

КЛИНИКО-НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ВАРИКОЦЕЛЕ

А.Т. ТЕРЕШИН, О.Г.ХОДЖАЕВ, А.В. БАРДИН

ФГУ «Пятигорский ГНИИК ФМБА России», e-mail: elenasoboleva2005@yandex.ru

Аннотация: статья посвящена анализу наблюдений за 90 пациентами с варикоцеле в возрасте $32,7 \pm 1,4$ года с инфертильностью и 20 здоровых мужчин с сохранными фертильной и сексуальной функциями того же возраста.

Ключевые слова: варикоцеле, инфертильность, нейроэндокринные изменения.

CLINICO-NEUROENDOCRINE ALTERATIONS AT PATIENTS WITH VARICOCELE

A. T. TERESHIN, O. G. KHODZHAEV, A. V. BARDIN

Pyatigorsk State Research Institute of Balneology, e-mail: elenasoboleva2005@yandex.ru

Abstract: The article presents the analysis of observing infertile 90 patients with varicocele aged $32,7 \pm 1,4$ and 20 men of the same age in good health with preserved fertile and sexual functions.

Key words: varicocele, infertility, clinico-neuroendocrine alterations.

По данным ряда исследователей [1, 5], варикоцеле вызывает инфертильность у 38-46% больных, у которых сперматогенная функция тестикул снижается с увеличением возраста [9-12], в связи с увеличением степени варикоцеле и атрофии яичка [5, 12-14]. Данные исследователей [1-5, 8, 10, 12] показывают, что при повышении степени варикоцеле нарастает степень патоспермии, более ярко выражены дегенеративные изменения сперматогенного эпителия и клеток Лейдига, облитерация семенных канальцев.

Данные исследователей о состоянии *гипофизарно-надпочечниково-тестикулярной системы* (ГНТС) у больных варикоцеле носят противоречивый и крайне отрывочный характер в связи с обследованием больных с разным возрастным цензом и половой конституцией. Так, одни исследователи [1, 7, 9] в своих работах показывают, что у больных с варикоцеле повышены ФСГ, ЛГ и ПРЛ и снижен Т, другие [11, 13, 14] считают, что только повышена концентрация Е2 и П на фоне пониженной концентрации Т в крови. Ряд исследователей [1, 7, 10, 13, 14] у больных варикоцеле выявили гиперкортизолемию в связи с ретроградным кровотоком в левой надпочечниковой центральной вене, что приводит к повышенной стимуляции стероидогенеза в левом надпочечнике.

Цель настоящего исследования – изучить функциональную активность ГНТС в зависимости от степени варикоцеле и типа половой конституции.

В связи с этим под нашим наблюдением находилось 90 больных с варикоцеле в возрасте от 22 до 42 лет (в среднем $32,7 \pm 1,4$ года) с длительностью бесплодия от 1 года до 8 лет (в среднем $3,3 \pm 1,2$ года).

Типы половой конституции определяли по методу Г.С. Васильченко, степень варикоцеле – по классификации ВОЗ. У всех больных определяли в крови концентрацию *фолликулостимулирующего* (ФСГ), *лютеинизирующего* (ЛГ) гормонов, *пролактина* (ПРЛ), *тестостерона* (Т), *эстрадиола* (Е2), *прогестерона* (П), *дегидроэпиандростерон-сульфата* (ДГЭА-С), *глобулина, связывающего половые стероиды* (ГСПС). Контрольную группу составили 20 мужчин в возрасте от 22 до 42 лет с сохранными фертильной и сексуальной функциями.

Возрастной ценз больных варикоцеле, ассоциированных с инфертильностью, представлен в табл. 1.

Таблица 1

Возрастной ценз больных варикоцеле, ассоциированных с инфертильностью

Возраст, лет	Абс. ч.	%
21-24	13	14,4
25-29	34	37,8
30-34	23	25,6
35-39	11	12,2
40-42	9	10,0
Всего	90	100,0

Жалобы на боли тянущего, ноющего характера в левой тестикуле были у 43 (47,8%), в левой паховой области – у 21 (23,3%), в области левой половины мошонки – у 41 (45,6%), отдающие во внутреннюю сторону бедра – у 34 (37,8%), остальные 57 (63,3%) больных каких-либо жалоб не предъявляли.

I степень варикоцеле была диагностирована у 6 (6,7%), II-я – у 50 (55,6%), III-я – у 34 (37,8%) больных. Мы не обнаружили четкой корреляции между выраженностью варикоцеле и проявлением клинической картины заболевания ($r=0,28$, $p<0,05$).

Изучение морфологии спермы показало, что для пациентов с варикоцеле, ассоциированных с инфертильностью, характерно увеличение количества конических, суженных форм сперматозоидов в эякуляте (табл. 3).

Таблица 3

Морфология спермы у больных у больных варикоцеле

Морфология спермы	Контрольная группа	Варикоцеле		
		астенозооспермия (n=8)	олигозооспермия (n=22)	олигоастенозооспермия (n=60)
Нормальные формы сперматозоидов (%)	84,38±8,36	68,63±4,21	76,29±3,24	69,63±3,39
Патологические формы сперматозоидов (%)	9,12±0,78	12,82±1,87	23,71±3,24	28,37±4,52

Из табл. 3 следует, что по сравнению с контрольной группой у пациентов с варикоцеле и астенозооспермией, олигозооспермией и астенозооспермией параллельно с достоверным ($p<0,001$, $p<0,01$ и $p<0,01$ соответственно) снижением количества нормальных форм сперматозоидов в эякуляте, имеет место достоверное ($p<0,05$) увеличение конических форм сперматозоидов. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [1, 5, 10, 13].

Измерение объема тестикул в контрольной и исследуемой группах показало, что при варикоцеле имеет место достоверное ($p<0,05$) уменьшение объема тестикулы на стороне поражения (табл. 4).

Таблица 4

Объем тестикул у фертильных мужчин и у больных с варикоцеле, ассоциированных с инфертильностью

Тестикулы	Фертильная группа (n=100)	Варикоцеле		
		астенозооспермия (n=8)	олигозооспермия (n=22)	олигоастенозооспермия (n=60)
Правая тестикула, мл ³	23,4±0,86	22,53±0,36	20,84±0,67	20,86±1,13
Левая тестикула, мл ³	22,5±0,93	20,61±1,08	18,53±0,54	18,21±0,64

Как следует из табл. 4, объем правой тестикулы достоверно ($p<0,001$) снижается при варикоцеле по сравнению с контрольной группой лишь у пациентов с олигозооспермией и олигоастенозооспермией, в то время как объем левой тестикулы прогрессивно уменьшается у всех пациентов с варикоцеле, и достоверные различия ($p<0,001$ и $p<0,01$ соответственно) установлены не только у пациентов с олигозооспермией, но и астенозооспермией. Было выявлено, что чем больше длительность заболевания, тем более выражена стадия клинического расширения вен ($r=0,73$, $p<0,05$), атрофия яичка ($p=0,81$, $p<0,05$). Снижение объема правой тестикулы было тесно связано с потерей упругости и нарушением консистенции в правой тестикуле ($p<0,01$), но это не отражалось на тоне левой тестикулы. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей [1, 5, 10, 13].

Параллельно со снижением объема тестикул у пациентов с варикоцеле было констатировано нарушение консистенции и упругости тестикул, особенно это касалось тестикулы на стороне варикоцеле. Так, у 32 (35,7%) была установлена нормальная консистенция и упругость тестикул, у 45 (50%) – нарушение тонуса тестикул на стороне варикоцеле и лишь у 13 (14,4%) – нарушение консистенции и упругости тестикул с обеих сторон.

Болевой синдром, отмечаемый многими пациентами (46,3%) с варикоцеле, не оказывает никакого влияния на объем левой или правой тестикулы, на их консистенцию и упругость.

Весьма существенным оказалось влияние прогрессирующей атрофии левой тестикулы на объем правой ($p<0,01$), на собственный тонус ($p<0,01$) и на тонус правой тестикулы ($p<0,001$).

Сильная половая конституция выявлена у 11 (12,2%), средне-сильная – у 23 (25,6%), слабо-средняя – у 29 (32,2%), слабая – у 27 (30%) больных. Таким образом, больные варикоцеле в 57,8% случаев представлены ослабленными вариантами половой конституции.

Сравнительная характеристика степени варикоцеле и типа половой конституции отражена в табл. 5.

Сравнительная характеристика степени варикоцеле и типа половой конституции

Степень варикоцеле	Сильная	Средне-сильная	Слабо-средняя	Слабая	Всего
I	2	4	-	-	12
II	7	12	16	15	47
III	2	7	13	12	31
Итого	11	23	29	27	90

Концентрация пептидных и стероидных гормонов в сыворотке крови у больных варикоцеле с инфертильностью

Показатели	Здоровые	Больные	p
ФСГ, МЕ/мл	4,73±0,25	5,32±0,24	<0,05
ЛГ, МЕ/мл	5,16±0,41	6,96±1,31	<0,05
ПРЛ, мМЕ/мл	164,47±13,54	236,37±24,46	<0,05
E ₂ , пмоль/л	62,83±3,46	80,46±12,57	<0,05
T, пмоль/л	13,58±1,29	10,63±1,34	<0,05
П, пмоль/л	19,63±3,84	29,48±4,51	<0,05
ДГЭА-С, пмоль/л	16,87±1,78	20,75±1,37	<0,05
ГСПС, пмоль/л	34,72±4,86	46,37±4,26	<0,05
K, нмоль/л	356,71±23,26	411,27±21,32	<0,05

Из табл. 6 следует, что высокие степени варикоцеле (II-III) в большинстве случаев встречались у больных со слабо-средней и слабой половой конституциями, что, по-видимому, при изначальной слабости венозного клапанного аппарата тестикул приводило к ретардации полового созревания.

Мы предполагаем, что в патогенезе варикоцеле, вслед за главным патогенетическим фактором - почечной венозной гипертензией, важную роль играют состояние окружающей соединительной ткани и эндотелиоцитов (прочность) стенок вен, метаболические процессы в стенках сосудов, отечность тканей сосудов, количественный и качественный состав липидов мембран эндотелиоцитов, процессы агрегации тромбоцитов, повышенная вязкость крови, тонус гладкой мускулатуры вен, субклинические формы ангиопатий различного генеза, состояние ферментов клеточных мембран, интенсивность процессов перекисного окисления в этих мембранах.

Концентрация пептидных и стероидных гормонов в сыворотке крови у больных варикоцеле с инфертильностью представлена в табл. 6.

Из табл. 6 следует, что у больных варикоцеле концентрации ФСГ в крови увеличена на 12,5%, ЛГ – на 34,9%, ПРЛ – на 43,7%, E₂ – на 28%, П – на 50%, ДГЭА-С – на 23%, ГСПС – на 33,6%, K – на 15,3%, T снижена на 27,8% по сравнению с нормой (p<0,05 во всех случаях).

Гормональная характеристика больных с варикоцеле в зависимости от его степени представлена в табл. 7.

Концентрация пептидных и стероидных гормонов у больных варикоцеле в зависимости от его степени

Гормоны	I ст. (n=23)	II ст. (n=41)	III ст. (n=26)	p
ФСГ, МЕ/мл	4,62±0,37	5,37±0,21	5,69±0,38	p ₁₋₂ >0,05; p ₂₋₃ >0,05
ЛГ, МЕ/мл	5,24±0,31	6,96±1,19	8,83±1,27	p ₁₋₂ <0,05; p ₂₋₃ >0,05
ПРЛ, мМЕ/мл	197,63±14,51	231,52±16,83	278,32±21,13	p ₁₋₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05
E ₂ , пмоль/л	69,34±2,23	78,37±6,42	93,59±11,27	p ₁₋₂ >0,05; p ₂₋₃ >0,05
T, пмоль/л	13,31±1,27	10,72±1,36	8,13±1,28	p ₁₋₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05
П, пмоль/л	19,41±3,72	29,36±4,51	38,59±3,64	p ₁₋₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05
ДГЭА-С, пмоль/л	17,25±1,36	20,47±1,24	24,32±1,27	p ₁₋₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05
ГСПС, пмоль/л	38,86±4,52	43,27±3,52	53,74±4,38	p ₁₋₂ >0,05; p ₂₋₃ <0,05
K, нмоль/л	429,53±24,31	412,36±31,24	384,39±27,43	p ₁₋₂ >0,05; p ₂₋₃ >0,05

Из табл. 7 следует, что концентрация ФСГ, ЛГ, П, ДГЭА-С, ГСПС и Т в крови у больных с I степенью варикоцеле соответствует норме, концентрация ПРЛ и E₂ увеличена в 1,2 и 1,1 раза соответственно по сравнению с нормой ($p < 0,05$).

У больных со II степенью варикоцеле концентрация в крови ФСГ соответствует норме, ЛГ, ПРЛ, E₂, П, ДГЭА-С и ГСПС достоверно выше в 1,3, 1,1, 1,5 и 1,2 раза по сравнению с больными I степенью варикоцеле ($p < 0,05$), Т – достоверно ниже в 1,2 раза по сравнению с больными I степенью варикоцеле ($p < 0,05$).

У больных с III степенью варикоцеле концентрация в крови ФСГ, ЛГ, ПРЛ, E₂, П, ДГЭА-С и ГСПС достоверно выше в 1,3, 1,1, 1,2, 1,3, 1,2 и 1,2 раза соответственно, концентрация Т – достоверно снижена в 1,3 раза по сравнению с больными со II степенью варикоцеле ($p < 0,05$).

Из табл.7 следует, что при варикоцеле страдает не только канальцевый аппарат яичек, но и функции клеток Лейдига, что приводит к нарушению генеративной и андрогенной функции тестикул.

Гиперэстрогения является патогенетическим звеном, так как непосредственно влияет на состояние сосудистой стенки, увеличивая ее проницаемость для жидкости, что можно объяснить более ранним влиянием варикоцеле на андрогенную функцию яичка. Гонадотропная функция гипофиза у больных повышена и нарушение ее функции утяжеляется по мере увеличения степени варикоцеле ($r = 0,83$, $p < 0,05$), отражая необратимые нарушения функции сперматогенного эпителия. Прогестеронсинтезирующая функция у больных с варикоцеле с утяжелением его степени повышается ($r = 0,74$, $p < 0,05$), что является прямым следствием нарушения функций клеток Лейдига.

Явления гиперпролактинемии у больных с варикоцеле свидетельствуют о достаточно сложных гипопищарно-тестикулярных взаимоотношениях, которые еще не нашли точного объяснения.

При сопоставлении внутрисекреторной функции яичка с его морфометрическими показателями установлено определенное соответствие этих двух параметров. Оказалось, что объем и консистенция определенным образом взаимосвязаны с внутрисекреторной функцией яичка, т.е. явления атрофии яичка, выражающиеся в уменьшении его объема и размягчения консистенции отражаются и на продукции Т. Так, при объеме яичек $18,61 \pm 0,58$ мл³ концентрация Т в крови составляла $8,76 \pm 0,24$ нмоль/л, при объеме яичек $17,13 \pm 0,58$ мл³ – $7,62 \pm 0,29$ нмоль/л. Это подтверждает позитивную связь морфометрических данных яичка с его внутрисекреторной активностью, что имеет высокую корреляцию ($r = 0,87$, $p < 0,05$). Корреляция между уровнями Т и концентрацией и подвижностью сперматозоидов подтверждена в ряде исследований, тогда как между уровнем ЛГ, количеством и подвижностью сперматозоидов она не обязательна [1, 9-11, 13, 14].

В группе здоровых мужчин концентрация сперматозоидов и их подвижность положительно коррелировали с уровнем Т, а концентрация сперматозоидов – с уровнем ФСГ. Объем эякулята не был связан с концентрацией Т и ФСГ в крови. У здоровых мужчин не было выявлено корреляции уровня ПРЛ ни с одним показателем спермограммы. Статистический анализ выявил достоверные корреляционные связи: 1) обратная связь между уровнем П в крови и процентным количеством подвижных сперматозоидов в эякуляте ($r = 0,29$, $p < 0,05$); 2) между уровнями ФСГ в крови и степенью патоспермии существует положительная корреляция ($r = 0,93$, $p < 0,05$); 3) между уровнем П в крови и процентом сперматозоидов с патологическим строением головки (микроголовка, макроголовка, конусовидная) в эякуляте ($r = 0,91$, $p < 0,05$).

Характер изменений концентрации половых стероидов свидетельствует не только о снижении уровня Т, но и о значительном (на 28 %) увеличении концентрации в крови E₂. Отношение Т/E₂ у здоровых мужчин $0,21 \pm 0,02$ достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с больными ($0,13 \pm 0,02$). В экспериментах [11,13,14] показано, что при уменьшении отношения Т/E₂ блокируется копулятивный цикл. Некоторые исследователи считают снижение уровня Т характерным и для идиопатической олигоспермии [1, 13].

Как известно, отдельные стадии сперматогенеза контролируются ФСГ и Т. При этом количественную сторону сперматогенеза обеспечивает ФСГ, а качественную Т. В экспериментах *in vitro* было показано, что ФСГ напрямую стимулирует деление клеток Сертоли, обеспечивает их созревание и секреторные способности, а также стимулирует деление клеток зародышевого эпителия, сперматогониев, поддерживает их число, так как блокирует апоптоз [13,14]. Для дальнейшего развития сперматогониев VII-VIII стадий уже абсолютно необходим Т, так как он поддерживает их сцепление с клетками Сертоли, способствует элонгации, определяет перестройку цитоскелета клеток Сертоли путем стимуляции синтеза белков филаментов, осуществляющих связывание, образуемых актином, винкулином и некоторыми белками клеточной адгезии [10]. В определенной степени это нашло отражение при изучении связи между гормональными показателями и спермограммой здоровых мужчин.

Подтверждением этого являются низкая концентрация Т, наличие обратной корреляции между уровнем П в крови и количеством подвижных сперматозоидов в эякуляте. На это указывает слабая половая конституция у пациентов, у которых варикоцеле развилось в пубертатном периоде, что свидетельствует о наличии раннего нарушения полового развития, связанного с поражением тестикул [10].

Представляет интерес анализ отношения ЛГ/Т, которому некоторые исследователи придают значение диагностического теста. У здоровых мужчин отношение ЛГ/Т составило $0,37 \pm 0,02$, у больных – $0,65 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). Увеличение отношения ЛГ/Т свидетельствует об ослаблении резервных возможностей клеток Лейдига, что предполагает целесообразность использования этого показателя в качестве прогностического обоснования [9, 10, 13].

Снижение гормональной активности яичка начинается еще в период полового созревания и является результатом отрицательного влияния на функцию тестикул нарушенного венозного оттока. Учитывая наличие только одного полноценно функционирующего яичка, при варикоцеле существует потенциальный риск наступления гормональной недостаточности со стороны другого яичка. Кроме того, следует учесть, что процесс с возрастом прогрессирует и внутрисекреторная функция яичек резко снижается. Так, было показано, что несмотря на то, что варикоцеле не является фактором ускоренного наступления андропаузы, тем не менее снижение уровней Т с возрастом протекает параллельно как у больных с варикоцеле, так и у здоровых мужчин, при этом, уровни Т у здоровых мужчин, естественно, выше [9, 10, 13].

Характер органной венозной почечной гипертензии определяет особенности венозной гемодинамики в системе почечной вены. В соответствии с причинами, ее вызывающими, венозная гипертензия может быть стойкой – в орто- и клиностазе и непостоянной – только в ортостазе или при нагрузке. Согласно законам венозной гемодинамики, локальное повышение давления приводит к формированию путей окольного кровотока.

Первыми в этот процесс включаются вены, имеющие слабый клапанный аппарат или вообще его не имеющие – центральная вена левого надпочечника. По нашему мнению, она первой вовлекается в процесс компенсации венозной гипертензии. В это время ретроградного кровотока по левой вене яичек нет, но по мере прогрессирования процесса возникают затруднения оттока крови от левого яичка по левой яичковой вене, ее компенсаторное расширение, вызывающее недостаточность ее клапанного аппарата, рефлюкс в нее венозной почечной крови. Такой механизм характерен для нестабильного, непостоянного повышения давления в левой почечной вене – в ортостазе или при физической нагрузке. Клинически это состояние венозной гемодинамики в левой почечной вене соответствует невыраженному варикоцеле, включая субклиническое.

Прогрессирование органной венозной почечной гипертензии приводит к недостаточности клапанного аппарата вен левой почечной вены, в том числе левой яичковой вены и развитию в них компенсаторного ретроградного кровотока. При клиническом осмотре в данной стадии варикоцеле определяется пальпаторно или даже визуально, что соответствует выраженной форме. Быстрый переход невыраженного варикоцеле в выраженное характерен для стабильной и высокой гипертензии в левой почечной вене при ее стенозическом поражении.

Если в результате включения окольного кровотока из левой почечной вены, по левой яичковой вене, венам капсулы почки, венам мочеточника, полунепарной вене, венам позвоночника давление в левой почечной вене снижается или даже нормализуется, ретроградный кровоток по центральной вене левого надпочечника может прекратиться или возникнуть только в периоды наивысшего повышения давления в левой почечной вене, например, при нагрузке. При врожденной клапанной недостаточности левой яичковой вены ретроградный кровоток по левой яичковой вене развивается и при нормальном давлении в левой почечной вене, быстро минув стадию невыраженного варикоцеле.

В ответ на повышение давления в левой почечной вене снижается почечный кровоток. Подтверждением этому является снижение pO_2 и повышение pCO_2 в венозной почечной крови при увеличении давления в левой почечной вене после перевода больных из клиностаза в ортостаз. Снижение почечного кровотока, в свою очередь, приводит к ишемии почечной ткани и последующему увеличению активности ренина, ангиотензина II. Как следствие, усиливается выделение *простагландина E₂* (ПГЕ₂) для предотвращения вазоконстрикторного эффекта ангиотензина II. Поэтому уровень ПГЕ₂ в крови из левой почечной вены в ортостазе относительно выше, чем в клиностазе.

Вследствие ретроградного кровотока по левой яичковой вене при выраженном варикоцеле кровь из левой почечной вены, содержащая катехоламины в более высокой концентрации, чем в периферической крови, попадает в венозную систему яичка. В свою очередь, катехоламины оказывают двоякое действие на яичко. Во-первых, при введении в яичковую вену они вызывают уменьшение кровотока в яичке, в результате парадоксального снижения артериального давления в яичковой артерии, что приводит к снижению секреции Т. Во-вторых, как медиаторы периферического звена симпатической нервной системы (яичко имеет симпатическую иннервацию), способны влиять на трофику яичка и проницаемость его капилляров [12]. Такое их действие возможно благодаря феномену венозно-артериального перекоса в семенном канатике, причем, этот процесс при варикоцеле усиливается из-за повышения венозного давления в левом яичке [12, 13]. Вышесказанное относится не только к катехоламинам, но и к простагландинам, которые содержатся в венозной почечной крови и оказывают повреждающее воздействие на процессы стероидо- и сперматогенеза в яичке [1, 6, 9, 10].

Таким образом, патологическое действие венозной гипертензии в левом яичке при варикоцеле усугубляется гуморальными факторами – субстанциями, синтезируемыми левой почкой и надпочечником, попадающими в венозную систему яичка. Этот механизм может касаться не только левого, но и правого яичка при наличии анастомозов между венозной системой левой почки и правого яичка.

Гемодинамика в левой почечной вене при органной венозной почечной гипертензии во многом определяет функциональное состояние левого надпочечника. В этот период, когда ретроградный кровоток по левой яичковой вене отсутствует и влияние венозной гипертензии, вазоактивных и других субстанций в левом яичке, минимально или отсутствует, ведущим становится другой механизм повреждения сперматогенеза, причем не в одном, а в обоих яичках.

Этот механизм является следствием ретроградного кровотока по центральной вене левого надпочеч-

ника и патологической стимуляции стероидогенеза гормонов в его корковом слое. Непосредственными стимуляторами стероидогенеза в левом надпочечнике являются катехоламины мозгового слоя надпочечника, а также почечные простагландины, способные оказывать влияние на стероидогенез в коре надпочечников. ПГЕ₂ вызывает стимуляцию стероидогенеза в клетках коркового слоя надпочечника [1, 6, 9, 10, 11].

В результате патологической стимуляции корковый слой левого надпочечника теряет функциональную зависимость от центральных органов гормональной регуляции и становится полностью зависимым от характера кровотока в центральной вене надпочечника. Увеличение венозного давления в левой почечной вене приводит к забросу венозной крови в сосуды коркового слоя, на что клетки отвечают повышенным выделением стероидных гормонов. Снижение давления в левой почечной вене приводит к восстановлению кровотока по центральной вене левого надпочечника и способствует попаданию гормонов коркового слоя в общий кровоток. Чем чаще и значительнее повышается давление в левой почечной вене, тем выше уровень стимуляции коры левого надпочечника и содержание стероидных гормонов в периферической крови.

При прогрессировании органной венозной почечной гипертензии кровотоки по центральной вене левого надпочечника принимают преимущественно ретроградное направление. В результате кровь от левого надпочечника оттекает только по поверхностным венам и попадает в систему воротной вены, в печень, где стероидные гормоны, секретируемые левым надпочечником, инактивируются. Как свидетельствуют полученные данные, ретроградный кровоток по центральной вене левого надпочечника приводит к стимуляции секреции П и ДЭА-С.

Повышенная концентрация К была более выражена при I степени варикоцеле, чем при II или III, хотя разница статистически недостоверна. Этот феномен может быть обусловлен лишь тем, что поверхностное венозное сплетение левого надпочечника тесно связано с системой воротной вены (через вены поджелудочной железы и селезенки, т.е. при органной венозной почечной гипертензии развивается не только ренокавальный, но и ренопортальный анастомоз). Поэтому при стойком повышении давления в левой почечной вене, при выраженном варикоцеле, почти вся кровь, оттекающая от левого надпочечника, попадает в печень, где К и альдостерон инактивируются, т.е. переводятся в связанное с белком состояние или метаболизируются. По этой же причине снижается содержание К в крови после резекции левой яичковой вены, которая приводит к повышению давления в левой почечной вене и усилению ретроградного кровотока по центральной вене левого надпочечника. При невыраженном варикоцеле, при повышении давления в левой почечной вене только в ортостазе, венозная кровь от левого надпочечника оттекает как в поверхностное венозное сплетение (при повышении давления), так и в левую почечную вену (при снижении давления). Поэтому К в повышенных количествах попадает в большой круг кровообращения.

С учетом того, что К обладает способностью подавлять синтез Т, блокировать сперматогенез, вызывать преждевременное слущивание клеток герминативного эпителия, становится понятным, почему изменения в эякуляте, обнаруженные при варикоцеле J. MacLeod, были названы им «stress-pattern» и наблюдались у мужчин после тяжелых стрессовых ситуаций. Иллюстрацией к этому служит выявленная нами корреляция связь между уровнем К в крови и процентом сперматозоидов с патологическим строением головки ($r=0,84$, $p<0,05$). Таким образом, повышение уровня К у больных с варикоцеле, особенно в начальных стадиях заболевания, при субклинических формах, может оказаться решающим фактором в повреждении сперматогенеза и развитии субфертильности.

П, секретируемый в основном надпочечниками, но также и тестикулами, является наиболее активным природным антиандрогеном. Действие его реализуется в конкуренции за андрогенсвязывающие участки рецепторов, присутствующих в андрогензависимых тканях-мишенях. Хорошо проникая через гематотестикулярный барьер, П оказывает прямое угнетающее действие на спермато- и стероидогенез в яичках. Кроме того, он оказывает прямое угнетающее и обратимое действие на метаболизм Т в клетках придатка яичка. На уровне эпидидимуса П вызывает преждевременную активацию и капацитацию сперматозоидов, вследствие его эволюционно обусловленных эффектов, которые он оказывает на зрелые сперматозоиды в женском половом тракте [1].

Нарушение оплодотворяемости, преждевременную капацитацию сперматозоидов в эпидидимусе при варикоцеле, мы связываем с таким нарушением стероидогенеза в тестикулах, которое сопровождается повышенным образованием Е₂ и П, которые в норме присутствуют в женском половом тракте и служат молекулярным сигналом для нормальной капацитации. Роль П в индукции преждевременной капацитации сперматозоидов показана в ряде работ [1, 10, 11, 13]. Варикоцеле приводит к развитию тестикулярной дисфункции, как результата суммарного взаимодействия ряда патофизиологических процессов: повышения температуры, рефлюкса токсических метаболитов из почечного кровотока продуктов адреналового синтеза из надпочечниковой вены. Наличие сети венозных анастомозов семенного канатика приводит к забросу этих продуктов в ипсилатеральную тестикулу.

Итак, варикоцеле возникает как следствие флебогипертензионной нефропатии, при этом степень гормональных нарушений определяется прежде всего анатомическими факторами и индивидуальными особенностями нарушений кровотока в системе ренокавального сегмента, различиями в изменении микроциркуляции, а также зависит от длительности заболевания.

Общие закономерности нарушения стероидогенеза при варикоцеле связаны с вовлечением и интерстициального, и тубулярного компонентов тестикул в патологический процесс вследствие длительного повы-

шения температуры в тестикулах, которое приводит к необратимой, прогрессирующей атрофии, сопряженной с повышением уровней циркулирующих ФСГ, E₂, П, ДГЭА-С, снижением Т и гипосперматогенезом. Действие температуры на герминативные клетки опосредуется через ингибин - (+эстрадиол) - гипофиз-ФСГ-путь.

Варикоцеле характеризуется аномальной морфологией сперматозоидов, повышенным ответом на ГнРГ, уменьшением диаметра семиноформных канальцев, гиперплазией клеток Лейдига, сопровождающейся цитоплазматической вакуолизацией и атрофией, снижением объема цитоплазматических органелл, уменьшением количества тестостеронсекретирующих клеток Лейдига, сопровождающейся цитоплазматической вакуолизацией и атрофией, снижением митохондриальных и микросомальных функций.

Уменьшение синтеза Т связано с нарушениями функций ферментов последних стадий синтеза Т дельта-4 пути (недостаточность 17-20 лиазной, 17- α -гидроксилазной активностей) и повышением в связи с этим предшественником его синтеза – П. При варикоцеле снижается эпидидимальная редукция Т, одним из результатов которой является нарушение пассажа гамет через эпидидимис, сопровождающееся их задержкой в проксимальных отделах канальца этого органа и преждевременно индуцированной капациационной активностью. В условиях медленной, но неизбежной прогрессии заболевания в ответ на дисфункцию сперматогенеза и снижение функциональной активности клеток Лейдига, повышается активность передней доли гипофиза. Нарушения сперматогенеза объясняются также надпочечниковой дисфункцией – повышением уровней надпочечниковых стероидов: К, 11- β -гидроандростендиона, альдостерона, ДГЭА-С в крови, связанной с образованием ретроградного почечного кровотока по центральной вене надпочечника и рефлюксом крови, обогащенной продуктами их активации, в яичковую вену.

Литература

1. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / Под общ. ред. Нишлага, Берге Г.М.: Пер. с англ. – М., 2005.– 554 с.
2. Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев.– М.: Медицина, 2000.– 630 с.
3. Дедов, И.И. Половое развитие детей: норма и патология / И.И.Дедов, Т.В.Семичева, В.А. Петеркова.– М.: Колор Ит Студио, 2002.
4. Дедов, И.И. Детская эндокринология (руководство для врачей)/ И.И.Дедов, В.А. Петеркова.– М.: Универсум Паблишинг, 2006.– С. 346–370.
5. Першук, А.И. Варикоцеле и некоторые вопросы мужского бесплодия / Д. И.И.едов, В.А.Петеркова.– Киев, 2002.– 256 с.
6. Arlt, W. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action / W.Arlt, P.M. Hewart // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.– 2005.– N 34.– P. 293–313.
7. Endocrinology / Z.Y. De Yroot [et. al.]– 5 th ed.– Elsevier, Saunders, 2006.– 567 p.
8. Delemarre-Van Le Waal, H.A. Abnormalities in Puberty/ H.A. Delemarre-Van Le Waal.– Kargen, 2005.– 567 p.
9. Endocrinology and Metabolism. Editor-in-Chief: Aldo Pinchera.– Mc Yraw-Hill Ynternational (UK) Ytd., 2001.– 811 p.
10. Yavin, W. Manual of Endocrinology and Metabolism / W. Yavin.– Third Edition.– 2002.– 854 p.
11. Morales, A. Ynvestigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males / A. Morales, B. Yunenfeld // AgingMale.– 2002.– Vol. 5.– P. 74–86.
12. Pediatric Endocrinology/ Eds. O.X. Pescovitz, E.A. Eugster.– Yippincott; Williams and Wilkins, 2004.– P. 316–334.
13. Robinson, St. Endocrinology Specialist Handbook/ St. Robinson, K. Meeran.– Martin Dunitz, 2002.– 563 p.
14. Williams Textbook of Endocrinology.– Tenth Edition.– 2003.–1326 p.