К вопросу о «детских» факторах мужского бесплодия: практический обзор проблемы.

И.А. Тюзиков.
Медицинский Центр диагностики и профилактики (Россия, Ярославль).

Общеизвестно, что бесплодие в браке представляет собой сегодня весьма значимую медико-социальную и нередко психологическую проблему. По данным ВОЗ (2000), частота бесплодных пар достигает 10-15 % в общей популяции, и при этом из-за отсутствия детей 9-10 % браков в мире и в России распадаются. Обследование и лечение данного контингента больных представляет собой трудную задачу, поскольку лечение некоторых форм бесплодия не разработано вообще, а лечение других форм требует особой настойчивости и больших финансовых вложений со стороны супругов в силу высокой стоимости вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (от 2 до 7-8 тысяч долларов за одну процедуру ЭКО). При этом общая эффективность методик ВРТ в целом ряде случаев не превышает 15-25 %.

Доля «мужского» фактора в бесплодном браке достигает, по разным данным, до 40-60 % (Тер-Ованесов Г.В., 2005; F. Jockenhovel, 2004; D. Smith, 2004; Аполихин О.И., Камалов А.А., 2008). Обследование по бесплодию у мужчин, которое начинается, как правило, интерпретацией результатов спермограммы, предпринимается не ранее, чем через год совместной супружеской жизни при условии отказа партнеров от любых вариантов контрацепции и удовлетворительном их психо-соматическом состоянии (Рекомендации ВОЗ, 1992, 2002). Ко времени вступления в регулярную половую жизнь и далее в брачные отношения потенциально инфертильные юноши, сами не подозревая о возможном нарушении сперматогенеза у них, уже могут иметь «шлейф» врожденной патологии, который тянется за ними с детства, и при этом далеко не всегда, как показывает андрологическая практика, к сожалению, своевременно и правильно откорректированной. С другой стороны, сперматологические исследования у юношей, не достигших 18 лет, не проводятся по этическим и нравственным соображениям, что затрудняет раннее выявление у них нарушений сперматогенеза.

В этой связи принципиально глобальное значение приобретает своего рода ***«андрологическая» настороженность*** детских врачей, занимающихся вопросами консервативного и хирургического лечения мальчиков различных возрастных групп, особенно, когда речь идет о патологии мочеполовой системы.

Не утихают споры вокруг, пожалуй, самой коварной по своим последствиям на половую функцию мальчиков, а затем и мужчин – ***врожденного крипторхизма***. Уж,

казалось, в последние годы все больше и больше единодушия исследователей в том, что коррекция крипторхизма должна быть крайне ранней. Двусторонний крипторхизм является показанием к раннему назначению гормональной терапии, односторонний крипторхизм после неудачных 2-3 коротких курсов гонадотропинов в возрасте 1-2 лет необходимо сразу же оперировать, не дожидаясь начала формирования необратимых изменений морфологии семенных канальцев и клеток Сертоли, которые формируются уже в возрасте 4-5 лет (D. Smith, 2005), и становятся необратимыми уже у 7-8-летних мальчиков (Тиктинский О.Л., 1990).

Однако, к сожалению, на практике подобные рекомендации соблюдаются далеко не всегда по целому ряду причин, среди которых можно назвать:

- отсутствие специалистов в районе проживания ребенка,
- общеизвестные сложности попасть на прием к узкому специалисту в наших детских поликлиниках,
- неоправданно длительные сроки «динамического» наблюдения за ребенком с крипторхизмом,
- необходимость участия в лечении подобных мальчиков специалистов различного профиля (детских хирургов-урологов, детских эндокринологов), что реально мало выполнимо в условиях организации современной медицинской помощи детям,
- отсутствие кадров детских андрологов, которые бы могли взять решение подобных смежных проблем на себя,
- отсутствие у участковых педиатров элементарных знаний по гормональным и урогенитальным проблемам детского возраста.

Свою лепту в формирование комплекса «инфертильности» в детском возрасте вносит эпидемический паротит, который у 30-35 % мальчиков осложняется острым ***вирусным (паротитным) орхитом***, при двустороннем поражении яичек ведущим к практически полному необратимому нарушению сперматогенеза. Наиболее тяжело вирусный паротит протекает у взрослых мужчин.

Среди детских причин нарушения фертильности в зрелом возрасте следует очертить большую группу состояний под общим термином ***«врожденный гипогонадизм».*** Его диагностика врачами общей практики и педиатрами у детей первых месяцев и лет жизни оставляет желать лучшего. *Выделяют первичный (гипергонадотропный) и вторичный (гипогонадотропный) врожденный гипогонадизм*. Нередко аномалии развития половой системы, доступные простому осмотру, сочетаются с аномалиями развития других органов и систем, требующих более детального и углубленного обследования у различных специалистов.

Наиболее частые причины ***первичного врожденного гипогонадизма*** приведены в табл. 1.

Табл. 1.

Наиболее частые причины первичного (гипергонадотропного) врожденного гипогонадизма у мальчиков.

Название	Кариотип, фенотип, частота	Гормональная характеристика	Клиническая характеристика
Анорхизм врожденный **«Легкий» вариант – монорхизм**	46 XY, половой хроматин отрицательный. Фенотип ближе к женскому	Т низкий ФСГ, ЛГ высокие (с 6-7 лет, особенно после 14 лет). Т-связывающий белок низкий Снижение эстрадиола крови Андрогены надпочечников в норме или повышены Снижение чувствительности рецепторов к Т при норме его у части больных	Евнухоидизм Гипогенитализм Ожирение Недоразвитие вторичных половых признаков НЦД Интеллект высокий Депрессии Бесплодие ЭД
Синдром Клайнфельтера	Частота 1:500 мужчин, при бесплодии – каждый пятый. 47XXY 47XXY\46XY 48XXXY и т.д. Имеется лишняя хромосома. Фенотип мужской.	ФСГ и ЛГ повышены Т снижен (особенно с пубертата) Повышен эстрадиол (у ряда больных) Т норма (у ряда больных), но снижена чувствительность к нему рецепторов на периферии.	Крайние варианты: 1.мужчины нормального телосложения, с хорошими вторичными половыми признаками, оволосением, с нормальным пенисом, без ЭД с маленькими яичками. 2. Евнухоид без вторичных половых признаков, микрогенитализм, гинекомастия, крипторхизм. Большинство больных- между этими вариантами. Кроме того, нарушения психики, маленькие непропорциональные кисти, гипер(гипо)тиреоз
«Ложный» синдром Клайнфельтера	Отличается о «классического» типа только кариотипом 46 XY	Показатели гормонального профиля аналогичны «классическому» синдрому Клайнфельтера	Признаки постпубертатного гипогонадизма
Синдром 47 XYY	Редко	Снижен тестостерон, повышен уровень гонадотропинов	Высокий рост, значительная физическая сила, сексуальная агрессивность, симптомы легкого гипогонадизма (микротестис, олигоспермия, недостаточность вторичного оволосения)
Синдром Рейфенштейна (неполной резистентности к андрогенам) Синдром	Очень редко. 46 XY. Наследственная передача: внешне «здоровые» женщины рождают	Очень высокие показатели тестостерона, ЛГ и ФСГ, что свидетельствует о патологии андрогеновых рецепторов.	Постпубертатная атрофия яичек. Иногда крипторхизм. Гипоспадия. Микропенис. Гинекомастия.

Морриса (полная резистентность к андрогенам)	50 % сыновей с этим синдромом. Фенотип при полной форме заболевания женский.		
Синдром Шерешевского-Тернера у мужчин (ассоциируется с синдромом Бонневи-Ульриха)	Мало изучен. 46 XY\45X 45 X 45 X\46 XY 47 XXY	Низкие показатели тестостерона с повышением гонадотропинов	Низкорослость, гипоплазия яичек, гипогонадизм. Соматические нарушения: короткая шея, «бочкообразная» грудная клетка, аномалии кистей, ушных раковин, мочевой и сердечно-сосудистой систем, олигофрения, азооспермия.
Синдром Нунан	Наследование аутосомно-доминантное с низкой пенетратностью гена. Генотип 46 XY	Т снижен ЛГ повышен Снижена чувствительность рецепторов к Т Дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы.	Множественные врожденные пороки развития, пороки сердца, олигофрения, гипогонадизм
Синдром Дель-Кастильо (Сертоли-клеточный синдром, первичная герменативная аплазия яичек). Описан в 1947 году.	46XY Причина неясна. Может влиять радиация, переломы позвоночника и костей черепа. Фенотип –здоровые мужчины.	Т нормалный ФСГ нормальный или чуть повышен-понижен ЛГ нормальный	Фенотип- здоровые мужчины. Единственная жалоба – бесплодие. Спермограмма – азооспермия (аспермия). Тестикулярная биопсия - только клетки Сертоли, сперматогоний нет.

Приобретенные причины первичного (гипергонадотропного) гипогонадизма можно представить следующим образом:

- Орхит:
  - А) эпидемический паротит
  - Б) туберкулез
  - В) бруцеллез
  - Д) сифилис
- Хирургическая кастрация
- Травма яичка
- Радиационный аутоиммунный орхит
- Эпидидимит (редко)
- Везикулит (редко)
- Инфаркт яичка (у взрослых)
- Перекрут яичка (у детей).

Врожденный вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм обусловлен внутриутробным нарушением функции гипоталамо-гипофизарной системы, что закономерно ведет к уменьшению выработки гонадотропинов и, соответственно, мужских стероидов (тестостерона) в организме ребенка (табл.2).

Табл. 2.

Наиболее частые причины вторичного (гипогонадотропного) врожденного гипогонадизма у мальчиков.

Сочетанное нарушение функции гипоталамуса и гипофиза.

Синдром	Частота, кариотип	Гормональная характеристика	Клиническая характеристика
Идиопатический гипогонадотроп-ный гипогонадизм	Семейная предрасположенн ость редко. Вредные явления в анте-интранатальном периоде.	ФСГ снижен ЛГ снижен Т низкий Проба с ХГ – небольшое (на 30-50%) повышение Т в крови после 3-дневного введения ХГ 1500 Ед\м2 в сутки.	Раннее появление евнухоидизма. Микрогенитализм. Нет вторичных половых признаков. Жир по женскому типу. Глазное дно, турецкое седло, поля зрения – норма.
Адипозогенита-льная дистрофия		Результаты те же (см. выше)	Отличается только гиноидным телосложением и выраженным ожирением по женскому типу. НЦД. Гиперхолестеринемия.

Гипоталамические нарушения.

Синдром	Частота, кариотип	Гормональная характеристика	Клиническая характеристика
Синдром Кальмана (Кальмена- Де Мерсье)	«Семейная» форма гипогонадизма. Наследование аутосомно-рецессивное. Кариотип 46 XY	Врожденные порок развития гипоталамуса с дефицитом гонадолиберина. Поражается обонятельный анализатор. ФСГ, ЛГ, Т значительно снижены.	Евнухоидизм, иногда крипторхизм. Характерна гипосмия и аносмия. Снижен слух. Расщепление верхней губы.
Синдром Лоренса-Муна- Барде-Бидля (1866 г.)	М:Ж=1:1 Аутосомно-рецессивное наследование. Частота неизвестна.	То же	5 классических признаков (в 50% случаев). В 50 % случаев – неполные случаи. 1.Пигментная дегенерация сетчатки (90%), к 20 годам 75 % больных слепнут. 2.Ожирение (91%) 3. Умственная отсталость (86%) 4.Полидактилия (75 %) 5. Гипогенитализма (66%). Кроме того, пороки развития почек, сердца и мозга.
Синдром Прадера-Вилли (1956)	М:Ж=1:1 Частота неизвестна. Большинство	То же	Гипотония Гипогонадизм Ожирение Крипторхизм

	больных имеют нормальный кариотип, однако, у части есть хромосомные абберации		Умственная отсталость Затруднена речь Аномалии ЛОР-органов Сахарный диабет
Атаксия Фредрейха		То же	Неврологическая патология

<u>Гипофизарные нарушения.</u>

Синдром	Кариотип, частота	Гормональная характеристика	Клиническая характеристика
Аплазия гипофиза (панпитуитарная недостаточность)	46XY	Выпадение функции различных тропных гормонов гипофиза (АКТГ, ТТГ, гонадотропинов и гормона роста) с соответствующей гормональной характеристикой	Зависит от степени и вида «выпавшей» функции гипофиза.
Гипогонадизм с изолированным дефицитом ФСГ	46XY	ФСГ крови низкий ЛГ норма или несколько снижен Т норма или несколько снижен Тест: 3 дня введения ХГ по 1500 Ед\м2 повышает уровень Т в 1,5 раза (т.е. резервная функция гонад сохранена)	Нарушения сперматогенеза Слабые признаки андрогенной недостаточности Недоразвитие вторичных половых признаков НО большинство мужчин имеют нормальное телосложение (т.к. не страдает функция Т). Одна причина обращения – бесплодие, яички уменьшены. Сперма: азооолигоспермия, уменьшение зрелых и подвижных
Гипогонадизм с изолированным дефектом ЛГ (синдром Мак-Каллак-Пасквалини, синдром фертильных евнухов)	46 XY	Выработка ЛГ снижена, поэтому Т тоже снижен ФСГ на нормальных и субнормальных цифрах	Из-за дефицита Т евнухоидное телосложение, эректильная дисфункция вплоть до полной импотенции, поэтому половая жизнь в большинстве случаев невозможна. Но фертильные свойства спермы сохранены (ФСГ не страдает).
Синдром Мэдока	46 XY	Первичное поражение гипоталамо-гипофизарной системы. Значительно снижены ФСГ, ЛГ, Т, АКТГ в крови и 17-КС и 17-ОКС в моче.	Вторичная недостаточность надпочечников (слабость, анорексия, гипертония, гипогликемия, раннее старение), бесплодие, ЭД, андрогенная недостаточность, женское телосложение.

Приобретенные причины вторичного гипогонадизма могут приобретаться ребенком в течение жизни, и они могут быть весьма вариабельными:

- Постэнцефалические
- Посттравматические
- Опухолевые
- При гранулематозных заболеваниях (туберкулез, саркоидоз)
- Системные заболевания:
  - сердечно-сосудистые
  - почечные
  - эндокринные (гипо-гипертиреоз)
  - соединительной ткани (СКВ, склеродермия, дерматомиозит).
- Гипофизэктомия
- Сосудистая недостаточность бассейна мозга и гипоталамо-гипофизарной системы

Пациенты с врожденным гипогонадизмом требуют пожизненной гормонозаместительной терапии соответствующими недостающими гормонами, а достичь нормализации репродуктивной функции в дальнейшем у них не получается. Практически всегда диагноз врожденного гипогонадизма – это «маркер» бесплодия мужчины в будущем.

И еще хотелось бы сказать несколько слов о такой общепризнанной причине мужского бесплодия, как ***варикоцеле.*** Кажется, что его участие в возможном нарушении сперматогенеза доказано. Хотя единого мнения о варикоцеле как причине бесплодия до сих пор нет в научной литературе. Однако, исходя из патогенетических механизмов его формирования и теории терморегуляции мошонки, его наличие у молодого человека мы считаем ненужным. Еще лет 10-15 назад по весне и осени во время призыва в армию этих мальчишек оперировали толпами, а сегодня все чаще выявляется варикоцеле при осмотре молодых мужчин, уже прошедших службу в армии и, вероятно, прошедших медицинскую комиссию перед призывом. Так куда же сейчас смотрят врачи военкоматов, если сплошь и рядом они просматривают варикоцеле. Конечно, от варикоцеле еще никто не умирал – скажут они, и будут лишь частично правы. Длительно персистирующее варикоцеле у молодого человека, безуспешно пытающегося зачать в браке ребенка, - это очевидный фактор риска бесплодия, и мы считаем, что на приеме андролога, ведущего прием бесплодной пары, не должно быть мужчин с неоперированным варикоцеле, поскольку, хоть и не доказано влияние варикоза вен мошонки на частоту бесплодия, но никто сегодня однозначно и не отвергает варикоцеле как фактор риска развития бесплодия у мужчины (Кореньков Д.Г., 2004; Тер-Ованесов Г.В., 2000; Кадыров С.В., 2006).

Таким образом, проведенный обзор причин мужского бесплодия показал, что многие аспекты этой проблемы либо рождаются вместе с ребенком, либо приобретаются им в

течение его жизни. Вот почему охрана здоровья подрастающего поколения в целом, и организация детской андрологической службы на местах, в частности, является задачей первостепенной государственной важности. По большому счету это битва за генофонд нации.

Список литературы.

1. Андрология: Репродуктивное мужское здоровье. \\ Под ред. Н. Нишлага. - Пер. с нем..- Москва. – 2006.
2. Кирпатовский И.Д. Очерки по хирургической андрологии. М.: Изд-во УДН. –1989.- С.50-120.
3. Мазмазян Ц.Г. Основы общей диагностики мочеполовых болезней. Ташкент. – 1995. – С. 49-59.
4. Мухтаров А.М., Мурванидзе Д.Д. Хирургическая андрология. Ташкент. – 1988.
5. Практическая андрология. /Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А. Москва:Практическая медицина. – 2009.- 400 с.
6. Руководство по андрологии. / Под ред. О.Л. Тиктинского. – Л.: Медицина. –1990.
7. Руководство по клинической урологии. \\ Пер. с англ. под ред. Ю.Г. Аляева. – Москва. – 2006.
8. Руководство по урологии./ Под ред. Лопаткина Н.А. – М: Медицина. – 1998.- Т.3 – С. 602-604.
9. Трудный диагноз в урологии. /Пер. с англ.// Под ред. Д.Л. Мак-Каллаха. М.: Медицина.- 1994.- С. 299-307.
10. Урология и андрология в вопросах и ответах. / Под ред. Тиктинского О.Л. – СПб.- 1998.
11. Хаит Н.З. Половые расстройства у мужчин при поражении гипоталамуса.- Обнинск.-1993.
12. Юнда И.Ф. Болезни мужских половых органов. Киев: Здоровье. – 1981.