

**ВАРИКОЦЕЛЕ И МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ
В АСПЕКТЕ ПОЛИГЕННОЙ ПРИРОДЫ ГИПОГОНАДИЗМА
И ПРОЯВЛЕНИЙ СИНДРОМА ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

Б.Н. Жиборев

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова

В статье приводятся результаты обследования и лечения 40 больных мужским бесплодием и левосторонним ортостатическим варикоцеле прослежена клиническая манифестация гипогонадизма в совокупности признаков синдрома дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Исследование выявило гетерогенность тестикулярной недостаточности у больных МБ и варикоцеле, что подтверждает необходимость мультидисциплинарного подхода в этиопатогенетической диагностике репродуктивных нарушений и андрологического синдрома при варикоцеле, в том числе для определения репродуктивного прогноза хирургического лечения.

Противоречивая информация о влиянии варикоцелэктомии на восстановление фертильности [11,19,20] свидетельствует о том, что сущность проблемы репродуктивной функции у больных с аномалией развития сосудов в бассейне внутренней семенной вены и МБ связана более с проблемой дисгенеза гонад, с гетерогенностью гипогонадизма [8,17]. Отнесение идиопатического варикоцеле к порокам половой дифференцировки, к синдрому мезенхимальной недостаточности [12,16] допускает у индивида ряд ассоциированных аномалий развития и врожденных пороков системного типа, в том числе и таких как гипогонадизм и врожденная дисгенезия гонад. В связи с этим диагностика заболевания и этиотропное лечение больных с субинфертильностью и варикоцеле должны быть нацелены на распознавание вида тестикулярной недостаточности. Это положение верно и в отношении подростков с варикоцеле, подвергающихся профилактическим хирургическим вмешательствам.

Дисплазия соединительной ткани относится к разделу клинической антропологии. Данная аномалия тканевой структуры, проявляется снижением содержания и изменением соотношения отдельных видов коллагена [6]. Антропологический метод обследования выявляет ряд фенотипических маркеров - аномалий развития, ассоциированных с синдромом ДСТ. У пациентов с ДСТ наблюдаются аномалии сердечно-сосудистой, опорно-двигательной системы, кишечника. Диспластикозависимыми заболеваниями мочеполовой системы являются нефроптоз, аномалии почек и нижних мочевых путей, половой системы, наблюдаемые в ассоциации внешних и внутренних фенотипических маркеров [9,7]. С нарушением формирования коллагена в венозной сосудистой стенке связано и развитие варикоцеле [2,13,16].

Возникновение таких аномалий как ортостатическое варикоцеле и гипогонадизм определяется нестабильностью процессов, происходящих в эмбриогенезе. Ранее нами сообщалось о высокой степени стигматизации у лиц молодого возраста

с варикоцеле [4]. Более чем в трети случаев у каждого обследованного число врожденных пороков развития (ВПР) и малых аномалий развития (МАР) превысило 16 признаков. В 42,7% обнаруженные отклонения представляли собой различные ВПР и МАР мочевой и половой систем, включая тестикулярную гипоплазию.

Свойственный гипогонадизму полиморфизм, затрудняет в клинике диагностику этого порока у больных МБ и репродуктивными нарушениями: внешнее соответствие яичка фенотипу не исключает диспластичности его строения [14]. Примером может служить манифестация синдрома Reifstein'a (с дефектным геном на X_q11-12). При многообразии фенотипических отклонений больной может иметь внешний вид предположительно здорового мужчины [18]. Нарушение репродуктивного здоровья формируется в постнатальном и пубертатном периодах развития. Это нередко недооценивается на уровне наблюдения пациентов в подростковых кабинетах педиатрами и другими специалистами [5,21].

При бесплодном браке и обнаруженной хирургической патологии у мужчины - партнера оперативное лечение является условием восстановления фертильности [20]. Между тем, в клинической картине хирургического заболевания, ассоциированного с МБ, все еще не нашли надлежащей трактовки проявления синдрома ДСТ, нестабильность гонадостата и тестикулярной недостаточности, методы синдромологии и генетического скрининга.

Оценка стигматизации половых органов традиционно применяется в пластической урологии и генитальной хирургии у больных гипоспадиями, крипторхизмом, пенильными девиациями. Но при репродуктивных нарушениях оценка фенотипа ограничивается лишь измерением морфологических параметров семенных желез. При этом в структуре андрологического диагноза у пациентов с варикоцеле вид гипогонадизма и тестикулярной недостаточности не уточняется.

Материалы и методы

С целью уточнения этиологии гипогонадизма обследованы 40 больных левосторонним варикоцеле и МБ (кариотип 46,XY). Большинство из них - мужчины моложе 30 лет (90%). Репродуктивные нарушения у всех выявлены в первом браке средней продолжительностью $3,46 \pm 0,28$ лет. Средний возраст пациентов на момент оперативного лечения равен $26,9 \pm 0,47$ годам.

Изучались анамнез, данные физикального обследования с оценкой половой конституции и гипогонадизма, стигматизации (МАР и ВПР). Проводилось исследование спермограммы и эксприматов половой системы, цитологическое исследование мазков из уретры. Изучены базальные уровни лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона (Т), эстрадиола (Э), пролактин (ПРЛ) в плазме крови, взятой у пациентов в утренние часы. Оценивалась секреция общих нейтральных 17-КС и фосфатазный индекс (Fi), характеризующий нормоандрогенемию [3].

Микроскопическое исследование эякулята проводилось, как минимум, дважды, в соответствии с критериями ВОЗ (1995). При оценке морфологии половых клеток вычислялся индекс фертильности (IF): отношение морфологически неизмененных форм к числу патологических. Получаемые относительные величины более показательны в динамическом контроле. При отношении 50% нормальных к 50% измененных сперматозоидов IF соответствует пороговому значению фертильности – 1,0.

Диагноз «варикоцеле» подтверждался при физикальном обследовании двумя врачами. Результаты морфометрии сравнивались с данными УЗИ: суммарный объем гонад 30,0 мл рассматривался как соответствующий фенотипу. Ультразвуковая цветовая доплерография проводилась на УЗ - сканнере «Acuson 128XP 10M». Диаметр внутренней семенной вены 0,35см и более избран величиной, определяющей клинически значимое варикоцеле [10]. Варикоцеле I клинической стадии диагностировано у 7 больных (17,5%), у 22 - II стадии (55%) и у 11 пациентов (27,5%) - III клинической стадии.

Для исключения иных, кроме варикоцеле, причин МБ изучался анамнез, проводилось обследование, направленное на выявление воспалительного процесса в репродуктивной системе. Критерием включения в группу наблюдения было отсутствие указаний на бесплодие у женщины – партнерши, подтвержденное гинекологом.

Всем больным выполнена операция - перевязка и пересечение внутренней семенной вены по Иванисевичу. По показаниям проводилась открытая биопсия яичка. После операции пациенты наблюдались в сроки от 0,5 до 8 лет. Спермограмма исследовалась через 3, 6, 12 мес. и далее через каждые 6мес. Осложнения выявлены лишь в отдаленные сроки у 3 больных в виде гидроцеле (1) и флебэктазии (2).

Подготовка больного к хирургическому лечению проводилась в режиме профилактики репродуктивных потерь в супружеской паре. Предусматривалась терапия и в послеоперационном периоде: по показаниям - ингибиторы секреции пролактина, гонадотропные гормоны, андрогены, антиэстрогены, антиоксиданты, неспецифическая сперматогенез стимулирующая терапия.

Результаты и их обсуждение

Существенный разброс значений основных параметров эякулята (от азоо- до полиспермии) выявляет индивидуальность патологического процесса в репродуктивной сфере у больных МБ и варикоцеле, неоднородность клинической группы по репродуктивному статусу. Исходные показатели спермограммы указывают на снижение тестикулярной функции. Концентрация сперматозоидов близка к пороговому значению нормы (20млн/мл) и составила $34,08 \pm 9,45$ млн/мл при высокой вариабельности ряда ($\sigma = \pm 59,77$). Процент морфологически нормальных форм равен $37,84 \pm 3,06\%$ ($\sigma = \pm 17,29$), при норме 50% и выше. Число активно подвижных сперматозоидов было ниже нормы (25%) и составило, в среднем, $19,79 \pm 2,82$ (при $\sigma = \pm 17,81$).

Полигенный характер тестикулярной дисфункции в группе выражается специфичностью анамнеза и неким множеством выявленных заболеваний локального характера, способных ослабить генеративную функцию. Состояния с неблагоприятным влиянием на стероидогенез и половое созревание перенесли ранее 16 больных (40%): эпидемический паротит, инфекционный гепатит, длительный прием кортикостероидов. Четвертая часть пациентов перенесли воспалительные заболевания половой системы.

Обращает внимание высокая распространенность ВПР у больных МБ и варикоцеле, а также состояний, связанных с нарушением механизмов наследственной передачи. Общее число выявленных ВПР и МАР равно 14 (35%). Среди них: энурез (5%), гипоплазия яичка (5%), головчатая гипоспадия уретры (2,5%), поликистоз почек (2,5%), мочекаменная болезнь (2,5%), синдром Жильбера (2,5%) и др. Вари-

коцеле, как единственный причинный фактор, ассоциируемый с бесплодием, отмечен лишь у 8 больных (20%).

Репродуктивный результат после варикоцелэктомии подтверждает разную природу гипогонадизма. Сравнительный анализ двух образовавшихся групп больных по признаку восстановления фертильности, у которых можно было бы этиологию МБ связать только с варикоцеле, показал ошибочность такого суждения. Клинические данные указывают на разнородность реабилитации пациентов с МБ и варикоцеле, обусловленную гетерогенностью гипогонадизма.

Показатель восстановления фертильности после операции составил 55,9%. Всего зарегистрировано (пациенты группы «А») 19 зачатий с рождением здоровых детей. Среди больных без эффекта фертилизации (группа «В» - 21 чел), общее число сопутствующих ВПР и МАР оказалось в 2,5 раза большим, чем у больных с восстановленной плодовитостью.

Высокая экспрессия эмбриофетопатий и более тяжелое течение гипогонадизма у резистентных к эффекту варикоцелэктомии пациентов прослеживается и в спермограмме (табл.1).

Таблица 1

Различия основных исходных показателей спермограммы в сравниваемых группах больных (n=38)

Клиническая группа	Характеристика половых клеток (M±m)		
	Концентрация (млн./мл)	активноподвижные - категория «а» (%)	морфологически нормальные(%)
Группа «А»	47,16±17,58	23,95±4,15	36,47±3,62
Группа «В»	23,55±8,29	17,2±3,93	28,65±5,56

Приведенные параметры, несмотря на их различия при вероятности ошибки 30%(t=1,21), демонстрируют определенную направленность: показатели спермограммы более сохранены у больных группы «А».

Методики исследования спермы не отличаются большой точностью даже при хорошей стандартизации. Менее вариабильны изменения морфологии сперматозоидов одного человека. Исходный индекс (IF) был сопоставлен с пиковым его значением после варикоцелэктомии в сроки наблюдения до 1,5 лет в обеих группах. В группе «А» он равен $M_1=0,52\pm0,07$; среднее максимальное значение его возросло после операции до $M_2=1,37\pm0,22$, что достоверно свидетельствует об улучшении сперматогенеза ($0,01 < p < 0,001$). В группе «В» IF также менялся в сторону увеличения, однако среднее максимальное значение его не превысило критический уровень фертильности (1,0) и было равно $0,97\pm0,28$ (M±m).

Процесс катаболизма половых стероидов в сравниваемых группах также не одинаков. Большую сохранность тестикулярной функции в группе больных «А» подтверждает рост IF после операции ($0,85\pm0,24$), что имеет прямую корреляционную связь с величиной экскретируемых общих 17-КС ($+0,25$). У больных группы «В» эта связь отсутствует ($-0,023$).

Гетерогенность гипогонадизма подтверждается исследованием гормонов. В группе «А» содержание Т до операции соответствует средней физиологической величине ($M=23,6\pm4,77$ НМОЛ/Л), а в группе «В» стремится к минимальному физиологическому уровню ($M=12,42\pm2,47$) при достоверности различий $0,05 < p < 0,01$. У 1/3 пациентов группы «В» выявлена стойкая гипоандрогенемия. Кроме того, у

больных с не восстановленной фертильностью среднее значение исходной концентрации ФСГ было достоверно выше ($7,92 \pm 1,25$), чем в группе сравнения ($4,19 \pm 1,2$), при $0,01 < p < 0,001$ (норма 0,9-9,8 МЕ/Л). Характерное для гипергонадотропного (первичного) гипогонадизма состояние обнаруживается среди пациентов группы «В» с частотой 50%. Гиперпролактинемия диагностирована с частотой 18% на всю группу пациентов с варикоцеле и МБ.

Морфологическая оценка гонад также выявляет различия сравниваемых групп. Средний суммарный тестикулярный объем у больного с эффектом фертилизации (группа «А») равен $37,79 \pm 1,88$ мл, что на 8,09 мл превышает таковой у больных группы «В». Разность средних достоверна при $0,01 > p > 0,001$. Для больного с не восстановленной фертильностью характерна более выраженная асимметрия размеров гонад. Полигонную природу гипогонадизма демонстрирует и микроморфология яичковой ткани. Тяжелые повреждения семенного канальца в виде синдрома «только клетки Сертоли» отмечены с частотой 22,2% и наблюдались как в «условно здоровом» яичке, так и в яичке на стороне варикоцеле. В более легких проявлениях – очаговый «OSC» - синдром отмечен в 8 из 18 биопсий яичка. Гистологические изменения в правом яичке, нередко, более выражены, несмотря на клинические признаки адекватного венозного тестикулярного дренажа, что свидетельствует об ином, возможно врожденном, а не только дисциркуляторном происхождении гипогонадизма.

В клинической андрологии обсуждается не только необходимость выполнения операции варикоцелэктомии, но и значение варикоцеле как причины повреждения сперматогенеза [15,18]. На наш взгляд, отсутствие системного подхода к диагностике гипогонадизма (с анализом врожденных дефектов развития, ДСТ, синдромальных проявлений), недооценка гонадостата, методов генетического скрининга скрывает разнообразие патогенетических механизмов, ответственных за развитие генеративных нарушений у пациентов с варикоцеле. Это обстоятельство противоречит принципам, основанным на этиопатогенетическом подходе к диагностике и лечению генеративных нарушений у мужчин с хирургическими заболеваниями в области гениталий.

Мутационный процесс у пациентов с левосторонним варикоцеле, как и у больных врожденным гипогонадизмом, многообразен. Варикоцеле может существовать и как изолированный и как сочетанный ВПР мужской репродуктивной системы, отягощая андрологический статус больного. Вероятность существования сочетанного ВПР «варикоцеле + гипогонадизм» возрастает с увеличением степени стигматизации индивида. Сравнительный анализ концентрации ФСГ, тестостерона, ПРЛ в крови, индекса фертильности, спермограммы подтверждает клинически разнородную тестикулярную недостаточность у больных группы «А» и «В». Эти различия представляют особый интерес для анализа данного андрологического синдрома, поскольку точный механизм, с помощью которого варикоцеле становится патологическим, остается не ясным [22,19].

Полученные данные позволяют считать, что в клинической картине левостороннего варикоцеле гипогонадизм (тестикулярная недостаточность) - явление не облигатное, что свойственно проявлениям недифференцированной ДСТ. В таком случае становится понятной «ассоциированная», а не причинная связь этой хирургически корректируемой аномалии с МБ, что в последние годы отмечается в Рекомендациях Европейской Ассоциации урологов.

Взгляд на варикоцеле в аспекте врожденной слабости соединительной ткани представляется важным с клинических позиций. Такой подход вооружает новыми методическими приемами в диагностике и лечении этого хирургического заболевания в аспекте сохранения репродуктивного здоровья мужчины. Он может быть реализован, если воспользоваться обобщенными в представлениях синдромологии данными об ассоциированном характере врожденных дефектов развития, наследственных синдромов у хирургических больных.

Генерализованный дефект развития соединительной ткани проявляется генетически гетерогенно. Это прослеживается в виде широкого диапазона аномалий развития, внешних и внутренних маркеров ДСТ, наблюдаемых в клинике. Среди них дифференцированные генные синдромы Каллмана, Reifenstein'a, Марфана с генетически детерминированными формами гипогонадизма и многочисленные недифференцированные проявления ДСТ, в том числе в виде МАР в области гениталий, варикоцеле, сперматоцеле и др. [13]. Эмбриогенетический фактор в таком случае проявляется и в гетерогенности гипогонадизма.

Точность репродуктивного прогноза зависит от постановки диагноза, который опирается на объективное знание этиологии и патогенез заболевания. Фертильность – это, прежде всего, функциональное состояние половых желез. Несмотря на известную сложность диагностики гипогонадизма у хирургического больного, прогноз фертильности и этиотропное лечение должны основываться на диагнозе несостоятельности функции гонад. Такая диагностическая задача ориентирует исследовательскую мысль и действия практикующего врача на междисциплинарный подход в обследовании и лечении данной группы больных. Однако взгляд на гипогонадизм как на проявление несовершенного эмбриогенеза при хирургических заболеваниях в области гениталий все еще не получил должного развития.

Выводы

1. Варикоцеле, как и гипогонадизм - симптомы нестабильного эмбриогенеза, малые формы нарушения половой дифференцировки, диспластикозависимые состояния с высоким риском развития МБ. Нарушение генетической программы или ее реализации в процессе эмбриогенеза у этих больных проявляется разного рода МАР и ВПР – стигмами дизэмбриогенеза.

2. У больных МБ и варикоцеле этиологию и патогенез тестикулярной недостаточности рационально соизмерять с гипогонадизмом. Такая диагностика основана на междисциплинарном подходе к проблеме и, по нашему мнению, вносит новое отношение к лечению данной группы больных.

3. Категория междисциплинарности расширяет стоящие перед урологом и хирургом задачи: у пациентов с варикоцеле необходимо учитывать влияние планируемой операции на фертильность пациента. При этом важно учитывать гетерогенность гипогонадизма, свойственную этим больным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артифексов С.Б. Методы коррекции нарушений мужского сексуального здоровья // IV международный урологический симпозиум «Диагностика и лечение рака мочевого пузыря»: Тезисы докладов. – Н.-Новгород, 2005. – С. 109 – 110.
2. Годлевский Д.Н., Пыков М.И., Лаврова Т.Р., Севрегина Э.С., Леонова Л.В. Тестикулярная вена при левостороннем варикоцеле: строение и гемодина-

- мика // IV Российский научный форум «Мужское здоровье и долголетие»: Материалы. (В рамках Международной медицинской выставки). – М.: «РИМИЭКСПО», 2006. – С. 33.
3. Горюнов В.Г., Жиборев Б.Н., Евдокимов В.В. Причины и признаки мужского бесплодия. – Рязань, 1993. – 85с.
 4. Жиборев Б.Н., Афанасьев А.А., Кожечкина О.В. Зубо-челюстно-лицевые аномалии и врожденная урологическая патология // «Проблемы стоматологии»: Сб. научн. трудов мединститута, посвященный 70-летию со дня рождения проф. Э.С. Тихонова. – Рязань, 1998.
 5. Жиборев Б.Н., Якубовский Г.И., Рыжкова И.В. Гипогонадизм: хромосомные и генеративные нарушения при хирургических заболеваниях половой системы у мужчин // Материалы I Конгресса Профессиональной Ассоциации Андрологов России, в прилож. к журналу «Андрология и генитальная хирургия». – 2001. – С. 97 – 98.
 6. Инзель Т.Н., Гаглоева Л.М., Ковальский С.В. Диагностическое значение специфических фенотипических маркеров аномалий развития почек, ассоциированных с синдромом дисплазии соединительной ткани // Урология. – 2000. – № 3. – С. 8 – 9.
 7. Клеменов А.В. Клиническое значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани: Автореф. дисс. на соискание ученой степени доктора мед. Наук. – М., 2005. – 44 с.
 8. Коган М.И., Сизякин Д.В., Волков А.В., Ващенко Н.Г. Структурный анализ азооспермии у больных варикоцеле // I Конгресс проф. ассоциации андрологов России: Тезисы научн. трудов. Приложение к журналу АиГХ. – М., 2001. – С. 86 – 87.
 9. Корнетов Н.А., Никитюк Б.А. Интегративная биомедицинская антропология. – Томск, 1998. – 137с.
 10. Ледда А. (ред.) Сосудистая андрология: эректильная дисфункция, приапизм, варикоцеле / Пер. с англ.; научн. ред. перевода д.м.н. Кадыров З.А. – М., 2002. – С. 103 – 135.
 11. Лоран О.Б., Серегин А.А. Варикоцеле и бесплодие. Нужна ли операция и, если «да», то какая? // Материалы III Всероссийской конференции «Мужское здоровье». – М., 2006. – С. 30 – 31.
 12. Окулов А.Б., Негмаджанов Б.Б. Основы педиатрической андрогинекологии. Хирургические аспекты // Андрология и генитальная хирургия. – № 2. – 2002. – С. 70 – 75.
 13. Румянцева Г.Н., Карташев В.Н., Юсуфов А.А., Светлов В.В., Медведев А.А. Внешние стигмы дисэмбриогенеза, аномалии сердечно-сосудистой системы у детей с заболеваниями репродуктивной системы // Материалы III Всероссийской конференции «Мужское здоровье». – М., 2006. – С. 15 – 16.
 14. Савченко Н.Е., Кривцова Г.И. Тератология человека / Под ред. Г.И. Лазюка. – М.: Медицина, 1991. – С. 310 – 320.
 15. Тарусин Д.И. Консервативная терапия варикоцеле – право на жизнь или утопия? // Материалы IV Российского научного форума «Мужское здоровье и долголетие». М.: РИМИЭКСПО, 2006. С. 122 – 123.

16. Цуканов А.Ю. Диагностика варикоцеле и выбор способа его оперативного лечения в свете новых данных об этиологии и патогенезе: Автореф. докт. дисс. – М., 2006. – 35 с.
17. Цуман В.Г. Варикоцеле и метод профилактики послеоперационного рецидива // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы X Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С. 416 – 417.
18. Dohle G.R., Weidner W., Jungwirth A., Colpi G., Papp G., Pomerol J., Hargreave T.B. Genetic Disorders in Infertility // Guidelines on male Infertility. – EAU, 2004. – P. 18 – 25.
19. Dohle G.R., Weidner W., Jungwirth A., Colpi G., Papp G., Pomerol J., Hargreave T.B. Guidelines on Male Infertility // European Ass. of Urology. – 2006. – 64 p.
20. Schlegel P.N., Margreiter M. Surgery for Male Infertility // EAU-EBU Update Series 5(2007). – P. 105 – 112.
21. Weidner N., Colpi G.M., Hargreave T.B., Papp G.K., Pomerol J.M. EAU Guidelines on Male Infertility // European Urology 42. – № 4. – 2002. – P. 313 – 322.
22. Witt M.A., Lipshultz L.I. Varicocele: a progressive or static lesion? // Urology. – 1993. – V. 42. – № 5. – P. 541 – 543.

**VARICOCELE AND MALE STERILITY IN VIEW OF POLYGENIC HYPOGONADISM NATURE
AND THE MANIFESTATION OF DYSPLASIA SYNDROME OF THE CONNECTIVE TISSUE**

B.N. Zhiborev

The results of examination and treatment of 40 male patients suffering from sterility and left-sided orthostatic varicocele are given in the present paper; clinical manifestation of hypogonadism along with the signs of dysplasia syndrome of the connective tissue is observed. The study revealed heterogeneity of testicular insufficiency in patients with male sterility and varicocele which supports the necessity of multidisciplinary approach to etiopathogenetic diagnostics of reproductive disorders and andrologic syndrome in case of varicocele as well as for reproductive prognosis of surgical treatment.