

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.66-007.26:618.36

Николаев В.В.^{1,2}, Солонцов Ю.Н.^{1,2}, Протасов А.А.^{1,2}

РОЛЬ ПЛАЦЕНТАРНЫХ РАССТРОЙСТВ СРЕДИ ФАКТОРОВ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННОЙ ГИПОСПАДИИ

¹Кафедра детской хирургии ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва;²ФГБУ «Российская детская клиническая больница» ФГБОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 119571, Москва.

Введение. За последние 50 лет отмечен рост в 2–3 раза частоты встречаемости гипоспадии. В большей степени изменение частоты произошло за счёт увеличения числа дистальных форм, относящихся к изолированному типу данной патологии. Этиология большинства случаев изолированной гипоспадии не ясна. Изучение её происхождения находится на этапе поиска и оценки значения факторов риска. Предполагается, что эта мультифакториальная патология обусловлена изменениями в организме матери, плаценты и факторами окружающей среды. Настоящее исследование посвящено оценке роли плацентарных факторов в формировании гипоспадии.

Материал и методы. Нами проведён ретроспективный анкетный опрос среди родителей 99 детей с изолированными формами гипоспадии. Особое внимание уделено семейному анамнезу, включая сведения о профессии, вредных привычках (курение) родителей, а также данные о заболеваниях репродуктивных органов как у родителей, так и у ближайших родственников по мужской линии. Собрана также информация об особенностях течения дородового периода и исхода родов. На основе полученных результатов дана оценка влияния различных «родительских» факторов на формирование изолированных форм гипоспадии у сыновей. **Результаты.** В 4 из 99 случаев происхождения изолированной гипоспадии было обусловлено генетическими отклонениями. Среди факторов риска достаточно часто встречались первичные заболевания со стороны репродуктивных органов у родителей (18 отцов и 12 матерей). Наиболее часто встречалась патология плаценты в I триместре беременности, проявлявшаяся угрозой самопроизвольного выкидыша (в 34 случаях из 95). Плацентарные расстройства привели к преждевременным родам в 25 случаях. А в 22 случаях плацентарные расстройства проявлялись задержкой развития плода.

Заключение. В нашем исследовании по частоте встречаемости среди факторов риска 1-е место заняли плацентарные расстройства, которые могут быть ведущими в происхождении изолированной гипоспадии.

Ключевые слова: изолированная гипоспадия; плацентарные расстройства; угроза самопроизвольного выкидыша; недоношенность; задержка развития плода.

Для цитирования: Николаев В.В., Солонцов Ю.Н., Протасов А.А. Роль плацентарных расстройств среди факторов риска возникновения изолированной гипоспадии. *Детская хирургия*. 2018; 22(6): 288–291. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-6-288-291>

Для корреспонденции: Солонцов Ю.Н., ассистент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, Москва. E-mail: yura_solontsov@mail.ru

Nikolaev V.V.^{1,2}, Solontsov Yu.N.^{1,2}, Protasov A.A.^{1,2}

THE ROLE OF PLACENTAL DISORDERS AMONG RISK FACTORS IN THE FORMATION OF ISOLATED HYPOSPADIAS

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation;²Russian Children's Clinical Hospital Moscow, 119571, Russian Federation

Aim of the study. The incidence of hypospadias increased by 2–3 times within the last 50 years. Changes in the frequency occurred mostly due to the gain of the distal isolated forms. The etiology of the majority of cases of the isolated hypospadias isn't clear. The study of the origin hypospadias is at a stage of the search and assessment of the value of risk factors. The multifactorial pathology is supposed to be caused by changes in an organism of the mother, a placenta and environment factors. Our research is devoted to the assessment of placental factors in the formation of hypospadias.

Material and Methods. We have performed a retrospective questionnaire among parents of 99 children with the isolated forms of hypospadias. The special attention was paid to the collecting of the family anamnesis, including data on diseases of reproductive organs, both at parents and at the immediate family in the male line and also data on a occupation, addictions (smoking) of parents. Information was also collected about the peculiarities of the course of the prenatal period and the outcome of childbirth. On the basis of the obtained data, an assessment of the influence of various “parental” factors on the formation of the isolated hypospadias forms in their sons is given.

Results. In 4 out of 99 cases, the origin of isolated hypospadias has been caused by genetic deviations. Primary diseases of reproductive organs in parents have been noted as follow: in fathers in 18 of 95 cases, and in mothers in 12 cases. Most often the placenta pathology in the first trimester of pregnancy was shown by the threat of a spontaneous miscarriage (in 35 cases from 95). Placental disturbances during all pregnancy were accompanied by premature births in 25 cases. In 22 cases placental disorders were shown by a fetus arrest of development.

Conclusions. In our research placental disturbances were the most frequent risk factors in the formation of the isolated hypospadias.

Key words: isolated hypospadias; placental disturbances; threat of spontaneous miscarriage; prematurity; small-for-gestation-age; development.

For citation: Nikolaev V.V., Solontsov Yu.N., Protasov A.A. The role of placental disorders among risk factors in the formation of isolated hypospadias. *Detskaya khirurgiya (Russian Journal of Pediatric Surgery)* 2018; 22(6): 288–291. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-6-288-291>

For correspondence: Yuri N. Solontsov, MD, professor assistant of the Department of Pediatric Surgery of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: yura_solontsov@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received: 02 April 2018

Accepted: 01 October 2018

Введение

Гипоспадия – самая частая врождённая патология развития полового члена, расцениваемая в настоящее время как один из симптомов нарушения дифференцировки генитального пола. Заболевание иногда сочетается с крипторхизмом и/или паховой грыжей [1–3], но чаще всего бывает самостоятельным, то есть изолированной патологией [4]. По имеющимся в литературе данным можно говорить о различных причинах её возникновения. Считается, что изолированная гипоспадия может быть эндокринопатией, дисморфией, мальформацией, дизрупцией или мультифакториальной патологией.

К установленным, но редко встречающимся причинам изолированной гипоспадии относятся генетические отклонения. Например, мутация гена андрогенового рецептора обнаружена в 1 случае из 40 дистальных форм [5], а при проксимальных – в 1 из 9 случаев [6]. Предполагается, что возникновение изолированной гипоспадии мультифакториального типа связано с наличием однонуклеотидных полиморфизмов в таких компетентных генах, как *MAMLD1* [7] и *ESR2 (ER-β)* [8], а также с наличием в коже гениталий эстрогензависимых факторов транскрипции (ATF3) [8–10]. Негенетические причины, по данным литературы, обобщённым Р. Mouriquand (2007), связаны с состоянием организма матери, окружающей среды и плаценты [11]. Однако точные причины обычно не бывают установлены.

Работа посвящена поиску и оценке роли плацентарных расстройств среди факторов риска возникновения изолированной гипоспадии, конечной целью которых является разработка мер профилактики заболевания.

Материал и методы

В отделении уроandroлогии РДКБ в случайном порядке отобраны пациенты с направляющим диагнозом «гипоспадия». У каждого из них осмотрены наружные гениталии, после чего из выборки исключены пациенты с сопутствующей патологией, такой как гидроцеле, паховая грыжа и/или крипторхизм. На этом этапе группа насчитывала 99 пациентов.

Изучаемая группа являлась смещённой выборкой из субпопуляции пациентов с изолированной гипоспадией, так как представлена только случаями, при которых показано хирургическое лечение. Критерии включения – дистопия меатуса в проксимальном направлении и/или выраженное вентральное искривление полового члена (хорда). Данные о частоте встречаемости различных форм гипоспадии представлены в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что у 4 из 99 пациентов гипоспадия была типа «хорды», в остальных случаях наблюдалась дис-

топия меатуса в проксимальном направлении. В зависимости от степени дистопии меатуса патология условно разделена на дистальные (59) и проксимальные формы (36). Соответственно, к дистальным формам гипоспадии отнесены головчатая, венечная, дистально-стволовая и стволовая; к проксимальным – проксимально-стволовая, пеноскротальная, мошоночная и промежностная.

Среди родителей, в большей части среди матерей, проведён ретроспективный анкетный опрос. Особое внимание уделено сбору семейного анамнеза, включая данные о заболеваниях репродуктивных органов как у родителей, так и у ближайших родственников по мужской линии, а также сведения о профессии и вредных привычках (курение) родителей. Наиболее важной была информация о течении родового периода (осложнения беременности, терапия и т. д.) и исхода родов (срок родов, физическое развитие новорождённого и оценка по шкале Апгар).

Недоношенными считали детей, родившихся до окончания полных 37 нед гестации [12]. Оценка физического развития новорождённого производилась по Н.К.Р. Робертону (1998 г.). Поддержка развития плода (ЗРП) устанавливалась при величине дефицита массы тела ниже 10% центиля [13]. Полученные данные обрабатывали с помощью Microsoft Office Excel 2003.

Результаты

Среди 99 пациентов с изолированной формой заболевания выявлено 3 случая семейной гипоспадии (венечная – 1, дистально-стволовая – 1, стволовая – 1). В 1 случае (пеноскротальная форма) в ходе дообследования верифицировано нарушение синтеза/рецепции тестостерона. Поэтому эти 4 пациента с гипоспадией-мальформацией также были исключены из исследования, и теперь группа насчитывала 95 пациентов. Данные о возрасте родителей представлены в табл. 2.

Из данных табл. 2 видно, что возраст большинства родителей варьировал от 20 до 35 лет. Средний возраст матерей – 28,8 года, отцов – 27,9 года. В свою очередь курение было распространено среди 16% матерей и 29% отцов.

Частота встречаемости других изучаемых факторов, как показывает анализ данных, значительно различается. Ряд факторов достаточно часто встречались в исследовании, и часто встречаемые факторы можно разделить на несколько групп. К 1-й группе можно отнести первичную патологию органов репродуктивной системы у родителей. Данные об этом представлены в табл. 3.

Из данных табл. 3 следует, что у 18 отцов имелись указания на такую патологию гениталий, как варикоцеле (6), девиация полового члена (3), крипторхизм (2) или паховая грыжа (7). В свою очередь, у 2 матерей встречался необструктивный (эндокринный) вариант бесплодия, препятствовавший наступлению беременности естественным путём. В связи с этим пришлось прибегнуть к стимуляции овуляции с последующим экстракорпоральным оплодотворением, культивированием и переносом эмбрионов в полость матки. Помимо необструктивного женского бесплодия в ряде случаев имелись и другие пер-

Таблица 1

Распределение гипоспадий по формам

Форма гипоспадии	Количество
Типа «хорды»	4
Головчатая	2
Венечная	19
Дистально-стволовая	12
Стволовая	26
Проксимально-стволовая	2
Пеноскротальная	10
Мошоночная	20
Промежностная	4
Всего...	99

Таблица 2

Распределение родителей по возрасту

Возраст, годы	Мать, n	Отец, n
До 20	5	1
20–25	36	28
25–30	36	31
30–35	13	27
Старше 35	4	8

Таблица 3

Характеристика частоты встречаемости первичной патологии органов репродуктивной сферы у родителей в зависимости от формы гипоспадии

Форма гипоспадии	Заболевания органов репродуктивной системы, <i>n</i>		ЭКО, <i>n</i>
	у отцов	у матерей	
Типа «хорды» (4)	1	0	0
Дистальная (56)	8	3	0
Проксимальная (35)	9	7	2
Всего...	18	10	2

Примечание. ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение.

вичные отклонения, также носившие эндокринный характер. В частности, поликистоз яичников (1), дисфункция яичников (2), гиперэстрогения (1), гиперандрогения (3), гиперпролактинемия (1), а также патология щитовидной железы (2). Вместе с тем следует отметить частую встречаемость вторичных отклонений, то есть тех отклонений, которые возникли у матерей в ходе беременности, носили также эндокринный характер и могли оказать влияние не только на исход родов, но и на развитие гениталий плода. Вторичные отклонения, терапия, назначаемая по этому поводу, а также данные об исходе родов составили 2-ю, 3-ю и 4-ю группу часто встречающихся в исследовании факторов (табл. 4).

По данным табл. 4, из двойни было 6 пациентов, причём гипоспадия сформировалась у ребёнка, родившегося первым, плацента которого была прикреплена низко. При этом масса тела новорождённого была снижена. Особое внимание привлекает тот факт, что 25 пациентов родились недоношенными, в 22 случаях зарегистрирована задерж-

ка развития плода (ЗРП). Беременность более чем в половине случаев имела осложнённое течение, в связи с чем была назначена медикаментозная терапия. В 22 случаях в составе монотерапии или комплексной терапии назначали гормоны (гестагены – в 17 случаях, а глюкокортикоиды – в 9). Разновидности и частота встречаемости отклонений, возникших у матерей во время беременности, представлены в табл. 5.

Из данных табл. 5 видно, что наиболее часто встречалась угроза самопроизвольного выкидыша (25) и угроза прерывания, наблюдавшаяся в течение всей беременности (19). Также была диагностирована фетоплацентарная недостаточность (9) и внутриутробная гипотрофия (9). При этом «симптомы плацентарных расстройств» во многих случаях были сочетанными, например, гипертонус матки сопровождался кровотечением из половых путей, а затем развитием ФПН и т. д. В общей сложности «симптомы плацентарных расстройств» были зарегистрированы в 66 случаях из 95 (69%).

Обсуждение

В ряде стран Америки, Европы и Азии, по данным метаанализа L.J. Paulozzi (1999), частота встречаемости гипоспадии в 1960–1990 гг. выросла в 1,4–2,5 раза [14]. Затем в Европе в 2001–2010 гг. по данным 5 регистров частота встречаемости заболевания несколько снизилась, в 4 регистрах была неоднородной и в 4 регистрах оставалась на прежнем уровне. Однако по данным 9 регистров рост частоты встречаемости гипоспадии продолжился [4]. По вопросу о причинах роста заболеваемости многие авторы сходятся во мнении, что произошедшие перемены являются следствием роста воздействия на плод повреждающих негенетических факторов.

Изолированные формы – наглядный пример гипоспадии с негенетическим происхождением. Её наследование

Таблица 4

Характеристика течения дородового периода, срока наступления и исхода родов в зависимости от формы гипоспадии

Форма гипоспадии	Дородовый период беременности								Срок наступления родов				Исходы родов				
	двойня		осложнённое течение беременности		гормональная терапия		негормональная терапия		доношенные		недоношенные		длина тела ср., см	масса тела ср., кг	оценка по шкале Апгар, ср. балл	ЗРП*	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%				абс.	%
Типа «хорды» (4)	0	0	2	50	0	0	2	50	4	100	0	0	51,7	3,23	8	0	0
Дистальная (56)	1	2	37	66	11	20	17	30	45	80	11	20	50	3,1	7,6	8	14
Проксимальная (35)	5	14	27	77	11	31	15	43	21	60	14	40	47	2,54	7,6	14	40
Всего...	6	6	66	69	22	23	34	36	70	74	25	26	49,5	2,9	7,7	22	23

Примечание. * ЗРП – задержка развития плода.

Таблица 5

Характеристика частоты встречаемости некоторых отклонений в течение беременности в зависимости от формы гипоспадии

Форма	Гипертонус матки		Кровотечение из половых путей		Угроза самопроизвольного выкидыша		Угроза преждевременных родов		Длительная угроза		Поздний токсикоз, гестоз		ФПН*		Внутриутробная гипотрофия	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Типа «хорды» (4)	0	0	0	0	2	50	0	0	0	0	0	0	1	25	0	0
Дистальная (56)	8	14	6	10	16	29	12	21	7	13	4	7	3	5	4	7
Проксимальная (35)	5	14	2	6	7	20	9	26	12	34	3	9	5	14	4	11
Всего...	13	14	8	8	25	26	21	22	19	20	7	7	9	9	8	8

Примечание. * ФПН – фетоплацентарная недостаточность.

встречается крайне редко, по нашим данным, в 4 случаях из 99. В 95 случаях мы не выявили признаков взаимосвязи возраста и специальности родителей с частотой возникновения изолированной гипоспадии. В каждом пятом случае (в 18 из 95 случаев) имеются указания на патологию со стороны репродуктивных органов отцов. У матерей первичная патология органов репродуктивной системы встречалась реже (12 из 95 случаев), чем у отцов. Однако вторичная патология, зачастую носившая эндокринный характер, встречалась очень часто (в 66 из 95 случаев). При дистальных гипоспадиях, в отличие от проксимальных форм, чаще встречалась угроза самопроизвольного выкидыша (29% против 20%). В свою очередь при проксимальных гипоспадиях чрезвычайно часто встречалась угроза прерывания, наблюдавшаяся в течение всей беременности (34% против 12%), а также ЗРП (40% против 14%) и недоношенность (40% против 20%). Проксимальная гипоспадия также значительно чаще встречалась при многоплодии (двойня) (14% против 2%).

Таким образом, скомпрометированная во время беременности гипоталамо-гипофизарно-плацентарно-гонадная ось матери и плода, с учётом частой встречаемости в популяции акушерско-гинекологических отклонений и, в частности угрозы самопроизвольного выкидыша [15], может являться одним из основных факторов риска возникновения изолированной гипоспадии. Скомпрометированная ось также может быть хорошей «мишенью» для других повреждающих факторов, таких как прогестины или глюкокортикоиды. В соответствии с полученными данными, прирост уровня заболеваемости гипоспадией может быть связан с существующим трендом в акушерской практике, заключающимся в сохранении беременности в случае её неблагоприятного течения. Данная гипотеза нуждается в дальнейшем изучении, например, сравнении данной группы случаев с контрольной группой, чем мы и занимаемся в настоящее время.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Holmes L.B. Common Malformations. Oxford University Press, Oxford, New York. *Auckland*. 2012;37-4:109-15.
- Leung A.K., Robson W. L. Hypospadias: an update. *Asian J Androl*. 2007;9(1):16-22.
- Utsch B., Albers N., Ludwig M. Genetic and molecular aspects of hypospadias. *Eur J. Pediatr Surg*. 2004;14(5):297-302.
- Bergman J.E. Loane M. Vrijheid M., Pierini, A., Nijman R.J., Addor M. C., Barisic I., et al. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study. *World J. Urol*. 2015; 33:2159-67.
- Sutherland R.W., Wiener J.S., Hicks J.P., Marcelli M., Gonzales E. T. Jr., Roth D. R., Lamb D. J. Androgen receptor gene mutations are rarely associated with isolated penile hypospadias. *J. Urol*. 1996; 156(2 Pt 2):828-31.
- Alléra A., Herbst M. A., Griffin J.E., Wilson J.D., Schweikert H., McPhaul M. J. Mutations of the androgen receptor coding sequence are infrequent in patients with isolated hypospadias. *J. Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80(9):2697-9.
- Kalfa N., Cassorla F., Audran F., Oulad Abdennabi I., Philibert P., et al. Polymorphisms of MAMLD1 gene in hypospadias. *J. Pediatr Urol*. 2011;7:585-91.
- Van der Zanden L.F., van Rooij I.A., Feitz W.F., Vermeulen S.H., Kiemeny L. A., et al. Genetics of hypospadias: are single-nucleotide polymorphisms in SRD5A2, ESR1, ESR2, and ATF3 really associated with the malformation? *J. Clin. Endocrinol Metab*. 2010; 95: 2384-90.
- Liu B., Wang Z., Lin G., et al. Activating transcription factor 3 is upregulated in hypospadias. *Pediatr Res* 2005;58:1280-3.
- Beleza-Meireles A., Töhönen V., Söderhäll C., Schwentner C., Radmayr C., Kockum I., et al. Activating transcription factor 3: a hormone responsive gene in the etiology of hypospadias. *Eur J Endocrinol* 2008;158:729-39.
- Mouriquand P. 'Etiological aspects of hypospadias'. *Dialogues in Pediatric Urology* 2007; 28(4): стр?
- Шабалов Н. П. Неонатология: книга .., М.: 2006. 1 том: 38-39.
- Шабалов Н. П. Неонатология: книга .., М.: 2006;1 том.: 88.
- Paulozzi L. J. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect*. 1999; 107(4):297-302.
- Савельева Г. М., Кулаков В. И., Стрижаков А. Н и др.; Акушерство /учебник. Под редакцией Г. М. Савельевой. М.: Медицина. 2000: 281.
- Holmes L.B. Common Malformations. Oxford University Press, Oxford, New York. *Auckland*. 2012;37-4:109-15.
- Leung A. K., Robson W. L. Hypospadias: an update. *Asian J Androl*. 2007;9(1):16-22.
- Utsch B., Albers N., Ludwig M. Genetic and molecular aspects of hypospadias. *Eur J. Pediatr Surg*. 2004;14(5):297-302.
- Bergman J. E. Loane M. Vrijheid M., Pierini, A., Nijman R. J., Addor M. C., Barisic I., et al. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study. *World J. Urol*. 2015 33:2159-67.
- Sutherland R. W., Wiener J. S., Hicks J. P., Marcelli M., Gonzales E. T. Jr., Roth D. R., Lamb D. J. Androgen receptor gene mutations are rarely associated with isolated penile hypospadias. *J. Urol*. 1996; 156(2 Pt 2):828-31.
- Alléra A., Herbst M. A., Griffin J. E., Wilson J. D., Schweikert H., McPhaul M. J. Mutations of the androgen receptor coding sequence are infrequent in patients with isolated hypospadias. *J. Clin. Endocrinol Metab*. 1995; 80(9):2697-9.
- Kalfa N., Cassorla F., Audran F., Oulad Abdennabi I., Philibert P., et al. Polymorphisms of MAMLD1 gene in hypospadias. *J. Pediatr Urol*. 2011;7:585-91.
- Van der Zanden L. F., van Rooij I. A., Feitz W. F., Vermeulen S. H., Kiemeny L. A., et al. Genetics of hypospadias: are single-nucleotide polymorphisms in SRD5A2, ESR1, ESR2, and ATF3 really associated with the malformation? *J. Clin. Endocrinol Metab*. 2010;95:2384-90.
- Liu B., Wang Z., Lin G., et al. Activating transcription factor 3 is upregulated in hypospadias. *Pediatr Res* 2005;58:1280-3.
- Beleza-Meireles A., Töhönen V., Söderhäll C., Schwentner C., Radmayr C., Kockum I., et al. Activating transcription factor 3: a hormone responsive gene in the etiology of hypospadias. *Eur J Endocrinol* 2008;158:729-39.
- Mouriquand P. 'Etiological aspects of hypospadias'. *Dialogues in Pediatric Urology* 2007; 28(4):
- Schabalov N. P. Neonatology: book .., Moscow: 2006;1 vol. 38-9. (in Russian).
- Schabalov N. P. Neonatology: book . Moscow:2006;1 vol. 1: 88. (in Russian).
- Paulozzi L. J. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect*. 1999; 107(4):297-302.
- Savelyeva G. M., Kulakov V. I., Strizhakov A. N., et al.; *Obstetrics [Akusherstvo / uchebnyy pod redaktsiey G. M. Savelyevoy]*. Moscow: 2000. (in Russian).

Поступила 02 апреля 2018
Принята к печати 01 октября 2018