

УДК: 616.661:616.681-007.41-053.6

## СТАНОВЛЕНИЕ ПУБЕРТАТА У МАЛЬЧИКОВ С ОДНОСТОРОННИМ КРИПТОРХИЗМОМ

*Райгородская Н.Ю.<sup>1</sup>, Морозов Д.А.<sup>2</sup>, Болотова Н.В.<sup>1</sup>, Седова Л.Н.<sup>3</sup>, Захарова Н.Б.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России, г.Саратов

<sup>2</sup>НИИ детской хирургии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, г.Москва

<sup>3</sup>НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии

ГБОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России, г.Саратов

Адрес: 410012, г.Саратов, ул. Большая Казачья, 112, тел. (917)2108613, (845)2273370

Эл.почта: nraygorodskaya@gmail.com, damorozov@list.ru, kafedranv@mail.ru

*В статье приводятся результаты проспективного исследования 32 мальчиков 11-15 лет, оперированных по поводу одностороннего крипторхизма. Проведена оценка полового развития, эхография и доплерометрия тестикул, предстательной железы, исследование репродуктивных гормонов в сыворотке крови методом ИФА. При обследовании мальчиков обнаружена гипотрофия гонады на стороне орхиопексии, определяемая при инициации пубертата и усугубляющаяся по мере его прогрессирования. Выявлены дистрофические изменения предстательной железы. Значимых изменений в содержании гонадотропинов и тестостерона сыворотки крови не установлено.*

**Ключевые слова:** крипторхизм, пубертат, гипотрофия гонад

## PUBERTAL DEVELOPMENT IN BOYS WITH UNILATERAL CRYPTORCHIDISM

*Raygorodskaya N.Y.<sup>1</sup>, Morozov D.A.<sup>2</sup>, Bolotova N.V.<sup>1</sup>, Sedova L.N.<sup>3</sup>, Zacharova N.B.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Department Propaedeutics Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky, Saratov

<sup>2</sup>Institute of Pediatric Surgery FSBI «Scientific Centre of Children Health» RAMS, Moscow

<sup>3</sup>Research Institute of Fundamental and Clinical Urology

Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky, Saratov

*The results of a prospective study of 32 boys 11-15 years, underwent orchiopexy about unilateral cryptorchidism are presented in article. The evaluation of pubertal development, testicular ultrasound and doppler, prostate investigation and the tests of serum reproductive hormones were performed. The examination were found the reduced gonads volume side orchiopexy determined at the initiation of puberty and expanded as it progresses, degenerative changes of the prostate gland. There were not significant changes in serum gonadotropins and testosterone.*

**Key words:** cryptorchidism, puberty, gonads reduced

## ВВЕДЕНИЕ

Крипторхизм – одно из наиболее частых врожденных заболеваний половой системы. Частота неопущенных яичек составляет 2,5-3% в общей популяции доношенных новорожденных и 21% среди недоношенных [1]. В настоящее время установлены оптимальные сроки проведения орхиопек-

сии [2], накоплен опыт успешного хирургического лечения. Остается нерешенной проблема субфертильности пациентов, оперированных по поводу крипторхизма. По данным Российских и зарубежных исследований, функциональное состояние сперматогенного эпителия нарушено у 48% мужчин с односторонним и у 78% мужчин

с двусторонним крипторхизмом в анамнезе [3, 4, 5, 6]. Значительное число пациентов имеют признаки снижения сперматогенной функции уже в подростковом и юношеском возрасте, что подтверждают результаты морфологических исследований [5, 7, 8]. Авторы последних работ характеризуют крипторхизм как фактор риска бесплодия, тестикулярного рака и гипогонадизма. Принимая во внимание имеющиеся данные, мониторинг полового развития необходим для выявления и прогнозирования субфертильности и бесплодия при крипторхизме. Нами проведена оценка полового развития мальчиков, оперированных по поводу одностороннего крипторхизма.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное исследование включены 32 мальчика, оперированные по поводу одностороннего крипторхизма. Хирургическое лечение крипторхизма было проведено в возрасте 1-2,5 лет – у 55% детей; 2,5-6 лет – у 36%, 9-13 лет – у 9% мальчиков. Орхиопексию перенесли 26 детей, одностороннюю орхиэктомию – 6. При достижении возраста 10-12 лет мальчики были осмотрены детским эндокринологом, проведено обследование в период инициации пубертата, затем через каждые 3 месяца на протяжении 3-4-х лет. Возраст мальчиков на момент начала исследования составил 11-12 лет, стадия полового развития соответство-

вала G<sub>1</sub> по Таннеру (признаки пубертата отсутствовали, объем гонад менее 4 мл). Возраст к моменту окончания исследования составил 14-16 лет. В контрольную группу вошли 50 здоровых мальчиков того же возраста.

Обследование проводили по единому алгоритму: изучение анамнеза, оценка физического и полового развития соответственно стадиям Tanner J.M., 1970. Орхиометрию выполняли при помощи орхидометра Прадера. Для сравнительной оценки полового развития и объема гонад использовали данные регионального исследования популяции здоровых мальчиков [9]. Костный возраст определяли по рентгенограмме кистей в соответствии с критериями Грейлиха и Пайла. Ультрасонографию и доплерометрию гонад, а также трансректальное ультразвуковое сканирование (ТРУЗИ) предстательной железы у подростков старше 14 лет 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. Магистральный и тканевой кровотоки яичка оценивали на основании следующих параметров: PSV – линейная скорость кровотока, V<sub>m</sub> – средняя скорость кровотока, P<sub>i</sub> – пульсационный индекс, R<sub>i</sub> – индекс резистивности. В ходе ТРУЗИ предстательной железы оценивали объем, структу-

ру и симметричность долей, дифференцировку структурных элементов железы, состояние семенных пузырьков, наличие внутритканевого кровотока [10]. Гормональное обследование включало определение базального уровня гонадотропинов и тестостерона в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При первичном осмотре в препубертатный период большинство мальчиков были соматически здоровы, шестеро (18,8%) имели сопутствующую патологию мочевой системы в виде обструктивных уропатий. Результаты хирургического лечения были расценены как удовлетворительные: низведенное яичко находилось в мошонке, имело харак-

терную эластическую консистенцию и объем 2-4 мл. Все мальчики с односторонним крипторхизмом отметили спонтанное начало полового развития. Средний возраст вступления в пубертат составил  $12,08 \pm 0,9$  лет и в сравнении с группой здоровых детей не имел достоверных отличий. Физическое развитие мальчиков с односторонним крипторхизмом в большинстве случаев соответствовало диапазону средних значений, медиана SDS роста 0,35; медиана SDS индекса массы тела 0,22. Данные клинического и гормонального обследования мальчиков представлены в таблице 1.

По результатам орхиометрии в период начала пубертата (стадия  $G_2$  по Таннеру) средний объем гонады на стороне орхиопексии составил  $4,7 \pm 0,5$  мл. При этом объем скротальной гонады был достоверно больше –  $6,6 \pm 1,3$  мл и не отличался от здоровых мальчиков. При обследовании в возрасте 14-15 лет  $G_3$  стадию полового развития по Таннеру имели 18 мальчиков, объем оперированной гонады составил  $8,7 \pm 2,1$  мл, неоперированной –  $14,2 \pm 2,8$  мл. Остальные 14 детей с односторонним крипторхизмом в анамнезе имели  $G_4$  стадию полового развития, объем оперированной гонады составил  $11,4 \pm 3,3$  мл, неоперированной –  $22,1 \pm 3,15$  мл. Обращает на себя внимание, что в препубертатный период объемы здорового и низведенного яичка существенно не отличались. На начальной стадии полово-

го развития ( $G_2$ ) объем здорового яичка в 1,4 раза превышал ретенционное. По мере прогрессирования пубертата эта разница увеличивалась и к 14-15 годам на стадии  $G_3$  объем скротального яичка был больше объема низведенного в 1,7 раза, на стадии  $G_4$  – в 1,9 раза. Полученные данные свидетельствуют о прогрессии гипотрофии ретенционного яичка в течение физиологического пубертатного развития гонад. Изучена корреляционная связь объема опериро-

ванного яичка и возраста проведения орхиопексии. Коэффициент корреляции составил  $-0,39$ ,  $p < 0,05$ , то есть тяжесть гипотрофии ретенционной гонады практически не зависела от срока хирургического лечения. Размеры скротального яичка соответствовали показателям здоровых детей в течение всего периода пубертата, а к IV стадии полового развития несколько их превысили, что можно расценить как признак викарной гипертрофии.

**Таблица 1.** Показатели полового развития мальчиков с односторонним крипторхизмом

Признак		Пациенты с односторонним крипторхизмом, n=32			Здоровые мальчики, n=50
		на стороне орхиопексии	на здоровой стороне	p	
$G_2$	Объем гонад ( $V_t$ ), мл $M \pm \sigma$	4,7±0,5	6,6±1,3	0,0008	6,9±1,2
$G_3$		8,7±2,1	14,2±2,8	0,0006	15,0±2,6
$G_4$		11,4±3,3	22,1±3,1	0,0003	17,5±3,5
$G_3$	Объем простаты ( $V_p$ ), мл $M \pm \sigma$	7,3±1,8		0,0026	11,35±1,3
$G_4$		9,6±1,4		0,001	14,8±2,6
Тканевой кровотока гонад	PSV, Me [Q1; Q3]	3,7 [3,2; 5,0]	7,4 [4,8; 9,3]	0,006	5,96 [5,4; 7,2]
	$V_m$ , Me [Q1; Q3]	2,0 [1,3; 3,05]	4,5 [3,3; 6,5]	0,016	0,6 [0,5; 0,65]
	$P_1$ , Me [Q1; Q3]	1,1 [0,8; 1,3]	0,9 [0,64; 1,1]	0,2	1,0 [0,9; 1,02]
	$R_i$ , Me [Q1; Q3]	0,7 [0,6; 0,8]	0,7 [0,55; 0,8]	0,02	0,6 [0,5; 0,65]

$G_1$ - $G_4$  – степень развития наружных гениталий соответственно стадиям Tanner;

PSV – линейная скорость кровотока;  $V_m$  – средняя скорость кровотока;

$P_1$  – пульсационный индекс;  $R_i$  – индекс резистивности

При эхографическом исследовании была подтверждена гипотрофия низведенных гонад, выявлены специфические структурные изменения придат-

ков: участки склероза, рубцовые элементы по ходу семявыносящего протока – у 28%, сужение канальцев – у 15,6% обследованных мальчиков. Допплеро-

метрия проведена с целью исследования интенсивности, симметричности интратестикулярного кровотока. Результаты доплерометрии показали снижение скорости тканевого кровотока на стороне оперированного яичка и свидетельствовали о нарушении микроциркуляции ретенционного яичка в периоде физиологической активации интратестикулярного кровотока на фоне пубертата (таблица 1).

Важным прогностическим критерием фертильности у подростков является пубертатный рост и созревание предстательной железы. При проведении трансректального ультразвукового сканирования у мальчиков с односторонним крипторхизмом объем предстательной железы на III и IV стадии пу-

бертата составил  $7,3 \pm 1,8$  мл и  $9,6 \pm 1,4$  мл соответственно, что в сопоставлении с группой здоровых детей расценено как гипотрофия предстательной железы (таблица 1). Обнаружено уменьшение размеров семенных пузырьков на стороне орхиопексии у 20 пациентов (62%), снижение внутритканевого кровотока железы на стороне орхиопексии – у 5-х, склеротические изменения периферических участков паренхимы – у 6 подростков.

Костный возраст у всех пациентов исследуемой группы соответствовал показателям роста и к III стадии полового развития достигал 13,5-14 лет.

Результаты гормонального обследования мальчиков с крипторхизмом в анамнезе представлены в таблице 2.

*Таблица 2. Гормональные показатели мальчиков 14-15 лет с односторонним крипторхизмом*

Показатель	Пациенты с односторонним крипторхизмом, n=32	Здоровые мальчики, n=50
ФСГ, МЕд/л	$3,8 \pm 1,4$	$4,15 \pm 1,7$
ЛГ, МЕд/л	$3,5 \pm 1,8$	$3,6 \pm 1,2$
Т, нмоль/л	$17,5 \pm 6,7$	$19,0 \pm 6,7$

Уровень гонадотропинов и тестостерона у большинства мальчиков с односторонним крипторхизмом в анамнезе соответствовал стадии полового развития и не имел достоверных различий с соответствующими показателями здоровых детей.

Таким образом, несмотря на наличие достоверных клинико-гормональных признаков спонтанного пубертата и фи-

зиологические сроки полового развития мальчиков с односторонним оперированным крипторхизмом у них обнаружены гипотрофия гонады на стороне орхиопексии и нарушения микроциркуляции в ней, гипоплазия семенных пузырьков в сочетании со склеротическими изменениями паренхимы предстательной железы также на стороне орхиопексии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие и созревание половой системы мальчиков с крипторхизмом определяется врожденным функциональным потенциалом гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, своевременным проведением хирургического лечения, индивидуальными особенностями генетически детерминированной программы пубертата. Клиническим маркером пубертата, имеющим прогностическое значение для фертильности, прежде всего, является увеличение объема гонад [11], а также рост и дифференцировка предстательной железы и семенных пузырьков. При обследовании подростков с односторонним крипторхизмом в анамнезе выявлена гипотрофия гонады и дефицит тестикулярного кровотока на стороне орхиопексии, определяемые при первых признаках инициации пубертата ( $G_2$ ) и усугубляющиеся по мере его прогрессирования ( $G_3$ - $G_4$ ). Обнаружено уменьшение объема предстательной железы в сравнении с группой здоровых детей, определены склеротические изменения предстательной железы на стороне орхиопексии. Как показал корреляционный анализ, гипотрофия гонад, недоразвитие предстательной железы, не зависят от возраста хирургического лечения пациентов. Данные современных исследователей также свидетельствуют о том, что ранняя и успешная орхиопексия не предотвращает развитие репродуктивных нарушений [5, 8]. Все

вышеизложенное позволяет предположить, что в некоторых случаях крипторхизм сочетается с врожденным повреждением собственно тестикулярной ткани. Предположение находит подтверждение в публикациях морфологических и генетических исследований. Так установлено, что инсулиноподобный фактор роста 3, продуцируемый фетальными клетками Лейдига, регулирует трансабдоминальную фазу миграции яичка и потенцирует АМГ-зависимую клеточную пролиферацию [12, 13]. Мутации гена ИФР 3 и его рецептора могут быть причиной крипторхизма в сочетании с нарушением функции тестикула [13]. Микроделеции Y хромосомы – одна из причин врожденного повреждения сперматогенного эпителия, клинически могут быть ассоциированы с крипторхизмом и гипоплазией гонад [14]. Гистоморфологический анализ биоптатов неопущенных яичек, взятый у детей первых месяцев жизни, выявил гипоплазию клеток Лейдига [15].

Принимая во внимание сложные и разнообразные патофизиологические механизмы тестикулярной ретенции, следует рассматривать крипторхизм как одно из фенотипических проявлений патологического формирования половой системы. Пациенты с крипторхизмом нуждаются в проведении комплексного генетического, эндокринологического обследования и требуют мониторинга полового развития для составления прогноза фертильности.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Barthold, J. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy / J. Barthold, R. Gonzalez // *J. Urol.* – 2003. – Vol.170 – P.2396-2401.
2. Ritzén, E.M. Undescended testes: a consensus on management / E.M. Ritzén // *Eur J Endocrinol.* – 2008. – Vol.159, №1. – P.87-90.
3. Латышев О.Ю. Крипторхизм: исходы и их профилактика: Автореф. дис. канд. мед. наук – СПб, 2009. – 26 с.
4. Орхиопексия при одностороннем крипторхизме: отдаленные результаты / Д.А. Морозов, С.Ю. Городков, А.С. Никитина, И.А. Тихонова // *Детская хирургия.* – 2007. – № 4. – С.12-14.
5. Infertility in Cryptorchidism Is Linked to the Stage of Germ Cell Development at Orchidopexy / F. Hadziselimovic, B. Höecht, B. Herzog, M. Buser // *Hormone Research.* – 2007. – Vol.68. – P.46-52.
6. Leissner, J. The undescended testis: consideration and impact on fertility / J. Leissner, D. Filipas // *BJU International.* – 1999. – Vol.83. – P.885-892.
7. Hadziselimovic, F Testicular histology related to fertility outcome and postpubertal hormone status in cryptorchidism / F. Hadziselimovic, B. Höecht // *Klinische Pädiatrie.* – 2008. – Vol.220, №5. – P.302-309.
8. Hadziselimovic, F. Early successful orchidopexy does not prevent from developing azoospermia / F. Hadziselimovic // *J Urol.* – 2006. – Vol. 32, №5. – P. 570-574.
9. Половое развитие и соматический статус мальчиков г. Саратова / В.К. Поляков, Н.В. Болотова, А.П. Аверьянов, М.Г. Петрова // *Педиатрия.* – 2008. – Т.87., №2. – С.143-146.
10. Пыков, М.И. Нормальная эхографическая анатомия предстательной железы у детей и подростков / М.И. Пыков, Е.А. Филиппова // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* – 2006. – №3. – С.56-61.
11. Altered serum inhibin B levels in adolescents with varicocele / C. Romeoa, T. Arrigob, P. Impellizzeri et al. // *J. Pediatric Surgery.* – 2007. – Vol.42, №2. – P.390-394.
12. Ivell, R. The molecular basis of cryptorchidism / R. Ivell, S. Hartung // *J. Molecular Human Reproduction.* – 2003. – Vol.9, №4. – P.175-181.
13. Hormonal Changes in 3-Month-Old Cryptorchid Boys / A. Suomi, K. Main, M. Marko Kaleva et al. // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2006. – Vol.91, №3. – P.953-958.
14. Developmental expression and gene regulation of insulin-like 3 receptor RXFP2 in mouse male reproductive organs / S. Feng, N.V. Bogatcheva, A. Truong et al. // *J. Biol. Reprod.* – 2007. – Vol.77. – P.671-680
15. Leissner, J. The undescended testis: consideration and impact on fertility / J. Leissner, D. Filipas // *BJU International.* – 1999. – Vol.83. – P.885-892.