Исследования гормонального статуса у детей с гипоспадией

Л.Б.Меновщикова[1], Н.Ю.Калинченко[2], Б.К.Ташпулатов[1]

[1]Российский государственный медицинский университет, кафедра детской хирургии, Москва (зав. кафедрой – проф. А.В.Гераськин);
[2]НИИ детской эндокринологии ЭНЦ Росмедтехнологии, Москва (директор – проф. В.А.Петеркова)

Работа посвящена исследованию гормонального статуса у детей с различными формами гипоспадии. В исследование включены 75 детей в возрасте от 1 года до 15 лет. Определялись частота встречаемости дефектов биосинтеза тестостерона и нарушения клеточного метаболизма андрогенов у пациентов с различными формами гипоспадии с целью определения диагностической значимости результатов в осуществлении тактики пред- и послеоперационного ведения больных. Гормональная функция яичек исследовалась в сочетании с функцией надпочечников и гипофиза путем определения уровней половых гормонов и их динамики при функциональной пробе с хорионическим гонадотропином человека и адренокортикотропным гормоном.
Ключевые слова: гипоспадия, половые гормоны, андрогены, 5α-редуктаза, дигидротестостерон, хорионический гонадотропин человека

The investigation of hormonal status of children with hypospadias

L.B.Menovschikova[1], N.Yu.Kalinchenko[2], B.K.Tashpulatov[1]

[1]Russian State Medical University, Department of Pediatric Surgery, Moscow (Head of the Department – Prof. A.V.Geraskin);
[2]Research Institute of Pediatric Endocrinology, Rosmedtechnology Endocrinological Research Center, Moscow (Director – Prof. V.A.Peterkova)

The objective of this study was to determine the incidence of defects in testosterone biosynthesis and disturbances of intracellular androgen metabolism in patients with different forms of hypospadia. 75 children at the age from 1 to 15 years were under investigation. The secondary purpose was to evaluate the diagnostic value of the results thus obtained for the choice and realization of relevant pre- and post-operative care strategies. The study included the assessment of ovarian and pituitary hormonal functions by measuring cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, luteinizing hormone, and folliculostimulating hormone levels as well as sex hormone dynamics in human chorionic gonadotropin and adrenocorticotropic hormone tests. The detection of hormonal markers in patients with different forms of hypospadia associated with the deficit of plastic material makes it possible to choose conservative hormonal therapy taking into account individual clinical characteristics of patients.
Key words: hypospadias, genital hormones, androgens, 5α-reductase, dihydrotestosterone, human chorionic gonadotropin

Гипоспадия – врожденное недоразвитие мочеиспускательного канала с соответствующей дистопией меата. Порок сопровождается расщеплением крайней плоти по вентральной поверхности и вентральной девиацией полового члена.

В структуре заболеваемости детей урологического профиля гипоспадия составляет значительный удельный вес и остается сложным разделом реконструктивной детской хирургии и урологии–андрологии. Эта проблема обусловлена, прежде всего, многообразием клинических форм заболевания, частотой развития, большим количеством послеоперационных осложнений, сочетанием порока с пороками развития других органов. Тяжесть порока также зависит от наличия деформаций полового члена, диспластических изменений его кожи и степени дистопии наружного отверстия мочеиспускательного канала.

Гипоспадия как порок развития имеет явную тенденцию к росту. Так, если несколько десятилетий назад исследователи приводили частоту встречаемости порока 1 случай на 400–500 новорожденных мальчиков, то в настоящее время частота рождения новорожденных мальчиков с различными формами гипоспадии возросла до 1: 125–150 случаев [1, 2].

Для корреспонденции:

Меновщикова Людмила Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии Российского государственного медицинского университета

Адрес: 123001, Москва, ул. Садово-Кудринская, 15, Детская городская клиническая больница №13 им. Н.Ф.Филатова
Телефон: (495) 254-3101

Статья поступила 31.10.2008 г., принята к печати 08.04.2009 г.

Таким образом, за последние 40 лет частота встречаемости порока увеличилась в три раза.

Гипоспадия является полиэтиологическим заболеванием. Причины развития этого порока разнообразны: воздействие различных тератогенных экзо- и эндогенных факторов в период ускоренного роста и развития мочеполовой системы, когда имеется наибольшая чувствительность к любым воздействиям, соответствующее 7–14-й неделе эмбрионального развития. Однако до настоящего времени нет единого мнения об этиологии гипоспадии, что помогло бы предпринять меры по ее профилактике и улучшить лечение.

Среди причин развития гипоспадии значимыми являются генетические, эндокринные и факторы влияния окружающей среды. В литературе, посвященной этиологии гипоспадии, значительное место отводится роли андрогенов и их клеточного метаболизма в ее развитии [3–6]. Но в настоящее время данные очень противоречивы и по данным разных исследований нет абсолютных результатов в подтверждение этой гипотезы.

Формирование наружных гениталий мужского пола из эмбриональных зачатков – гормонально-зависимый процесс, требующий значительного андрогенового воздействия. Клетки Лейдига активно секретируют нарастающее количество тестостерона, концентрация которого у плода к 14-й неделе достигает пубертатных значений. В области формирования уретры у эмбриона выявлено повышенное содержание андроген-рецепторов [7]. Под влиянием тестостерона вольфовы протоки дифференцируются в семенные пузырьки, семявыносящие протоки и придаток яичка. Активный метаболит тестостерона – дигидротестостерон активно трансформирует предшественников наружных гениталий: половой бугорок – в половой член, половые складки – в мошонку, формируя мужской тип половых органов. Под влиянием андрогенов урогенитальный синус увеличивается в размерах и формируется в простату и простатическую часть уретры. Уретральные складки и валики срастаются, к 12–14-й неделе формируется пениальная уретра и пещеристые тела полового члена. Рост полового бугорка продолжается в течение всего пренатального развития, формируя головку полового члена. Недостаток тестостерона в период внутриутробного развития у мальчиков ведет к недостаточной маскулинизации наружных гениталий.

Реализация действия андрогенов на уровне клетки проходит две основные стадии: превращение тестостерона в его активный метаболит – дигидротестостерон под воздействием фермента 5α-редуктазы и связывание тестостерона и дигидротестостерона со специфическими внутриклеточными андрогеновыми рецепторами. Активированный рецептор, проникая в клеточное ядро, реализует андрогензависимые клеточные эффекты [8, 9].

Гормональная диагностика дефектов биосинтеза тестостерона основана на определении уровня тестостерона и его предшественников в цепи биосинтеза. Значительное повышение уровня его предшественников, синтезируемых до ферментативного блока, и снижение уровня стероидов, синтезируемых позже, являются доказательством дефекта биосинтеза тестостерона. Определение уровня стероидных гормонов у детей с различными формами гипоспадии необходимо для выбора оптимальной предоперационной тактики лечения, а при установлении синдрома андрогеновой нечувствительности – для решения вопроса половой принадлежности. По данным как зарубежной, так и отечественной литературы четкая позиция по данному вопросу не прослеживается.

Несмотря на известную роль половых гормонов в развитии гипоспадии, до сих пор нет единого взгляда на объем предоперационного обследования и лечение детей с учетом гормонального статуса. Целью нашей работы явилось определение диагностической значимости результатов определения дефектов биосинтеза тестостерона и нарушения клеточного метаболизма андрогенов среди пациентов с различными формами гипоспадии в тактике пред- и послеоперационного ведения больных.

Пациенты и методы

За период с 2006 г. по 2008 г. на базе нефроурологического центра и отделения урологии и плановой хирургии ДГКБ №13 им. Н.Ф.Филатова было обследовано 75 мальчиков в возрасте от 1 года до 15 лет с различными формами гипоспадии согласно классификации Barcat: передние формы – 20, средние – 25, задние – 30. Проводились следующие исследования: антропометрия, оценка стадии полового развития по Таннеру, определение костного возраста, урофлоуметрия, УЗИ, кариотипирование, по необходимости при расширении коллекторной системы – микционная цистография, уретроскопия, экскреторная урография. Показаниями к гормональному обследованию являлись любые формы гипоспадии у мальчиков. Гормональное обследование пациентов с гипоспадией проводилось на базе ООО «Научный Центр ЭФиС» (Москва). Гормональная функция яичек исследовалась в сочетании с функцией надпочечников и гипофиза путем определения уровней кортизола (F), 17-ОН-прогестерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), андростендиона (А), тестостерона (Т), дигидротестостерона (ДГТ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), динамики стероидных гормонов при функциональной пробе с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) и адренокортикотропным гормоном (АКТГ). Проба с ХГЧ позволяет оценить способность клеток Лейдига секретировать андрогены, а АКТГ-стимулирующий тест оценивает уровень кортизола, предшественников его биосинтеза и адреналовых андрогенов.

В связи с низким уровнем андрогенов в крови в норме у детей допубертатного возраста невозможно объективно оценить результаты гормонального обследования без применения стимуляционных проб. Для оценки стероидогенной функции яичек всем 75 пациентам проводили 3-дневную пробу с ежедневным внутримышечным введением ХГЧ в дозе 1000 единиц на инъекцию у детей до 1 года и в дозе 1500 единиц у детей старше года. Забор крови для определения базового уровня стероидов производился утром до первой инъекции. Определялись уровни ЛГ, ФСГ, андростендион, тестостерон, дигидротестостерон. Затем через сутки после последней инъекции ХГЧ производился забор крови для определения уровней гормонов после стимуляции (андростендион, тестостерон, дигидротестостерон).

Для диагностики врожденных нарушений адреналового стероидогенеза у 12 из 75 пациентов проводили пробу с препаратом АКТГ короткого действия (синактен). Из 12 пациентов у 9 были задние формы и у 3 – средняя форма гипоспадии. Препарат вводился внутривенно однократно в дозе 250 мг и образцы крови брались утром до введения препарата и через 60 мин после введения (F, A, ДГЭА-С, 17-ОН-прогестерон). У детей пубертатного возраста оценку гормональных показателей проводили с учетом стадии достигнутого полового развития по Tanner.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 75 обследованных детей у 18 (24%) отмечен недостаточный ответ на стимулирование ХГЧ. Уровень тестостерона у этих пациентов не достигал нормативного значения 9,19–27,79 нмоль/л [10] и в 15 случаях проявлялся у детей с задними формами гипоспадии (Т = 3,5–8,04 нмоль/л), в 3 наблюдениях – у пациентов со среднестволовой формой (Т = 8,5–8,7 нмоль/л). В случае передних форм гипоспадии отклонений в ответе тестостерона и его предшественников не выявлено (Т = 9,22–16,3 нмоль/л).

Концентрация гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ) в сыворотке крови у всех обследуемых пациентов имела небольшие колебания вне зависимости от формы гипоспадии и соответствовала стадии пубертата. У 3 пациентов пубертатного возраста (Tanner-5) с мошоночной формой гипоспадии отмечен высокий уровень ФСГ – 12,1–13,2–37,4 мМЕд/мл при нормальных значениях ЛГ и тестостерона. У этих пациентов порок сопровождался левосторонним паховым крипторхизмом. Для исключения нарушения сперматогенного эпителия в последующем необходимо проведение анализов спермы и сыворотки крови на уровень ингибина В. У 8 (10,6%) пациентов с задней формой гипоспадии из 75 детей после ХГЧ-стимуляции индекс Т/ДГТ было выше 20, что указывало на 5α-редуктазную недостаточность. Соотношение А/Т соответствовало нормативному индексу (< 1), что позволило исключить 17β-гидроксистероиддегидрогеназную недостаточность у всех обследованных больных.

У 1 пациента 12 лет (Tanner-1) с задней формой гипоспадии выявлена недостаточная чувствительность гонад к ХГЧ-стимуляции. После трехдневной пробы с ХГЧ по 1500 ЕД уровень тестостерона вырос до 3,27 нмоль/л (базальный уровень – 0,45 нмоль/л), а андростендиона – на 3,5 нмоль/л (базальный уровень – 2,7 нмоль/л), что позволило заподозрить 17β-гидроксистероиддегидрогеназную недостаточность при соотношении А/Т = 1,07. В последующем этому пациенту проведен 5-дневный тест с ХГЧ, после которого тестостерон увеличился до 6,38 нмоль/л, андростендион – до 4,0 нмоль/л, А/Т = 0,6 (коэффициент < 1,0). Хотя уровень стимулированного тестостерона вырос до 6,38 нмоль/л, он не достиг нормативного значения и оставался низким.

Стимулированный уровень подъема кортизола более 650 нмоль/л исключает первичную надпочечниковую недостаточность и врожденные дефекты адреналового стероидогенеза. Ответ кортизола на АКТГ после стимуляции в среднем составил 982,2 нмоль/л и не различался между различными формами гипоспадии. Никаких достоверных отклонений показателей на уровнях предшественников тестостерона (17-ОН-прогестерон, ДГЭА-С, андростендион) не обнаружено. Сопоставление полученных данных проводилось с нормальными значениями гормонов для данных возрастных групп.

Для перевода полученных показателей из одной системы в другую применяли коэффициент перевода. При переводе системы измерения пг/мл на нмоль/л для ДГТ применяли коэффициент 290,411 (1 пг/мл : 290,411 = 1 нмоль/л).

В зависимости от форм гипоспадии применялись следующие одномоментные оперативные технологии: при передних формах произведены операции MAGPI, Mathieu, при средней форме – Hodgson II и при задних формах выполнены операция Hodgson III и операция по принципу onlay-tube-onlay.

Задние формы гипоспадии часто сопровождаются дефицитом пластического материала, недоразвитием кавернозных тел и головки полового члена, что необходимо учесть перед проведением оперативных вмешательств. Неверная оценка запаса пластического материала может привести к техническим проблемам в процессе оперативного пособия. Поэтому с целью замещения дефицита пластического материала этим больным перед операцией проводятся курсы консервативной гормональной терапии. В нашем исследовании у 15 (50%) из 30 пациентов с задними формами гипоспадии отмечен дефицит пластического материала в виде недоразвития кожи крайней плоти и ствола полового члена. Для устранения дефицита кожи и увеличения размеров полового члена этим пациентам проведен курс аппликации препаратами андрогенов.

Для оценки результатов предоперационной подготовки и оперативного лечения мы разделили пациентов с задними формами гипоспадии на две группы. Первую (основную) группу составили пациенты, получившие гормональную терапию – аппликацию дигидротестостероновым гелем и омнадреном. Во вторую (сравнительную) группу вошли пациенты, оперированные без предварительной гормональной терапии. Восемь из 15 пациентов 1-й группы составили больные с 5α-редуктазной недостаточностью (Т/ДГТ > 20). Патогенетически обоснованным лечением для этих пациентов было применение аппликации дигидротестостеронового геля. Семи оставшимся пациентам с низким выбросом тестостерона после стимуляционной пробы с ХГЧ (Т = 3,5–6,7 нмоль/л) проводилась аппликация смесью эфиров тестостерона (омнадрен 250®).

В результате проведенного лечения половой член увеличился в длину в среднем на 1,2 см, а крайняя плоть – на 0,8 см. Это позволило провести через месяц оперативное вмешательство в один этап с использованием прецизионной техники.

В группе пациентов, получивших местную гормональную терапию (15 детей), послеоперационных осложнений в виде стеноза и дивертикула уретры, меатального стеноза, расхождения головки не отмечено. Уретрально-кожный свищ сформировался у 3 (20%) больных. В группе пациентов, не получивших местную гормональную терапию (15 детей), осложнения в послеоперационном периоде отмечены у 8 больных: формирование уретрально-кожного свища – у 5 (33,3%), меатальный стеноз – у 1 (6,6 %), стеноз уретры – у 1 (6,6%), дивертикул уретры – у 1 (6,6%) больного. Таким образом, у больных с задней формой гипоспадии, получивших местную гормональную терапию, мы выявили значительное уменьшение частоты послеоперационных ос-

Таблица. **Сравнительные данные результатов гормональных исследований при задних формах гипоспадии**

Группы	Число больных	Гормональные исследования		Послеоперационные осложнения			
		5α-редуктазная недостаточность	сниженный тестостероновый выброс	свищи	дивертикул неоуретры	стеноз неомеата	стеноз неоуретры
1	15	8 Дигидротестостероновый гель	7 Омнадрен	3	–	–	–
2	15	Гормональная терапия не проводилась		5	1	1	1

ложнений и, следовательно, улучшение косметических результатов операции, что позволяет рекомендовать этот способ предоперационной подготовки у детей с пороком развития задней уретры (таблица).

У 1 исследуемого пациента в возрасте 2 лет 6 мес со среднестволовой формой гипоспадии и паховым крипторхизмом справа отмечено вентральное искривление полового члена и дефицит кожи по вентральной поверхности и крайней плоти. После проведения 3-дневной диагностической пробы с ХГЧ отмечен выраженный рост полового члена с опущением крипторхированного яичка в мошонку. Поэтому ему был проведен курс лечебной гормональной терапии с ХГЧ по 750 Ед 2 раза в неделю в течение 4 недель. В результате вентральное искривление значительно уменьшилось, отмечен рост кожи крайней плоти и полового члена, что позволило провести одномоментную операцию.

По результатам гормонального исследования у больных с передними и средними формами гипоспадии исключены дефекты биосинтеза тестостерона: 3β-гидроксистероиддегидрогеназы, 17β-гидроксистероиддегидрогеназы. Индексы ДГЭА-С/А и А/Т были нормальными. У пациентов пубертатного возраста значения тестостерона существенно не отличались от возрастной нормы. У 8 (10,6%) больных с задними формами (6 – с мошоночной гипоспадией и 2 – с пеноскротальной формой) обнаружено нарушение клеточного метаболизма андрогенов – 5α-редуктазная недостаточность. Хирургическое лечение пациентов с 5α-редуктазной недостаточностью заключается в низведении яичек при задержке их миграции и в уретропластике, т. е. направлено на маскулинизацию с учетом выраженной спонтанной маскулинизации этой группы пациентов в пубертате.

Таким образом, определение уровня половых гормонов при различных формах гипоспадии позволяет дифференцировать местную гормональную терапию с целью увеличения пластического материала. В группе пациентов, у которых исключены дефект биосинтеза тестостерона и нарушение клеточного метаболизма, достаточно применения препаратов тестостерона. При установлении нарушения клеточного метаболизма андрогенов, трактуемого как 5α-редуктазная недостаточность, патогенетически обоснованным лечением является применение геля дигидротестостерон. Местное применение гормональных препаратов в предоперационном периоде при недоразвитии полового члена и дефиците пластического материала позволяет создать благоприятные условия для выполнения одномоментных оперативных вмешательств.

Определение гормональных маркеров позволило разработать алгоритм обследования пациентов с различными формами гипоспадии, установить их взаимосвязь и оптимизировать тактику предоперационной подготовки и оперативного вмешательства.

Выводы

1. В результате проведенного гормонального обследования детей с передними и средними формами гипоспадии исключены дефекты биосинтеза тестостерона и клеточного метаболизма андрогенов.

2. Незначительный процент задних форм гипоспадии обусловлен 5α-редуктазной недостаточностью.

3. Пациентам с низким выбросом тестостерона после пробы с ХГЧ перед операцией целесообразно проводить местную гормональную терапию.

4. Определение уровня половых гормонов позволяет дифференцированно подойти к выбору предоперационного местного гормонального лечения с целью оптимизации результатов хирургического лечения.

Литература

1. Продеус П.П., Староверов О.В. Гипоспадия. – М., 2003.
2. Baskin L.S., Himes K., Colborn T. Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection? // Environ. Health Perspect. – 2001. – №109(11). – P.1175–1183.
3. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. – М., 2002.
4. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия. Т.3. – СПб., 1999. – С.28–50, 79–105.
5. Володько Е.А. Основные характеристики нарушений формирования пола при гипоспадии у детей. Материалы VI Российского форума «Мать и Дитя». – М., 2004. – С.554–555.
6. Aaronson I.A., Cakmak M.A., Key L.L. Defects of the testosterone biosynthetic pathway in boys with hypospadias // J. Urol. – 1997. – V.157(5). – P.1884-1888.
7. Kim K.S., Liu W., Cunha G.R. et al. Expression of the androgen receptor and 5 alpha-reductase type 2 in the eveloping human fetal penis and urethra // Cell Tissue Res. – 2002. – V.307 (2). – P.145–153.
8. Leung A.K., Robson W.L. Hypospadias: an update // Asian J. Androl. – 2007. – №9 (1). – P.16–22.
9. Kaya C., Bektic J., Radmayr C. et al. The efficacy of dihydrotestosterone transdermal gel before primary hypospadias surgery: a prospective, controlled, randomized study // J. Urol. – 2008. – V.179 (2). – P.684–688.
10. Feyaerts A., Forest M.G., Morel Y. et al. Endocrine screening in 32 consecutive patients with hypospadias // J. Urol. – 2002. – №168 (2). – P.720–725.

Информация об авторах:

Калинченко Наталья Юрьевна, кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник НИИ детской эндокринологии ЭНЦ Росмедтехнологии
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11
Телефон: (499) 124-4540

Ташпулатов Бахтиер Каримбоевич, аспирант кафедры детской хирургии Российского государственного медицинского университета
Адрес: 123001, Москва, ул. Садово-Кудринская, 15,
Детская городская клиническая больница №13 им. Н.Ф.Филатова
Телефон: (495) 254-3101
E-mail: tashpulatov@mail.ru