**Морфологическая характеристика ткани яичка при бесплодии.**

Сапаргалиева А.Д.

КазНМУ, Алматы, Казахстан

В большинстве работ, посвященных морфологии мужского бесплодия, основное внимание уделяется характеристике состояния сперматогенеза и описанию типов его повреждения вне зависимости от причины, вызвавшей повреждение. И это, наверное, логично, так как для клинициста важен сам факт наличия сперматогенного эпителия в выстилке семенных канальцев и оценка состояния интерстициальных компонентов ткани яичка. Практически с самого начала морфологических исследований биопсий яичка, данные гистологического исследования четко отражали андрологические задачи.

Говоря о динамике изучения репродуктивной функции мужчин, необходимо отметить, что первая классификация структурных изменений ткани яичка была предложена R.H.Schinz, B.Slatopolsky еще в 1924 г. Согласно этой классификации было выделено три группы гистологических нарушений в структуре сперматогенного эпителия, и две - интерстиция. При этом, уже в первой классификации прослеживалась тенденция выделения стадийного характера структурных изменений – от начального интратубулярного торможения процесса развития половых клеток, через стадию интратубулярной остановки созревания с блокированием процесса созревания, до герминальной аплазии выстилки канальцев, при отсутствии патологических изменений в стенке канальцев и интерстиции.

Изменения в интерстиции в виде перитубулярного склероза и тубулярного склероза, также было предложено авторами рассматривать, как стадии одного процесса. Хотя в первом случае – при перитубулярном склерозе разрастания соединительной ткани выявлялись в основном, между семенными извитыми канальцами, приводя к сдавлению канальцев и нарушению сперматогенеза в виде торможения созревания половых клеток на той или иной стадии. Тогда как тубулярный склероз характеризовался повреждением преимущественно базальных мембран с последующей атрофией зародышевого слоя сперматогенного эпителия и полным запустеванием канальцев. Процесс характеризовался прогрессирующим течением с облитерацией просвета канальцев, утолщением стенки канальцев за счет склероза и гиалиноза в финале.

Даже первая классификация включала практически все морфологические изменения, которые возникали в компонентах ткани яичка при различных патологических состояниях, в том числе и при бесплодии. Такая пластичность первой классификации сделала ее базовой или точкой отсчета для всех последующих классификаций.

Следующая классификация изменений ткани яичка была предложена K.G.Tillinger в 1942 г., и не существенно отличалась от предыдущей. Разница заключалась лишь в детализации стадий дезорганизации процессов сперматогенеза, которых в классификации было предложено четыре.

В классификации T.Colgan (1980 г) была проведена попытка пересмотреть значение диагностической тестикулярной биопсии при бесплодии и установить «жесткие» рамки для ее проведения. Авторы ввели в классификацию новые определения, наполнив их конкретными морфологическими признаками: нормальный сперматогенез, гипосперматогенез, синдром только клеток «Сертоли», синдром Клейнфельтера, наряду с уже существующими состояниями из «старых» классификаций, но обозначенных, как «задержка созревания».

Морфологическими критериями нормального сперматогенеза было предложено считать неизмененную тестикулярную паренхиму и интерстиций, что предполагало наличие семенных канальцев, в эпителиальной выстилке которой, определялись половые клетки, соответствовавшие всем стадиям развития – сперматогонии, сперматоциты, сперматозоиды и клетки Сертоли.

Под гипосперматогенезем авторы классификации предложили понимать угнетение процесса сперматогенеза на всех стадиях созревания половых клеток в равной степени. При этом, степень процессов торможения могла быть от слабой до значительной. К морфологическим маркерам этой формы повреждения процессов сперматогенеза можно было отнести структурную сохранность клеток Лейдига, при наличии умеренного перитубулярного склероза или его отсутствии.

Задержка созревания полового эпителия характеризовалась повреждением процессов сперматогенеза на ранней (на уровне сперматоцитов) или на поздней (на уровне сперматид) стадиях в большинстве канальцев. При этом, уровень задержки сперматогенеза оставался постоянной величиной у каждого конкретного больного.

Синдром только клеток Сертоли определялся на основании отсутствия половых клеток в семенных канальцах, и в выстилке участвовали только клетки Сертоли, но значительно уменьшенные в размерах по сравнению с клетками Сертоли в условиях нормы.

Синдром Клейнфельтера характеризовался прогрессирующим уменьшением полового эпителия, запустеванием семенных извитых канальцев и гиперплазией клеток Лейдига.

По сравнению с предыдущими классификациями, классификация T.Colgan оказалась более простой для клиницистов, что способствовало ее широкому использованию не только морфологами, но и клиницистами.

Среди клинических работ по проблеме мужского бесплодия фундаментальными остаются работы J.Molnar (1982), в которых была проведена попытка модифицировать классификацию T.Colgan. Но в связи с тем, что и J.Molnar при разработке классификации придерживался того же принципа, а именно – оценки степени сохранности процессов сперматогенеза, это сделало его классификацию не некоторой степени похожей на классификацию T.Colgan. Тем не менее, в классификации J.Molnar, которая широко используется в практической работе, были внесены изменения, и помимо нормального сперматогенеза, включены такие патологические состояния, как аномалии развития и гипоплазия канальцев, и воспалительные и дегенеративные изменения.

Морфологическая диагностика мужского бесплодия остается научной проблемой и в настоящее время, поэтому помимо оценки состояния сперматогенеза и констатации факта элиминации пулов половых клеток на разных стадиях развития, проводится попытка объяснения процессов элиминации.

В многочисленных работах как клинических, так и экспериментальных, объясняются различные нарушения дифференцировки и созревания полового эпителия повышенной чувствительностью сперматогенного эпителия к различного рода раздражителям.

В работах R.S.Martin-du Pan, A.Compara (1993) был предложен новый подход к оценке нарушения фертильности на основании выделения трех основных уровней повреждения половых клеток: сперматогоний, сперматоцитов и сперматид. Было установлено, что повреждение процессов сперматогенеза на стадии сперматогоний наблюдается при воздействии факторов, оказывающих антимитотическое влияние. Тогда как повреждение сперматогенеза на стадии сперматоцитов связано с аномалиями синаптонемного комплекса, поэтому эти клетки чаще всего повреждаются в конце профазы первого мейотического деления. А повреждение сперматогененза на стадии сперматид обычно связывают с уменьшением гликогена в цитоплазме клеток Сертоли и отсутствием микротубулярных структур в аксилярных филаментах сперматид. В свою очередь повреждение сперматид становится причиной уменьшения образования сперматозоидов.

Основные причины, приводящие к элиминации и редукции половых клеток у лиц репродуктивного возраста, представляют собой довольно значительный перечень состояний, связанных как с патологией яичка в виде варикоцеле, крипторхизма, перекрута яичка, так и состояниями, связанными с повышением температурного режима, включающими как сауну, так и лихорадочное состояние при различных инфекциях. Кроме того, нарушения процессов сперматогенеза связаны с алиментарными факторами (дефицит витами А, употребление алкоголя), ятрогенной патологией (химиотерапия, лучевая терапия, антибиотики), и состояниями, обусловленные эндокринопатиями.

1. Состояния, обусловленные патологией яичка:

Варикоцеле страдают до 16% мужчин, чаще с односторонней локализацией слева. При варикоцеле связь с бесплодием не является общепризнанным фактом, и рядом исследователей ставиться под сомнение. Тем не менее, повреждения выявляются в клетках Сертоли в участках примыкания сперматид. Повреждения со временем принимают диффузный характер с вовлечением сперматогоний и сперматоцитов. Структурные повреждения сперматогенного эпителия сопровождаются уменьшением объема, как левого, так и правого яичка, в связи со синхронными изменениями в парных органах. Гистологические изменения в основных компонентах яичка, как в паренхиме, так и в строме обусловлены хронической гипоксией и коррелируют со степенью варикозного расширения вен семенного канатика.

Крипторхизм среди пороков развития составляет до 20%. Выраженность морфологических изменений в эктопированном яичке связана с длительностью заболевания и с высотой дистопии (брюшная ретенция, паховая ретенция, паховая эктопия). Поэтому, чем старше ребенок, тем более грубые изменения обнаруживаются при гистологическом исследовании - вплоть до атрофии сперматогенного эпителия и развития синдрома клеток Сертоли. Сопоставление данных клинических и экспериментальных исследований позволяет сделать вывод о необходимости раннего проведения хирургической коррекции, которая дает шанс для сохранения сперматогенеза.

Перекрут яичка приводит к развитию симптоматической орхидопатии в контрлатеральном яичке и/или высокому уровню антиспермальных антител, которые регистрируются в контрлатеральном яичке. Предрасполагающими факторами к развитию перекрута являются участки гипосперматогенеза, гипоплазии канальцев, синдрома клеток Сертоли и интратубулярных кальцинатов, которые могут встречаться изолированно.

1. Повышение температурного режима:

Повышение температурного режима является причиной повреждения половых клеток, что рассматривается как один из методов контрацепции мужчин. Ежедневное 30-минутное обогревание мошонки при температуре 43 градусов С в течение 12 дней приводит к снижению количества половых клеток в эякуляте и элиминации сперматоцитов 1 порядка.

Инфекционные заболевания занимают значительное место среди причин мужского бесплодия. Торможение сперматогенеза возникает при бактериальном эпидидимоорхите, простатите. Но в повреждении половых клеток возросла роль вирусной и небактериальной флоры. Инфекционные агенты оказывают непосредственное влияние на половые клетки. Так, например, кишечная палочка может прикрепляться к жгутику и головке сперматозоидов, а вирусы – проникают в ядро и цитоплазму половых клеток. Кроме того, возможно появление цитотоксических лимфоцитов против половых клеток при воспалительных заболеваниях половых органов.

1. Алиментарные факторы:

Влияние дефицита витамина А в рационе питания на сперматогенез показано в отдельных экспериментальных исследованиях, в которых доказано повреждение сперматогенеза на уровне сперматогоний (стадия прелептотены). Хотя, трудно серьезно оценивать значение авитаминоза А для оплодотворяющей способности, так как включение витамина А в рацион питания, полностью приводит к восстановлению сперматогенеза.

Употребление алкоголя вызывает недостаточность сперматогенеза, что связано с образованием неполноценных сперматозоидов, но необходимо учитывать определенную этапность воздействия этанола. Только у хронических алкоголиков отмечается грубое нарушение структуры ткани яичка, включающее склероз интерстиция и коллапс большинства канальцев, уплощение эпителиальной выстилки в сохранившихся семенных канальцев, элиминация зрелых форм половых клеток.

1. Ятрогенная патология:

Противоопухолевые препараты типа хлорамбуцина и циклофосфамида оказывают антимейотическое действие на сперматогонии. Другие препараты, типа винкристина, вызывают нарушение деления половых клеток в стадию митоза. Тем не менее, патологическое действие на сперматогенез зависит от дозы препарата, метода введения лекарственных препаратов и состояния полового эпителия до лечения. Так, почти у 50% больных с опухолями яичка отмечается исходно низкий показатель уровня половых клеток.

Лучевая терапия приводит к стерилизации при дозе 600 рад. Наиболее чувствительными к радиоактивным повреждениям оказались сперматогонии типа В. Локальное облучение вызывает нарушение деления стволовых клеток, что объясняет прогрессирующую инволюцию ткани яичка.

Антибиотики широкого спектра действия влияют на состояние сперматогенеза, вызывая умеренное торможение сперматогенеза на уровне сперматоцитов. Тем не менее, даже при длительном применении антибиотиков, сохраняется тенденция к восстановлению целостности пула половых клеток.

1. Эндокринопатии:

Сахарный диабет часто протекает с нарушением половой функции, что объясняется проявлением диабетической микроангиопатии, которая в свою очередь становится причиной гипоксии, приводящей к повреждению сперматозоидов. Это выражается патологией акросомального комплекса, шейного отдела и жгутика и проявляется увеличением числа неподвижных сперматозоидов.

Заключение

Сегодня можно с определенной уверенностью говорить о том, что мужское бесплодие – это гетерогенная группа, объединяющая заболевания как врожденного, так и приобретенного характера. Разработанная специальная программа ВОЗ по репродукции человека способствовала активизации поиска диагностических критериев, совершенствованию лечебных мероприятий, пересмотру показаний к проведению диагностической тестикулярной биопсии, разработке щадящих способов исследования ткани яичка.

До настоящего времени основным методом изучения патогенеза мужского бесплодия остается морфологический метод, который в комплексе с клиническими данными позволяет проводить диагностику сомато-полового состояния больного и выбрать метод лечения.

Тем не менее, и морфологическая диагностика мужского бесплодия требует совершенствование методического уровня, что позволит приблизить морфологию к задачам андрологической клиники. Одной из главных задач, стоящих перед морфологом остается функциональная интерпретация изменений в компонентах ткани яичка и дальнейший поиск маркеров мужского бесплодия на основании изучения тестикулярных биоптатов. Решение этой задачи наиболее перспективно с позиций существования клеточных коопераций и функциональных систем ткани яичка.