

ВАРИКОЦЕЛЕ, МУЖСКОЙ ГИПОГОНАДИЗМ И РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПРОГНОЗ

Б.Н. Жиборев

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова

В работе, у 40 больных МБ и левосторонним варикоцеле изучена клиническая манифестация гипогонадизма. Исследование выявило гетерогенность тестикулярной недостаточности у больных МБ и варикоцеле, что подтверждает существенность мультидисциплинарного подхода к диагностике репродуктивных нарушений, андрологического синдрома, а также для этиотропного лечения этих пациентов и оценки прогноза.

Лечение варикоцеле в клинической андрологии является проблемой противоречивой. Восстановление репродуктивной функции у мужчин после оперативного лечения этой аномалии не превышает 44-50% [1,2]. На практике варикоцеле как и другие хирургические заболевания половой системы, ассоциируемые с мужским бесплодием (МБ), обделены оценкой тестикулярной функции [3]. Между тем, техника хирургической коррекции варикоцеле все более совершенствуется, приобретает черты расширенной реконструктивной ангиопластики. Нередко, при этом, изначальное «андрологическое» предназначение самого оперативного вмешательства уходит на второй план [4,5].

С точки зрения постановки этиопатогенетического диагноза тестикулярную недостаточность необходимо оценивать с эмбриогенетических позиций. Важно учитывать и своеобразие постнатального онтогенеза индивида. Гипогонадизм и инфертильность под влиянием гормонально активных структур головного мозга могут иметь начало в подростковом возрасте [6], как это наблюдается при пубертатном диспитуитаризме при хронических воспалительных заболеваниях носоглотки у мальчиков [7]. Приобретенная форма гипогонадизма, не корректируемая своевременно на этапах становления организма, прогрессирует, что в дальнейшем снижает инкреторную и экскреторную функции гонад у мужчины, ослабляя его репродуктивное здоровье.

Мужской гипогонадизм, как порок развития, нередко протекает с малой симптоматикой. Свойственный гипогонадизму клинический полиморфизм, затрудняет диагностику этого состояния у больных МБ и репродуктивными нарушениями: внешнее соответствие яичка фенотипу не исключает диспластичности его строения [8]. Примером может служить манифестация синдрома Reifenstein (с дефектным геном на X_q11-12). При многообразии фенотипических отклонений больной может иметь внешний вид предположительно здорового мужчины [9].

Практикующими врачами порочность развития гонад оценивается не в полной мере, в том числе и теми из них, кто занимается лечением детей и подростков с заболеваниями органов мошонки и паховой области, ослабляющими

генеративную функцию [10]. В подобных ситуациях вопрос о репродуктивном прогнозе остается неопределенным [11,12].

С целью уточнения этиологии гипогонадизма и тестикулярной недостаточности при варикоцеле, в поиске причины неудач восстановления репродуктивной функции после хирургической коррекции варикоцеле мы провели настоящее исследование.

Материалы и методы

Обследованы 40 больных МБ, левосторонним варикоцеле и кариотипом 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, наличия малых аномалий развития (МАР) и врожденных пороков развития (ВПР). Проведена ретроспективная оценка пубертатного периода в двух группах мужчин, в зависимости от репродуктивного результата оперативного лечения. Оценивалось значение полового созревания и гипогонадизма как причины субинфертильности. В качестве критериев выбраны время голосовой мутации, полового оволосения и время первой поллюции (ойгархе). Эти физиологические феномены сравнивались со средними возрастными фенотипическими показателями мальчиков-подростков, которые равны, соответственно $13,33 \pm 0,76$, $12,81 \pm 1,34$ и $13,96 \pm 0,62$ годам [13,14]. Информация о приведенных параметрах пубертата, собранная у пациентов-мужчин по анамнестическим данным, воспринималась с определенной долей условности из-за естественной отдаленности событий, присутствия субъективного фактора в воспоминаниях этих больных.

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), пролактина (ПРЛ) в плазме крови, взятой в утренние часы у пациентов. Оценивалась экскреция общих нейтральных 17-КС (кетостероидов) и фосфатазный индекс (Fi), характеризующий нормоандрогемию [15].

Микроскопическое исследование эякулята проводилось, как минимум, дважды, в соответствии с критериями ВОЗ (1995). При оценке морфологии половых клеток вычислялся ранее предложенный нами [16] индекс фертильности (IF): отношение морфологически неизмененных форм к числу патологических. При отношении 50% нормальных к 50% измененных сперматозоидов IF соответствует пороговому значению фертильности – 1,0. Получаемые относительные величины облегчают оценку динамики репродуктивного статуса.

Диагноз «варикоцеле» подтверждался при физикальном обследовании двумя врачами. Результаты морфометрии сравнивались с данными УЗИ: суммарный объем гонад 30,0 мл рассматривался как фенотипическая норма. Ультразвуковая цветовая доплерография проводилась на УЗ - сканнере «Acuson 128XP 10M». Диаметр внутренней семенной вены 0,35см и более избран величиной, определяющей клинически значимое варикоцеле [17].

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 причин МБ (помимо варикоцеле) 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).

Восстановление фертильности в группе варикоцеле+бесплодие (40 больных) после вмешательства наблюдалось с частотой 59,9%. Факт зачатия позволил провести сравнительную клиническую оценку проявлений гипогонадизма в двух практически равных подгруппах: с восстановленной фертильностью («А» - 19 чел.) и резистентных к варикоцелэктомии («В» - 21чел.).

Результаты и их обсуждение

По клиническим данным у больных с восстановленной фертильностью признаки гипогонадизма обратимы. Они устраняются при этиотропном лечении, в том числе и хирургическом. Напротив, у больных с не восстановленной фертильностью, проявления гипогонадизма указывают на тяжелую тестикулярную недостаточность, по типу ВПР в синдроме дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

Мутация голоса у мальчиков является одним из признаков, который обусловлен состоянием инкреторной функции яичек в пубертате. У всех больных МБ и варикоцеле время мутации составило $14,35 \pm 0,2$ года и запаздывало в пересчете на всю группу на 1,46 года по отношению к фенотипической норме, при вероятности ошибки около 30% ($p > 0,05$). Сравнение этого показателя в группе «МБ+варикоцеле» с восстановленной фертильностью (19) и в группе больных резистентных к восстановлению детородной функции (21) после операции, выявляет существенные различия по этому признаку. Различие отклонений от стандарта в группе резистентных к феномену варикоцелэктомии более значительно и равно в среднем 6,67 годам.

К существенным признакам, позволяющим клинически оценить тестикулярную функцию в пубертатном периоде следует считать возраст первой эякуляции (поллюции) у мальчиков (ойгархе). В целом для пациентов с варикоцеле и МБ среднее значение времени наступления ойгархе составило $16,38 \pm 0,36$ года с отклонением от нормы на 2,4 года. Изучаемый показатель был равен $15,4 \pm 0,48$ (запаздывал на 1,46 года) у пациентов с восстановленной фертильностью, а в группе больных резистентных к восстановлению детородной функции он составил $17,29 \pm 0,46$ года, с отклонением от физиологической средней времени первой поллюции на 3,33 года. Значительное преобладание пациентов, не имевших эпизодов поллюций в пубертате, отмечается также в этой группе. То есть, ретардация пубертатного процесса по ретроспективе более значима у больных, с не восстановленной фертильностью. Напомним, что запаздывание от физиологической средней первой поллюции составило у них в среднем 3,34 года, что на 2 года больше, чем в группе («А») с эффектом фертилизации.

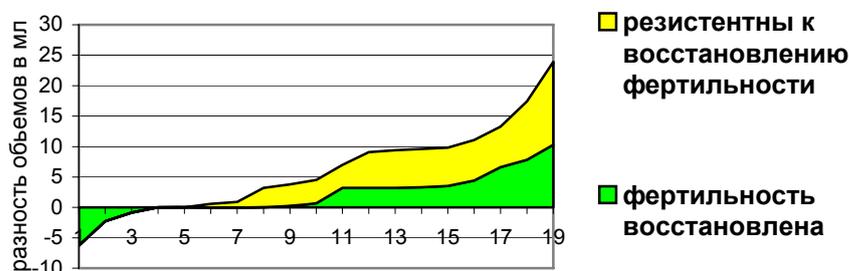
Обращает внимание высокая распространенность ВПР у больных МБ и варикоцеле, а также состояний, связанных с нарушением механизмов

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

Морфометрия гонад показала, что у больных с не восстановленной фертильностью, суммарный объем яичек (достоверно) меньше на 8,09 см³. Разность средних достоверна при $0,01 > p > 0,001$. Диспропорцию развития гонад подтверждает анализ разности объемов правого и левого яичка в каждом наблюдении (диаграмма 1).

Диаграмма 1

Гистограмма, демонстрирующая разность объемов правого и левого яичка в двух сравниваемых группах больных варикоцеле+бесплодие (n=38)

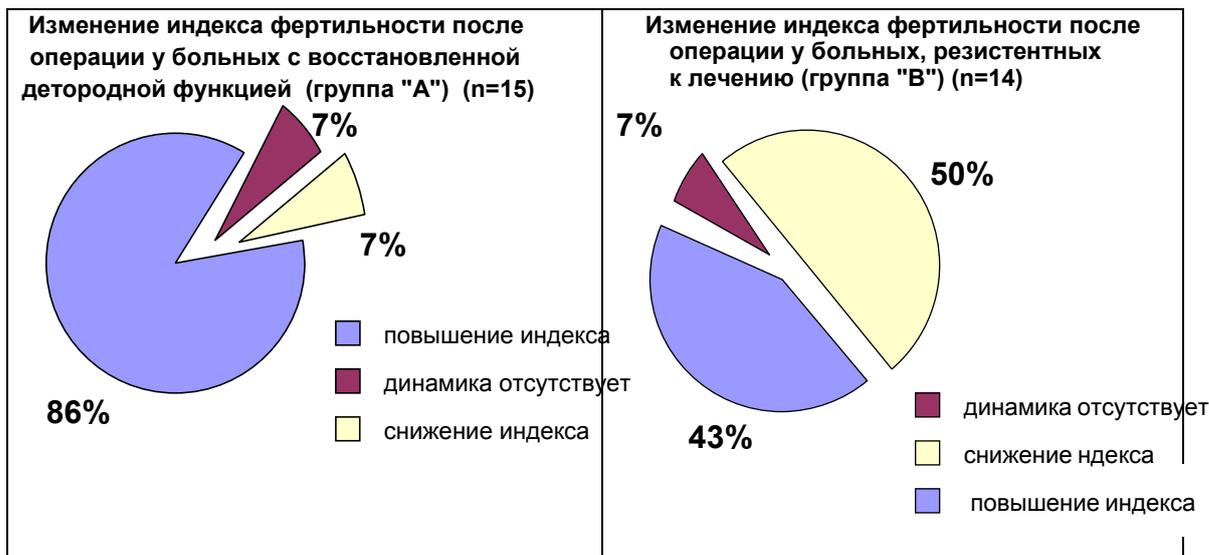


В преобразованном вариационном ряду у пациентов с восстановленной репродукцией разность между объемами гонад стремится к равенству, в ряде случаев левое яичко превышает правое. Напротив, в группе сравнения объем левого яичка очевидно уступает объему правого семенника, что не исключает наличие гипогонадизма как ВПР участи больных.

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 потенциалу. 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 $\sigma = \pm 17,81$).

Морфология половых клеток показывает, что пациенты с восстановленной плодовитостью (группа «А») более однородны по индексу фертильности: по соотношению морфологически нормальных к измененным формам. Исходный индекс (IF) у каждого из них более близок среднему значению. Тяжесть гипогонадизма проявляется в парадоксальном эффекте оперативного вмешательства у пациентов с не восстановленной фертильностью (диаграммы 2 и 3).

Диаграммы 2 и 3



Если у больных с восстановленной репродукцией (диаграмма 2) после операции регистрируется увеличение индекса IF (с частотой 86%), то у больных с не восстановленной репродукцией динамика качественно иная (диаграмма №3). Парадоксально, но в этой подгруппе после операции у 50% больных произошло снижение IF относительно исходной величины, что характерно для гипосперматогенеза и указывает на отрицательный эффект хирургии.

Гетерогенность гипогонадизма при синдроме «варикоцеле и МБ» подтверждают уровни половых гормонов плазмы крови. Наиболее значимые отклонения отмечены у больных с не восстановленной фертильностью. Повышение ФСГ - гипергонадотропный гипогонадизм - обнаружено с частотой 50% в группе без эффекта восстановления репродуктивной функции. У 18% больных варикоцеле и МБ выявлен гиперпролактинемический гипогонадизм.

Полигенную природу гипогонадизма демонстрирует и данные гистологии. Тяжелые повреждения семенного канальца в виде синдрома «только клетки Сертоли» отмечены с частотой 22,2%. Менее тяжелые формы очаговый синдром «OSC» - отмечен в биоптатах с частотой 39%.

В клинической андрологии обсуждается не только необходимость выполнения операции варикоцелэктомии, но и значение варикоцеле как причины нарушения сперматогенеза [9,18]. На наш взгляд, отсутствие системного подхода к диагностике гипогонадизма 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.

Варикоцеле может существовать и как изолированный и как сочетанный ВПР репродуктивной системы, отягощая андрологический статус больного. Сравнительный анализ уровней ФСГ, тестостерона, ПРЛ в крови, индекса фертильности, спермограммы подтверждает клинически разнородную тестикулярную недостаточность у больных этой группы. Эти различия представляют особый интерес для анализа андрологического синдрома, поскольку

точный механизм, с помощью которого варикоцеле становится патологическим, остается неясным [19,20].

Полученные данные позволяют считать, что в клинической картине левостороннего варикоцеле гипогонадизм - явление не облигатное. В таком случае становится отчетливой «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. Генерализованная аномалия 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, Марфана с генетически детерминированными формами гипогонадизма и многочисленные недифференцированные проявления ДСТ, в том числе в виде MAP в области гениталий, варикоцеле, сперматоцеле и др. [21,22]. Эмбриогенетический фактор в таком случае проявляется и в гетерогенности гипогонадизма.

Очевидно, что в этиологии МБ диагностированные варианты первичного и вторичного гипогонадизма имеют по отношению к хирургическому заболеванию конкурентное значение, а также (и это важно) отягощают андрологический синдром. Точность репродуктивного прогноза зависит от постановки диагноза, который опирается на объективное знание этиологии и патогенез заболевания. Несмотря на известную сложность диагностики гипогонадизма, прогноз фертильности и этиотропное лечение должны основываться на результатах диагностики несостоятельности функции гонад. Это 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. Пациенты с восстановленной после варикоцелэктомии детородной функцией имеют более высокие репродуктивные резервные возможности. Гипогонадизм и сперматогенная недостаточность у них может быть результатом одной причины – порочного влияния венозного дренажа на сперматогенную функцию яичка. Имеются и необратимые состояния, когда нарушению тестикулярного венозного дренажа сопутствует врожденная дисплазия гонад.

2. При этиопатогенетической диагностике андрологического синдрома и при адекватной терапии хирургическая коррекция варикоцеле обеспечивает позитивный репродуктивный результат. Это положение распространяется как на операции, выполняемые с так называемой, «профилактической» целью, так и на варикоцелэктомию у пациентов с МБ.

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. Корякин М.В. Анализ причин мужского бесплодия / М.В. Корякин, А.С. Акопян // Пробл. репродукции.- 2000.- №5.- С.68-74.
2. Jequier A.M. Male infertility: a guide for the clinician / В.Э. Jequier. - Blackwell, Science, 2000. – 375р.
3. Окулов А.Б., Негмаджанов Б.Б. Основы педиатрической андрогинекологии. Хирургические аспекты // Андрология и генитальная хирургия. – № 2. – 2002. – С. 70 – 75.
4. Переверзев А.С., Бухмин А.В., Россихин В.В. Рецидив варикоцеле и повторная высокая перевязка семенной вены. /Мат-лы Пленума Правления Российского общества урологов, М., 2005, с. 519-520.
5. Страхос С.Н., Бурков И.В., Вишневский Е.Л. и др. Тестикуло - илиакальные венозные анастомозы при флебореногипертензивном варикоцеле. /Мат-лы Пленума Правления Российского общества урологов, М., 2005, с. 527-528.
6. Хаит Н.З. Половые расстройства у мужчин при поражении гипоталамуса / Н.З. Хаит.- Обнинск,1999.- 160с.
7. Терещенко И. Гипоталамический пубертатный синдром, МГ.-1997.-№79., с.8-9.
8. Савченко Н.Е. Врожденные пороки развития половой системы / Н.Е. Савченко, Г.И. Кравцова // Патология человека: руководство для врачей / под ред. Г.И. Лазюка.- М.: Медицина,1991.- С.310-320.
9. Dohle G.R., Weidner W., Jungwirth A., Colpi G., Papp G., Pomerol J., Hargreave T.V. Genetic Disorders in Infertility // Guidelines on male Infertility. – EAU, 2004. – P. 18 – 25.
10. Деревянко И.М. Аномалии пола и половых органов: монография / И.М. Деревянко, Т.И. Деревянко, В.В. Рыжков. - Ставрополь: Кн. изд-во,1997. - 94с.
11. Организация (концепция) помощи детям с мочеполовой патологией / И.В. Казанская [и др.] // Андрология и генитальная хирургия.- 2004.-№3 – С.65-68.
12. Веретенников С.И. К вопросу оптимизации тактики ведения пациентов с варикоцеле / С.И. Веретенников, Ю.Г. Шапкин, О.Н. Вихлянцев // Тез. науч. тр. Всерос. Конгр. по андрологии.- Сочи; М.,2007.- С.16.
13. Скородок Л.М. Нарушения полового развития у мальчиков / Л.М. Скородок, О.Н. Савченко.- М.:Медицина,1984.-240с.
14. Нарушения полового развития / М.А. Жуковский [и др.]; под ред. М.А. Жуковского. – М.: Медицина,1989.-272с.
15. Горюнов В.Г., Жиборев Б.Н., Евдокимов В.В. Причины и признаки мужского бесплодия. – Рязань,1993. – 85с.
16. Жиборев Б.Н. Репродуктивный прогноз хирургического лечения больных мужским бесплодием, ассоциированным с варикоцеле / Б.Н. Жиборев // Мужское здоровье: материалы 2-й Всерос. конф.- М.,2005.- С.49.
17. 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.
18. 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.

19. Witt M.A., Lipshultz L.I. Varicocele: a progressive or static lesion? // Urology. – 1993. – V. 42. – № 5. – P. 541 – 543.
20. 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.
21. Румянцева Г.Н., Каргашев 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.
22. Тестикулярная вена при левостороннем варикоцеле: строение и гемодинамика / Д.Н. Годлевский [и др.] // Мужское здоровье и долголетие: материалы 4-го Рос. науч. форума и Междунар. мед. выставки.- М.,2006.- С.33.

VARICOCELE, MALE HYPOGONADISM AND REPRODUCTIVE PROGNOSIS

B.N. Zhiborev

The work is devoted to the investigation of clinical manifestation of hypogonadism in 40 patients with urolithiasis and left-side varicocele. The investigation revealed heterogeneity of testicular insufficiency in the patients with urolithiasis and varicocele, which confirms significance of multidisciplinary approach to diagnostics of reproductive disturbances and andrological syndrome and for etiotropic treatment of these patients and estimation of the prognosis.