

76. Swearingen B. // http://otsl.narod.ru/oxford/part/spinal_dysraphism.htm. 2002.
77. Tarcan T., Bauer S., Olmedo E. et al. // J. Urol. (Baltimore). — 2001. — Vol. 165, N 2. — P. 564—567.
78. Vandertop W. P., Asai A., Hoffman H. J. et al. // J. Neurosurg. — 1992. — Vol. 77. — P. 541—544.
79. Ward P. J., Clarke N. M., Fairhurst J. J. // J. Pediatr. Orthop. — 1998. — Vol. 7. — P. 141—143.
80. Warder D. E., Oakes W. J. // Neurosurgery. — 1994. — Vol. 34. — P. 597—600.
81. Warder D. E. // Neurosurg. Focus. — 2001. — Vol. 10, N 1. — P. 6—11.
82. Westcott M. A., Dynes M. C., Remer E. M. et al. // Radiographics. — 1992. — Vol. 12. — P. 1155—1173.
83. Willison R. G. // Electrodiagnosis and Electromyography / Ed. S. Licht. — New Haven. — 1971. — P. 390—441.
84. Yamada S., Won D. J., Siddiqi J., Yamada S. M. // Neurol. Res. — 2004. — Vol. 26, N 7. — P. 719—721.
85. Yip B. // Dis. Colon Rect. — 2002. — Vol. 45. — P. 184—187.

Поступила 11.03.08

© Т. А. Каневская, С. П. Яцык, 2009

УДК 616.64-02:617-089]-053.6

Т. А. Каневская, С. П. Яцык

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ПОДРОСТКОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ХИРУРГИЧЕСКУЮ КОРРЕКЦИЮ АНДРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский пр., 2/62

Понятие "репродуктивное здоровье" получило распространение в конце 80-х годов прошлого века и своим содержанием тесно связано с правом женщин и мужчин на охрану здоровья в сфере репродуктивной системы и здоровый образ жизни. По принятому ВОЗ определению, репродуктивное здоровье — это физическое, духовное и социальное благополучие, а не просто отсутствие заболевания или немощи во всем, что касается репродуктивной системы организма и ее нормального функционирования.

Репродуктивное здоровье — область медицины, на которой традиционно сосредоточено внимание эндокринологов, акушеров-гинекологов, педиатров, урологов-андрологов. Снижение фертильности и в конечном счете бесплодие — распространенная проблема: если среди 20-летних супружеских пар бесплодна каждая 20-я пара, то среди 40-летних бесплодием страдает уже каждая 5-я пара [1, 3].

Результаты исследований, проведенных во многих странах мира, показали, что проблема бесплодного брака выходит далеко за рамки различных технологий восстановления фертильности. Существенная часть причин снижения фертильности формируется еще в пренатальном периоде и в раннем детском возрасте и потенциально устранима при своевременных профилактических мерах [2, 3].

В нашей стране эта проблема имеет особое значение, поскольку Россия вошла в очередной демографический кризис, который, по определению демографов, приобретает затяжной и опасный характер. Центральное место в этом отводят медико-биологическим факторам, в частности бесплодию, одной из причин которого являются приобретенные, а чаще врожденно-наследственные поражения репродуктивной системы. Кроме того, нужно учитывать приобретенные факторы. Так, частота операций на почках и мочевых путях составляет 33%, а 67% оперативных вмешательств выполняются преимущественно на органах репродуктивной системы мальчиков и девочек, причем 20% из них — это операции, выполняемые по экстренным показаниям. Данная область насыщена неотложными состояниями, которые, будучи нелечеными или неправильно лечеными, грозят снижением фертильности, сексуальной и репродуктивной недостаточностью [1, 2]. Анализ деятельности 5 андрологических центров из 30 регионов страны показывает, что нарушения строения наружных гениталий и гонадостата, воспалительные заболевания составляют 58,3%, из них в 21% случаев больные нуждаются в специализированной хирургической помощи; отсутствуют стандартизованные методы учета заболеваемости и протоколы лечения больных; репродуктивная, как и урологическая, инвалидность характеризуется высокой стоимостью и увеличивается число инфертильных индивидуумов; суммированная репродуктивная инвалидность составляет 12%.

Нужно учитывать возможные поражения репродуктивных органов при так называемых массовых хирургических болезнях: паховая грыжа, водянка оболочек яичка и семенного канатика, дивертикул Нукке, варикоцеле, доброкачественные образования паховых областей. При паховом грыжесечении, кроме 1—4% рецидивов, особенно у детей младшей возрастной группы, имеют место такие осложнения, как высокое стояние яичка на

стороне операции и приобретенный крипторхизм (до 9%). Частота случаев уменьшения объема яичка и его атрофии различной степени после грыжесечения в 1980—1990-е годы достигала, по разным данным, 30—50%. Описаны операции по восстановлению проходимости семявыносящих протоков у взрослых, которые в детстве перенесли двустороннее грыжесечение. Подобные осложнения в 1—2% случаев возникают после операций, выполненных при гидроцеле. Атрофию яичка в 0,1—0,5% случаев выявляют в связи с операцией по поводу варикоцеле. До недавнего времени лечение острых заболеваний яичек сопровождалось в 57—73% наблюдений развитием их атрофии.

Нерешенным вопросом остается преимущество между поликлинической и стационарной помощью детям с заболеваниями органов репродуктивной системы, куда должны быть направлены дети с такими репродуктивно значимыми заболеваниями, как крипторхизм, варикоцеле, патология пахово-мошоночной области.

Существующая система предусматривает их госпитализацию в плановое отделение для проведения операции, а не для решения значительно более сложных проблем, связанных с поражением репродуктивной системы. Наиболее отработанным в настоящее время является алгоритм ведения больных с крипторхизмом, который предусматривает совместное ведение пациента андрологом и эндокринологом. Диспансеризация предусматривает проведение гормональной терапии при активном наблюдении и оперативное лечение больных в возрасте до 2 лет. Эндокринолог и андролог (детский хирург) наблюдают таких пациентов до 18 лет.

Паховые грыжи составляют 92—95% всех грыж и в 55% случаев встречаются в первые месяцы жизни ребенка. Во время оперативных вмешательств при паховых грыжах, как ни осторожно выполняется вмешательство, всегда есть реальная угроза повреждения элементов семенного канатика, лимфатических путей, образования макро- и микрогематом и косвенного влияния на трофику яичка, особенно у детей раннего возраста [1, 2, 6].

После этой операции антиспермальные антитела (АСАТ) обнаруживаются у мужчин с бесплодием в сочетании с зарастанием семявыносящего протока, наличием сперматоцеле в придатке яичка [3, 5, 10, 13].

При нарушении фертильности у мужчин важно установить характер изменений в эякуляте. При азооспермии измерение размеров яичка и уровня ФСГ в плазме крови помогает определить его сперматогенную функцию без применения биопсии. При малом размере яичек и значительно повышенном уровне ФСГ в крови сперматогенез отсутствует или сильно угнетен. Таким больным обычно не показано хирургическое восстановление проходимости семявыносящих путей. При довольно большом объеме яичек и незначительном повышении уровня ФСГ возможно хирургическое восстановление проходимости [1, 16, 18].

Варикоцеле — расширение вен семенного канатика (гроздьвидного сплетения). Варикоцеле возникает у мальчиков в период полового созревания (пубертата), во время интенсивного роста половых органов (яичек, предстательной железы) и формирования сперматогенеза. Варикоцеле определяют визуально (III стадия), пальпаторно (стадия II) или на высоте пробы Валь-

сальвы, пальпаторно (стадия I). В настоящее время не выявлено корреляции между степенью выраженности расширенных вен, клинической симптоматикой и оплодотворяющей способностью спермы. Наиболее широко оперативное лечение варикоцеле стало применяться с 50-х годов XX века, когда было показано, что пересечение семенных вен у пациента с полным отсутствием сперматозоидов в эякуляте привело к успешной беременности. К середине 70-х годов XX века показанием к операции стало не столько бесплодие, сколько варикоцеле само по себе. Основными причинами появления АСАТ, в частности хирургическими, являются операции по поводу варикоцеле, паховой грыжи и вазэктомии. Другой причиной выработки антител являются эпидидимиты, орхиты, инфекции, передающиеся половым путем [5, 7, 10, 13].

Установлено, что многократная односторонняя ишемия семенника длительностью до 40 мин у крыс сопровождается атрофией ишемизированного органа и очаговыми повреждениями сперматогенного эпителия семенных канальцев как в ишемизированном, так и в контралатеральном семеннике. Наблюдаются прогрессирующая атрофия ишемизированного органа, уменьшение его массы по сравнению с контролем и с контралатеральным семенником.

В ответ на повторную ишемию в контралатеральном неишемизированном семеннике наблюдаются нарушения сперматогенеза, сходные по своему характеру с нарушениями в ишемизированном семеннике, но более легкой степени. После двукратной ишемии наблюдаются патологические изменения в сперматогенном эпителии на ультраструктурном уровне как в ишемизированных, так и в контралатеральных семенниках. Обнаруживаются также нарушения в структурах гематотестикулярного барьера [1, 6, 14].

Данные о структурных нарушениях в контралатеральных семенниках, появление периваскулярных лимфоидных инфильтратов в обоих семенниках и позитивные ответы в иммунологических клеточных тестах на тестикулярные антигены свидетельствуют о вовлечении механизмов аутоиммунного ответа клеточного типа в патогенез нарушения структуры семенников после ишемии [5].

У ряда больных, которые в детстве и юношестве перенесли операции на органах репродуктивной сферы, обнаруживаются антитела к ткани яичка, антиспермальные антитела в крови и семенной жидкости, что является одним из механизмов развития атрофии яичек [3, 5].

Однако в последнее десятилетие отношение к выявлению АСАТ в сыворотке крови и семенной жидкости весьма неоднозначно, так как четкой корреляции между уровнем АСАТ и фертильностью не выявлено [7, 10, 14]. Всех больных по уровню АСАТ можно распределить на 3 группы: 1) с низким уровнем антител и их снижением после оперативного лечения; 2) с наличием антител и их повышением после оперативного лечения; 3) с наличием антител, их повышением после оперативного лечения и последующим снижением.

Улучшение параметров спермы отмечалось только в 1-й группе. У пациентов 2-й и 3-й групп отмечалось ухудшение параметров спермы в виде снижения подвижности, уменьшения количества нормальных форм [7, 10].

Варикоцеле является одной из причин появления АСАТ в крови и сперме. У бесплодных мужчин с варикоцеле частота встречаемости антител выше соответственно 91% случаев, у бесплодных мужчин без варикоцеле — в 41% случаев [5, 10]. Варикоцеле находят у 19—41% бесплодных мужчин. Эта форма патологии является наиболее поддающейся лечению.

Механизмы развития инфертильности разнообразны: воздействие гипертермии, изменение венозного давления, рефлюкс продуктов почечного и надпочечникового метаболизма, гормональная дисфункция, аутоиммунные нарушения. Но все они дискуссионны. Хирургическая коррекция варикоцеле вызывает улучшение параметров спермы у 50—80% пациентов. Показано, что после операции при варикоцеле анализ спермограмм свидетельствует о закономерном снижении сперматогенеза вплоть до критического уровня в первые 3 мес [2]. Степень его изменения не зависит от исходного состояния, но значительно влияет на качество последующего восстановления и окончательный результат лечения.

Объем гонад отражает динамику органных морфофункциональных изменений и служит объективным критерием в оценке эффективности проводимого лечения. До операции и в послеоперационном периоде выявлены достоверные корреляционные связи размеров гонад с концентрацией и подвижностью сперматозоидов, а также с объемом эякулята, временем разжи-

жения и pH. Снижение тестикулярного объема на 2 мл и более свидетельствует о выраженном нарушении сперматогенеза [1].

Установлено, что в сыворотке бесплодных мужчин с варикоцеле уровень тестостерона снижен. Этот факт лег в основу гормональной теории развития бесплодия [7, 12]. Мультицентровое исследование, проведенное у пациентов с бесплодием и варикоцеле, показало, что средние концентрации тестостерона у этой группы мужчин были достоверно ниже, чем у пациентов без варикоцеле. Средний уровень тестостерона у мужчин старше 30 лет был ниже, чем у более молодых пациентов с варикоцеле. Такой тенденции не выявлено у здоровых мужчин. Эти данные подтверждают влияние варикоцеле на функцию клеток Лейдига [24]. Можно полагать, что низкий уровень тестостерона, наличие эндокринопатии в случае с варикоцеле могут быть причиной сниженного сперматогенеза. При этом значимое снижение уровня тестостерона может служить причиной компенсаторной гиперплазии клеток Лейдига, которая выявляется при варикоцеле. Еще в 1932 г. было установлено, что в яичке, предположительно, вырабатывается вещество, подавляющее синтез ФСГ в гипофизе. Позднее было показано, что таким соединением является ингибин — димерный гликопротеин, состоящий из β A-субъединицы (ингибин А) и β V-субъединицы (ингибин В). Ингибин относится к семейству ростовых цитокинов β_1 (TGF β_1). Описано, что только ингибин В присутствует у мужчин. С дефицитом клеток Сертоли снижается синтез ингибина, избирательно подавляющего секрецию ФСГ в гипофизе. Недостаточность ингибина влечет за собой по механизму обратной связи повышение синтеза гонадолиберина, повышается синтез ФСГ, возникает порочный круг во взаимоотношениях клеток Сертоли с аденогипофизом [8, 9, 16, 18].

В последовательности включения гормональных механизмов в патогенез недостаточности половых желез можно выделить несколько стадий, которые проявляются количественным и качественным снижением функции — бесплодием и гипогонадизмом:

I стадия — нарушение структурно-функционального состояния половых клеток, уровень гонадотропных и половых гормонов соответствует возрастной норме;

II стадия — нарушение структурно-функционального состояния половых клеток, нарушение функции клеток Сертоли (повышение уровня ФСГ; содержание ЛГ и тестостерона в пределах нормы);

III стадия — отсутствие или крайний дефицит половых клеток, расстройство эндокринной функции клеток Сертоли, гиперплазия клеток Лейдига (уровни ФСГ и ЛГ повышены, уровень тестостерона на нижней границе нормы);

IV стадия — атрофия герминативного эпителия, декомпенсация гормональной функции клеток Сертоли и Лейдига (уровни ФСГ и ЛГ высокие, уровень тестостерона пониженный);

V стадия — поражение половых желез со снижением функции, проявляющееся гипергонадотропным гипогонадизмом (уровни ЛГ и ФСГ крайне высокие, уровень тестостерона низкий).

Выявлено, что I, II и III стадии проявляются бесплодием, а IV и V стадии — гипогонадизмом [5].

Jensen в 1998 г. сообщил, что, помимо ФСГ, уровень ингибина В коррелирует с количеством спермы и объемом тестикулярной ткани [18]. Также было установлено, что ингибин В является более чувствительным показателем сперматогенного статуса, чем уровень только ФСГ, и был предложен в качестве маркера сперматогенеза [21, 43]. В исследованиях по изучению уровня ингибина В у взрослых больных с варикоцеле были получены разные результаты, тем не менее ингибин В предлагают использовать в качестве маркера сперматогенеза и функции клеток Сертоли. У пациентов с варикоцеле уровень ингибина В и объем яичек на стороне поражения были достоверно ниже, чем у здоровых мальчиков без нарушений полового развития. Авторы полагают, что ингибин В следует рассматривать как маркер повреждения клеток Сертоли с возможным вовлечением сперматогенеза, поэтому его можно использовать как индикатор восстановления после лечения [8, 17, 18, 22].

Исследование van Beek (2007 г.) показало, что ингибин В может использоваться в качестве маркера сперматогенеза. У 56 взрослых мужчин, которые получали в 1974—1998 гг. лечение лимфомы Ходжкина (комбинированная химиотерапия), исследовали параметры фертильности, в первую очередь ингибин В, показатели андрогенного статуса. Из всех показателей только уровень ингибина В коррелировал с концентрацией спермы. Эти данные свидетельствуют о том, что только ингибин В яв-

ляется наиболее чувствительным маркером функции гонад [18, 23].

Однако до настоящего времени исследования уровня ингибина В у детей и подростков единичны и их результаты весьма противоречивы. Ингибин В продуцируется с первых лет жизни, в течение первых 2 лет отмечается положительная связь между уровнями ингибина, ЛГ и ФСГ. Эти исследования подтверждают, что гонадотропины и тестостерон могут быть прямо или косвенно вовлечены в регуляцию продукции ингибина клетками Сертоли [6]. Ингибин В определяется в сыворотке крови с рождения, его уровень повышается с наступлением полового развития и достигает пика на стадии пубертата G3 по Tanner, на стадии G4—G5 достигает четкой обратной связи с уровнем ФСГ, что отмечается у взрослых мужчин.

Исследование ингибина В у взрослых с варикоцеле до и после операции выявило положительные корреляции между его уровнем и улучшением спермограммы, объемом тестикулярной ткани. Очевидно, что изменения уровня ингибина В и ФСГ является маркером состояния сперматогенеза [7, 10, 12, 20, 21].

Нужно отметить, что в детской андрологии отсутствуют стандарты ведения больных, страдающих варикоцеле, хотя был принят консенсус о тактике ведения этой группы пациентов [19]. Существующие методы обследования юношей и мужчин с бесплодием и варикоцеле должны включать: тщательный сбор анамнеза, анамнез репродуктивной функции, внешний осмотр и обязательное двукратное исследование спермы. Дополнительные методы для стандартной диагностики не показаны при отрицательных данных внешнего осмотра.

При определении показаний к лечению варикоцеле у мужчины — полового партнера пары, которая планирует беременность, необходимо наличие всех перечисленных ниже условий: выявленное варикоцеле при внешнем осмотре, диагностированное бесплодие пары, женщина фертильна или имеет потенциально излечимую проблему бесплодия, мужчина имеет патологические изменения в анализах спермы.

Лечение варикоцеле не показано при нормальном анализе спермы или при субклинических проявлениях варикоцеле. Молодых мужчин, которые имеют одностороннее или двустороннее варикоцеле и объективно доказанное уменьшение размеров яичка на стороне поражения, необходимо рассматривать как кандидатов на лечение варикоцеле. Если у этих мужчин объективно не доказано уменьшение размеров яичка, то им необходимо ежегодно проводить осмотр с измерением размеров яичек и (или) исследование спермы для раннего выявления изменений в яичках либо в сперме.

Молодые мужчины, страдающие варикоцеле и имеющие нормальные показатели спермы, должны 1 раз в 2 года проходить исследование спермы. Подросткам с варикоцеле, которые имеют достоверно доказанное уменьшение размеров яичка на стороне поражения, нужно предложить лечение варикоцеле. Подросткам с варикоцеле и нормальными размерами яичка нужно предложить ежегодный контроль за размерами яичка и (или) исследование спермы [19].

После проведенного лечения варикоцеле больной должен находиться под наблюдением с целью выявления персистенции или повторения заболевания. Если варикоцеле остается или возникает вновь, может быть выполнена венография внутренней семенной вены, чтобы выявить участок постоянного венозного рефлюкса. Для устранения может быть использовано или хирургическое лигирование, или перкутанная эмболизация вен.

Контроль за спермой может быть выполнен через 3 мес после лечения варикоцеле в течение, по крайней мере, 1 года, или пока не будет достигнута беременность. Показанию к внутриматочному и экстракорпоральному оплодотворению нужно рассматривать при сохранении бесплодия после анатомически успешной коррекции варикоцеле. После устранения варикоцеле анализ спермы должен быть выполнен приблизительно через 3 мес в течение 1 года или пока не будет достигнута беременность.

Мальчики, которые перенесли оперативные вмешательства на органах репродуктивной сферы, нуждаются в диспансерном наблюдении андролога и эндокринолога. Однако стандарты, существующие в настоящее время, не предусматривают наблюдение

и обследования данной группы пациентов. При этом проведение регулярных осмотров, исследование уровня гонадотропных гормонов, уровней ингибина В, антиспермальных антител (АСАТ), проведение УЗИ яичек способствуют раннему выявлению нарушений сперматогенеза и своевременной их коррекции [1, 7, 16].

Таким образом, вопросы диспансерного наблюдения мальчиков и юношей, которые перенесли оперативные вмешательства на органах репродуктивной сферы, к сожалению, сводятся только к оперативному лечению; отсутствует динамическое наблюдение как уроandroлога, так и эндокринолога и других специалистов. Очевидно, что необходимо создание федеральной системы мониторинга репродуктивного здоровья подростков с обязательным контролем гормонального статуса и функционального состояния органов репродуктивной сферы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боголюбов С. В. // I Съезд детских урологов-андрологов. 12—13 дек. 2008: Материалы. — 2008. — С. 64—65.
2. Годлевский Д. Н. Сперматогенная функция яичек и органный кровоток при варикоцеле у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003.
3. Кондаков В. Т., Пыков М. И. Варикоцеле. — М., 2000.
4. Окулов А. Б., Негмаджанов Б. Б. Хирургические болезни репродуктивной системы и секстрасформационные операции: Руководство для врачей. — М., 2000.
5. Окулов А. Б., Казанская И. В., Тарусин Д. И. // Андрол. и генит. хир. — 2005. — № 5. — С. 55—58.
6. Першуков А. И. Варикоцеле и некоторые вопросы мужского бесплодия. — Киев, 2002.
7. Сазонов В. Ф. Состояние сперматогенеза и антиспермальный аутоиммунный ответ после кратковременной повторной ишемии семенника у крыс: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
8. Устинкина Т. И. // Пробл. эндокринологии. — 2007. — Т. 53, № 6. — С. 34—40.
9. Anderson A. M., Skakkebaek N. E. // Mol. Cell. Endocrinol. — 2001. — Vol. 180, N 1—2.
10. Anderson A. M., Petersen J. H., Jorgensen N. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol. 89, N 6. — P. 2873—2879.
11. Anderson R. A., Wallace E., Groome N. et al. // Hum. Reprod. — 1997. — Vol. 12, N 4. — P. 746—751.
12. De Goveia Brazao C. A., Pieric F. H., Erenpreiss Y. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2003. — Vol. 59, N 1. — P. 136—141.
13. Di Bisceglie C., Bertanga A., Baldi M. et al. // Int. J. Androl. — 2007. — Vol. 30, N 6. — P. 531—536.
14. Djaladat H., Mehrsai A., Rezaqade M. et al. // South. Med. J. — 2006. — Vol. 99, N 1. — P. 44—47.
15. Dohle G. R., Smit M., Weber R. F. // Wld J. Urol. — 2003. — Vol. 21, N 5. — P. 341—345.
16. Flickinger C. J., Howards S. S., Baran M. L. et al. // J. Reprod. Immunol. — 1997. — Vol. 33, N 2. — P. 127—145.
17. Foresta C., Bettella A., Rossanto M. et al. // Hum. Reprod. — 1999. — Vol. 14, N 4. — P. 906—912.
18. Fujisawa M., Dobashi M., Yamasaki T. et al. // Hum. Reprod. — 2001. — Vol. 16, N 9. — P. 1945—1949.
19. Gubin D. A., Dmochowski R., Kuttan W. H. // Am. J. Reprod. Immunol. — 1998. — Vol. 39, N 2. — P. 157—160.
20. Halder A., Fauzdar A., Kumar A. // Andrologia. — 2005. — Vol. 37, N 5. — P. 173—179.
21. Kumanov P., Nandipati K., Tomova A. et al. // Fertil. and Steril. — 2006. — Vol. 86, N 2. — P. 332—338.
22. Romeo C., Arrigo T., Impellizzeri P. et al. // J. Pediatr. Surg. — 2007. — Vol. 42, N 2. — P. 390—394.
23. van Beek R. D., Smit M., van den Heuvel-Eibrink M. M. et al. // Hum. Reprod. — 2007. — Vol. 22, N 12. — P. 3215—3222.
24. World Health Organization. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics // Fertil. and Steril. — 1992. — Vol. 57. — P. 1289—1292.

Поступила 28.01.09