

С.П. Яцык¹, Т.А. Каневская¹, К.С. Абрамов¹, С.М. Шарков¹, Д.К. Фомин²

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Российский научный центр радиологической медицины, Москва

Репродуктивное здоровье детей и подростков, перенесших хирургическую коррекцию в связи с андрологической патологией

Контактная информация:

Каневская Татьяна Анатольевна, аспирант отделения уроандрологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. 8 (499) 132-31-41

Статья поступила: 10.08.2008 г., принята к печати 14.01.2009 г.

В статье представлены методы диагностики нарушения фертильности у подростков, перенесших оперативные вмешательства на органах репродуктивной сферы, подчеркнута необходимость наблюдения данной группы пациентов и формирования групп риска по возможному нарушению фертильности во взрослой жизни.

Ключевые слова: варикоцеле, ингибин В, антиспермальные антитела, фолликулостимулирующий гормон.

15

Понятие «репродуктивное здоровье» получило распространение в 1980-х годах. Оно тесно связано с правом женщин и мужчин на охрану здоровья в сфере репродуктивной системы и на здоровый образ жизни. В соответствии с принятым ВОЗ определением репродуктивное здоровье — это состояние физического, духовного и социального благосостояния, а не просто отсутствие заболеваний или немоции во всем, что касается репродуктивной системы организма и ее нормального функционирования.

Таким образом, в данное понятие входят:

- безопасное и эффективное предохранение от нежелательной беременности;
- безопасное прерывание беременности;

- возможность доступа и выбор безопасных для здоровья методов и средств контрацепции;
- безопасная беременность и уход до родов, в период родов и после родов;
- лечение бесплодия;
- лечение заболеваний репродуктивной сферы;
- лечение заболеваний, передающихся половым путем.

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

S.P. Yatsyk¹, T.A. Kanevskaya¹, K.S. Abramov¹, S.M. Sharkov¹, D.K. Fomin²

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² Russian Scientific Center for Radiological Medicine

Reproductive health of children and teenagers underwent surgical correction associated with andrologic pathology

The article outlines diagnostic methods of fertile function disturbance among teenagers underwent surgical intervention on genitalia. It emphasizes the necessity to observe this group of patients and establish risk groups according to a possible disturbance of fertile function during their adult life period.

Key words: varicocele, inhibin type B, anti-sperm antibodies, follicle-stimulating hormone.

20-я пара, то среди 40-летних — каждая 5-я. Снижение рождаемости в экономически развитых странах приводит к старению населения и увеличивает бремя финансовых затрат на здравоохранение.

Результаты крупных научных исследований, проведенных во многих клиниках 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 раннем детском возрасте и потенциально устранима при своевременных профилактических мерах. Эндокринное бесплодие влечет за собой шлейф метаболических нарушений, завершающихся тяжелыми хроническими заболеваниями эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем [1–4].

В 1980-х годах в соответствии с процессами интеграции и дезинтеграции в бурно развивающейся детской хирургии наряду с известными и установившимися научно-практическими разделами появляются новые. Прежде всего это раздел хирургии органов эндокринной системы. В рамках последнего возникли предпосылки для развития хирургии органов репродуктивной системы [1, 2]. И это вполне логично.

Последние годы ознаменовались небывалым прогрессом в медицине, тем не менее вызывает беспокойство некоторая асимметрия в развитии этого процесса. С одной стороны, это восхищение многочисленными и разнообразными достижениями биотехнологии, а с другой — все более заметное отставание в тех областях, которые, по сути, являются приоритетными с позиций и биологии, и социологии, и даже философии. Речь идет о заболеваниях репродуктивной системы, большинство из которых ограничивают выполнение основной видовой миссии человека — фертильности. В нашей стране эта проблема имеет особое значение, поскольку Россия вошла в очередной демографический кризис, который, по мнению демографов, приобретает затяжной, а в связи с этим — опасный характер. В основе кризиса лежат разнообразные обстоятельства. Однако центральное место отводят медико-биологическим факторам, в частности бесплодию, одной из причин которого являются приобретенные, а чаще врожденно-наследственные поражения репродуктивной системы. Иначе говоря, корни многих форм нарушения репродукции кроются в детском возрасте.

В силу исторических обстоятельств в нашей стране создана и, учитывая неопределенность результатов происходящих в настоящее время многочисленных реформ, сохраняется стройная система охраны женской репродуктивной системы (в отличие, к сожалению, от мужской). Объяснить создавшееся положение можно тем, что до 1922 г. в России существовала вместе с наукой о женщине (гинекология) и андрология, т.е. наука о мужчине. Появившаяся затем урология поглотила эту науку, однако в своей практической деятельности сфокусировалась на почках, мочеточниках, мочевом пузыре, предстательной железе и мочеиспускательном канале.

Урологическая помощь детям в нашей стране юридически организована относительно недавно (Приказы МЗ РФ № 536 от 1983 г. и № 380 от 2001 г.). Сегодня в клиниках России функционируют 2368 детских урологических отделений (преимущественно на 30–40 коек), их обслуживают около 500 детских урологов.

Созданная система включает все основные звенья охраны материнства и детства:

- амбулаторно-поликлинический этап;
- стационар длительного круглосуточного пребывания;
- стационар дневного и однодневного пребывания.

Это звенья диспансерного наблюдения и реабилитации. Анализ практической деятельности данной системы показывает, что операции на почках и мочевых путях составляют всего 33%, а 67% вмешательств проводятся на органах репродуктивной системы мальчиков и девочек, причем 20% из них — операции, выполняемые по экстренным показаниям. В свою очередь, это позволяет утверждать, что в повседневной детской хирургической практике непрерывно приходится встречаться с проблемами реально существующей андрогинекологии. К тому же эта область буквально насыщена неотложными состояниями, которые, если их не лечить или лечить неправильно, грозят снижением фертильности, сексуальной и репродуктивной недостаточностью [1, 2].

Какова же эффективность программы охраны репродуктивной системы подрастающего поколения и андрогинекологической помощи детям? Прежде всего реализуется одна из главных задач — диагностика заболеваний смещается на ранний возраст, что соответствует мировым тенденциям. Улучшается оснащение отделений уродинамическими системами и эндоскопическим оборудованием, расходными материалами, что можно связать в какой-то степени с введением системы обязательного медицинского страхования и включением проблемы в федеральные и муниципальные программы «Охрана материнства и детства» (примером может служить Концепция окружной целевой программы Центрального федерального округа «Народосбережение Центра России»). Углубляются и расширяются научные исследования в данной области, однако остается ряд переменных проблем. Вот главные из них: растет число детей с поражениями органов репродуктивной системы; результаты анализа работы 5 андрологических центров из 30 регионов страны показывают, что нарушения строения наружных гениталий и гонадостата, воспалительные заболевания составляют 58,3% (при этом 21% нуждается в специализированной хирургической помощи); отсутствуют стандартизованные методы учета заболеваемости и протоколы лечения больных; репродуктивная, как и урологическая инвалидность, сопряжена с высокими затратами и увеличивает число инфертильных индивидуумов; суммированная репродуктивная инвалидность составляет 12%.

С ростом числа оперативных вмешательств на органах репродуктивной системы и в прилежащих анатомических областях заметно увеличивается количество неудовлетворительных результатов, что опосредованно также ведет к репродуктивной недостаточности [1–3, 6].

Выделим так называемые массовые хирургические заболевания: паховая грыжа, водянка оболочек яичка и семенного канатика, дивертикул Нукке, варикоцеле, непорфирированная девственная плева, атрезия нижней трети влагалища, доброкачественные образования паховых областей. При паховом грыжесечении, кроме 1–4% рецидивов, особенно в младшей возрастной группе, отмечаются такие осложнения, как высокое стояние яичка на стороне операции и приобретенный крипторхизм (до 9%). Частота уменьшения объема яичка и различная степень его атрофии после грыжесечения в 80–90-х гг. прошлого века достигала, по разным данным, 30–50%. Описаны операции по восстановлению проходимости семявыносящих протоков у взрослых, перенесших в детстве двустороннее грыжесечение. Подобные осложнения в 1–2% случаев

возникают после операций, выполненных при гидроцеле. Атрофию яичка у 0,1–0,5% пациентов выявляют в связи с операцией по поводу варикоцеле. До недавнего времени лечение острых заболеваний яичек в 57–73% наблюдений сопровождалось развитием их атрофии. При грыжесечении у девочек часто пересекают круглую связку матки, что приводит к трудностям становления менструального цикла, а при двустороннем грыжесечении — к ограничению будущей фертильности из-за изменения положения матки. Известно, что у девочек вследствие перекута выпавших в грыжевой мешок придатков матки и запоздалого оперативного вмешательства в них наступают необратимые изменения, что также приводит к бесплодию.

Нерешенным остается вопрос о преемственности 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 паховомошоночной области и пр.? Существующая система предусматривает их плановую госпитализацию для проведения операции, а не для решения значительно более сложных проблем, связанных с поражением репродуктивной системы. Неясно, куда должен быть направлен юноша с подобными проблемами, перешагнувший восемнадцатилетний рубеж? Вопросы диспансерного наблюдения мальчиков и юношей, которые перенесли оперативные вмешательства на органах репродуктивной сферы, к сожалению, касаются только оперативного лечения при отсутствии динамического наблюдения как уроандролога, так и эндокринолога, других специалистов.

К малым формам поражений органов репродуктивной системы у мальчиков относятся: гипоспадия, крипторхизм, варикоцеле, паховая грыжа, водянка оболочек яичка и семенного канатика.

Наиболее отработан в настоящее время алгоритм наблюдения больных с крипторхизмом, который включает совместное их ведение андрологом и эндокринологом. Диспансеризация предусматривает проведение гормональной терапии при активном наблюдении и оперативное лечение 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 бы осторожно ни выполнялось 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, 9].

Антиспермальные антитела обнаруживаются у мужчин с бесплодием после этой операции в сочетании с заращением семявыносящего протока, наличием сперматоцеле в придатке яичка [4, 8, 9, 10, 12].

При клиническом обследовании 136 мужчин (возрастная группа — 20–31 год) через 10–21 год после операции, перенесенной в детстве, обнаружены следующие послеоперационные изменения: атрофия яичка у 7 (5,8%), склеротические изменения в придатке яичка (уплотнение, уменьшение в размерах) — у 17 (12,4%) [4].

Из числа обследованных 71 (52,3%) мужчина состоит в браке, у 10 из них установлено бесплодие. Кроме того, у 2 обследованных, не состоящих в браке, обнаружена олигоспермия и у 2 — азооспермия. Все обследованные

соматически здоровы, наследственных заболеваний, инфекций и хронических интоксикаций не выявлено. Контролем служили показатели у здоровых мужчин-доноров 24–32 лет.

Путем случайного выбора обследованы иммунологически и сперматологически 33 больных, перенесших операцию пахового грыжесечения. У 5 больных обнаружена азооспермия. У остальных выявлено значительное снижение количества спермиев в 1 мл эякулята по сравнению с показателем в контрольной группе; кроме того, был понижен уровень подвижных и жизнеспособных спермиев. Количество морфологически измененных форм превышало допустимую норму. У 9 из 33 обследованных обнаружена спонтанная спермагглютинация.

Таким образом, операция пахового грыжесечения, проведенная в детстве, может отрицательно влиять на последующее развитие сперматогенеза со снижением его показателей. Местные изменения после операции (гениальный фактор) способствуют возникновению антиспермального аутоиммунного ответа, однако на индукцию последнего значительное влияние, видимо, оказывают генетические особенности иммунологической системы (экстрагениальный фактор) [4].

При антиспермальном аутоиммунном ответе изменяются в основном системы Т и В лимфоцитов и в меньшей степени — состояние сперматогенеза. Тем не менее на общем фоне снижения сперматогенеза отрицательное влияние аутоиммунного процесса на оплодотворяющую способность спермиев и на сперматогенез со временем может усугубляться, что подтверждает необходимость профилактики и лечения осложнений после операции пахового грыжесечения [2, 4].

При нарушении фертильности у мужчин важно установить характер изменений в эякуляте. При азооспермии измерение размеров яичка и уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в плазме крови помогает без его биопсии определить сперматогенную функцию. 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 достаточно большом объеме яичек и незначительном повышении уровня ФСГ оно возможно [5, 7, 12–14].

Варикоцеле — расширение вен семенного канатика (гроздевидного 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), пальпаторно (II) или на высоте пробы Вальсальвы (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 при пересечении семенных вен у пациента с полным отсутствием сперматозоидов в эякуляте возможно наступление у партнерши беременности (Tulloch W.S., 1952). К середине 70-х годов XX века показанием к операции стало не столько бесплодие, сколько варикоцеле само по себе. За последние 200 лет интерес к хирургическому лечению варикоцеле то усиливался, то исчезал; в настоящее время нет единства во взглядах как на механизмы развития бесплодия при варикоцеле, так и на необходимость оперативного лечения [3, 4, 11, 15, 16].

Начало изучения антигенных свойств мужских половых клеток — спермиев связано с именами И.И. Мечникова, К. Ландштайнера. На современном уровне иммунологию спермиев исследовали советские ученые Н.Н. Жуков-Вережников, П.Н. Косяков, Г.П. Трибулев, И.Н. Майский, О.Е. Вязов, Л.С. Волкова и др.

Мужская репродуктивная система делится на главные и придаточные органы, а иммунологически выделяют антигенность и функцию яичка и спермиев, а также антигенность и функцию придаточных желез мужской репродуктивной системы [4].

Сперма (эякулят) животных и человека имеет сложный антигенный состав. Жидкая часть эякулята — семенная жидкость (плазма) представляет собой в основном смесь секрета придаточных половых желез, поэтому ее антигенный состав и определяется антигенами этого секрета. Спермии содержат клеточноспецифические (свойственные лишь им) антигены и аллоантигены. Кроме того, спермии могут прочно удерживать (адсорбировать) на своей поверхности антигены из окружающей среды, в частности из семенной жидкости. Эти антигены называются спермопокрывающими, или спермообволакивающими.

В онтогенезе становление спермальных антигенов происходит относительно поздно; они являются иммунологически изолированными и вследствие наличия гематотестискулярного (гематотестикулярного) барьера защищены от иммунокомпетентной системы организма. Клеточные спермальные антигены являются потенциально чужеродными для аутологичного организма, и при нарушении гематотестикулярного барьера возникает опасность развития аутоиммунного процесса. Кроме того, при продвижении спермиев по мужскому генитальному тракту нарушения в процессах адсорбции и десорбции спермопокрывающих антигенов также, по-видимому, могут приводить к обнажению собственно спермальных антигенов.

Спермальные антигены обладают чужеродностью не только в аутологичном, но и в женском организме, являясь уже изоантигенами. Кроме того, в спермиях присутствуют аллоантигены, среди которых различают антигены групп крови, антигены гистосовместимости и дифференцировочные антигены [4, 7, 8, 10].

Развитие мужских половых клеток проходит 3 главных периода: первый — внегонадный, 2 последующих реализуются внутри гонад. Находящиеся вне гонад первичные половые клетки обоих полов сходны морфологически и отличаются лишь по хромосомному набору. Они делятся путем митоза и способны к амебoidalному движению, что помогает им войти в гонады.

Второй период — это пресперматогенез. У человека его длительность превышает 10 лет — от образования гонады на 2-м месяце внутриутробного развития до половой зрелости. Половые клетки, называемые на этой стадии гоноцитами (иногда — стволовыми), делятся митотически. В них имеется некоторая степень клеточной дифференциации, причем периоды митотической активности перемежаются с периодами клеточной дегенерации, в результате чего в гоноцитах происходят тонкие морфологические изменения. В период интенсивного развития андрогенобразующих клеток, локализующихся около гоноцитов, происходит размножение опорных клеток.

Третий период начинается со стадии размножения, или митотической стадии; клетки на этой стадии называются сперматогониями. В митотически делящихся сперматогониях с каждым делением происходит подготовка к мейозу.

Следующая стадия называется мейотической; на этой стадии происходит 2 деления мейоза, или деления созревания. Половые клетки при этом называются сперматоцитами; во время 1-го деления мейоза — это сперматоциты 1-го порядка, а во время быстро следующего за ним 2-го деления — сперматоциты 2-го порядка. Во время мейотической стадии происходит редукция диплоидного (соматического) набора хромосом, он становится гаплоидным. Гаплоидный набор сохраняется и в последней стадии сперматогенеза, называемой стадией спермиогенеза. В этой стадии половая клетка, или гаплоидная гамета, называется сперматидой. Сразу после 2-го деления мейоза сперматида представляет собой небольшую недифференцированную клетку, которая в дальнейшем претерпевает сложное развитие до незрелого, а затем — зрелого спермия. Сперматиды обычно уже не делятся.

Сперматогенез — это не только переход индивидуальной клетки в последовательные стадии. Мужские половые клетки неразрывно связаны с окружающей средой, возможно, даже на стадии сперматогоний. Они никогда не развиваются в одиночку, а всегда растут в виде клонов, связанных синтициальными соединениями, что обуславливает возможность взаимного влияния клеток. В процессе межклеточного взаимодействия вместе с половыми клетками участвуют и соматические (опорные, питающие, sustentacularные).

Половые и соматические клетки, объединенные в систему межклеточного взаимодействия, отделены от остальной сомы уже на ранней стадии развития с помощью пограничного слоя соматических клеток; последний функционирует как барьер, отделяя непосредственное окружение половых клеток в виде семенных канальцев от других тканей и систем. Таким образом, барьер, защищающий половые клетки, не ограничивается капиллярами кровеносных сосудов и, следовательно, гематотестискулярный барьер укреплен барьером из пограничных соматических клеток, непосредственно окружающих половые и связанные с ними питающие клетки. Проникновение в полость семенных канальцев веществ, находящихся в сосудистом русле, зависит от зрелости структур, составляющих гематотестискулярный барьер, и их функционального состояния. Антигенность специфических для спермиев веществ проявляется в условиях нарушения гематотестискулярного барьера при воздействии различных физико-химических, бактериальных и других факторов, т.е. когда спермоспецифические антигены вступают в тесный контакт с иммунокомпетентной системой.

Несмотря на то что спермии содержат много антигенов, которые могут индуцировать образование антител, лишь немногие участвуют в развитии аутоиммунного орхипидимита и асперматогенеза. Некоторые исследователи выделили (очистили) несколько «асперматогенных» антигенов. Так, G.A.Voisin и соавт. (1974) из гомогената спермиев, взятых из придатка яичка морской свинки, выделили 3 различных аутоантигена, обозначенных как S, P, T.

Аутоантиген T локализуется на мембране как зрелых, так и незрелых спермальных клеток, обладает иммуногенными свойствами и индуцирует комплементфиксирующие антитела, оказывающие спермагглютинирующее, спермотоксическое и цитотоксическое действие на незрелые спермальные клетки, содержащие на своей поверхности антиген T, который несколько напоминает антигены гистосовместимости и нерастворим в воде.

Антиген S представляет собой растворимый в воде и трихлоруксусной кислоте β_2 -гликопротеин. Он находится в

верхушке головки и акросоме спермиев и сперматид, в акросомных и проакросомных гранулах. Являясь иммуногенным, он вызывает гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) и индуцирует антитела с анафилактической и геммагглютинирующей активностью.

Аутоантиген Р является растворимым в воде β_2 -протеином. Антиген Р находится внутри акросомы спермиев и сперматид, в акросомных гранулах; обладает иммуногенными свойствами, индуцирует ГЗТ и антитела с анафилактической и комплементсвязывающей активностью. Эти антитела не являются спермотоксическими из-за недоступности антигена Р. Вызываемая антигеном Р реакция Артюса обычно выражена значительно и включает геморагический компонент.

Антигенный состав семенной жидкости человека сложный. Наряду с антигенными компонентами, исходящими из сыворотки крови — такими, как альбумин, трансферрин, Ig G в следовом количестве IgA, редко IgM, C 3, α_2 , β_1 -глобулины, α_1 -гликопротеин, α_1 -антитрипсин, кислый серомукоид в семенной плазме присутствуют антигены, исходящие из секрета придаточных желез. Спермии способны адсорбировать антигены из семенной жидкости, при этом наиболее изучен как спермообволакивающий антиген лактоферрин [4].

В общей сложности в сперме обнаружено до 30 антигенов. Одни из них специфичны для спермы или семенной плазмы, другие являются общими с компонентами сыворотки крови человека, молока, слюны, секрета из носа, желудочного сока, мочи, влагалища, слизи шейки матки, эндометрия, почки, печени, а кроме того — с компонентами спиртового экстракта яичка, мозга и некоторых распространенных микроорганизмов.

Основные работы по изучению антигенных свойств спермиев человека проведены с помощью сывороток, взятых у пациентов, страдающих бесплодием, в случаях, когда наблюдался высокий титр антиспермальных антител [4].

Применение для иммунизации гомогената ткани яичка в смеси с полным адьювантом Фрейда приводит у иммунизированных животных к поражению яичка с отеком и лимфоидной инфильтрацией интерстициальной ткани, к дегенерации клеток сперматогенного эпителия и прогрессирующему запустеванию семенных канальцев. В предстательной железе и других придаточных половых железах поражения не отмечается. Наиболее слабым местом, ведущим к нарушению проницаемости для антигенов яичка и антител, является сеть яичка.

При развитии аутоиммунного орхита участки поражения вначале встречаются в сети яичка и его выносящих канальцах. Вокруг данных образований скапливается большое число лимфоцитов, макрофагов и эозинофильных гранулоцитов. Причем для развития орхита имеет значение присутствие в сети яичка спермальных антигенов. У неполовозрелых животных, когда спермальные антигены имеются в извитых канальцах и отсутствуют в сети яичка, поскольку спермии не выделяются, поражение яичка не возникает или воспроизводится с большим трудом, в основном за счет повреждения извитых канальцев солями кадмия при травме, воспалении в интерстиции.

Спермии более уязвимы для иммунной атаки после выхода из извитых канальцев. У крыс в возрасте 5, 10 и 15 дней терминальные сегменты извитых семенных канальцев содержат меньше спермиев, чем сами извитые семенные канальцы. Дифференциация терминального сегмента происходит к 20-му дню, когда наблюдается накопление большого числа половых клеток. Именно

с 15-го по 20-й день устанавливается гематотестикулярный барьер в терминальном сегменте извитых канальцев.

Моделирование в эксперименте травмы органа, искусственного крипторхизма и варикоцеле, как показано морфологически и при электронноскопическом исследовании, приводит к аналогичным изменениям в яичке: деструкции семенных канальцев, гибели клеток сперматогенного эпителия, лимфоидной инфильтрации, повышению проницаемости гематотестикулярного барьера, т.е. изменения, видимо, проходят стадию аутоиммунного процесса во всех трех моделях.

Угнетение сперматогенеза у таких больных сопряжено с локальным повышением уровня серотонина простагландина F_{2α}. Варикоцеле нередко является причиной мужского бесплодия; изменения наступают не только на стороне заболевания, но и в контралатеральном яичке. В 40% случаев при варикоцеле в спермограмме наблюдается тератоспермия. Сперматогенез обычно задерживается на фазе сперматид. Наблюдаются утолщение тубулярной стенки и дегенеративные изменения в интерстициальных эндокриноцитах. Изменение скротальной температуры и нарушение эндокринной секреции, видимо, являются главными факторами в начале развития заболевания. Разрушение сперматогенного эпителия, по-видимому, происходит при участии аутоиммунного антиспермального компонента.

Основными причинами появления антиспермальных антител, в частности хирургическими, являются операции по поводу варикоцеле, паховой грыжи и вазэктомии. Другой причиной выработки антител служат эпидидимит, орхит, инфекции, передающиеся половым путем [4, 8, 10, 16]. Некоторые параметры спермы этих мужчин имеют отклонения: снижение концентрации менее 20×10^6 , объема ($< 2 \text{ см}^3$), а также подвижности (снижение более чем на 60%).

У ряда больных, которые в детстве и юношестве перенесли операции на органах репродуктивной сферы, обнаруживаются антитела к ткани яичка, антиспермальные антитела, что относится к механизмам развития атрофии яичек [3, 4].

Антиспермальные антитела образуются у мужчин при аутоиммунной реакции против сперматогенного эпителия. Различают агглютинирующие антитела, спермиммобилизирующие, цитотоксические [4]. Спермагглютинины, спермиммобилизины, сперматотоксины, определяемые в сыворотке, принадлежат главным образом к IgG и в меньшей мере к IgM. Антиспермальные антитела, находящиеся в спермальной плазме, — чаще к IgA.

Однако, в последнее десятилетие отношение к выявлению антиспермальных антител в сыворотке крови и семенной жидкости весьма неоднозначно, так как четкой корреляции между их уровнем и infertility не выявлено [7, 8, 16, 18, 19]. Всех пациентов с антиспермальными антителами можно разделить на несколько групп:

- 1-я — пациенты с низким уровнем антител и их снижением после оперативного лечения;
- 2-я — пациенты с наличием антител и их повышением после оперативного лечения;
- 3-я — пациенты с наличием антител, их повышением после оперативного лечения и с последующим снижением.

Улучшение параметров спермы отмечалось только в 1-й группе. У пациентов 2-й и 3-й групп ухудшались параметры — снижалась подвижность, уменьшалось количество

нормальных форм. Исследователи пришли к выводу, что исходы оперативного лечения варикоцеле весьма неоднозначны и у некоторых пациентов могут приводить к повышению уровня антител [7, 8, 16].

В эксперименте на крысах с нормальным течением пуберата показано, что количество антиспермальных антител с возрастом увеличивается, причинами появления антител служат вазэктомия, инфекции полового тракта, оперативные вмешательства [15].

В 10–20% случаев бесплодия у мужчин причину установить не удается, но в сыворотке крови и в сперме обнаруживаются антиспермальные антитела. Они относятся к спермагглютинирующим и (или) спермиммобилизирующим. Были найдены 7 генов, отвечающих у человека и млекопитающих за выработку антиспермальных антител. Антигены были выделены, а также установлены клетки, их продуцирующие (герминативные клетки, эпителиальные клетки эпидидимиса, клетки Сертоли) [18].

Варикоцеле служит одной из причин появления антиспермальных антител. В эксперименте на крысах продемонстрировано, что в случае неоперированного варикоцеле уровень антиспермальных антител достоверно ниже, однако, по данным биопсии, целостность гематотестикулярного барьера не нарушена. По сравнению с бесплодными мужчинами без варикоцеле частота встречаемости антител гораздо выше — соответственно 91 и 41% [9].

Варикоцеле находят у 19–41% бесплодных мужчин; оно является наиболее поддающейся лечению формой бесплодия. Механизмы развития infertility разнообразны. Основные из них — воздействие гипертермии, изменение венозного давления, рефлюкс продуктов почечного и надпочечникового метаболизма, гормональная дисфункция, аутоиммунные нарушения, дефекты акросомной реакции, однако их значение в патофизиологии варикоцеле продолжает обсуждаться.

В общей популяции частота варикоцеле достигает 15%, у мужчин с бесплодием она составляет от 19 до 41%. Хирургическая коррекция варикоцеле обуславливает улучшение параметров спермы у 50–80% пациентов. Несмотря на это, вопрос о лечении варикоцеле до конца не выяснен. Варикоцеле выявляется у мальчиков пубертатного возраста.

Было установлено, что в сыворотке крови бесплодных мужчин с варикоцеле уровень тестостерона понижен, что легло в основу гормональной теории развития бесплодия [7, 21]. Экспериментальное варикоцеле у собак послужило причиной повышения через 8 нед уровня пролактина и снижения — тестостерона. Мультицентровое исследование ВОЗ (WHO, 1992), проведенное у пациентов с бесплодием и варикоцеле, показало, что средняя концентрация тестостерона у мужчин этой группы 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 обследованных мужчин, что подтверждает влияние варикоцеле на функцию клеток Лейдига.

По-видимому, низкий уровень тестостерона, наличие эндокринопатии в случае с варикоцеле — возможная причина пониженного сперматогенеза. Статистически значимое снижение уровня тестостерона может обусловить компенсаторную гиперплазию клеток Лейдига, которая выявляется при варикоцеле.

С 80-х годов прошлого столетия проводится поиск наиболее чувствительного маркера сперматогенеза.

В 1932 г. Mc. Cullag предположил, что в яичке вырабатывается вещество, подавляющее синтез в гипофизе ФСГ и его секрецию. Ингибин — димерный гликопротеин, состоящий из β А-субъединицы (ингибин А), и β В-субъединицы — (ингибин В). Ингибин относится к семейству ростовых факторов β 1 (TGF β 1). Установлено присутствие у мужчин только ингибина В. С дефицитом клеток Сертоли снижается синтез ингибина — основного гормона, 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 [14, 16, 20–24].

В последовательности включения гормональных механизмов в патогенез недостаточности половых желез можно выделить несколько стадий с количественным и качественным снижением функций: 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 лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона — в пределах нормы).

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

IV стадия — атрофия герминативного эпителия, декомпенсация гормональной функции клеток Сертоли и Лейдига (уровень ФСГ и ЛГ высокий, тестостерона — понижен).

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

I–III — стадии проявляются бесплодием, IV, V — гипогонадизмом [25].

Несколько авторов сообщили о четкой строго негативной корреляции между уровнем ингибина В и ФСГ, Jensen (1998) установил, что, помимо ФСГ, ингибин В коррелирует с количеством спермы и объемом тестикулярной ткани. Также было показано, что ингибин В — более чувствительный показатель сперматогенного статуса, чем уровень только ФСГ, поэтому он был предложен в качестве маркера сперматогенеза.

В 1999 г. С. Foresta и соавт. у 135 мужчин с олигозооспермией исследовали уровень ингибина В, ФСГ, ЛГ, тестостерона. У 43 из них проводились двусторонняя биопсия яичек после терапии, контроль уровня ФСГ и ингибина В [12].

С учетом базальных показателей они были разделены на 3 группы: 1-я с нормальным уровнем ФСГ и ингибина В; 2-я — с повышенным уровнем ФСГ (> 7 ЕД/л) и нормальным уровнем ингибина В; 3-я — с высоким уровнем ФСГ и низким — ингибина В (< 80 пг/мл). В 1-й группе отмечалось повышение уровня ингибина В после 2, 3-й, и 4-й недели лечения, в 2 других группах изменений в ходе лечения не выявлено. Результаты исследования подтвердили наличие отрицательной связи между уровнем ФСГ и ингибина В [12]. При изучении уровня ингибина В у взрослых пациентов с варикоцеле были получены различные результаты, тем не менее ингибин В предложено использовать в качестве маркера сперматогенеза и функции клеток Сертоли.

Romeo и соавт. (2007) у подростков (средний возраст — 14,5 года — G4–G5 стадии по Tanner) с неоперированным варикоцеле слева исследовали базальный и стимулированный уровень ингибина В, ФСГ, ЛГ, тестостерона.

У пациентов с варикоцеле уровень ингибина В и объем яичек на стороне поражения были достоверно ниже, чем в контрольной группе (здоровые мальчики без нарушений пубертата и полового развития). Другие параметры были схожи в обеих группах. На основании исследования был сделан вывод, что ингибин В можно рассматривать как маркер повреждения клеток Сертоли с возможным вовлечением сперматогенеза, в последующем он может использоваться как индикатор восстановления после лечения.

Исследование van Beek (2007) показало, что ингибин В может использоваться в качестве маркера сперматогенеза. У 56 взрослых мужчин, которые получали в 1974–1998 гг. комбинированную химиотерапию по поводу лечения лимфомы Ходжкина, исследовали параметры фертильности, в первую очередь ингибин В, показатели андрогенного статуса. Из всех показателей только ингибин В коррелировал с концентрацией спермы. Авторы пришли к выводу, что ингибин В является наиболее чувствительным маркером функции гонад.

Исследования уровня ингибина В у детей и подростков единичны, а их результаты весьма противоречивы. Ингибин В продуцируется с первых лет жизни, в течение первых 2 лет отмечается положительная связь между ингибином, ЛГ и ФСГ. Проведенные исследования подтверждают, что гонадотропины и тестостерон могут быть прямо или косвенно вовлечены в регуляцию продукции ингибина клетками Сертоли [5, 6, 22].

Ингибин В циркулирует в сыворотке крови с рождения, его уровень повышается по мере наступления полового развития и достигает пика на стадии пубертата (G3 по Tanner), а на стадии G4–G5 выявляется четкая обратная связь с уровнем ФСГ, что отмечается у взрослых мужчин [21].

Исследование уровня ингибина В у взрослых с варикоцеле до и после операции выявляет положительную корреляцию между этим показателем и улучшением спермограмм, а также объемом тестикулярной ткани; изменение уровня ингибина В и ФСГ является маркером состояния сперматогенеза [15, 17, 21].

В России в детской андрологии стандарты ведения пациентов с варикоцеле отсутствуют. Американским сообществом андрологов принят консенсус о тактике ведения этой группы пациентов. Оценка пациента с варикоцеле должна включать: тщательный сбор анамнеза заболевания и репродуктивной функции, внешний осмотр пациента и по крайней мере 2 раза исследование спермы. Осмотр должен быть проведен в вертикальном и горизонтальном положениях обследуемого. Варикоцеле определяется при пальпации как «мешочек с червями», который исчезает или значительно уменьшается в положении пациента лежа. Если имеется подозрение на варикоцеле, но варикозно расширенные вены не пальпируются, необходимо выполнить пальпацию мошонки с пробой Вальсальвы, т.е. при натуживании больного.

Только значительно выраженное варикоцеле может быть причиной бесплодия. При субклинических его проявлениях не требуются дополнительные методы исследования — такие как УЗИ мошонки, термография, доплерография, радионуклидное исследование, венография. Однако УЗИ органов мошонки может быть применено для выяв-

ления возможного их поражения. Венография также может быть полезна для определения анатомического расположения вен, что помогает в выборе метода устранения варикоцеле.

Рутинные методы исследования мужчин с бесплодием и варикоцеле должны включать: тщательный сбор анамнеза заболевания и репродуктивной функции, внешний осмотр и исследование спермы, по крайней мере двукратное, дополнительные методы для стандартной диагностики не показаны при отрицательных результатах внешнего осмотра. При определении показаний для лечения варикоцеле у мужчины — полового партнера в паре, планирующей беременность, необходимо наличие всех перечисленных ниже условий:

- выявленное варикоцеле при внешнем осмотре;
- диагностированное бесплодие пары;
- женщина фертильна или с потенциально излечимой проблемой бесплодия;
- у мужчины — патологические изменения в анализах спермы.

Лечение варикоцеле не показано при нормальном анализе спермы или при субклинических проявлениях варикоцеле. Взрослые мужчины, которые в настоящее время не пытаются завести детей, но планируют это в будущем, и у которых пальпаторно определяется варикоцеле и выявлены патологические изменения спермы, также являются кандидатами для лечения варикоцеле. Молодые взрослые женщины с варикоцеле при нормальных параметрах спермы подвержены риску возникновения тестикулярной дисфункции. Им нужно предложить исследовать сперму каждые 2 года с целью раннего выявления изменений в сперматогенезе. Молодых мужчин с одно- или двусторонним варикоцеле и объективно доказанным уменьшением размеров яичка на стороне поражения необходимо рассматривать как кандидатов на лечение варикоцеле. Если у них объективно не доказано уменьшение размеров яичка, необходимо ежегодно проводить осмотр с измерением размеров яичек и (или) исследованием спермы — для раннего выявления изменений.

Подросткам с варикоцеле с достоверно доказанным уменьшением размеров яичка на стороне поражения нужно предложить лечение варикоцеле. Подростки с варикоцеле и нормальными размерами яичка должны ежегодно проходить контроль с измерением яичка и (или) исследованием спермы [19]. Хирургическое лечение варикоцеле позволяет успешно устранить его более чем в 90% случаев. Результаты перкутанной эмболизации варикоцеле вариабельны и зависят от опыта и навыков выполняющего процедуры врача. В большинстве исследований сообщается, что после лечения варикоцеле качество спермы улучшается.

Результаты изменения фертильности после коррекции варикоцеле описаны разными авторами, многие исследования проведены при участии незначительного количества пациентов, не рандомизированы, неконтролируемые, а в опубликованных контролируемых — часто не проводилась рандомизация мужчин с пальпируемым варикоцеле с патологией семени или без проблем у женщины в паре, потому невозможно точно выяснить, как лечение варикоцеле влияет на фертильность. Тем не менее в большинстве случаев отмечено положительное влияние устранения варикоцеле на фертильность. Лечение варикоцеле следует рассматривать как метод выбора у бесплодных пар, потому что оно доказано улучшает параметры спермы и, возможно, фертильность у большинства мужчин; при этом риск, связанный с лечением варикоцеле, небольшой.

В дальнейшем пациент должен наблюдаться с целью выявления персистенции или повторения заболевания. Если варикоцеле остается или возникает вновь, осуществляют венографию внутренней семенной вены, чтобы выявить участок постоянного венозного рефлюкса, а затем может быть использовано хирургическое лигирование или перкутанная эмболизация вен. Контроль спермы выполняют через 3 мес и продолжают далее пока в паре не будет достигнута беременность. Мальчики, которые перенесли

оперативные вмешательства на органах репродуктивной сферы, нуждаются в диспансерном наблюдении андролога, эндокринолога. Существующие в настоящее время стандарты не предусматривают наблюдения и обследования этой группы пациентов. Проведение регулярных осмотров, исследование уровня гонадотропных гормонов, уровня ингибина В, антиспермальных антител, проведение УЗИ яичек способствуют раннему выявлению нарушений сперматогенеза и своевременной их коррекции [2, 19, 21].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Окулов А.Б., Казанская И.В., Тарусин Д.И. Педиатрическая уроандрология в системе профессионального медицинского непрерывного образования // Андрология и генитальная хирургия. — 2005 — № 3. — С. 55–58.
2. Окулов А.Б., Б.Б. Негмаджанов. Хирургические болезни репродуктивной системы и секстрасформационные операции: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — С. 304.
3. Першуков А.И. Варикоцеле и некоторые вопросы мужского бесплодия. — Киев, 2002. — С. 256.
4. Чернышов В.П. Иммуноандрология. — Киев, 1983. — С. 188.
5. Christiansen P., Andersson A.M., Skakkebaek N.E. et al Serum inhibin B, LH, FSH and testosterone levels before and after human chorionic gonadotropin stimulation in prepubertal boys with cryptorchidism // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — V. 147, № 1. — P. 95–101.
6. De Kretser D.M., McFarlane J. Inhibin in the male // J. Andrology. — 1996. — V. 17, № 3. — P. 179–181.
7. Djaldat H., Mehraiz A., Rezade M. et al. Varicocele and antisperm antibody: fact or fiction? // South. Med J. — 2006, — № 1. — P. 44–47.
8. Flickinger C.J., Howards S.S., Baran M.L. et al. Appearance of «natural» antisperm autoantibodies after sexual maturation of normal Lewis rats // J. Reproduction Immunology. — 1997. — V. 33, № 2. — P. 127–145.
9. Heidereich A., Bonfing R., Wilbert D.M. Risk factors for antisperm antibodies in infertile men // Am. J. Reprod. Immunol. — 1994. — V. 31, № 2–3. — P. 69–76.
10. Nowroozi M.R., Radkhah K., Abdolhossein K. et al. Antisperm antibody formation following Vasectomy // J. Family and Reproductive Health. — 2007. — V. 1, № 1. — P. 47–50.
11. Cathy K., Ajay K. Nangia and Ashok Agarwal. Varicocele and male infertility: Part II. Pathophysiology of varicoceles in male infertility // Human Reproduction Update. — 2001. — V. 7, № 5. — P. 473–481.
12. Foresta C., Bettella A., Rossanto M. et al. Inhibin B plasma concentration in oligospermic subjects before and after therapy with follicle stimulating hormone // Human Reproduction. — 1999. — V. 14, № 4. — P. 906–912.
13. Halder A., Fauzdar A., Kumar A. Serum inhibin B and follicle-stimulating levels as markers in the evaluation of azoospermic men: a comparison // Andrologia. — 2005. — V. 37, № 5. — P. 173–179.
14. Tunc L., Kirak M., Gurocak S. et al. Can serum inhibin B and FSH levels, testicular histology and volume predict the outcome of testicular sperm extraction in patients with non-obstructive azoospermia? // Int. Urol. Nephrol. — 2006. — V. 38, № 3–4. — P. 629–635.
15. Di Bisceglie C., Bertanga A., Baldi M. et al. Varicocele sclerotherapy improves serum inhibin B levels and seminal parameters // Int. J. Androl. — 2007. — V. 30, № 6. — P. 531–536.
16. Gubin D.A., Dmochowski R., Kuttan W.H. Multivariate analysis of men from infertile couples with and without antisperm antibodies // American Journal Reprod. Immunol. — 1998. — V. 39, № 2. — P. 157–160.
17. Cetinkaya M., Memis A., Adsan O. et al. Antispermatozoal antibody values after varicocelectomy // International Urology Nephrology. — 1994. — V. 26, № 10. — P. 89–92.
18. Koide S.S., Wang L., Kamada M. Antisperm Antibodies Associated with infertility: Properties and Encoding Genes of Target Antigens, P.S.E.B.M. — 2000. — V. 224. — P. 123–132.
19. Fujisawa M., Dobashi M., Yamasaki T. et al. Significance of serum inhibin B concentration for evaluating improvement in spermatogenesis after varicocelectomy // Human Reproduction. — 2001. — V. 16, № 9. — P. 1945–1949.
20. Рекомендации Американской ассоциации урологов (перевод с английского). Варикоцеле и мужское бесплодие. Доступно на uro.web.ru.
21. Anderson R.A., Wallace E., Groome N. et al. Physiological relationships between inhibin B, follicle stimulating hormone secretion and spermatogenesis in normal men and response to gonadotropin suppression by exogenous testosterone // Human Reproduction. — 1997. — V. 12, № 4. — P. 746–751.
22. Brugo-Olmedo S., De Vincentiis S., Calamera J.C. et al. Serum inhibin B may be a reliable marker of the presence of testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia // Fertil. Steril. — № 176. — P. 1124–1129.
23. Boring C., Krause W. Differences in antigen pattern recognized by antisperm antibodies in patients with infertility and vasectomy // J. Urol. — 2001. — V. 166, № 3. — P. 1178–1180.
24. Giagulli V.A., Carbon D. Hormonal control of inhibin B in men // J. Endocrinol Invest. — 2006. — V. 29, № 8. — P. 706–713.
25. Устинкина Т.И. Общие вопросы эндокринологии мужской половой системы; структурно-функциональная организация, этиопатогенез недостаточности и основные формы нарушений половых желез // Проблемы эндокринологии. — 2007. — Т. 53, № 6. — С. 34–40.