системы и гонад на антенатальном этапе онтогенеза РС. Одновременное снижение биосинтеза надпочечниковых андрогенов может свидетельствовать о морфофункциональной незрелости всех уровней эндокринной системы, участвующих в запуске пубертата.

Глубокие нарушения функции РС выявлены у подростков, оперированных в 4-летнем возрасте и позднее (IV группа). Изучение гормональных показателей в группе детей с отсроченным оперативным лечением позволило установить, что поздняя орхипексия приводит к декомпенсации функции клеток Лейдига и гипоандрогемии ($p<0,001$). Однако у части больных она сочетается с дефицитом ФСГ ($p<0,01$), ЛГ ($p<0,001$), ПРЛ ($p<0,01$) и ДГЭА-с ($p<0,05$), а у других детей формируется гипергонадотропное состояние по ФСГ ($p<0,001$) и ЛГ ($p<0,01$), как завершающий этап в патогенезе первичного гипогонадизма [12]. Нарушение герминативной функции яичка является основным исходом крипторхизма [2,3,7]. Полученные результаты позволяют утверждать, что позднее оперативное лечение крипторхизма является причиной глубоких гормональных нарушений, которые ярко проявляются в пубертатном возрасте задержкой физического и полового развития и гормональной дисфункцией. Последняя отражает расстройство гаметогенеза и недостаточность гормональной функции интерстициальных клеток Лейдига, а значит и высокий риск репродуктив-

ных проблем во взрослом состоянии. Кроме того, настоящее исследование выявило огромные преимущества ранней орхипексии (до 3-х лет) в условиях специализированного хирургического отделения. Вместе с тем, получены доказательства серьезных изменений со стороны нейро-эндокринной системы при выше описанных обстоятельствах, требующие своевременной коррекции. У подростков с ЗПС и гипогонадизмом, учитывая тяжелые последствия этой патологии, нами успешно применяется заместительная терапия пролонгированными препаратами тестостерона (с 14-летнего возраста) в индивидуальном режиме под контролем уровня гормонов. Все вышесказанное позволило сделать ряд выводов.

Выводы

1. У подростков с 1-сторонней паховой ретенцией и ранней (до 3-летнего возраста) орхипексией отмечаются нормальные показатели линейного роста и своевременный дебют пубертата. Эндокринная функция соматических клеток гонад не нарушена или вполне компенсирована.

2. Позднее низведение яичек приводит к декомпенсации гормональной функции интерстициальных клеток гонад и расстройству гаметогенеза. Имеются соматические проявления андрогенной недостаточности в виде отставания роста и «костного» возраста, формирования инфантильного или евнухоидного морфотипа и гипогонадизма.

3. У подростков с гипогонадотропным крипторхизмом недостаточность гипоталамо - гипофизарной секрети и андрогенной функции яичек и надпочечников сопровождаются отставанием физического и полового развития.■

*И.О. Зайкова, кандидат медицинских наук, доцент
Кафедра гостеприимной педиатрии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский Университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург;
Адрес для переписки - 620026, г.Екатеринбург, ул. Народной воли 103, кв.72. Телефон: +79122641381. E-mail: domik-irina@yandex.ru*

Литература:

1. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. М., ИндексПринт, 1998; 302 стр.
2. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. Москва: Универсум Паблишинг, 2006, с. 406 - 407.
3. Исмаилов С.И., Мирзарахимова З.Х., Узбеков К.К. Задержка полового развития у мальчиков пубертатного возраста. //Международный эндокринологический журнал. - 2011. - №8 (40). - С.9-12.
4. Исмаилов К.А., Володько Е.А., Чанаканов З.И., Мирраков К.К., Окулов А.Б. Исходы хирургического лечения врожденных заболеваний пахово-мошоночной области у детей. //Вестник Авиценны - 2012. - №3 (52). - С.62-67.
5. Латышев О.Ю. и соавт. Крипторхизм: проявление синдрома тестикулярной дисгенезии. //Вестник репродуктивного здоровья. - 2008. - №3-4. - С.2-7.
6. Лельчук С.А., Автояненко Ф.Ф., Щербаковская Э.А. Роль варикоцеле и его оперативного лечения в нарушении репродуктивной функции (обзор литературы) //Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2009. - №3. - с.77-84.
7. Корякин М.В., Аюпян А.С. Анализ причин мужского бесплодия. //Проблемы репродукции. - 2000. - №5. - С.67-74.
8. Мирский В.Е., Михайличенко В.В., Заезжалкин В.В. Детская и подростковая андрология. - Питер, 2003. - 223стр.
9. Никитина А.С., Морозов Д.А., Богомоллова Н.В. Диагностические критерии мезенхимальных нарушений при крипторхизме у детей. //Саратовский научно-медицинский журнал. - 2007. - Т.3. - №2. - С.54-57.
10. Скородок Л.М., Савченко О.Н. Нарушения полового развития у мальчиков. - М.: Медицина, 1980. - 132с.
11. Туктинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология. - СПб: Медиа Пресс, 1999. - 431стр.
12. Устишкина Т.И. Нарушения состояния гонад при расстройстве репродукции. //Актуальные проблемы современной эндокринологии. Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. С- Петербург - 2001, с.562.
13. Устишкина Т.И. Патофизиология функциональной системы «гаме-тогенез-нейроэндокринный гипоталамо-гипофизарно-гонадный цикл» при расстройстве репродукции. //Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. - С-Петербург - 2001, с. 561.
14. Устишкина Т.И. Этиологическое многообразие заболеваний реализуется в репродуктивной системе единым патогенезом. //Высокие медицинские технологии в эндокринологии. Материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов. Москва -2006, с. 608.
15. Criptorchidism: Incidence, Risk Faktors, Review and Potential Role of Environment; An Update. //A.Mutoh, I.Sasagawa, T.Tateno //J.of. Andrologi-2003.-Vol.24, №2. - P.22-33.