



КРИПТОРХИЗМ — ПРОЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ДИСГЕНЕЗИИ

О.Ю. Латышев¹, Т.Р. Лаврова³, К.К. Мираков², Л.Н. Самсонова¹, А.Б. Окулов¹,
Э.П. Касаткина¹

¹ Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э.П. Касаткина) и

² Отдел детской хирургии НИЦ (зав. — проф. А.Б. Окулов); ГОУ ДПО РМАПО (ректор — акад. РАМН, проф. Л.К. Мошетова)

³ Тушинская детская городская больница (гл. врач — О.Е. Куликова)

В последние годы отмечается рост интереса к крипторхизму и другим заболеваниям репродуктивной системы, манифестирующим в детском возрасте (гипоспадия, варикоцеле, пахово-мошоночная грыжа, сперматоцеле, гидроцеле). Это связано с высоким риском развития у данных пациентов во взрослом возрасте специфических осложнений: бесплодия, гипогонадизма, рака яичка (РЯ) и эректильной дисфункции. Так, данные E. Nieschlag и H.M. Behre, полученные при обследовании 5061 пациента с нарушением репродуктивной функции, свидетельствуют, что ведущими причинами мужского бесплодия являются заболевания, развивающиеся в детском возрасте: варикоцеле (15%), гипогонадизм (10%), крипторхизм (8%) [1].

Крипторхизм — наиболее часто встречающаяся аномалия уrogenитального тракта у мальчиков. Медико-социальная значимость заболевания обусловлена его высокой распространенностью в популяции, а также значительным риском развития осложнений, среди которых ведущими являются бесплодие и РЯ. Актуальность проблемы подтверждается и тем, что регулярно в разных странах возникают попытки создания консенсуса по лечению данной патологии. По данным крупных исследований, заболеваемость среди новорожденных мальчиков колеблется от 1,6 до 9,0%. Еще чаще заболевание встречается у недоношенных мальчиков. В течение первых месяцев жизни у многих пациентов происходит спонтанное опускание яичек, тем не менее к году заболеваемость крипторхизмом составляет около 1% [2]. В последнее время достигнуты некоторые успехи в лечении крипторхизма. Однако около 40% пациентов с двусторонним и 10% с односторонним крипторхизмом остаются при этом бесплодными [3]. Вероятность развития РЯ при крипторхизме в 5–10 раз выше, чем в популяции [4]. Неудовлетворительные результаты лечения заболевания во многом определяются недостаточными знаниями о патогенетических механизмах формирования как самого заболевания, так и его осложнений. В последнее время сделаны существенные открытия, касающиеся процесса нормального опускания яичек, что позволяет по-новому взглянуть на этиологию и патогенез крипторхизма и его осложнений.

Опускание яичек в мошонку представляет сложный многоэтапный процесс, зависящий от боль-

шого количества генетических, гормональных и анатомических факторов. Исторический интерес представляет гипотеза, выдвинутая А.Н. Матковской: опускание яичек происходит путем вакуолизации направляющей связки яичка. В конце прошлого века J.M. Hutson и S.W. Beasley предложили гипотезу, получившую название «two stage hypothesis». Согласно ей, опускание яичек из места их первичного образования в мошонку происходит в 2 этапа [5]: трансабдоминальный и пахово-мошоночный. Каждый из этапов имеет свои особенности и находится под специфическим гормональным контролем. Ведущая роль в этом процессе отводится двум связкам — краниальной поддерживающей и gubernaculum. Основными регуляторами являются инсулиноподобный фактор 3 (ИФР-3; insulin-like factor 3, INSL3), андрогены и антимюллеров гормон (АМГ; antimullerian hormone, AMH; Mullerian inhibiting substance, MIS) [6].

До 6–7-й недели внутриутробного развития гонады не различаются в зависимости от пола. Под влиянием гена *SRY*, расположенного на Y-хромосоме, происходит трансформация недифференцированных гонад в мужские половые железы. Формирующиеся клетки Сертоли секретируют АМГ. Под его влиянием происходит регрессия мюллеровых протоков. Из клеток мезенхимы формируются клетки Лейдига. Последние под действием вначале материнского хорионического гонадотропина, а позднее и собственного лютеинизирующего гормона плода продуцируют тестостерон. Под контролем тестостерона развиваются структуры внутренних мужских половых протоков (придаток яичка, семявыносящие протоки, семенные пузырьки), а под действием его метаболита — дигидротестостерона — формируются наружные половые органы.

На начальном этапе недифференцированные гонады фиксированы в области почек дорсальной и вентральной связками. Дорсальная связка в дальнейшем преобразуется в краниальную поддерживающую связку, а из вентральной связки формируется gubernaculum. Итоговая позиция яичек к концу трансабдоминального этапа зависит от взаимодействия соединительнотканых структур, направляющих движение яичек — краниальной поддерживающей связки и gubernaculum. Укорочение gubernaculum и регрессия краниальной

поддерживающей связки обеспечивают закрепление яичек в паховой области, в непосредственной близости от формирующегося пахового канала во время роста абдоминальной полости, что отдаляет яички от почек.

Первая фаза регулируется инсулиноподобным фактором 3, секретируемым клетками Лейдига и обеспечивающим характерные метаболические изменения гонадулюма, которые позволяют удерживать яички в паховой области. Регрессия краниальной поддерживающей связки осуществляется под действием тестостерона. Однако в целом первая фаза опускания яичек является андрогеннезависимой.

На втором этапе происходит дальнейшая миграция яичек при участии гонадулюма через формирующийся паховый канал в мошонку. В отличие от трансабдоминальной, пахово-мошоночная фаза контролируется андрогенами, которые, вероятно, осуществляют свое действие опосредованно через генитофеморальный нерв и его медиатор — пептид, регулируемый геном кальцитонина (calcitonin gene-related peptide) [7].

Результаты ряда исследований позволяют считать, что ведущей причиной крипторхизма является нарушение секреции андрогенов в период внутриутробного развития. Это подтверждается соотношением форм крипторхизма: внутрибрюшная локализация задержанных яичек выявляется значительно реже, чем расположение гонад в паховом канале. Преобладание паховых форм крипторхизма свидетельствует, что при данном заболевании в большей степени повреждается андрогензависимый этап опускания яичка. Кроме того, крипторхизм часто встречается у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, однако в общей структуре причин развития заболевания доля гипогонадотропного гипогонадизма незначительна. В редких случаях крипторхизм может быть проявлением различных вариантов нарушения биосинтеза тестостерона. Однако механизмы снижения продукции и/или действия тестостерона при крипторхизме окончательно не изучены.

Дефекты синтеза АМГ или патология его рецепторов могут приводить к нарушению опускания яичек в составе синдрома персистирующих мюллеровых протоков.

Крипторхизм входит в состав многих наследственных синдромов. Сейчас их известно более 250. Интерес вызывают 5 наиболее часто встречающихся заболеваний: синдром Клайнфелтера (1/500), синдром FG (1/1000), синдром Нунана (1/1000–1/25 000), синдром Дауна (1/800–1/20 000) и синдром 47, XYY (1/2000) [8].

В последние годы ведутся активные исследования, касающиеся генетических аспектов крипторхизма. Результаты исследований, выполненных на животных, подтверждают участие генетических факторов в развитии заболевания. Однако сведения о роли генетических факторов в формировании крипторхизма у человека пока немногочисленны и носят отрывочный характер. Доказательством участия генетических факторов в развитии крипторхиз-

ма служит повышенный риск рождения ребенка с неопущенными яичками в семьях, где отмечены случаи крипторхизма. Исследования показали, что 6,2% братьев и 1,5–4,0% отцов пациентов с крипторхизмом также страдают этим заболеванием (коэффициент наследуемости составляет $0,67 \pm 0,16$). По этим же данным, 22,7% пациентов с крипторхизмом имеют родственников, страдающих таким же заболеванием, что значительно превышает этот показатель в контрольной группе (7,5%). Риск рождения мальчика с крипторхизмом в семье, где ретенцией яичек страдает брат, повышен в 6,9 раза, а в случае болезни отца — в 4,6 раза [6].

В качестве генов, принимающих участие в развитии крипторхизма, рассматривают ген *INSL3* и ген его рецептора (LGR8); гены андрогенов и их рецепторов; ген пептида, регулирующий кальцитонин; ген рецептора эстрогенов и др. С учетом ведущей роли *INSL3* и андрогенов в регуляции опускания яичек ведется поиск мутаций генов, отвечающих за работу этих факторов. Результаты анализа выполненных в настоящее время исследований показывают, что генетические причины приводят к развитию крипторхизма в небольшой части случаев. Частота мутаций гена *INSL3* и его рецептора (LGR8) у пациентов с крипторхизмом составляет только 5% [9].

Таким образом, патогенетические механизмы крипторхизма окончательно не определены. В целом заболевание необходимо рассматривать как мультифакторное. Нерешенной остается и проблема, касающаяся механизмов развития осложнений крипторхизма. Несомненно, существует тесная взаимосвязь между механизмами, приводящими к нарушению опускания яичка в мошонку, и формированию бесплодия и рака яичек. В качестве двух механизмов, определяющих развитие осложнений крипторхизма, обсуждается первичное и вторичное (температурное) повреждение яичек.

Для понимания механизмов формирования осложнений заболевания многое дают сведения о процессе сперматогенеза. Развитие половых клеток — сложный процесс, начинающийся на этапе внутриутробного развития и заканчивающийся в пубертатный период. При этом важную роль в формировании нормального сперматогенеза играют процессы, проходящие в период внутриутробного развития и в первые годы после рождения ребенка. Гоноциты (первичные половые клетки) выявляются у эмбриона в 14–15 дней развития. Из области кишечной эктодермы через энтодерму желточного мешка гоноциты мигрируют в область будущих зачатков гонад до 32-го дня эмбриогенеза. Следующий этап созревания половых клеток проходит с 3-го по 12-й месяц постнатального развития и заключается в трансформации гоноцитов во взрослые темные сперматогонии (Ad-сперматогонии). Этот ключевой этап созревания половых клеток по времени совпадает с повышением у ребенка уровней лютеинизирующего гормона и тестостерона, отражающим активную пролиферацию клеток Лейдига. Позднее, на 3–4-м году жизни ребенка, Ad-сперматогонии переходят в В-сперматогонии и первичные сперматоциты. В указанный период отмечается второе повышение уровней лютеинизирующего гормона и



тестостерона. С этого времени созревание половых клеток прекращается до периода полового созревания [10].

В настоящее время ряд специалистов считают, что повреждение гонад при крипторхизме носит вторичный характер и обусловлено воздействием на гонады неадекватно высокой температуры. Действительно, неопущенные гонады подвергаются воздействию температуры на 4–5 °C выше температуры, поддерживаемой в мошонке. Впервые в 20-х годах прошлого века F.A.E. Crew высказал предположение о негативном влиянии повышенной температуры на функцию тестикул [11]. В последующем было выполнено несколько исследований на животных, подтверждающих эту гипотезу. Так, R.J. Nelson показал, что помещение гонад крыс в брюшную полость ведет к снижению количества половых клеток. Выраженную дистрофию тестикул барана при длительном (более 90 дней) обертывании их тканью продемонстрировали C.R. Moore и соавт. [12]. Позднее в связи с развитием генетических методов исследования было показано, что у мышей с дефектом синтеза или действия *INSL3* и, как следствие, неправильным положением гонад нарушен сперматогенез. При этом хирургическая коррекция порока приводит к нормализации сперматогенеза [13].

Основным звеном сперматогенеза, подвергающимся негативному воздействию высоких температур, является первый этап, заключающийся в трансформации гоноцитов в сперматогонии взрослого типа (Ad-сперматогонии), что подтверждается персистенцией гоноцитов в неопущенных яичках в возрасте старше 6 мес и сниженным количеством Ad-сперматогоний. Кроме того, предполагается, что персистирующие в течение длительного времени гоноциты становятся источником клеток для формирования *carcinoma in situ*, а затем РЯ [14].

Высокая температура негативно влияет и на второй этап созревания половых клеток — трансформацию Ad-сперматогоний в первичные сперматоциты.

Кроме негативного влияния на основные этапы сперматогенеза, высокая температура оказывает действие на клетки Сертоли, нарушая их функционирование. Эти клетки секретируют ряд пептидов (ингибин, активин и инсулиноподобный фактор роста 1), принимающих участие в регуляции сперматогенеза. Клетки Сертоли формируются на 7-й неделе внутриутробного развития из клеток мезенхимы недифференцированных гонад. После рождения ребенка они трансформируются (созревают) в Sa- и Sb-подтипы, а позднее, в период полового созревания — в Sc-подтип. Показано, что в неопущенных гонадах происходит как уменьшение количества фетальных клеток Сертоли, так и нарушение трансформации Sa- в Sc-подтип в период полового созревания.

В настоящее время накапливаются данные об активном участии придатка яичка в сперматогенезе. Эпителиальные клетки придатка секретируют ряд специфических белков, принимающих участие в созревании сперматозоидов. В исследованиях по-

казано, что эпидидимальные гены, участвующие в сперматогенезе, чувствительны даже к небольшому повышению температуры. Зависимость функционирования придатка от температуры подтверждается и тем, что придаток располагается в самой прохладной области мошонки [15].

В то же время, по мнению ряда исследователей, причиной нарушения репродуктивной функции при крипторхизме является врожденный дефект развития тестикулярной ткани. Подтверждением этой гипотезы служит, прежде всего, то, что у пациентов с односторонним крипторхизмом имеются выраженные нарушения сперматогенеза в виде азооспермии, как и у пациентов с двусторонним поражением, хотя при одностороннем варианте заболевания одна гонада изначально расположена в мошонке и не подвергается воздействию высокой температуры. При этом у пациентов без одного яичка по причине, отличающейся от крипторхизма (травма, хирургическое удаление), практически не выявляются тяжелые нарушения сперматогенеза в виде азооспермии. Кроме того, при морфологическом исследовании самостоятельно опустившихся гонад в случае одностороннего крипторхизма в них выявляют такие же, но менее выраженные, изменения, как и в неопустившихся яичках.

Таким образом, причинами осложнений крипторхизма могут служить как воздействие повышенной температуры на гонады, располагающиеся вне мошонки, так и первоначальное повреждение тестикулярной ткани на этапе внутриутробного развития. Кроме того, возможно сочетание двух этих факторов.

По-новому взглянуть на механизмы развития крипторхизма и его осложнений позволяет гипотеза «тестикулярной дисгенезии». N.E. Skakkebaek и соавт. предложили объединить крипторхизм и такие состояния, как гипоспадия, РЯ, сниженный сперматогенез в один синдром, получивший название «синдром тестикулярной дисгенезии» (*testicular dysgenesis syndrome*) [16]. В качестве крайних и наиболее тяжелых проявлений синдрома можно рассматривать такие варианты нарушения формирования пола, как смешанная дисгенезия тестикул, синдром Свайера. Позднее было показано, что снижение продукции андрогенов клетками Лейдига также может быть одним из проявлений данного синдрома. Объединение достаточно разных заболеваний в один синдром основано на предполагаемом общем механизме развития этих состояний. Считается, что в основе этих заболеваний лежит внутриутробное нарушение формирования тестикулярной ткани. В качестве причин синдрома тестикулярной дисгенезии рассматривают сочетание генетических и внешнесредовых факторов. Предполагается, что воздействие факторов окружающей среды, способных изменять соотношение андрогенов и эстрогенов (дизрапторы), у генетически предрасположенных пациентов приводит к развитию заболеваний, входящих в синдром тестикулярной дисгенезии. Учитывая ведущее значение андрогенов в формировании мужского фенотипа и опускании яичек в мошонку, можно предполагать, что вещества, рассматриваемые в качестве дизрап-

торов, должны нарушать секрецию или блокировать действие андрогенов. При этом подчеркивается, что для развития патологии, помимо негативного влияния дизрапторов, необходимо наличие генетически детерминированной повышенной чувствительности организма к их воздействию.

Предположение об участии факторов окружающей среды в формировании нарушений репродуктивной системы базируется, прежде всего, на результатах экспериментальных исследований и клинических наблюдениях. Так, в исследованиях на животных установлено, что воздействие химических веществ, обладающих эстрогенными или антиандрогенными свойствами, приводит к развитию заболеваний, входящих в синдром тестикулярной дисгенезии [17]. Использование во время беременности диэтилстильбэстрола также приводит к увеличению частоты развития крипторхизма и других пороков репродуктивной системы у новорожденных [18].

Курение и контакт на производстве с выхлопами дизельных двигателей у отца являются, как установили N. Kurahashi и соавт., фактором риска рождения ребенка с крипторхизмом [19]. По данным M.L. Biggs и соавт., существует слабая связь между курением матери во время беременности и повышенным риском развития крипторхизма [20]. Сигареты и дизельные выхлопы содержат бензо[а]пирин и 2,3,7,8-тетрахлордibenзол-р-диоксин. Об антиандрогенном эффекте дизельных выхлопов в экспериментальных исследованиях на животных сообщили R. Kizu и соавт. [21]. Данные о снижении сперматогенеза у мышей при воздействии на них дизельных выхлопов представили S. Yoshida и соавт. [22]. По данным K. North et al., у вегетарианцев, потребляющих в пищу большое количество фитоэстрогенов, повышен риск рождения ребенка с гипоспадией [23].

Взаимосвязь между воздействием дизрапторов и развитием крипторхизма, гипоспадии, РЯ подтверждают данные эпидемиологических исследований. Именно с изменением экологической обстановки большинство исследователей связывают одновременный рост заболеваемости крипторхизмом, гипоспадией и РЯ, наблюдаемый во многих странах в последние десятилетия. Например, в Англии отмечен рост заболеваемости крипторхизмом более чем в 2 раза с 1,4 до 2,9% в период с 1950 по 1970 г. По данным А.Л. Савченкова и соавт., несмотря на сокращение численности мальчиков в Смоленской области за последние 15 лет на 40,3%, количество оперативных вмешательств по поводу крипторхизма не имеет тенденции к уменьшению. Однако необходимо отметить, что далеко не во всех исследованиях подтверждается рост частоты крипторхизма в популяции [24].

Механизмы, посредством которых реализуется неблагоприятное влияние дизрапторов на мужскую репродуктивную систему, окончательно не установлены. Ввиду того, что ведущее значение в формировании мужского фенотипа и репродуктивной функции отводится андрогенам, воздействие дизрапторов должно приводить к снижению их содержания и/или действия на этапе внутриутробного развития. Изначально предполагалось, что повышение содержания факторов, обладающих эстро-

генной активностью, приводит к подавлению секреции гонадотропных гормонов гипофизом плода. Снижение секреции гонадотропных гормонов определяет нарушение формирования клеток Лейдига в яичках, уменьшение продукции тестостерона и, соответственно, нарушения формирования органов репродуктивной системы. Позднее представление о механизмах влияния дизрапторов на репродуктивную систему были дополнены. Так, установлено, что эстрогены снижают экспрессию гена рецепторов андрогенов, а также уменьшают секрецию INSL3. Показано также, что эстрогены могут прямо воздействовать на краниальную поддерживающую связку и gubernaculum через экспрессирующиеся на этих структурах эстрогеновые рецепторы [25]. Кроме того, по данным J.M. Hutson, эстрогены способны блокировать продукцию клетками Сертоли AMГ, принимающего участие в миграции яичек в мошонку [5].

Однако содержание одного вида дизрапторов в окружающей среде, как правило, не достигает концентраций, способных негативно влиять на формирование репродуктивной системы. Поэтому, во-первых, более вероятным представляется сочетанное действие нескольких веществ с эстрогенной и антиандрогенной активностью. Во-вторых, существуют факторы, потенцирующие негативное действие дизрапторов на репродуктивную систему.

В качестве одного из факторов, способствующих реализации негативного влияния дизрапторов, рассматривается особенность метаболизма эстрогенов в организме матери. Усиление поступления материнских эстрогенов плоду через плаценту повышает вероятность негативного воздействия дизрапторов. Отмечено, что у матерей, страдающих сахарным диабетом, повышен риск рождения ребенка с крипторхизмом. В данной ситуации гиперинсулинизм приводит к снижению содержания глобулина, связывающего половые стероиды, и, следовательно, к изменению отношения тестостерон/эстрадиол. Кроме того, установлено, что некоторые виды дизрапторов инактивируют фермент (сульфотрансферазу), участвующий в метаболизме E_2 [26].

Исследования показывают, что существуют и генетические предпосылки для реализации отрицательного действия дизрапторов на половую систему. Так, предполагается, что при крипторхизме имеются специфические особенности гена рецептора эстрогенов. В организме 2 гена отвечают за рецепторы эстрогенов (альфа и бета). Наиболее вероятным геном-кандидатом на участие в патогенезе крипторхизма является ген рецептора эстрогенов альфа (*ESRA*), так как именно этот ген играет более значимую роль в реализации репродуктивной функции у мужчин. Установлено, что у мышей с дефектным *ESRA*, хотя имеется нормальное расположение гонад, отмечаются патологические изменения крематерной мышцы, что можно рассматривать как подтверждение участия этого гена в развитии репродуктивного тракта и опускании яичек. В настоящее время выполнены 2 исследования, в которых проанализировано возможное значение полиморфизма гена *ESRA* в патогенезе крипторхизма. В японском исследовании у пациентов с крипторхиз-



мом полиморфизм *ESRA* встречался достоверно чаще, чем в контроле (34 и 21,3% соответственно) [27]. Однако в итальянском исследовании эти данные не подтвердились [28].

Интерес представляют результаты исследований гена, кодирующего андрогеновый рецептор у пациентов с крипторхизмом и бесплодием. Ген андрогенового рецептора (AR) расположен на хромосоме X. В 1 экзоне гена содержатся 2 полиморфных сегмента тринуклеотидных повторов (CAG и GGC). Нормальные колебания в количестве CAG и GGC составляют 10–35 и 4–24 соответственно. Увеличение количества повторов CAG приводит к снижению активности рецептора. Установлено, что мутации гена AR очень редко являются причиной крипторхизма. В большей мере патология гена AR ассоциирована с нарушением сперматогенеза. Так, по данным С. Foresta и соавт., при обследовании 1500 мужчин с бесплодием у 26 (1,7%) выявлены мутации гена AR. Вместе с тем результаты исследований свидетельствовали о взаимосвязи между количеством повторов CAG и GGC и вероятностью развития двустороннего крипторхизма [29].

РЯ из герминативных клеток является одним из состояний, включенных в синдром тестикулярной дисгенезии. В свою очередь РЯ из герминативных клеток рассматривается в качестве ведущего осложнения крипторхизма. Предполагается, что существует общий механизм в развитии бесплодия и РЯ при крипторхизме. Известно, что карцинома является предшественником РЯ. Согласно одной из гипотез, карцинома формируется еще на раннем этапе развития половых клеток в период внутриутробного развития плода. Предполагается следующий механизм формирования карцинома: нарушение одного из этапов созревания половых клеток — трансформации гоноцитов в Ad сперматогонии — приводит к накоплению полипотентных стволовых клеток, которые в дальнейшем становятся источником опухоли. Потенцирующее влияние на этот процесс оказывают генетические аномалии и факторы окружающей среды посредством нарушения гормональной среды в период внутриутробного развития. Эта гипотеза подтверждается результатами сравнения клеточных поверхностных белков на клетках карцинома и фетальных половых клетках. Так, в исследовании выявлено значительное сходство при сравнении экспрессии генов карцинома и эмбриональных стволовых клеток. Вместе с тем показано, что при крипторхизме также нарушается ранний этап созревания половых клеток, приводящий к персистенции в яичке ранних предшественников половых клеток и снижению в дальнейшем сперматогенеза. Эти данные позволяют предполагать, что существует сходство в механизмах развития РЯ и бесплодия при крипторхизме [10].

Следует отметить, что при крипторхизме практически в 2 раза повышен риск развития РЯ и в контралатеральном, условно здоровом яичке. Представленные данные позволяют предполагать, что повреждение тестикулярной ткани происходит еще на этапе внутриутробного развития.

Нами также получены данные, подтверждающие, что повреждение тестикулярной ткани при криптор-

хизме происходит на этапе внутриутробного развития. В последние годы отмечается интерес к микрокальцинатам яичка. Тестикулярный микролитиаз — ультразвуковой феномен, характеризующийся наличием множества мелких, гиперэхогенных образований без акустической тени в паренхиме яичка. Актуальность проблемы тестикулярного микролитиаза обусловлена тем, что результаты последних исследований позволяют рассматривать тестикулярный микролитиаз в качестве прогностического фактора РЯ. Предполагается, что в основе их развития лежит отложение кристаллов солей кальция в дегенерированных эпителиальных клетках семенных канальцев. Кроме того, существует гипотеза, согласно которой микролиты образуются вследствие мультифокальной дисфункции клеток Сертоли на ранней стадии развития яичка. Нами изучена распространенность тестикулярного микролитиаза у 53 пациентов, оперированных в детстве по поводу крипторхизма. Кроме того, исследована распространенность тестикулярного микролитиаза у 83 здоровых мальчиков без клинических признаков заболеваний органов мошонки.

Распространенность тестикулярного микролитиаза составила 11,3%, что статистически значимо превышает этот показатель в популяции, известный по данным как литературы (0,68–9%), так и полученным при обследовании здоровых детей и подростков (1,2%). Важно, что при одностороннем крипторхизме в большинстве наблюдений тестикулярный микролитиаз носил двусторонний характер (2 из 3 наблюдений). Кроме того, у одного пациента с односторонним крипторхизмом микролиты обнаружены в самостоятельно опустившемся яичке. Высокая частота тестикулярного микролитиаза, а также локализация микролитов в условно здоровых, самостоятельно опустившихся яичках, подтверждает, что повреждение гонад происходит на этапе внутриутробного развития [30].

Таким образом, этиология и патогенез крипторхизма, а также механизмы развития осложнений заболевания в настоящее время окончательно не определены. Предложенная гипотеза синдрома тестикулярной дисгенезии, позволяет считать, что в основе крипторхизма лежит повреждение яичка на раннем этапе развития, обусловленное действием токсических факторов на фоне генетически обусловленной повышенной чувствительности к их воздействию.

Литература

1. Nieschlag E., Behre H.M. Male infertility due to testicular dysfunction. In Templeton A.A., Drife J.O. (eds): Infertility. London: Springer-Verlag 1992.
2. Berkowitz G.S., Lapinski R.H., Dolgin S.E. et al. Prevalence and natural history of cryptorchidism. Pediatrics 1993; 92: 44–49.
3. Lee P.A., Coughlin M.T. Fertility after bilateral cryptorchidism: Evaluation by paternity, hormone and semen data. Hormone Res 2001; 55: 28–32.
4. Cortes D., Thorup J.M., Visfeldt J. Cryptorchidism: aspects of fertility and neoplasms. Horm Res 2001; 55: 21–27.
5. Hutson J.M., Hasthorpe S. Testicular descent and cryptorchidism: the state of the art in 2004. Eur J Pediatr Surg 2005; 40: 297–302.
6. Elert A., Jahn K., Yeidenreich A., Hofmann R. The familial undescended testis. Klin Pediatr 2003; 215: 40–45.
7. Hutson J.M., Hasthorpe S., Heyns C.F. Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. Endocrine Rev 1997; 18: 259–280.
8. Smith J.F., Wayment R.O., Cartwright P.C. et al. Genitourinary anomalies of pediatric FG syndrome. J Urol 2007; 178: 656–659.
9. Ferlin A., Simonato M., Bartoloni L. et al. The INSL3-LGR8/GREAT ligand-receptor pair in human cryptorchidism. Eur J Pediatr Surg 2003; 88: 4273–4279.
10. Ong C., Hasthorpe S., Hutson J.M. Germ cell development in the descended and cryptorchid testis and the effects of hormonal manipulation. Eur J Pediatr Surg 2005; 21: 240–254.
11. Crew F.A.E. A suggestion as to the cause of the aspermatic condition of the imperfectly descended testis. J Anatomy 1921; 56:98.
12. Moore C.R., Oslund J.K. Experimental studies on sheep testes. Amer Soc Zool Anat Rec 1923; 26: 343.
13. Zini A., Abitbol J., Schulsinger D. et al. Restoration of spermatogenesis after scrotal replacement of experimentally cryptorchid rat testis: assessment of germ cell apoptosis and eNOS expression. Urology 1999; 53 (1): 223–227.
14. Huff D.S., Hadziselimovic F., Snyder H.M. III et al. Early postnatal testicular maldevelopment in cryptorchidism. J Urol 1991; 146: 624–626.
15. Hadziselimovic F., Herzog B. The development and descent of the epididymis. Eur J Pediatr Surg 1993; 152: 6–9.
16. Shakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Main K.M. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod 2001; 16: 972–978.
17. Olesen I.A., Sonne S.B., Hoei-Hansen C.E. et al. Environment testicular dysgenesis and carcinoma in situ testis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2007; 21: 462–468.
18. Stillman R.J. In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on reproductive tract and reproductive performance and male and female offspring. Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 905–921.
19. Norie Kurahashi, Setsuco Kasai, Takashi Shibata et al. Parental and neonatal risk factors for cryptorchidism. Med Sci Monit 2005; 11 (6): CR274–283.
20. Biggs M.L., Bear A., Critchlow C.W. Maternal, delivery, and perinatal characteristics associated with cryptorchidism: a population-based case-control study among birth in Washington State. Epidemiology 2002; 13: 197–204.
21. Kizu R., Okamura K., Toriba A. et al. Antiandrogenic activities of diesel exhaust particle extracts in PC3/AR human prostate carcinoma cells. Toxicol Sci 2003; 76: 835–842.
22. Yoshida S., Sagai M., Oshio S. et al. Exposure to diesel exhaust effects the male reproductive system of mice. Int J Androl 1999; 22: 305–317.
23. North K. A maternal vegetarian diet in pregnancy in associated with hypospadias. BJU Int. 2000; 85: 107–113.
24. Савченков А.Л., Тарасов А.А., Подгорный А.Н. и др. Врожденный крипторхизм в структуре оперативных вмешательств у детей. Материалы 5-го Российского научного Форума «Мужское здоровье и долголетие». М 20–22 февраля 2007; 83.
25. Sharpe R.M. The «oestrogen hypotesis» — where do we stand now? Int J Androl 2003; 26: 2–15.
26. Kester M.N., Bulduk S., van Toor H. et al. Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated metabolites of polyhalogenated aromatic hydrocarbons reveals alternative mechanism for estrogenic activity of endocrine disruptors. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1142–1150.
27. Yoshida R., Fukami M., Sasagawa I. et al. Association of cryptorchidism with a specific haplotype of the estrogen receptor alpha gene: implication for the susceptibility to estrogenic environmental endocrine disruptors. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4716–4721.
28. Galah J.J., Guarducci E., Nuti F. et al. Molecular analysis of estrogen receptor alpha gene AGATA haplotype and S NP12 in European population: potential protective effect for cryptorchidism and lack of association with male infertility. Hum Reprod 2007; 22: 444–449.
29. Silva-Ramos M., Oliveira J.M., Cabeda J.M. et al. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to cryptorchidism. Int Braz J Urol 2006; 32: 330–334.
30. Лаврова Т.Р., Пыков М.И., Смирнов В.Ф. и др. Тестикулярный микролитиаз у детей: распространенность при заболеваниях репродуктивной системы, ультразвуковая оценка. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2007; 3: 62–74.

Поступила 12.12.2008