

Состояние гонад у мальчиков с крипторхизмом в период мини-пубертата

К.М.Н. Н.Ю. РАЙГОРОДСКАЯ^{1*}, проф. Н.В. БОЛОТОВА¹, проф. Д.А. МОРОЗОВ², проф. Н.Б. ЗАХАРОВА¹

¹ГБОУ «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; ²НИИ детской хирургии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва

Период транзиторной постнатальной активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (мини-пубертат) играет важную роль в созревании гонад и развитии репродуктивной системы. Цель исследования — оценка функционального состояния гонад у мальчиков в возрасте 2—3 мес с крипторхизмом. Клинико-гормональные исследования проведены у 32 мальчиков с паховой ретенцией гонад (1-я группа), у 10 мальчиков с односторонним абдоминальным крипторхизмом (2-я группа) и у 40 здоровых мальчиков в возрасте 2—3 мес (контроль). Обследование включало орхиометрию, генитометрию, определение гонадотропинов, тестостерона и ингибина В в сыворотке методом иммуноферментного анализа. Результаты исследования позволили диагностировать патологию половых желез у 80% мальчиков с односторонним абдоминальным крипторхизмом, выявить субклинические нарушения функции гонад у 40% мальчиков с паховой задержкой яичка.

Ключевые слова: крипторхизм, мини-пубертат, ингибин В, тестостерон, мальчики в возрасте 2—3 мес.

The state of the testis in the boys presenting with cryptorchism during the mini-pubertal period

N.YU. RAYGORODSKAYA, N.V. BOLOTOVA, D.A. MOROZOV, N.B. ZAKHAROVA

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation; Research Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation

The period of transitory postnatal activation of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis (mini-puberty) plays an important role in the testicular maturation and the development of the reproductive system. The objective of the present study was to evaluate the functional condition of the testicles in the boys at the age of 2—3 months born with cryptorchism. A total of 32 boys presenting with inguinal retention of the testes (group 1), 10 patients with unilateral abdominal cryptorchism (group 2), and 40 healthy boys ages 2—3 month (control group) were available for the clinical examination and hormonal analysis. The methods employed in the study included orchidometry and genitometry, measurement of serum gonadotropin, testosterone, and inhibin B levels by immunoassay. The results of the investigations made it possible to diagnose gonadal pathology in 80% of the examined children presenting with unilateral abdominal cryptorchism and subclinical disorders of the testicular function in 40% of the patients with inguinal retention of a testicle.

Key words: cryptorchism, mini-puberty, inhibin B, testosterone, boys aged 2—3 months.

В течение первых месяцев жизни происходит транзиторная активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, получившая название мини-пубертат. Со 2-й недели постнатального периода показатели гонадотропинов и тестостерона прогрессивно увеличиваются и достигают максимума ко 2—3-му месяцу. Параллельно с повышением гонадотропинов в возрасте 3—6 мес отмечается пик антимюллерова гормона (АМГ) и ингибина В [1—3]. Активная секреция половых гормонов отражает дифференцировку клеток Лейдига и Сертоли — сложный комплекс клеточных реакций, ключевым моментом которого является пролиферация [4].

Многих исследователей [5, 6] интересует значение раннего постнатального периода для созревания гонад и последующей фертильности. Предметом научных дискуссий является развитие репродуктивной системы мальчиков с крипторхизмом. Известно, что 35% мальчиков, перенесших орхиопексию в раннем возрасте, остаются инфертильными [7].

Гистологические исследования, проводимые во время оперативного вмешательства, показали нарушение трансформации гоноцитов в темные сперматогонии и уменьшение общего числа клеток Сертоли в биоптате как ретенционных, так и мошоночных тестикул. F. Hadziselimovic и B. Hoescht и соавт. [8, 9] обращают внимание на билатеральное нарушение развития тестикул при одностороннем крипторхизме независимо от сроков проведения орхиопексии. Изучение мини-пубертата у мальчиков с крипторхизмом представляется перспективным для определения потенциала репродуктивной системы. При анализе данных литературы [10, 11] мы обнаружили единичные исследования, характеризующие мини-пубертат у пациентов с крипторхизмом, однако они не учитывают зависимость клинико-гормональных показателей от уровня задержки яичка.

Цель настоящего исследования — оценка функционального состояния гонад у мальчиков с различными формами крипторхизма на основании постнатального гормонального обследования.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе Кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ЦНИЛ НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии Саратовского ГМУ. Проведен анализ результатов клинического и гормонального обследования 42 мальчиков с крипторхизмом и 40 практически здоровых мальчиков в возрасте 2—3 мес. Все дети родились доношенными, с массой тела не менее 2500 г и длиной тела не менее 48 см. Из исследования исключались дети, рожденные ранее 38 нед гестации, имеющие задержку внутриутробного развития, соматическую и/или грубую неврологическую патологию, а также пациенты, имеющие сочетание крипторхизма с другими аномалиями развития наружных половых органов. У 2 мальчиков к 3 мес жизни отмечалось спонтанное опускание яичка; они также были исключены из исследования. На основании данных УЗИ пациенты с крипторхизмом были разделены на группы в зависимости от уровня задержки яичка. Подавляющее большинство составили мальчики с односторонней паховой задержкой яичка — 28 (66,7%) и лишь 4 (9,5%) новорожденных имели двусторонний паховый крипторхизм. Мальчиков с односторонней брюшной задержкой яичка было 10 (23,8%), двусторонняя брюшная задержка тестикул обнаружена у 1. Учитывая такой характер распределения, мы провели анализ клинико-гормональных показателей в двух группах: 1-я группа — пациенты с паховой задержкой яичка ($n=32$), 2-я группа — пациенты с брюшной задержкой яичка ($n=10$). Контрольную группу составили здоровые мальчики, проходившие плановое обследование в детской поликлинике. Информированное согласие родителей на проведение клинического осмотра, гормонального и инструментального обследования детей было получено. Все дети на момент обследования имели средние показатели роста и нормотрофию.

Клиническое обследование детей включало прицельный осмотр наружных половых органов: наличие гонад в мошонке, расположение меатуса, состояние кавернозных тел, измерение объема гонад орхидометром Prader, гениометрию. УЗИ мошонки и паховых областей осуществлялось с помощью аппарата Medison SA 9900 (Южная Корея) в В-режиме с использованием линейного датчика Prime 5—12 МГц. Определяли локализацию тестикула, его размер, эхоструктуру, наличие придатка, состояние оболочек. Длину и ширину яичка изме-

ряли при продольном сканировании, а толщину — в поперечном положении. Объем гонад высчитывался по формуле: $\text{длина} \times \text{ширина} \times \text{толщина} \times 0,523$. Отсутствие визуализации гонад или сомнительные данные при УЗИ являлись показанием к проведению диагностической лапароскопии. Определение концентраций лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона и ингибина В проводили методом прямого твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Stat Fax (США) с использованием наборов реагентов производства ЗАО «ДРГ Техсистемс» (Россия) и DSL (США). Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ XL Statistics, Version 4. Данные представили в виде медианы (Me) [25; 75] — 1 и 3 квартили и средней арифметической с учетом стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для сравнения двух групп по количественному признаку использовали непараметрический критерий Манна—Уитни, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В группе детей с паховой ретенцией гонад средний объем скротальных яичек, по данным орхиометрии, составил $2,3 \pm 0,46$ мл и не отличался от такового в контрольной группе. При УЗИ объем скротальных яичек также не имел достоверных отличий от контрольной группы и практически в 2 раза превышал размер паховых гонад (табл. 1). Длина полового члена соответствовала диапазону $[-2; +2]$ стандартных отклонений, т.е. показателям здоровых детей.

В группе мальчиков с абдоминальным крипторхизмом объем мошоночных гонад, по данным орхиометрии и УЗИ, был достоверно меньше, чем у пациентов 1-й группы и резко отличался от такового у здоровых детей (см. табл. 1). Абдоминальные гонады не визуализированы. Длина полового члена соответствовала диапазону $[-2; +2]$ стандартных отклонений.

В табл. 2 представлены гормональные показатели у мальчиков в возрасте 1—3 мес с различным уровнем задержки яичка. У детей с паховой ретенцией гонад статистические показатели уровня гонадотропинов (медиана и интерквартильный размах) достоверно превышали соответствующие значения в контрольной группе. Концентрация ЛГ в сыворотке была выше диапазона референсных значений у 24% мальчиков, а концентрация ФСГ превышала референсный интервал у 40% детей. При этом уровни тестостерона и ингибина В существенно не отличались от таковых у здоровых мальчиков.

При анализе гормональных показателей у мальчиков с абдоминальной задержкой яичка обращало на себя внимание значительное повышение уровня

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических параметров репродуктивной системы мальчиков с различным уровнем задержки яичка в период мини-пубертата ($M \pm SD$)

Показатель	Группа пациентов с крипторхизмом		Контрольная группа	P_1	P_2	P_3
	1-я группа паховая ретенция	2-я группа брюшная ретенция				
Длина полового члена, см	3,1 $\pm$ 0,6	3,0 $\pm$ 0,5	3,3 $\pm$ 0,4	0,98	0,9	0,96
Объем скротального яичка по данным орхиометрии, см ³	2,3 $\pm$ 0,46	1,6 $\pm$ 0,5	2,3 $\pm$ 0,5	0,9	0,02	0,02
Объем яичек по данным УЗИ, см ³ :						
скротальное	0,50 $\pm$ 0,28	0,28 $\pm$ 0,16	0,63 $\pm$ 0,18	0,06	0,01	0,03
ретенционное	0,23 $\pm$ 0,12			0,003		

Примечание. Здесь и в табл. 2: p_1 — показатель достоверности различий между 1-й группой и контрольной группой; p_2 — показатель достоверности различий между 2-й группой и контрольной группой; p_3 — показатель достоверности различий между 1-й и 2-й группами.

Таблица 2. Сравнительная характеристика гормональных показателей репродуктивной системы мальчиков с различным уровнем задержки яичка в период мини-пубертата (Me [Q_1 ; Q_3])

Показатель	Группа пациентов с крипторхизмом		Контрольная группа	p_1	p_2	p_3
	1-я группа паховая ретенция	2-я группа брюшная ретенция				
ЛГ, мМЕ/мл	5,3 [2,6; 7,0]	7,8 [3,5; 11,1]	3,3 [2,4; 4,6]	0,024	0,02	0,09
ФСГ, мМЕ/мл	2,1 [1,3; 4,8]	11,2 [5,4; 19,7]	0,9 [0,7; 1,2]	0,001	0,0007	0,004
Тестостерон, нмоль/л	4,0 [3,0; 5,4]	3,1 [0,9; 4,5]	5,5 [4,6; 6,3]	0,12	0,03	0,1
Ингибин В, пг/мл	380 [344; 422]	193 [174; 236]	390 [265—537]	0,8	0,001	0,001

Примечание. Me — медиана; Q_1 ; Q_3 — интерквартильный размах.

гонадотропных гормонов. Повышение концентрации ЛГ выявлено у 50% детей в сочетании с понижением уровня тестостерона. Высокие значения ФСГ у 80% мальчиков сопровождались достоверным снижением содержания ингибина В относительно группы мальчиков, имеющих паховую задержку яичка, и контрольной группы.

Гормональное обследование мальчиков с крипторхизмом в возрасте 2—3 мес обусловлено физиологическими изменениями половых желез в постнатальном периоде и позволяет предположить патологию репродуктивной системы в раннем возрасте [12]. Согласно данным литературы [5], активация гипоталамо-гипофизарной системы в период мини-пубертата направлена на дифференцировку клеток Лейдига, пролиферацию и функциональное созревание клеток Сертоли. Показателями постнатального развития клеток Сертоли и Лейдига являются увеличение объема гонад, уровень секреции АМГ, ингибина В и тестостерона [2, 13, 14]. При клинической оценке половой системы у мальчиков мы обнаружили существенные различия объема гонад при паховом и абдоминальном крипторхизме. Пациенты с паховой ретенцией гонад имели уменьшенные размеры пахового яичка при нормальном объеме мошоночной гонады. При одностороннем абдоминальном крипторхизме размеры ретенционного яичка определить не удалось, но была выявлена гипотрофия мошоночного яичка. Длина полового

члена у детей обеих групп мало отличалась от таковой у здоровых детей и отражала в большей или меньшей степени сохранную функцию клеток Лейдига [15]. Клинические данные были подтверждены результатами гормонального исследования. Совокупность гормональных показателей у мальчиков с паховой формой крипторхизма можно интерпретировать как субклинический гипогонадизм, который характеризуется высокими значениями гонадотропных гормонов при неизменной функции гонад. Гормональные изменения у мальчиков с брюшной задержкой яичка характеризовали первичное нарушение функции клеток Сертоли и Лейдига и активация гонадотропной секреции по принципу обратной связи.

Опубликованные в литературе результаты исследований, характеризующие постнатальные гормональные изменения мальчиков с крипторхизмом, немногочисленны и противоречивы. J. Barthold и J. Manson [10] не обнаружили существенных отличий в уровне репродуктивных гормонов у мальчиков с крипторхизмом в сравнении со здоровыми новорожденными. Полученные нами данные сопоставимы с результатами A. Suomi и соавт. [11], которые при обследовании мальчиков с крипторхизмом в возрасте 3 мес выявили увеличение содержания гонадотропинов и снижение уровня ингибина В, увеличение соотношений ЛГ/тестостерон и ФСГ/ингибин В. Показатели тестостерона и глобу-

лина, связывающего половые гормоны, не имели существенных отличий от контрольной группы. Однако исследователи не учитывали зависимость гормональных показателей от уровня задержки яичка.

Заключение

Клиническое обследование мальчиков с крипторхизмом в период мини-пубертата позволило выявить гипотрофию гонад у пациентов с абдоминальной ретенцией. Гормональное обследование позволило предположить гипергонадотропный гипогонадизм у 80% мальчиков с брюшной задержкой яичка,

выявить субклинические нарушения функции гонад у 40% мальчиков с паховой ретенцией.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Н.В. Болотова, Д.А. Морозов

Сбор и обработка материала — Н.Б. Захарова, Н.Ю. Райгородская

Статистическая обработка данных — Н.Ю. Райгородская

Написание текста — Н.Ю. Райгородская

Редактирование — Д.А. Морозов, Н.В. Болотова

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bergada I, Milani C, Bedecarra's P, Andreone L, Ropelato MG, Gottlieb S, Bergada C, Campo S, Rey RA. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Müllerian hormone in normal newborn males during the first month of life. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91: 4092—4098.
2. Main KM, Toppari J, Skakkebek NE. Gonadal development and reproductive hormones in infant boys. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 51—57.
3. Ji C, Huang XW, Yang RW, Wang XU, Yan Z. Gonadotropins and Sex Hormones in Healthy Chinese Infants. *Indian Pediatr* 2008; 45: 489—492.
4. Svechnikov K, Landreh L, Weisser J. Origin, Development and Regulation of Human Leydig Cells. *Horm Res Pediatr* 2010; 73: 93—101.
5. Hadziselimovic F, Zivkovic D, Bica DT, Emmons LR. The importance of mini-puberty for fertility in cryptorchidism. *J Urol* 2005; 174(2): 1536—1539.
6. Hutchison GR, Scott HM, Walker M. Sertoli Cell Development and Function in an Animal Model of Testicular Dysgenesis Syndrome. *Biol Reprod* 2008; 78: 352—360.
7. Hadziselimovic F, Herzog B. Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. *Horm Res* 2001; 55: 6—10.
8. Hadziselimovic F, Hoecht B, Herzog B, Buser M. Infertility in Cryptorchidism Is Linked to the Stage of Germ Cell Development at Orchidopexy. *Horm Res* 2007; 68: 46—52.
9. Hadziselimovic F, Hoecht B. Testicular histology related to fertility outcome and postpubertal hormone status in cryptorchidism. *Klin Padiatr* 2008; 220(5): 302—307.
10. Barthold JS, Manson J, Regan V, Si X, Hassink SG, Coughlin MT, Lee PA. Reproductive hormone levels in infants with cryptorchidism during postnatal activation of the pituitary-testicular axis. *J Urol* 2004; 172: 1736—1741.
11. Suomi AM, Main KM, Kaleva M, Schmidt IM, Chellakooty M, Virtanen HE, Boisen KA, Damgaard IN, Kai CM, Skakkebek NE, Toppari J. Hormonal Changes in 3-Month-Old Cryptorchid Boys. *Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91(3): 953—958.
12. Grinspon RP, Rey RA. Anti-Müllerian Hormone and Sertoli Cell Function in Paediatric Male Hypogonadism. *Horm Res Pediatr* 2010; 73(2): 81—92.
13. Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell T, Simell O, Niels E. Longitudinal Reproductive Hormone Profiles in Infants: Peak of Inhibin B Levels in Infant Boys Exceeds Levels in Adult Men. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 83(2): 675—681.
14. Sharpe RM, Fraser HM, Brougham MFH, McKinnell C, Dorris KD, Kelnar CJH, Wallace WH, Walker M. Role of the neonatal period of pituitary-testicular activity in germ cell proliferation and differentiation in the primate testis. *Human Reprod* 2003; 18: 2110—2117.
15. Boas M, Boisen KA, Virtanen HE, Kaleva M, Suomi AM, Schmidt IM, Damgaard IN, Chellakooty KM, Skakkebek NE, Toppari J, Main KM. Postnatal penile length and growth rate correlate to serum testosterone levels: a longitudinal study of 1962 normal boys. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 125—129.