

VILNIAUS UNIVERSITETAS

————— Vytautas BILIUS —————

KRIPTORCHIZMO CHIRURGINIO
GYDYMO LAIKAS IR VAISINGUMO
PROGNOZĖ VERTINANT
SPERMATOGENEZĘ SĖKLIDŽIŲ
BIOPSIJOSE

D A K T A R O D I S E R T A C I J A

BIOMEDICINOS MOKSLAI, MEDICINA (06 B)

Vilnius, 2015

Disertacija rengta 2010–2015 metais Vilniaus universitete.

Disertacija parengta Vaikų ligoninėje, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filiale, Vaikų ligų klinikoje.

Mokslinė vadovė:


prof. dr. Augustina Jankauskienė

(Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

TURINYS

SANTRUMPOS	6
ĮVADAS.....	7
1. Tiriamoji problema	7
2. Aktualumas	8
3. Kriptorchizmas ir nevaisingumas	10
4. Tyrimo tikslas	12
5. Tyrimo uždaviniai	12
6. Darbo naujumas ir reikšmė	12
7. Ginamieji teiginiai.....	13
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	14
1.1. Tyrimų apžvalga	14
1.2. Istorija ir epidemiologija	15
1.3. Kriptorchizmo etiologija	17
1.4. Sėklidės padėtys sergant kriptorchizmu	17
1.5. Klinikinėje praktikoje paplitusi nenusileidusių sėklidžių klasifikacija	18
1.6. Sėklidžių nusileidimas.....	19
1.7. Mažasis brendimas	25
1.8. Sėklidės anatomija ir histologija.....	27
1.9. Sėklidžių histologija sergant kriptorchizmu	28
1.10. Testosteronas, LH, FSH ir jų įtaka spermatogenezei	29
1.11. INHB B sergant kriptorchizmu	31
1.12. Kriptorchizmo diagnostika ir tyrimo metodai.....	33
1.13. Gydymas	34
1.14. Orchiopeksija.....	39
1.15. Sėklidžių vėžys	40

2. TYRIMO ETAPAI, TIRIAMOJI MEDŽIAGA IR METODIKA	42
2.1. Tyrimo etapai	42
2.2. Tiriamoji medžiaga ir metodika	45
2.2.1. Kraujo mėginio paruošimas	45
2.2.2. FSH koncentracijos nustatymas	46
2.2.3. LH koncentracijos nustatymas	46
2.2.4. Testosterono koncentracijos nustatymas	46
2.2.5. INHB B koncentracijos nustatymas	46
2.2.6. Sėklidės biopsijos paėmimas ir jos tyrimas.	47
2.3. Statistiniai metodai ir analizė	51
3. TYRIMŲ REZULTATAI	55
3.1. Lietuvoje 2004 ir 2014 metais atliktų orchiopeksijų apžvalga.	55
3.2. GL ir Ad spermatogonijų, Ad / T, TFI kintamumas tiriamųjų grupėse.	57
3.3. Ad spermatogonijų kiekis.	59
3.4. Ad spermatogonijų ir sėklidės kanalėlių santykis	60
3.5. TFI	61
3.6. Nevaisingumo rizikos grupių pasiskirstymas pagal amžiaus grupes	62
3.7. Tiriamųjų INHB B, LH, FSH, testosteronas	63
3.7.1. INHB B	63
3.7.2. LH	65
3.7.3. FSH	67
3.7.4. Testosteronas	68
3.8. Sąsajos tarp nenusileidusių sėklidžių padėties, morfologijos ir histologinių biopsijos radinių	68
3.9. Nenusileidusios sėklidės morfologijos, padėties ir histologijos santykio tyrimo rezultatai	70
3.10. Orchiopeksijos laiko parinkimas ir gydymo taktikos saugumas	71
3.11. Tiesinės regresijos modelis tarp amžiaus grupių	72

4. REZULTATŲ APTARIMAS	74
4.1. Lietuvoje 2004 ir 2014 metais ir Vaikų ligoninės VšĮ VULSK filialo Urologijos skyriuje nuo 1978 metų operuotų vaikų skaičiaus ir vidutinio amžiaus palyginimas su Europos ir pasaulio šalių duomenimis.	74
4.2. GL ir Ad spermatogonijų, Ad / T, TFI kintamumas tiriamųjų grupėse. . .	76
4.3. TFI rezultatai	79
4.4. Nevaisingumo rizikos grupių pasiskirstymas pagal amžiaus grupes ir vaisingumo prognozė 	80
4.5. Vaisingumo prognozė	81
4.6. Tiriamųjų INHB B, LH, FSH, testosterono koncentracijos įvertinimas ir palyginimas tarp grupių.	81
4.7. Ryšiai ir priklausomybės tarp hormonų	84
4.8. Sąsajos tarp nenusileidusių sėklidžių padėties, morfologijos ir histologinių biopsijos radinių	84
4.9. Orchiopeksijos laiko parinkimas ir gydymo taktikos saugumas	87
IŠVADOS	89
PRAKTIKINĖS KLINIKINĖS REKOMENDACIJOS, KAI PO GIMIMO ĮTARIAMAS KRIPTORCHIZMAS	90
LITERATŪRA	92
DISERTACIJOS TEMA SPAUSDINTŲ DARBŲ SĄRAŠAS	106
DISERTACIJOS TEMA SKAITYTŲ TARPTAUTINIŲ PRANEŠIMŲ SĄRAŠAS	107
SU DISERTACIJOS TEMA NESUSIETŲ SPAUSDINTŲ DARBŲ SĄRAŠAS	108
PRIEDAI	109
PADĖKA	117
<i>CURRICULUM VITAE</i>	118

SANTRUMPOS

- Ad / T – Ad spermatogonijų ir sėklinių kanalėlių (tubulių) santykis (Ad per tubule)
CGRP – su kalcitonino genu susietas peptidas
DNRG – didelio nevaisingumo rizikos grupė
DNR – deoksiribonukleino rūgštis
FSH – folikulus stimuliuojantis hormonas
GL – germinacinės ląstelės
GnRH – gonadotropinus atpalaiduojantis hormonas
hCG – žmogaus chorioninis gonadotropinas
INHB B – inhibinas B
INSL3 – į insuliną panašus hormonas 3
LH – liuteinizuojantis hormonas
LH-RH – liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojantis hormonas
LVChD – Lietuvos vaikų chirurgų draugija
MNRG – mažo nevaisingumo rizikos grupė
RNR – ribonukleino rūgštis
P-H-L – pagumburio-hipofizės-lytinių liaukų ašis
TFI – tubulių fertiliškumo indeksas
VNRG – vidutinio nevaisingumo rizikos grupė
VULSK – Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos

ĮVADAS

1. Tiriamoji problema

Kriptorchizmas (gr. *kryptos* – paslėpta, *orchis* – sėklidė) yra labiausiai paplitusi berniukų įgimta, daugiaveiksnė, vystymosi anomalija, pasireiškianti sutrikusiu sėklidžių nusileidimu į kapšelį. Lietuvoje tarp išnešiotų naujagimių kriptorchizmo dažnis siekia 5,7 proc., o tarp 1 metų vaikų – 1,1–1,4 proc. [Preikša R, Žilaitienė B ir kt., 2005]. Vakarų šalyse kriptorchizmo dažnis nustatomas 2–5 proc. išnešiotų naujagimių, o tarp neišnešiotų – iki 30 proc. [Hutson JM, 2013]. Padidėjusi nevaisingumo, sėklidės vėžio rizika ir vadinamasis tuščias kapšelis (nėra sėklidžių kapšelyje) yra pagrindinės kriptorchizmo gydymo priežastys [Hadziselimovic F, 2006]. Šiuo metu manoma, kad nevaisingumas kriptorchizmo atveju išsivysto dėl nepakankamo sėklidės audinio išsivystymo, taip pat dėl nepalankios aplinkos normaliam sėklidės vystymuisi ir sutrikusio germinacinių ląstelių virsmo į suaugusiųjų tamsiąsias Ad spermatogonijas (angl. *Adult dark spermatogonia s. Ad spermatogonia*) [Hadziselimovic F, Hadziselimovic NO, 2011]. Minėtos ląstelės yra spermatogenezės kamieninės ląstelės, kurių randama iki vyro vaisingo amžiaus pabaigos. Ad spermatogonijų skaičius nenusileidusiose sėklidėse būna sumažėjęs arba jų biopsinėje medžiagoje iš viso nerandama. Nenusileidusių sėklidžių biopsijos, atliekamos sėklidės nuleidimo ir jos fiksavimo kapšelyje (orchiopeksijos) metu, gali suteikti daug informacijos nustatant būsimą vaisingumo prognozę [Vignera SL, Calogero AE et al., 2009]. Nustatyta, kad tamsiosios AD spermatogonijos yra esminis prognostinis vaisingumo veiksnys. Egzistuoja ryšys tarp tamsiųjų AD spermatogonijų skaičiaus, rasto atliekant orchiopeksiją vaikystėje ir spermogramų rezultatų suaugus. Pastebėta, kad sergantiesiems kriptorchizmu tirtiems vaikams, kuriems vaikystėje atlikus sėklidės biopsijas, Ad spermatogonijų buvo nerasta, atlikus spermogramas suaugus, buvo nustatyta 80 proc. oligospermija ir 20 proc. azospermija [Hadziselimovic F, Hoecht B, 2008].

Dažniausiai tiriami vaisingumo rodikliai yra spermos kokybė ir tėvystė. Tiesa, šiandienėje medicininėje literatūroje Ad spermatogonijų kiekis, kaip sėkmingos spermatogenezės rodiklis, biopsinėje medžiagoje atliekant orchiopeksiją minimas kaip patikimas būsimą vaisingumo prognostinis veiksnys [Hadziselimovic F, Hoecht B, 2008]. Iki šiol dauguma skelbtų tyrimų apie vaisingumą po orchiopeksijos remiasi tėvystės analize. Tačiau didelė dalis tyrimų kritikuotina dėl labai mažo tiriamųjų skaičiaus ir spermos analizės nebuvimo vertinant spermatozoidų kiekį 1 ml.

Vystantis mokslui, vis mažesniems vaikams, sergantiems kriptorchizmu, sėklidėse randama histologinių pakitimų: sėklidžių atrofija paaugliams, histologiniai sėklidės pokyčiai 2–3 metų berniukams, elektroninės mikroskopijos pokyčiai 1–2 metų vaikų biopsijose ir sutrikęs gonocitų vystymasis į tamsiąsias Ad spermatogonijas 3–6 mėnesių vaikams. Todėl pastaruosius 50 metų rekomenduojamas amžius orchiopeksijai atlikti vis mažėjo – nuo paauglystės iki 1 metų [Hutson JM, Balic A et al., 2010]. Daugėja mokslinių publikacijų, kad ligonius, sergančius kriptorchizmu, reikia gydyti kompleksškai, operuoti iki 1 metų, atlikus sėklidės biopsiją ir neradus Ad spermatogonijų – paskirti gydymą liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančių hormonų (LH-RH) analogais. Šiuo metu Lietuvoje ir kitose Vakarų Europos šalyse orchiopeksijos, atliekamos 2–4 gyvenimo metais, neišsprendžia nevaisingumo problemos. Šis tyrimas tapo dar aktualesnis sužinojus skelbiamus rezultatus apie spermos kokybės pagerėjimą jauniems vyrams, buvusiems vaikams, gydytiems LH-RH analogais po atliktos orchiopeksijos, kurios metu atlikta sėklidės biopsija ir Ad spermatogonijų nerasta [Hadziselimovic F, 2007]. Gydymas šiais medikamentais ligoniams iki 6 metų, kuriems Ad spermatogonijų atlikus orchiopeksiją nerasta, davė gerų rezultatų, 86 proc. didelio nevaisingumo rizikos grupės (DNRG) ligonių (t. y. ligoniams, kuriems nerasta tamsių spermatogonijų), sergančių vienpusiu kriptorchizmu, gydymas lėmė spermos kokybės normalizaciją [Hadziselimovic F, 2008]. F. Canavese ir kt. paskelbė studiją, į kurią įtraukti jauni vyrai, operuoti dėl kriptorchizmo pirmaisiais ir antraisiais gyvenimo metais. Tiriamiesiems atliktos sėklidžių biopsijos, įvertintas Ad spermatogonijų kiekis pagal amžių, o sulaukusiems pilnametystės buvusiems pacientams atliktos spermogramos. Patikimai įrodyta, kad absoliutus spermatozoidų skaičius ir jų judrumas jauniems vyrams, operuotiems iki 12 mėnesių, buvo gerokai didesnis negu pacientams, operuotiems vyresniems nei 12 mėnesių. Duomenys taip pat parodė, kad atliktos kūdikystėje biopsijos nepakenkia spermatogenezei ir sėklidės vystymuisi. Tai buvo *pirmas* pranešimas, patvirtinantis, kad orchiopeksijos, atliekamos pirmaisiais gyvenimo metais, turi tiesioginę įtaką berniukų sėklidžių vystymuisi ir vyrų vaisingumui [Canavese F, Mussa A et al., 2009].

2. Aktualumas

Kriptorchizmas – tai dažna berniukų liga, kuri gali turėti sunkių padarinių. Interninėse medicininėse duomenų bazėse „PubMed-NCBI“, „Up-to-date“, „Medscape“, įvedę žodį „Cryptorchidism“, rasime per 9 000 straipsnių, kuriuose analizuojama šios ligos etiologija, dažnis, gydymas ir ryšys su kitomis ligomis. Per pastaruosius

5 metus publikuota 1 147 straipsniai. Tai rodo, kad problema išlieka labai aktuali. Siekiant nustatyti geriausią orchiopeksijos atlikimo laiką atsižvelgiant į vaisingumo prognozę ir sėklidžių vėžio prevenciją, atliktos klinikinės studijos, tačiau rezultatai išlieka nepatenkinami. Iki 2013 metų lapkričio mėnesio publikuotos 24 studijos, tame tarpe randomizuotos ir stebimosios, kuriose tyrėjų nuomonės išsiskyrė, bet dauguma autorių sutiko, kad vaikus reikia operuoti iki 12 mėnesių [Chan E, Wayne C, Naser A, 2014]. Prieš 20 metų buvo manoma, kad orchiopeksiją reikia atlikti iki 4 metų. Prieš 10 metų vaikų urologai ir vaikų chirurgai vieningai sutarė, kad orchiopeksijas reikia atlikti iki 2 metų. Naujausi tyrimai rodo, kad vaisingumo problemų neišvengiama net ir operuojant vaikus iki 2 metų. Kriptorchizmas yra liga, kai sėklidžių vystymosi anomalija ir nenusileidimas yra susijęs su įvairaus laipsnio endokrinopatija, apimančia pagumburio-hipofizės-lytinių liaukų (P-H-L) ašį. Ši endokrinopatija ne tik trukdo sėklidei tinkamai nusileisti į kapšelį, bet ir sutrikdo abiejų sėklidžių brendimą [Huff DS, Hadziselimovic F et al., 1989; Huff DS, Feing DM et al., 2001; Hadziselimovic F, 2008], o ypač nuo 6 gyvenimo mėnesio.

Nevaisingumo rizikos laipsnį galima nustatyti atkiekant sėklidžių biopsijas orchiopeksijos metu ir įvertinant randamų Ad spermatogonijų kiekį. Manoma, kad P-H-L ašies stimuliavimas per protarpinį sintetinio gonadotropinus atpalaiduojančio hormono (GnRH) analogo skyrimą pamėgdžios GnRH bangą, stebimą, kai sėklidžių brendimas yra normalus, kurio nėra naujagimiams, sergantiems kriptorchizmu. Ankstyva orchiopeksija ir gydymas hormonais gali paskatinti sėklidžių brendimą, padidinti vaisingumo tikimybę ir sumažinti sėklidžių vėžio išsivystymo riziką [Hadziselimovic F, Hocht B, Heerzog B et al., 2007].

Trečdaliui berniukų diagnozuojamas abipusis, o dviem trečdaliams – vienpusis kriptorchizmas [Taran I, Elder JS, 2006; Acerini CL, Miles HL, Dunger DB et al., 2009], kuris kitų autorių duomenimis gali siekti 80 proc. Diagnozavus kriptorchizmą, turi būti sudarytas gydymo planas: operacinis ir, jei reikia, medikamentinis gydymas. Pagrindinės priežastys, dėl kurių kriptorchizmas turi būti gydomas, yra padidėjusi nevaisingumo rizika, ypač abipusio kriptorchizmo atveju, atkreipiant dėmesį ir į vienpusį kriptorchizmą, nes, kaip minėta, šios ligos atveju yra sutrikęs ir normaliai nusileidusios sėklidės vystymasis [Hadziselimovic F, Zivkovic D et al., 2005; Chung E, Brock GB, 2011], padidėjęs sėklidžių piktybinio proceso išsivystymo dažnis ir padidėjusi sėklidžių užsisukimo išsivystymo rizika. Daugiaveiksnė kriptorchizmo etiologijos priežastis daro didelę įtaką vyrų vaisingumui, tai apsunkina gydymo metodų ir jų laiko pasirinkimą. Šiuo metu nei nenusileidusios sėklidės

dydis, nei operacijos laikas negarantuoja normalaus vaisingumo ligoniams, operuotiems dėl kriptorchizmo [Jallouli M, Mefteh S, Rebai T, Mhiri R, 2010]. Tikriausiai reikalingas naujas kriptorchizmo gydymo protokolas, apimantis ir chirurginį, ir hormoninį paciento gydymą optimaliausiu laiku.

3. Kriptorchizmas ir nevaisingumas

Pasaulio sveikatos organizacija 1982–1985 metais atliko daugiacentrę studiją ir paskelbė, kad nevaisingumas 20 proc. priklauso nuo vyrų, 38 proc. – nuo moterų, 27 proc. – dėl egzistuojančių abiejų partnerių ligų, o 15 proc. priežasčių negali būti priskirtos kuriam nors vienam asmeniui [World Health Organisation, 1987].

Vyrų nevaisingumo priežastys gali būti suskirstytos į 4 pagrindines grupes:

1. Pagumburio-hipofizės ligos (antrinis hipogonadizmas) – 1–2 proc.
2. Įgimtos sėklidžių ligos (pirminiai sėklidės pažeidimai su Y chromosomos mikrolecijomis) – 30–40 proc.
3. Įgytos sėklidžių ligos (spermos pernešimo sutrikimai) – 10–20 proc.
4. Idiopatinės priežastys – 40–50 proc. [Kretser DM, 1997; Swerdloff RS, Wang C, 2015].

Nevaisingumas yra tiesioginis kriptorchizmo padarinys. Vyrams, sirgusiems kriptorchizmu, nustatomas spermatozoidų kiekio sumažėjimas, ir sperma būna blogesnės kokybės, taip pat stebimi daug blogesni vaisingumo rodikliai, palyginti su vyrais, turinčiais laiku nusileidusias sėklides. Tai vyksta tiek vienpusio, tiek abipusio kriptorchizmo atvejais [Brakel J, Krance R, Keiszer-Schrama SM et al., 2014]. Pažeista spermatogenezė yra genetinių, hormoninių ir sėklidės vystymosi pažeidimų padarinys, bet kai kurie šie pakitimai gali būti grįžtami po laiku atliktos orchiopeksijos [Cooper CS, Docimo SG, 2015]. Įrodyta, kad suaugusių vyrų spermatozoidų skaičius yra tiesiogiai proporcingas prepubertetinių germinacinių ląstelių skaičiui ir tipui (gonocitai / Ad spermatogonijos) orchiopeksijos metu [Hadziselimovic F, Hecker E, Herzog B, 1984; Hadziselimovic F, Herzog B, 2001].

Abipusio kriptorchizmo atveju nevaisingumo rizika yra gerokai didesnė, apie 10 - 20 proc. nevaisingų vyrų vaikystėje buvo operuoti dėl kriptorchizmo [Robin G, Boitrelle F, Marcelli F et al., 2010]. Įrodyta, kad azospermija jauniems vyrams, sirgusiems vienpusiu kriptorchizmu, nustatoma 13 proc., o abipusio negydyto kriptorchizmo atveju gali siekti 89 proc. [Urry RL, Carrel DT, Starr NT et al., 1994; Tekgul S, Riedmiller H, Gerharz E et al., 2009]. Kai kurios retrospektyvinės studijos

parodė, kad nevaisingumas priklausė nuo įgimtų vystymosi anomalijų, susijusių su sėklidės ir jos prielipo disociacija, 32–79 proc. atvejų operuojant randama ir sėklidės bei sėklidės prielipo suaugimo anomalijų [Mollaeian M, Mehrabi V, Elahi B, 1994; De Miguel MP, Marino JM, Gonzalez-Peramato P et al., 2001]. Viena jų – sėklidės ir jos prielipo dalinis arba visiškas nesuaugimas. E. Rachmani ir kt. 2012 metais parašytame straipsnyje įvardijo sėklidės ir sėklidės prielipo santykį esant daugiafaktorinės nenusileidusių sėklidžių etiologijos dalimi ir daugeliu atvejų šią santykio anomaliją siejo su aukštesne sėklidės padėtimi [Rachmani E, Zachariou Z, Snyder H, Hadziselimovic F, 2012]. S. Caterino ir kt. didelėje atvejo ir kontrolės studijoje patvirtinta nenusileidusios sėklidės ir sėklidės prielipo santykio anomalijų asociacija su labiau aukštesne sėklidės padėtimi [Caterino S, Lorenzon L, Cavallini M et al., 2014]. F. Hadziselimovic, M. Bedford, A. Vazquez Medrano ir kitų darbuose, kalbant apie sėklidės nusileidimą, aprašomas itin reikšmingas prielipo vaidmuo [Bedford M, 1978; Vazquez Medrano A et al., 1993]. Esant nenusileidusioms sėklidėms, dažnai nustatomas sumažėjęs androgenų kiekis arba nejautrumas jiems. Manoma, kad tai lemia tam tikro laipsnio nesuaugimą tarp sėklidės ir jos prielipo, taip pat sutrikdomas normalus jų nusileidimas į kapšelį [Hadziselimovic F, Hadziselimovic NO, Demougin P et al., 2015]. Kiti, atvirkščiai, šią anomaliją laiko kriptorchizmo ar neužakusios makštinės ataugos padariniu [Caterino S, Lorenzon L, Cavallini M et al., 2014]. Įvairių autorių duomenimis, sėklidės ir sėklidės prielipo santykis skirstomas skirtingai, tačiau dauguma klasifikacijų apima šias pagrindines kategorijas: normalų sėklidės ir sėklidės prielipo suaugimą (visomis dalimis), nesuaugimą tik prielipo kūno dalimi, suaugimą tik prielipo galva ir visišką nesuaugimą (30 pav.) [Kraft KH, Mucksavage P, Canning DA, 2011; Caterino S, Lorenzon L, Cavallini M et al., 2014].

Jatrogeninio sėklidės arba jų kraujagyslių pažeidimo orchiopeksijos metu nustatomas padidėjęs spermos antikūnų kiekis brendimo metu [Urry RL, Carrel DT, Starr NT et al., 1994; Sinisi A, Pasquali D, Papparella A et al., 1998]. Taip pat įrodyta, kad kriptorchizmas gali sukelti imuninį atsaką ir spermos antikūnų gamybą nepriklausomai nuo nenusileidusios sėklidės padėties ir orchiopeksijos [Sinisi A, Pasquali D, Papparella A et al., 1998].

4. Tyrimo tikslas

Nustatyti tinkamiausią orchiopeksijos laiką, sergantiems kriptorchizmu vaikams pagal rastą Ad spermatogonijų kiekį sėklidžių biopsijose, atlikti operuotų ligonių vaisingumo prognostinį vertinimą.

5. Tyrimo uždaviniai

1. Įvertinti operuotų dėl kriptorchizmo vaikų Lietuvoje 2004 ir 2014 metais bei Vaikų ligoninės VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų (VULSK) filialo Urologijos skyriuje nuo 1978 metų skaičių ir vidutinį amžių bei gautus duomenis palyginti su Europos ir pasaulio šalių duomenimis.
2. Ištirti GL ir Ad spermatogonijų, Ad spermatogonijų ir sėklinių kanalėlių (tubulių) (Ad / T), tubulių fertiliškumo indekso (TFI) kintamumą tiriamųjų grupėse.
3. Pagal amžiaus grupes įvertinti ligonių nevaisingumo rizikos grupių pasiskirstymą ir atlikti vaisingumo prognozę.
4. Įvertinti ligonių, sergančių kriptorchizmu, inhibino B (INHB B), liuteinizuojančio hormono (LH), folikulus stimuliuojančio hormono (FSH), testosterono kiekį kraujyje ir palyginti tarp tiriamųjų grupių.
5. Nustatyti ryšį (sąsajas) tarp nenusileidusių sėklidžių padėties, morfologijos ir histologinių biopsijos radinių.
6. Parinkti orchiopeksijos laiką ir įvertinti pasirinkto gydymo taktikos saugumą.

6. Darbo naujumas ir reikšmė

Sėklidžių biopsijos Ad spermatogonijų ir Ad / T kiekio santykiui nustatyti Lietuvoje iki šiol nebuvo atliekamos. Tai pirmasis tokio tipo prospektyvinis tyrimas Lietuvoje, kurio metu atlikta išsami didelės vaikų kohortos histologinių, endokrinologinių ir klinikinių duomenų analizė. Šio tyrimo metu gauti duomenys sudarys galimybę ateityje atlikti atsitiktinės imties prospektyvinius tyrimus Lietuvoje, padės išvengti nevaisingumo išsivystymo. Mūsų peicientų kohorta bus sekama iki lytinės brandos ir sudarys sąlygas ateities moksliniams atradimams. Šio tyrimo metu pirmą kartą Lietuvoje buvo pritaikyta sėklidės biopsijos paėmimo, paruošimo ir histologinio ištyrimo technika.

Daugelyje Vakarų Europos valstybių, Jungtinėse Amerikos Valstijose sėklidžių biopsijos vaikams yra rutininis tyrimas, atliekamas daugiau nei 50 metų, nors pirmą kartą sėklidžių biopsiją vaisingumui nustatyti 1940 metais panaudojo Charney.

Tyrimas suteikia galimybę nustatyti sutrikusio vaisingumo rizikos grupes pirminio kriptorchizmo chirurginio gydymo metu, o tai labai svarbu sudarant naują kriptorchizmo gydymo protokolą Lietuvoje.

7. Ginamieji teiginiai

1. Orchiopeksiją reikia atlikti vaikams iki 12 mėnesių.
2. Tarp sėklidės biopsijose randamų Ad spermatogonių kiekio ir vaikų amžiaus operacijos metu yra neigiama koreliacija.
3. Kuo sėklidės padėtis aukštesnė ir disociacija tarp sėklidės ir jos prielipo didesnė – tuo Ad spermatogonių kiekis sėklidėse mažesnis.
4. Operuojant vaikus iki 14 mėnesių, užtikrinamas geresnis nenusileidusios sėklidės vystymasis ir sumažinama nevaisingumo rizika.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Tyrimų apžvalga

Lietuvos medicininėje mokslinėje literatūroje duomenų apie atliktas sėklidžių biopsijas, kurių metu nustatomas Ad spermatogonijų kiekis tubulėse, jų įtaka vaisin- gumui, ar operacijos laiko parinkimą iki šiol nebuvo skelbta. Pasaulinėje literatūroje per pastaruosius 40 metų paskelbta nemažai mokslinių darbų, kurie atlikti su gyvū- nais, o vėliau – ir su žmonėmis, tiriant sėklidžių nusileidimo patologiją, hormoninę reguliaciją, Ad spermatogonijų kiekį nenusileidusiose sėklidėse, jų įtaką vyrų vaisin- gumui. Platesni tyrimai pradėti skelbti nuo 1973 metų, kai F. Hadziselimovic ištyrė elektroniniu mikroskopu ir aprašė normaliai į kapšelį nusileidusių ir nenusileidusių sėklidžių histologinę struktūrą [Hadziselimovic F, Seguchi H, 1973], o 1974 metais H. Seguchi ir F. Hadziselimovic pateikė duomenis apie vaikų ultramikroskopinius sėklidžių kanalėlių tyrimus su spermatogonijų, Leydigo, Sertolio ląstelių vystymusi [Seguchi H, Hadziselimovic F, 1974]. 1974 metais P. A. Lee aprašė hormoninę sė- klidės nusileidimo reguliaciją ir patofiziologiją, GnRH rodiklius, kaip indikatorius sėklidžių funkcijai nustatyti [Lee PA, 1974]. 1986 metais J. M. Hutson pademon- stravo antimulerinio hormono įtaką sėklidės nusileidimui [Hutson JM, 1986]. 1987 metais D. Cortes paskelbė, kaip sėklidės vystymosi eigoje vyksta Sertolio ląstelių proliferacija [Cortes D, Muller J, Skakkebaek NE, 1987], normalų spermatogonijų vystymąsi (1990 metais), o 1995-aisiais paskelbė tyrimą, kuriame ištirtos 35 vaisiaus ir 58 berniukų, sergančių kriptorchizmu, sėklidės. Tiriamiesiems buvo atliekamos sėklidžių biopsijos, kurios palygintos su 22 nusileidusiomis vaisiaus ir 25 normaliai nusileidusiomis berniukų sėklidėmis. Tiriamųjų amžius – nuo 28 nėštumo savaitės iki 3 metų. Atlikus tyrimą, rastas germinacinių ląstelių sumažėjimas vaisiaus nenu- sileidusiose sėklidėse nuo 28 nėštumo savaitės ir germinacinių ląstelių sumažėjimas ir hipoplazija berniukams, kurių sėklidės nenusileidusios [Cortes D, Thorup JM, Beck BL, 1995]. 1996 metais paskelbto tyrimo duomenimis, sergantiems vienpusiu kriptorchizmu vaikams ir operuotiems nuo 2 iki 12 metų, nustatoma apie 33 proc. nevaisingumo rizika [Cortes D, Thorup JM, Lindenberg S, 1996]. 1998 metais pa- skelbta H. Moller ir D. Cortes studija įrodė, kad atliekamos sėklidžių biopsijos vai- kams nepadidina sėklidžių vėžio rizikos, o duoda daug naudingos informacijos apie ligonio būklę. Tyrime dalyvavo 830 vyrų kohorta, kuriems vaikystėje buvo atliktos

orchiopeksijos ir 1 026 sėklidžių biopsijos [Moller H, Cortes D et al., 1998]. 2001 metais D. Cortes paskelbė tyrimą su 1 335 berniukais, sirgusiais kriptorchizmu, kuriems atliktos 1 638 sėklidžių biopsijos. Tyrimo išvadose rekomenduota operuoti vaikus nuo 15 iki 18 gyvenimo mėnesio, nes vėliau pastebimai mažėja germinacinių ląstelių, o tai didina nevaisingumo riziką [Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J, 2001]. M. Cendrom ir D. S. Huff paskelbė straipsnį, kuris įrodo patikimą koreliaciją tarp sėklidės biopsijos duomenų, TFI ir tėvystės [Cendrom M, Keating MA, Huffs DS et al., 1989]. 2006 metais C. Kollin publikavo atsitiktinės imties studiją apie teigiamą įtaką sėklidžių augimui ir vystymuisi, kai vaikai operuojami 9 mėnesių, palyginti su atliktomis operacijomis 3 metų vaikams [Kollin C, Hesser U et al., 2006].

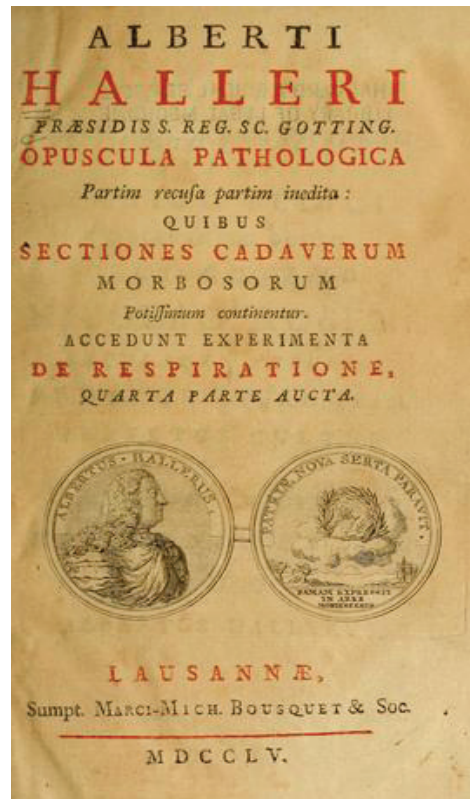
1.2. Istorija ir epidemiologija

Kriptorchizmas aprašytas dar faraonų laikais, tačiau apie jo gydymą pirmą kartą užsiminta 1755 metais barono Albrechto von Hallerio darbuose „Opuscula Pathologica“ (1 pav.) [Gapany C, Frey P, 2008].

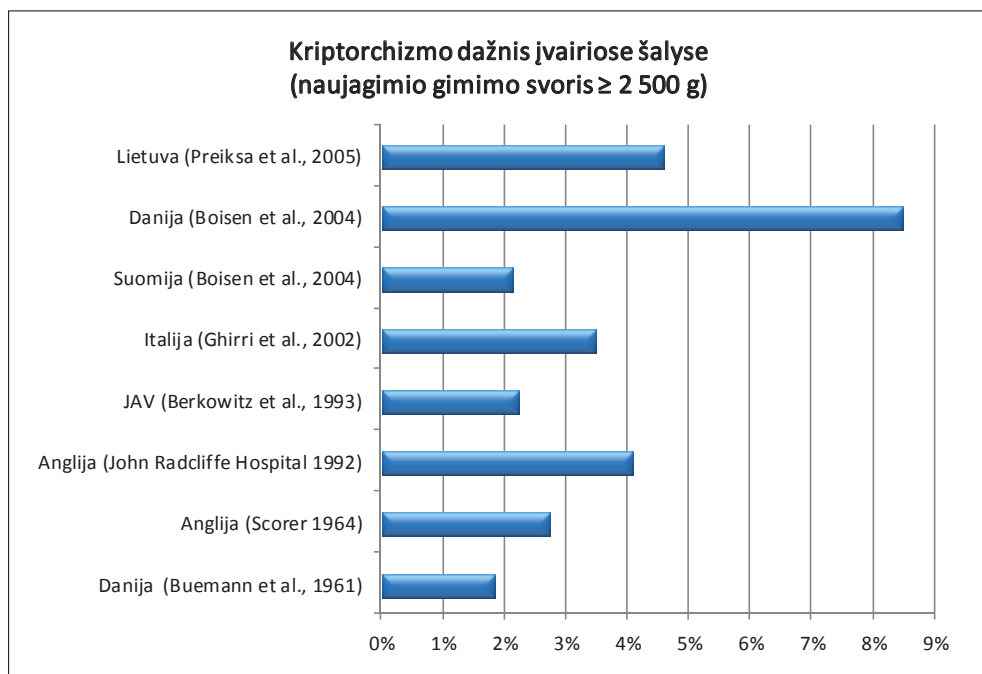
Danų pediatras C. Wohlfahrt-Veje 1960 metais apibrėžė normalią sėklidžių padėtį kapšelyje, tai yra sėklidžių centrinės dalies buvimą kapšelio viduryje arba žemiau jo [Sijstermans K, Hack W, Meijer R, van der Voort-Doedens LM, 2008].

Įvairių autorių duomenimis, kriptorchizmas randamas 1–5 proc. išnešiotų ir 1–45 proc. neišnešiotų naujagimių [Sijstermans K, Hack W, 2008]. Per pirmuosius gyvenimo metus kriptorchizmas sumažėja iki 1,1–1,4 proc. ir praktiškai nesikeičia iki pilnametystės [Docimo SG, 1995; Preikša RT, Žilaitienė B, Matulevičius V, 2003; Barthold

JS, Gonzalez R, 2003], 2 pav. pateiktas kriptorchizmo dažnis Jungtinėse Amerikos Valstijose ir Europoje. Wenzler su kolegomis 2004 metais ir Acerini su kolegomis



1 pav. Knyga „Opuscula Pathologica“.



2 pav. Kriptorchizmo dažnis [Virtanen HE, Tropani J, 2007].

2009 metais paskelbė straipsnius, įrodančius savaiminį sėklidės nusileidimą kūdikystėje, tai sudaro 50–87,5 proc. visų naujagimiams nenusileidusių sėklidžių [Docimo SG, 1995]. Kriptorchizmas įeina į daugybės sindromų sudėtį, tokių kaip Edwardso, Downo, Noonano, Rusello-Silverio ir kitų [Donnai D, Winter RM et al., 1995]. Kai kurie autoriai pastebėjo, kad 12–24 proc. kriptorchizmu sergančių vaikų taip pat serga hipospadijomis [Bateczko KL, Jacob MI, 2000; Sharpe RM, Skakkebaek NE, 2008]. Pasitaiko atveju, kai kriptorchizmas būna kartu su poliorchizmu, tai yra, kai vienoje pusėje būna daugiau nei viena sėklidė, iš kurių viena – nenusileidusi [Husmann DA, Levy JB, 1995]. Dažniausiai papildomos sėklidės lokalizacija yra kapšelyje – 75 proc., kirkšnies kanale – 20 proc. ir pilve – 5 proc. [Hutson JM, 1985]. Pasitaiko atveju, kai sėklidės būna suaugusios su blūžnimi fibroziniu audiniu, tai yra vadinamasis splenogonadinis susijungimas [Bernstein L, Pike MC, Depue RH et al., 1988]. Kriptorchizmą, hipospadiją, sėklidės vėžį ir blogėjančią spermą kokybę kai kurie autoriai vertina kaip vieno patologinio proceso simptomus, apibūdinamus terminu „sėklidžių disgenėzės sindromas“ (angl. *Testicular Disgenesis Syndrome, TDS*) [Sharpe RM, Skakkebaek NE, 2008].

1.3. Kriptorchizmo etiologija

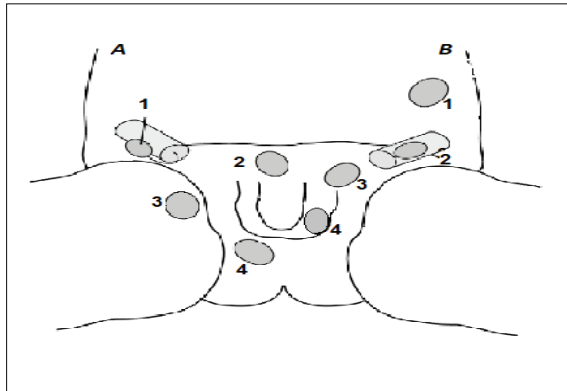
2000 metais Barteczko ir Jacobas aprašė ir detalizavo sėklidės nusileidimą iš 8 skirtingų fazių, tačiau plačiausiai taikomas ir su kriptorchizmo patogenezė siejamas skirstymas į 2 etapus [Nef S, Shipman T, Parada LF, 2000]. Normalų sėklidės nusileidimo mechanizmą sutrikdo motinos ir vaisiaus endokrininių liaukų sutrikimai (sumažėjęs androgenų kiekis ar veiksmingumas, padidėjęs estrogenų kiekis, Leydigo ląstelių ir gonadotropinio hormono stoka) [Bernstein L, Pike MC, Depue RH et al., 1988; Nef S, Shipman T, Parada LF, 2000], paveldimosios ligos [Jones IR, Young ID, 1982; Rey R, Picard JY, 1998; Foresta C, De Toni L, Di Mambro A, 2010], genetinės priežastys [Gorlov IP, Kamat A Bogatcheva NV, 2002; Matkevičiūtė G, Gudlevičienė Z, 2011], placentos nepakankamumas ir galimos mechaninės kliūtys (kirkšnies išvaržos ir hidrocelės) [Brouwers MM, Bruijne LM, Zielhuis GA et al., 2012]. Pastaraisiais metais aprašyta keletas genų, turinčių įtakos sėklidžių nusileidimo procesui, tokių kaip *INSL3*, *HOXA10*, *GNRHR*, *KALI* ir kt. N. O. Hadziselimovic su bendradarbiais ištyrė geriausiai žinomų lytinį vystymąsi lemiančių genų raišką berniukų, turinčių nenusileidusias sėklides, ląstelėse ir palygino su sveikų berniukų ląstelėmis. Pastebėta, kad *FGFR1* geno ir jo mediatorių *SOS1* ir *RAF1* raiška daug menkesnė berniukų, turinčių nenusileidusias sėklides, ląstelėse. Manoma, kad šių genų raiškos sutrikimai ar mutacijos gali lemti hipogonadotropinio hipogonadizmo ar Kallmanno sindromo išsivystymą, kriptorchizmą [Hadziselimovic NO, Geyter Ch., Demougin P, Oakeley EJ, Hadziselimovic F, 2010].

1.4. Sėklidės padėtys sergant kriptorchizmu

Kriptorchizmas yra viena dažniausių vaikų urologijoje pasitaikančių ligų, kuriai būdingas įgimtas arba įgytas sėklidės nenusileidimas į kapšelių iš vienos arba abiejų pusių. Sėklidės gali būti čiuopiamos pagal nusileidimo kelią, bet nenusileidusios į kapšelį, gali būti čiuopiamos minkštuosiuose kirkšnies kanalo, gaktos, šlaunies ir tarpvietės audiniuose, pastarosios dar vadinamos ektopinėmis, arba nečiuopiamos, kurios būna pilvo ertmėje, arba jų nebūna visai (3 pav.).

Vienos sėklidės nebuvimas vadinamas monorchizmu, abiejų – anorchizmu [Park K, Choi H, 2010]. Įgimtas kriptorchizmas būna tada, kai sėklidės kapšelyje nebuvo nuo gimimo, įgytas (antrinis) kriptorchizmas – kai sėklidės čiuopiamos virš kapšelio po jų normalaus nusileidimo iki gimimo. Antrinis kriptorchizmas, arba sėklidės

pakilimas, diagnozuojamas įvairaus amžiaus berniukams, jei galima įrodyti, kad sėklidės po gimimo buvo nusileidusios į kapšelį, bet vėliau pakilo po chirurginės intervencijos, susirgimo, makštinės ataugos involiucijos arba trumpo sėklinio virželio. Paslanki sėklidė – tai sėklidė, kuri čiuopiama virš kapšelio ir laikinai be tempimo nuleidžiama į normalią padėtį [Wohlfahrt-Veje C, Boisen KA, Boas M et al., 2009].



A – ektopinės sėklidės: 1 – virš kirkšnies kanalo, 2 – gaktos, 3 – šlaunies, 4 – tarpvietės srityse. B – tikrasis kriptorchizmas: 1 – abdominalinis (pilvo ertmėje), 2 – kirkšnies kanale, 3 – ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu, 4 – normaliai nusileidusi, kapšelyje esanti sėklidė.

3 pav. Sėklidžių padėtys: A – ektopinės, B – kriptorchizmo atveju.

Literatūros duomenimis, vyrų spermos rodikliai išsivysčiusiose Vakarų Europos šalyse nuolat blogėja. Per 50 metų jie pablogėjo net 50 proc. Vidutiniškai sumažėjo ne tik spermatozoidų kiekis nuo 113 mln./ml iki 50 mln./ml, bet ir jų judrumas, vis daugiau nustatoma morfologinių spermatozoidų defektų. Pagal Pasaulio sveikatos organizacijos patvirtintas rekomendacijas, spermatozoidų koncentracijos apatinė normos riba sumažinta nuo 20 mln./ml iki 15 mln./ml. Naujausių mokslinių tyrimų duomenimis, laiku atlikta 6–9 mėnesių kūdikių kriptorchizmo diagnostika ir gydymas sumažina jaunų vyrų nevaisingumo riziką [Gapany C, Frey P, Cachat F et al., 2008; Matkevičiūtė G, Gudlevičienė Ž, 2011].

1.5. Klinikinėje praktikoje paplitusi nenusileidusių sėklidžių klasifikacija

1. Nenusileidusi sėklidė būna čiuopiama arba nečiuopiama. Dauguma studijų įrodė, kad patyręs urologas sėklidės buvimą geriau diagnozuoja čiuopdamas, nei atlikdamas radiologinius tyrimus [Kaplan G, 1993; Hrebinko RL, Bellinger MF, 1993]. Sėklidės tipas čiuopiant:
 - a) ektopinė – randama kitoje vietoje nei sėklidės nusileidimo kelias;

- b) tikroji – randama pagal sėklidės nusileidimo kelią;
- c) jatrogeninė – randama po kirkšnies operacijų tarp sąaugų arba po kitų ligų.
Nečiuopiama sėklidė sudaro maždaug 10–20 proc. atvejų. Pastebėta, kad nečiuopiamos sėklidės dešinėje pusėje sudaro 46 proc., kairėje – 31 proc. ir 23 proc., kai nečiuopiamos abi sėklidės [Thoup J, Cortes D, 1990]. Dažniausiai sėklidės randamos pilvaplėvės ertmėje. Be to, sėklidės iš viso gali nebūti arba ji būna nevysiškai išsivysčiusi [Wallen EM, Shortliffe LM, 2000].
2. Paslanki sėklidė nustatoma 15 proc. ligonių. Kiekvieno vaiko keliamasis sėklidės raumuo skiriasi jautrumu ir susitraukimo jėga. Dažniausiai jis sustiprėja 5–7 gyvenimo metais, o vėliau palaiptnui silpnėja [Farrington GH, 1968]. Tokia sėklidė, kuri palpuojat virš kapšelio ir švelniai stumiant žemyn nuleidžiama į kapšelį, bet ten nesifiksuoja, nors ir gali laikinai jame likti, vadinama paslankia sėklide. Tokios sėklidės dažniausiai stebimos ilgai (iki 7–8 metų), nes spermatogenezė jose nesutrinka, ir jos linkusios nusileisti pačios. Vis dėlto tyrimuose nustatyta, kad 22,7 proc. pacientų po 3 metų stebėjimo reikia chirurginio gydymo, kitaip gali atsirasti vaisingumo problemų dėl sėklidės atrofijos [Rasmussen TB, Ingerslev HJ, Hustrup H, 1988; La Scala GC, Ein SH, 2004].
3. Įgyta nenusileidusi sėklidė. Kai kurių autorių nuomone, sėklidė, nusileidusią į kapšelį per pirmuosius gyvenimo metus, o vėliau pakilusią į kirkšnį, bet palpuojant nenustumiamą į kapšelį, teisinga vadinti pakelta sėklide [Villumsen AL, Zachau-Christiansen B, 1966]. Pastebėta, kad tokios sėklidės sėklinis virželis būna įtemptas ir sunkiai išdalijamas, operuojant randama surandėjusi makštinė atauga [Rabinowitz R, Hulbert WC, 1997; Barthold JS, Gonzalez R, 2003].

1.6. Sėklidžių nusileidimas

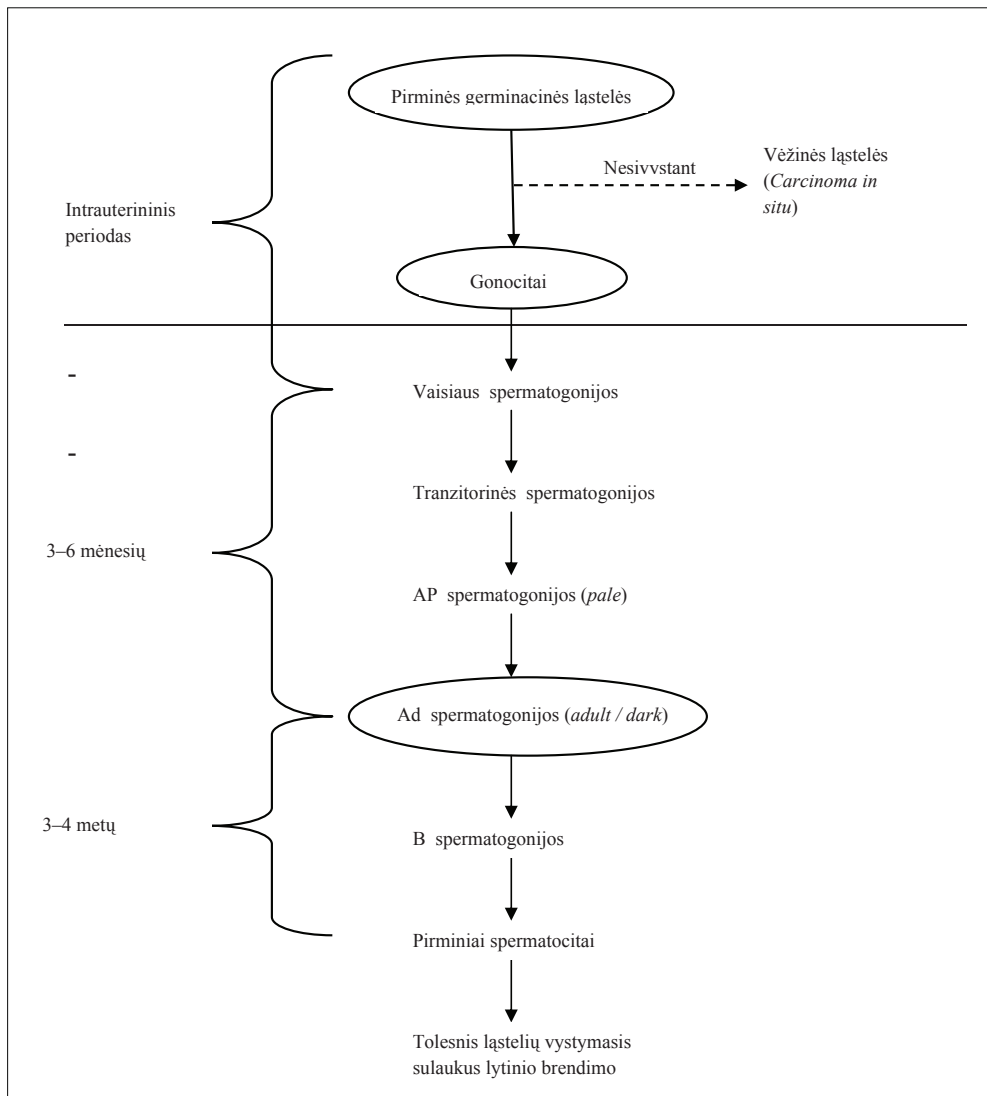
Geriausiai žinomas sėklidžių nusileidimo mechanizmo skirstymas į 2 etapus [Hutson JM, Hasthorpe S, 2005; Virtanen HE, Tropani J, 2007]. Pirmasis (abdominalinis) tęsiasi nuo 8–15 nėštumo savaitės, kai sėklidės leidžiasi pilvo ertmė žemyn iki vidinio kirkšnies kanalo žiedo dėl trumpėjančio ir plėtėjančio kaudalinio sėklidės raiščio – sėklidės pavadžio (lot. *gubernaculum testis*). Sėklidės su prielipais lokalizuojasi ties vidiniu kirkšnies kanalo žiedu 22–35 gestacinę savaitę. Kranialinio raiščio regresija ir plėtėjantis kaudalinis raištis toliau sudaro sąlygas sėklidei leisti kirkšnies kanalu. Manoma, kad kranialinio raiščio regresija priklauso nuo androgenų, bet tai nėra galutinai įrodyta [Virtanen HE, Tropani J, 2007]. Šiuo metu laikoma-

si nuomonės, kad pirmąjį sėklidės nusileidimo etapą kontroliuoja į insuliną panašus hormonas 3, gaminamas sėklidėse (angl. *Insulin-like hormone 3*, INSL3) [Johson KJ et al., 2010], ir antimiuulerinis hormonas, skatinantis moteriškųjų vidinių lyties organų sunykimą. Tiesa, dabar jau patvirtinta, kad antimiuulerinis hormonas įtakos pirmam sėklidžių nusileidimo etapui neturi. Tai patvirtinta tyrimų duomenimis, rodančiais, kad pelės be antimiuulerinio hormono receptorių sėklidės pavadis išsivysto normaliai, ir sėklidės pilnai nusileidžia [Bartlett JE et al., 2002]. Antrasis sėklidės nusileidimo etapas (ingvinoskrotalinis) prasideda 26 ir baigiasi apie 35 savaitę, kai sėklidės keliauja kirkšnies kanalu į kapšelių, antrasis etapas daugiausia priklauso nuo androgenų [Nef S, Shipman T, Parada LF, 2000; Foresta C, De Toni L, Di Mambro A, 2010]. Todėl vaikams, sergantiems visišku ar daliniu nejautrumo androgenams sindromu, sėklidės dažnai randamos ties vidiniu kirkšnies kanalo žiedu [Hannema SE et al., 2006]. Testosteronas veikia tiesiogiai per androgenų receptorių, kurių randama sėklidės pavadyje. Studijos su graužikais parodė, kad testosterono poveikis pasireiškia per androgenų receptorių turintį genitofemoralinį nervą, kuris išskiria chemoatraktantą su kalcitonino genu susijusį peptidą (angl. *Calcitonin gene-related peptide*, CGRP). Jis indukuoja sėklidės pavadžio viršūnės augimą link CGRP šaltinio, ir taip sėklidės pavadis nukreipiamas į kapšelių. Šie tyrimai atlikti su graužikais, todėl kol kas nėra įrodymų, ar žmonių mechanizmas yra toks pat, ar CGRP geno mutacijos žmonėms sukelia kriptorchizmą [Zucarello D et al., 2004]. Reikia pažymėti, kad antram etapui įtakos turi ir tuo metu padidėjęs intraabdominalinis spaudimas dėl nusileidžiančios diafragmos [Virtanen HE, Tropani J, 2007].

Tyrimai su gyvūnais rodo, kad egzistuoja sąveika tarp INSL3 ir testosterono bei jų receptorių. Remiantis histologiniais duomenimis, INSL3 receptorių pašalinimas pelėms sukelia aiškiai išreikštą kranialinės sėklidės pavadžio dalies androgenų receptorių turinčių ląstelių apoptozę, kartu stebimas ir mažesnis sėklidės pavadžio plėtimasis [Kaftanovskaja EM, et al., 2011]. Pelėms pašalinus LH receptorių ir paskyrus gydymą testosteronu, pastebėta padidėjusi Rxfp2 receptorių raiška sėklidės pavadyje ir sėklidės keliamajame raumenyje. INSL3 ir testosterono buvimas yra būtinas sėklidės pavadžio reorganizacijai [Yuan FP et al., 2010]. Nustatyta, kad testosteronas stimuliuoja geno INSL3 raišką pagal žmogaus ląstelių liniją [Lague E, Tremblay JJ, 2008]. Taigi teigiama, kad sąveika tarp INSL3 ir testosterono bei jų atitinkamų receptorių yra gerokai glaudesnė, nei manyta iki šiol. Tai apsunkina bandymus išsiaiškinti, kuriuos procesus reguliuoja vien tik testosteronas, o kuriuos – INSL3, o gal abu kartu. Vyriškosios lyties vaisiaus virkštelėse rastas INSL3 rodo,

kad šis hormonas kartu su testosteronu būna kraujyje per antrą sėklidžių nusileidimo etapą [Bay K et al., 2007].

Normaliai nusileidusioje vaiko sėklidėje įvairiais vystymosi etapais yra pakankamas germinacinių ląstelių kiekis, užtikrinantis būsimojo vyro normalų vaisingumą. Germinacinių ląstelių vystymasis prasideda embriono periodu ir pasibaigia berniukui subrendus (4 pav.).



4 pav. Germinacinių ląstelių vystymasis [Ong C, Hasthorpe S, Hutson JM, 2005].

Sėklidės pradeda formuotis 4–6 savaitę po apvaisinimo. Pirminės germinacinės ląstelės atsiranda iš endodermos – trynio maišo kaudalinio galo, ameboidiniais judesiais jos migruoja į gonadinę blastemą ir diferencijuojasi į gonocitus, kurie išsivysto į vaisiaus spermatogonijas 10–22 savaitę po apvaisinimo. Po gimimo, iki trečio naujagimystės mėnesio, susiformuoja per tarpinius potipius Ad spermatogonijos, kurios baigia vystytis 6–12 gyvenimo mėnesiais. 3–4 metų vaikams Ad spermatogonijos transformuojasi į B spermatogonijas, o vėliau – į pirminius spermatocitus, kurie brendimo metu per antrinius spermatocitus ir spermatides transformuojasi į spermatozoidus [Ong C, Hasthorpe S, Hutson JM, 2005].

Sertolio ląstelės pradeda vystytis nuo 7 savaitės po apvaisinimo iš mezenchimos ląstelių gonadinėje blastemoje. Jos praeina kelias vystymosi stadijas nuo Sertolio ląstelių – S_a ir S_b, kurios lytinio brendimo metu diferencijuojasi į S_c. Šioms ląstelėms būdingas laipsniškas bendro skaičiaus mažėjimas nuo gimimo iki pubertetinio amžiaus. Sertolio ląstelės produkuoja INHB B, kuris selektyviai slopina FSH išsiskyrimą iš adenohipofizės, šios ląstelės taip pat gamina antimiulerinį hormoną, atsakingą už berniukų Mullerio latakų regresiją.

Daugiausiai Leydigo ląstelių randama vaisiaus pirmojo trimestro pabaigoje ir antrojo trimestro pabaigoje (vaisiaus Leydigo ląstelės). Vėliau jų sumažėja, o po gimimo, nuo 2 mėnesių, vėl stebimas ryškus jų padidėjimas. Iki 2 vaiko metų šių ląstelių skaičius mažėja ir lytinio brendimo metu diferencijuojasi į suaugusiųjų tipo Leydigo ląsteles. Nuo 7 nėštumo mėnesio vaisiaus Leydigo ląstelės gamina testosteroną ir INSL3. Šie hormonai atsakingi už sėkmingą berniukų sėklidžių nusileidimą ir Wolfo latakų vystymąsi. Testosterono sekrecijos pikas pasiekiamas per antrąjį nėštumo trimestrą (4 mėnesį), o INSL3 – 3 gyvenimo mėnesį, Leydigo ląstelių atrofija gali vykti sumažėjus LH sekrecijai [Ong C, Hasthorpe S, Hutson JM, 2005].

F. Hadziselimovic ir B. Herzog išskiria 5 germinacinių ląstelių vystymosi ir brendimo etapus [Hadziselimovic F, Herzog B, 2001]:

1. Gonocitų pasirodymas embriono sėklidėse 7–8 savaitę.
2. Spermatogonijų atsiradimas sėklidėse 15 nėštumo savaitę.
3. Suaugusiųjų tamsiųjų (Ad) spermatogonijų atsiradimas 1–3 mėnesių kūdikiui, kurios išlieka visą gyvenimą.
4. Pirminių spermatocitų atsiradimas sulaukus 4 metų, kaip pirmosios mejozės padarinys.
5. Spermatogenezės pradžia sulaukus lytinio brendimo pradžios.

J. Clermon dar 1966 metais darė prielaidą, kad Ad spermatogonijos yra suaugusiųjų lytinių kamieninių ląstelių pirmtakai. Po 7 metų F. Hadziselimovic pranešė, kad suaugusiųjų Ad tipo spermatogonijų atsiranda kūdikystėje nuo 1 iki 3 mėnesių [Hadziselimovic F, Herzog B, 2001]. Todėl gonocitų virtimas į Ad spermatogonijas tiesiogiai arba per tarpinius etapus yra pagrindinis transformacijos veiksnys, po kurio bus papildomos lytinės ląstelės. Taigi etapas nuo 1 iki 3 mėnesių įgauna ypatingos reikšmės. Šis etapas dar vadinamas mažuoju brendimu. Nuo jo priklauso diferencijuotų gemalinių ląstelių skaičius, nes gonocitų brendimo ir transformacijos sutrikimas į Ad spermatogonijas šiuo periodu sudaro pagrindą nevaisingumui. Tuo metu gonocitų išnykimas vėluoja ir jų kiekis kanalėliuose didėja, Ad spermatogonijų atsiradimas sulėtėja arba visai nevyksta [Hadziselimovic F, Herzog B, 2001]. Šio svarbaus etapo metu gonocitai diferencijuojasi į vaisiaus spermatogonijas, o vėliau – į Ad spermatogonijas. Šį procesą lydi laikinas FSH, LH ir testosterono koncentracijos padidėjimas kraujo serume, taip pat sėklidės svorio ir dydžio augimas. Ši laikina gonadotropinių hormonų ir testosterono padidėjimo banga skatina germinacinių ląstelių skaičiaus padidėjimą, o sutrikus šių hormonų sekrecijai, sudaromos visos sąlygos vystytis kriptorchizmui, kuris yra viena dažniausių suaugusių vyrų azoospermijos priežasčių [Feder J, Cruger D et al., 2004]. Ryšį tarp azoospermijos išsivystymo ir Ad spermatogonijų kiekio (sėklidžių biopsijose Ad spermatogonijų nerasta) patikimai įrodė F. Hadziselimovic ir kt. 2011 metais atliktame tyrime. Autoriai išanalizavo spermogramas ir įrodė, kad vyrai, kurie vaikystėje buvo operuoti dėl kriptorchizmo, dažniausiai buvo nevaisingi [Hadziselimovic F, Hadziselimovic NO et al., 2011]. Atlikta žmogaus genomo analizė parodė, kad vaikams, sergantiems kriptorchizmu, o sėklidžių biopsijose neradus Ad spermatogonijų, yra daugumos žinomų genų raiškos, būtinos normaliai funkcionuoti P-H-L liaukų ašiai, trūkumas ar sumažėjimas [Hadziselimovic F, Hadziselimovic NO et al., 2009; Hadziselimovic F, Hadziselimovic NO et al., 2011;]. Ypatingas dėmesys skirtas genui *EGR4* ir jo raiškai, kuris atsakingas už LH sekrecijos reguliavimą, šio geno raiška buvo stipriai sutrikusi [Hadziselimovic F, Hadziselimovic NO et al., 2009]. Be to, minėtų mokslininkų tyrimų rezultatai rodo, kad azoospermija ir nevaisingumas yra indukuoti kriptorchizmo, kuris išsivysto dėl sutrikusio mažojo brendimo nulemtų genų – *CDC20*, *DAZ*, *DAZL*, *SCP3* ir *RBMY* – raiškos [Hadziselimovic F, Hadziselimovic NO et al., 2011]. Atlikus tolesnę genomo analizę, paaiškėjo, kad germinacinių ląstelių mažėjimui didelę įtaką darė nekontroliuojama transpozonų veikla, sukianti genomo nestabilumą ir germinacinių ląstelių žūtį. Taip 5 iš 8 žinomų genų, kurie turi

didelę reikšmę transpozonų inhibicijai, nebuvo pakankamai raiškūs berniukams, turintiems didelę azospermojos riziką, bet pakankamai raiškūs kontrolinėje grupėje. Genų *DDX4*, *MAEL*, *MOV10L1*, *PIWIL2*, *PIWIL4* ir *TDRD9* raiškos sutrikimai rodo genomo nestabilumą, sukeltą dėl pažeistos transpozono inhibicijos, o tai daro įtaką azospermijos išsivystymui [Hadziselimovic F, Hadziselimovic NO et al., 2011].

Hadziselimovic ir kt. 2015 metais pateikė genetinį sėklidžių biopsinės medžiagos tyrimą ir įrodė, kad spermatogonijos turi vadinamųjų vykdomųjų kūnelių (angl. *Processing bodies*), kurie glaudžiai susiję su P elemento indukuotais silpnos nenusileidusios sėklidės baltymais (angl. *P-element-induced wimpy testis (Piwi) proteins*). Šie PIWI proteinai specifiskai susijungia su PIWI sąveikaujančia ribonukleino rūgštimi (RNR), kad nuslopintų pasikeičiančius deoksiribonukleininės rūgšties (DNR) elementus, kitaip – transpozonus. Vykstančios mutacijos PIWI veikloje pasireiškia transpozonų išlaisvinimu ir sutrikdyta spermatogeneze. Dar daugiau, *GTSF1* (angl. *Gametocyte-specific factor 1*), PIWI faktoriaus, susieto su PIWI indukuota delecija, sukelia vyrams būdingą nevaisingumą ir LINE-1 (L1) retrotranspozonų išlaisvinimą. Jokiame kitose studijose iki šiol netirta *GTSF1*, *L1* ir *PIWIL4* raiška nenusileidusiose sėklidėse. 7 iš *Tudor* genų šeimos, 3 iš *DEAD-box* RNR helikazės šeimos ir *GTSF1* genai parodė reikšmingai silpnesnius RNR signalus DNRG. Atlikus imunohistocheminę analizę, mažos nevaisingumo rizikos grupėje (MNRG) stebėtas nuosekliai stipresnis *GTSF1* ir *PIWIL4* proteinų bei silpnesnis *L1* transpozono nusidažymas, palyginti su DNRG preparatais. Šie nauji radiniai pirmą kartą įrodo, kad nevaisingumas, siejamas su kriptorchizmu, yra sutrikdyto PIWI kūnelių ir vadinamojo mažojo brendimo disfunkcijos sukulto transpozono slopinimo padarinys [Hadziselimovic F, Hadziselimovic NO, Demougin P et al. 2015].

D. S. Huff ir F. Hadziselimovic išanalizavo 232 vienuosiu kriptorchizmu sirgusių vaikų biopsijas po atliktos orchiopeksijos, jos taip pat paimtos ir iš nusenėjusių sėklidės – 195. Šio tyrimo rezultatai rodo, kad jau pirmaisiais gyvenimo metais buvo sumažėjęs germinacinių ląstelių skaičius ir gonocitų transformacija į Ad spermatogonijas tiek nusenėjusiose, tiek ir nusenėjusiose sėklidėse, bet nusenėjusiose sėklidėse pirminių spermatocitų pirmtakų Ad spermatogonijų buvo gerokai mažiau, taip pat buvo stebimas ir Leydigo ląstelių sumažėjimas biopsijose [Huff DS, Hadziselimovic F et al., 1989]. Šie radiniai patvirtino hipotezę, kad hipogonadotropinis hipogonadizmas sukelia virtualią sėklidžių histologinių anomalijų, Leydigo ląstelių atrofijas, lemiančias germinacinių ląstelių sumažėjimą ir nevaisingumo išsivystymą kriptorchizmo atveju. Panašūs rezultatai pateikti ir vėlesniuose tyrimuose [Hadziselimovic F, Herzog B, 2001].

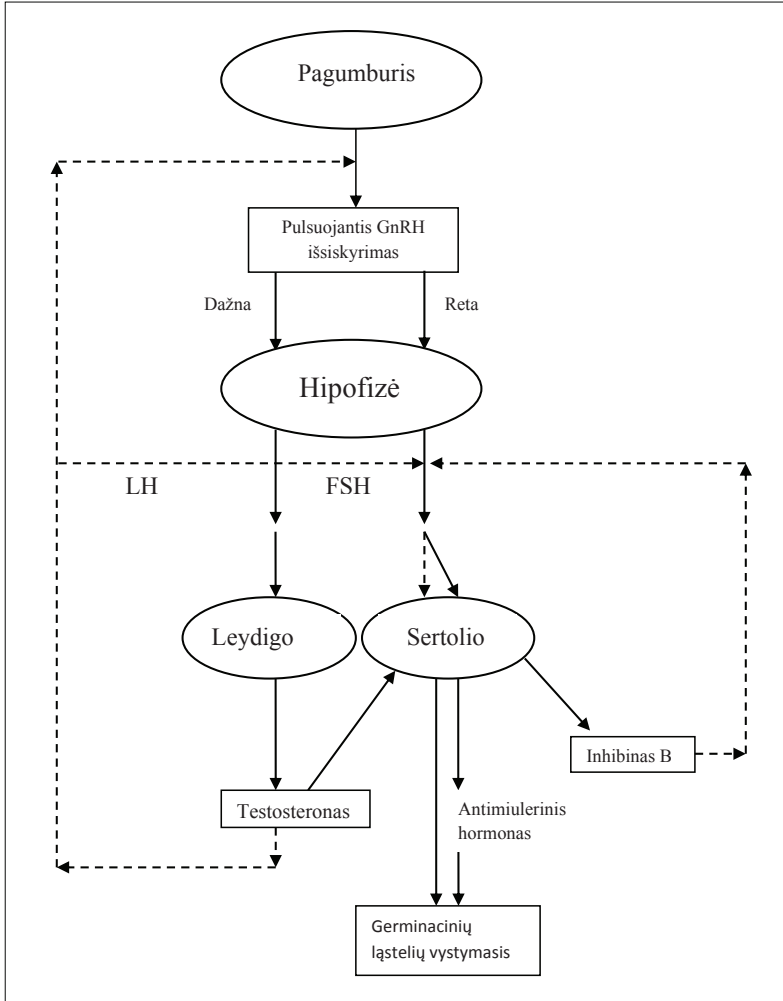
1.7. Mažasis brendimas

Nevaisingumas būdingas 9 proc. pasaulio gyventojų, jis apibūdinamas kaip negalėjimas pastoti nesisaugojant per 1 metus [Boivin J, Bunting L, Collins JA, 2007]. Vyrų nevaisingumas sudaro pusę atvejų, tačiau dauguma sumažėjusios spermos kokybės ir vyrų reprodukcinės sistemos sutrikimų priežasčių lieka nežinomos. Tarp didžiausių spermos pakitimų turinčių vyrų, kuriems patvirtinta azoospermija, 15–20 proc. diagnozuotas kriptorchizmas vaikystėje. Asociacija tarp kriptorchizmo ir nevaisingumo yra viena labiausiai studijuojamų nevaisingumo priežasčių. Nors yra išsiaiškinta daug dalykų, vis dėlto vaisingumas išsivysčiusiose šalyse mažėja. Įrodyta, kad du trečdaliai sergančiųjų abipusiu ir vienas trečdalis sergančiųjų vienpusiu kriptorchizmu turi nevaisingumo problemų, tačiau kiti ligoniai, sirgę kriptorchizmu, būna vaisingi. Kyla natūralus klausimas – kodėl?

Vienas atsakymų gali būti vadinamasis mažasis brendimas. Šis laikotarpis 2–3 gyvenimo mėnesį pasireiškia gonadotropinų (FSH ir LH), INHB B ir testosterono koncentracijos padidėjimu ir yra svarbus būsimajam vyro vaisingumui (5 pav.). Tuomet P-H-L liaukų ašis yra laikinai suaktyvinama, todėl sveiko berniuko gonadotropinų, lytinių hormonų, INSL3 ir INHB B koncentracijos padidėja iki paauglio ar net iki suaugusio vyro lygio, o vėliau seka vadinamasis ramusis periodas iki P-H-L liaukų ašies suaktyvinimo lytinio brendimo metu paauglystėje. Vykstant mažajam brendimui, ypač padidėja INHB B koncentracija kraujyje ir išlieka ilgiau nei FSH, LH ar testosterono. Manoma, kad P-H-L liaukų ašies aktyvacija yra svarbi normaliam lytinių organų, taip pat germinacinių ląstelių vystymuisi ir jų diferenciacijai [Ong C, Hasthorpe S, Hutson JM, 2005].

Berniukų, kurių sėklidės nenusileidusios, palyginti su sveikais berniukais, testosterono koncentracija padidėja mažiau, todėl manoma, kad vaisingumas nėra susietas su sėklidės padėtimi iki operacijos, mat kai kurie ligoniai turi vaisingumo problemų ir po sėkmingos orchiopeksijos. Tiesa, lieka neaišku, ar operacija buvo atlikta tikrai reikiamu laiku. Įrodyta, kad ligoniai, sergantys kriptorchizmu, turintys tą pačią sėklidės poziciją, operuoti vienu metu ir su vienodais histologiniais reiškiniais, turi skirtingą spermatozoidų kiekį spermogramose, atliktose subrendus. Manoma, kad spermogramų kiekybiniai ir kokybiniai pakitimai yra susiję su taikyta arba netaikyta pooperacine hormonų terapija [Hadziselimovic F, 2006]. Todėl dabar galima išskirti 2 berniukų grupes su nenusileidusiomis sėklidėmis: pirmoji – berniukai, kurių Leydigo ląstelių sekrecinė galia pakankama ir beveik normalūs sėklidės histologiniai radiniai operacijos metu (šiems vaikams nevaisingumo rizika minimali); antroji

grupė – berniukai, kurių Leydigo ląstelių sekretinė galia yra sumažėjusi, sumažėjęs arba nerandama Ad spermatogonijų kiekio operacijos metu atliktose biopsijose (šioje grupėje nevaisingumo rizika gali būti maksimali) [Zivkovic D, Bica DTG Hadziselimovic F, 2007].



5 pav. P-H-L lytinių liaukų ašis [Ong C, Hasthorpe S, Hutson JM, 2005]

Šiuo metu vaisingumo rizikos grupės galima nustatyti tik atlikus sėklidės biopsijas, remiantis kuriomis, galima nuspręsti, ar reikalinga terapija LH-RH analogais, ar ne. Ad spermatogonijos yra patikimas ateities vaisingumo prognostinis ir įvykusio vadinamojo mažojo brendimo veiksnys [Hadziselimovic F, Hoecht B, 2008]. Ad

spermatogonijų randamumas nenusileidusioje sėklidėje yra nulemtas FSH kiekio kraujyje, ir pacientams, sergantiems vienušiu kriptorchizmu, Ad spermatogonijų buvimas kitos pusės nenusileidusioje sėklidėje yra dominuojantis teigiamas prognostinis vaisingumo rodiklis, kadangi berniukams, sergantiems vienušiu kriptorchizmu, sėklidės patologija, nulemta hormoninio disbalanso, yra abipusė: 71 proc. sėklidžių, rastų kapšelyje, turi sumažėjusį germinacinių ląstelių kiekį, o 75 proc. – sutrikdytą gonocitų transformaciją į Ad spermatogonijas [Hadziselimovic F, Hoecht B, 2008; Zivkovic D, Fratric I, 2014]. Vaikams, sergantiems kriptorchizmu arba androgenų nejautrumo sindromu, nebūna LH, testosterono ar jo aktyvių formų padidėjimo po gimimo. Šiuos hormoninius sutrikimus kartu lydi citologiniai sutrikimai sėklidėse, tada stebimas Leydigo ląstelių kiekio sumažėjimas, sutrinka gonocitų transformacija į Ad spermatogonijas. Tai tik dar kartą patvirtina, kad gonadotropinas ir testosteronas yra reikšmingi gonocitų diferenciacijai į Ad spermatogonijas. 2005 metais Hadziselimovic ir kt. paskelbė studiją, kurios duomenys kartą įrodė, kad Ad spermatogonijų vystymasis ir diferenciacija yra priklausoma nuo testosterono. Buvo nustatyta, kad 35 proc. vaikų gydymas žmogaus chorioniniu gonadotropinu (hCG) buvo neefektyvus. Prieita prie išvados, kad Leydigo ląstelių nepakankamumas turi įtakos ir nenusileidusios sėklidės vienušio kriptorchizmo atveju. Autoriai pažymi, kad atsaką lemia per maža stimuliacija, o ne sėklidės nenusileidimas, kaip tiesioginė priežastis. Berniukai, sergantys kriptorchizmu ir stokojantys kamieninių ląstelių, sirgo sunkiausiu hipogonadotropiniu hipogonadizmu. Todėl testosterono koncentracijos padidėjimas po gimimo yra ne adaptacinis fenomenas, bet labiau kertinis veiksnys sukuriant kamienines ląsteles, iš kurių gaminasi būsimosios ląstelės [Hadziselimovic F, Zivkovic D, Domingos TG et al. 2005].

1.8. Sėklidės anatomija ir histologija

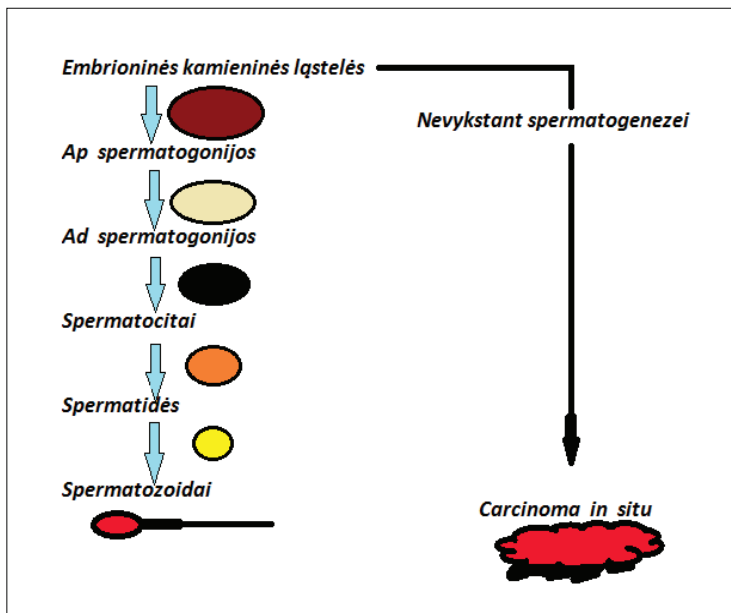
Sėklidės yra porinės vyro lytinės liaukos, esančios kapšelyje. Jų struktūra mišri, sudaryta iš egzokrininės ir endokrininės dalių, kuriose formuojasi spermatozoidai ir gaminami lytiniai hormonai. Sėklidės yra apgaubtos standaus skaidulinio audinio, kuris vadinamas balzganuoju dangalu. Jis panašus į kiaušinio baltymą ir per priekinį bei užpakalinį kraštą įsiskverbia į sėklidės vidų, sudarydamas sėklidės tarpusienį, taip pat padalydamas visą sėklidę plonomis jungiamojo audinio pertvarėlėmis į piramidės formos skilteles. Sėklidėje yra apie 250 skiltelių, kiekvienoje jų yra 1–4 vingiuoti sėkliniai vamzdeliai (tubulės). Taigi kiekvienoje sėklidėje būna apie 500–800 sėklinių vamzdelių, iš kurių kiekvienas yra apie 0,2 mm skersmens ir apie 30–60 cm

ilgio. Iš vidaus sėkliniai vamzdeliai iškloti specialiu germinatyviniu (spermatogeniniu) epitelium, sudarytu iš spermatogeninių ir atraminių ląstelių. Spermatogeninio epitelio pamate yra spermatogonijų, kurios guli ant sėklinio kanalėlio pamatinės membranos. Jos būna 12 µm didumo su apskritu arba ovaliu branduoliu, citoplazma šviesi, su smulkiomis granulėmis ir kristalais, sudarytais iš filamentų. Visos spermatogonijos turi diploidinį chromosomų rinkinį ir dalijasi mitozės būdu [Vitkus A, Baltrušaitis K, Valančiūtė A, 2003].

1.9. Sėklidžių histologija sergant kriptorchizmu

Normalus embrioninių kamieninių ląstelių vystymasis yra gerai žinomas, jos praeina kelis vystymosi etapus (6 pav.). Nenormalus germinacinių ląstelių vystymasis stebimas visose nenusileidusiose sėklidėse ir atsiranda dėl įgimtų sąlygų. Tai 2 pagrindinių vystymosi etapų sutrikimas: pirmas – kai vyresniems nei 6 mėnesių kūdikiams randami gonocitai, nesitransformavę į Ad spermatogonijas, o daugumą spermatogonijų sudaro vaisiaus spermatogonijos, ir antras – esant sutrikusiam Ad spermatogonijų transformavimuisi į pirminius spermatocitus. Taip pat būna sutrikęs ir kitų ląstelių vystymasis: Leydigo ląstelės labai sumažėjusios dėl per menkos gonadotropinų stimuliacijos, taip pat nėra normalios testosterono koncentracijos padidėjimo bangos 60 dienų amžiaus kūdikiui. Sertolio ląstelių vystymasis taip pat pažeistas ir lytinio brendimo metu stebima tik ląstelių S_a transformacija į S_c [Ong C, Hasthorpe S, Hutson JM, 2005]. C. Kollin ir kt. 2012 metais paskelbė atsitiktinės imties, kontroliuojamąją studiją, kurioje tyrė sėklidžių funkciją vaikams iki ir po orchiopeksijos. Tyrime dalyvavo 225 ligoniai. Jie buvo suskirstyti į 2 grupes: pirmoji – operuoti 9 mėnesių, antroji – operuoti 3 metų. Visiems atliktos sėklidžių biopsijos, nustatyta germinacinių ląstelių ir Sertolio ląstelių skaičius 100-te sėklidžių kanalėlių, sėklinių kanalėlių diametras, taip pat INHB B, FSH, LH ir testosterono koncentracijos kraujyje. Rezultatai parodė, kad germinacinių ir Sertolio ląstelių skaičius bei sėklidžių dydis buvo statistiškai patikimai reikšmingai didesnis pirmoje vaikų grupėje. Sėklidžių dydis atliekant operaciją reikšmingai koreliavo su germinacinėmis ir Sertolio ląstelėmis, todėl padaryta išvada, kad sėklidės dydis gali būti vertinamas kaip kamieninių ląstelių skaičiaus atspindys. Nė vienas tyrime nustatytų hormonų negali prognozuoti germinacinių ir Sertolio ląstelių skaičiaus nei 9 mėnesių, nei 3 metų vaikams, taip pat numatyti, ar įvyks spontaniškas sėklidžių nusileidimas [Kollin C, Stukenborg JB, Nurmio M, Gustaffon T et al., 2012]. Kiti tyrėjai patvirtino faktą, kad nenusileidusios sėklidės padėtis yra svarbi spermatog-

genezei [Tasian GE, Hilleman AB, Kim GE et al., 2009]. Kuo sėklidė aukščiau, tuo mažiau spermatogonijų sėklidės sėkliniame kanalėlyje. Tyrejai taip pat patvirtino, kad visiems studijoje dalyvavusiems ligoniams, operuotiems dėl abdominalinio kriptorchizmo, buvo sumažėjęs vidutinis sėklinių kanalėlių diametras ir skaičius, taip pat labai sumažėjęs germinacinių ląstelių skaičius, šie rodikliai buvo atvirkščiai proporcingi operacijos laikui [Abou Zeid AA, Mousa MH, Soliman HA et al., 2011]. Jau seniai patvirtinta, kad spermatogonijų 1–4 metų sėklidėse kanalėliuose gali sumažėti iki 5 proc., o Sertolio ląstelių – iki 15 proc., tai laikoma fiziologine norma [Paniagua R, Nistal M, 1984]. Sergantiesiems kriptorchizmu tyrejai aptiko didžiulį 86–98 proc. germinacinių ląstelių sumažėjimą nuo 9 mėnesių iki 3 metų. Sertolio ląstelių sumažėjimas buvo mažesnis ir sudarė 17–31 proc.



6 pav. Embrioninių kamieninių ląstelių vystymosi seka.

1.10. Testosteronas, LH, FSH ir jų įtaka spermatogenezei

Įrodyta, kad LH turi didelę įtaką Leydigo ląstelėms ir reguliuoja testosterono gamybą bei sekreciją, o testosteronas sėklidėse veikia Sertolio ląsteles. Tiksliai nežinoma, kaip ir kokiais mechanizmais testosteronas ir FSH veikia spermatogenezę, tačiau daugėja įrodymų, kad P-H-L liaukų ašies aktyvinimas yra svarbus sėklidžių nusileidimui ir brendimui, ši suaktyvinta sistema atsakinga už lytinės sistemos vys-

tymaši bei vaisingumą [Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S, 2012]. Testosteronas ir FSH tiesiogiai veikia spermatogonijas, o ne mejozėje esančias ląsteles ar spermatides. Literatūroje esama daug duomenų, kad svarbiausias hormonas, reguliuojant spermatogenezę, yra FSH. Tyrimai rodo, kad ir nesubrendusiose sėklidėse FSH gali stimuliuoti Leydigo ląstelių funkciją – šis poveikis nustatytas pašalinus LH, poveikis sukiamas per FSH receptorius [Haywood M, Spaliviero J, Jimenez M et al., 2003]. Testosteronas tiesiogiai indukuoja sėklidžių brendimą ir spermatogenezę [Gromoll G, Eiholzer U, Nieschlag E, Simoni M, 2000]. Tiesa, trūksta įrodymų, kad jis būtų būtinas spermatogenezei. Kiti tyrėjai pažymi, kad spermatogenezė gali vykti ir esant Leydigo ląstelių atrofijai, ir didelei FSH koncentracijai [Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S, 2012]. FSH aktyvina ir išlaiko morfologiškai normalių spermatozoidų gamybą, kaip ir testosteronas, veikdamas Sertolio ląsteles [Sofikitis N, Giotitsas N, Tsounapi P et al., 2008]. Pažymėtina, kad testosteronas ir FSH spermatogenezę veikia sinergiškai. Manoma, kad minėti hormonai veikia per skirtingus mechanizmus, todėl pakankamą spermatozoidų kiekį ir morfologiškai normalią spermatogenezę lemia testosterono ir FSH sąveika [Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S, 2012].

D. Zivkovic ir kt. 2007 metais pirmą kartą nustatė, kad gonocitų transformacija į Ad spermatogonijas yra tiesiogiai priklausoma nuo testosterono, kad po hormoninės stimuliacijos seka adekvatus testosterono koncentracijos padidėjimas ir tada stebimas normalus kamieninių ląstelių brendimas, o lignoniai, kurių Leydigo ląstelių atsakas į hormoninę stimuliaciją per menkas, turėjo blogą sėklidžių histologinę struktūrą ir mažą Ad spermatogonijų skaičių [Zivkovic D, Bica DT, Hadziselimovic F, 2007].

Fok ir Chen 2014 metais apžvalginiam straipsnyje pateikė duomenų apie naujus etiologinius veiksnius, turinčius įtakos spermatogenezei. Pirmasis – cistinės fibrozės transmembraninio pralaidumo reguliatorius (angl. *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*), esantis Sertolio ląstelėse, yra cAMP aktyvintas Cl^- ir HCO_3^- jonų kanalas, kurio mutacijos lemia progresuojančią vaiko ligą, pasibai giančią multiorganiniu nepakankamumu, įskaitant ir nevaisingumą. Antrasis – CD 147 yra žinomas kaip EMMPRIN arba Basigin. Šis baltymas turi iki 3 ekstraląstelinį domenių, stabilų transmembraninį domeną ir trumpą intracitoplazminę uodegą, CD 147 yra plačiai išskiriamas įvairiuose ląstelių tipuose, sėklidėse CD 147 yra ekspresuojamas Sertolio, Leydigo ir visų vystymosi laipsnio germinacinių ląstelių [Chen H, Fok KL, Yu S et al., 2011]. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad pelėms, kurioms trūksta CD 147, yra nevaisingos, joms nustatoma įvairių germinacinių ląstelių vystymosi sutrikimų. Tai rodo platų, bet aiškų CD 147 efektą spermatogenezėje.

CD 147 ekspresuojamas ne tik normalių audinių ląstelių, bet ir vėžinių. Padidėjusi CD 147 ekspresija lemia vėžinių ląstelių proliferaciją ir tumorogeniškumą, didina vėžinių ląstelių invaziją ir metastazes [Fok KL, Chen H, Ruan YC, Chan HC, 2014]. Trečiasis – YWK-II, tai yra transmembraninis baltymas, amiloidas beta (A4), į prekursorių panašus baltymas 2 (angl. *Amyloid beta precursor-like protein, APLP2*), priklauso amiloido prekursorių šeimai. Šis baltymas pirmiausiai identifikuojamas kaip antigenas, esantis spermatozoidų membranose, prieš kurį nukreipiami antikūnai, žmogaus organizme gaminami prieš žmogaus spermos baltymus [Fok KL, Chen H, Ruan YC, Chan HC, 2014].

1.11. INHB B sergant kriptorchizmu

INHB B yra peptidinis hormonas, sudarytas iš dviejų, α ir β , subvienetų. Kalbant apie vaikus, abu subvienetus produkuoja Sertolio ląstelės, o po berniuko brendimo INHB B papildomai pradeda produkuoti ir germinacinės ląstelės [Marchetti C, Hamdane M, Mitchell et al., 2003]. Pirmaisiais gyvenimo mėnesiais suaktyvinama P-H-L ašis, labai padidėja testosterono, LH, FSH ir INHB B koncentracijos kraujo serume, pastarojo koncentracija išlieka padidėjusi iki 15 mėnesių ir palaipsniui mažėja iki 3 metų, kol pasiekia bazinį lygį [Crofton PM, Evans AS, Groome NP et al., 2002; Irkilata HC, Yildirim I, Onguru O et al., 2004]. Sulaukus prepubertetinio amžiaus, INHB B išskiriamas aptinkamais kiekiais, o FSH, LH ir testosterono ženkliai sumažėja [Bryd W, Bennett MJ, Carr BR et al., 1998]. INHB B pakilimas gali rodyti padidėjusį Sertolio ląstelių kiekį, kuris atsiranda per pirmuosius 3 gyvenimo mėnesius. Brendimo laikotarpiu INHB B sumažėja, o FSH – padidėja [Bryd W, Bennett MJ, Carr BR et al., 1998; Crofton PM, Evans AS, Groome NP et al., 2002].

INHB B taip pat atspindi sėklidės kanalėlių histologinę būklę. Bazinis INHB B kiekio matavimas gali būti naudingas tiriant vaikus, sergančius abipusiu abdominaliniu kriptorchizmu, kada reikia nustatyti, ar apskritai yra sėklidės audinys. Audiinio egzistavimą patvirtina ir teigiamas testosterono atsakymas, stimuliuojant ligonį hCG. 2007 metais D. Cortes atliko INHB B tyrimus berniukams, sergantiems abipusiu kriptorchizmu. Gauti rezultatai buvo mišrūs, bet daugiausiai reikšmės buvo normalios arba sumažėjusios, spermatozoidų skaičius buvo sumažėjęs 76 proc., o INHB B koncentracija buvo sumažėjusi 24 proc. pacientų. Sergant abipusiu kriptorchizmu, tik hormoniniai tyrimai gali atspindėti nenusileidusių sėklidžių būseną. Šiuo metu minėtoje srityje tyrimų nepakanka, todėl abipusio kriptorchizmo atveju duomenų apie INHB B yra mažai [Cortes D, Thorup J, Hogdall E et al., 2007].

INHB B naudojamas kaip sėklidės kanalėlių funkcijos rodiklis kriptorchizmo atveju. Pastebėta, kad hCG padidina INHB B koncentraciją kraujo serume, bet tik mažojo brendimo metu, nes vėliau subrendusios Sertolio ląstelės praranda sugebėjimą sekretuoti abu inhibino subvienetus.

Danų ir australų mokslininkų grupė 2014 metais paskelbė studijos, kurioje dalyvavo 297 berniukai, sergantys vienpusiu kriptorchizmu, duomenis [Thorup J, Kvist K, Clasen-Linde E et al., 2014]. 222 vaikai sirgo įgimtu (pirminiu) kriptorchizmu, 29 vaikai – įgytu (antriniu) kriptorchizmu. 46 vaikams atlikta orchiopeksija prieš 1 metus. Vaikų amžius – 1,5–5 metų. Tyrime įvertintas INHB B lygis pirminio ir antrinio kriptorchizmo atvejais operacijos metu, taip pat anksčiau operuotiems vaikams. Autoriai laikėsi paplitusios nuomonės, kad, sergant kriptorchizmu, yra padidėjęs bendras gonadotropinių hormonų ir sumažėjęs INHB B koncentracijos lygis kraujo serume, palyginti su sveikais vaikais [Suomi AM, Main KM, Kaleva M et al., 2006]. INHB B koncentracija gali atspindėti germinacinio epitelio būklę nenusileidusioje sėklidėje [Thourp J, Petersen BL, Kvist K, CortesD, 2012]. Gauti rezultatai parodė, kad nebuvo jokio skirtumo tarp pirminio ir antrinio kriptorchizmo pagal INHB B koncentracijas kraujo serume. INHB B koncentracija buvo padidėjusi 43 proc. berniukų, kurie anksčiau buvo operuoti dėl vienpusio kriptorchizmo, palyginti su 17 proc. padidėjimu operacijos metu, bet INHB B koncentracijos sumažėjimas buvo stebimas 14 proc. vaikų, sergančių vienpusiu antriniu kriptorchizmu, 23 proc. – pirminio kriptorchizmo atveju ir 11 proc. vaikų, kurie buvo operuoti prieš metus (palyginti su norma) [Thorup J, Kvist K, Clasen-Linde E et al., 2014].

J. Thorup ir kt. 2014 metais paskelbė duomenis apie 50 tirtų vaikų, kuriems buvo paimtas kraujas LH, FSH ir INHB B koncentracijai nustatyti prieš ir po atliktų orchiopeksijų, taip pat atlikti sėklidžių biopsijų tyrimai, skaičiuojant germinacinių ląstelių ir Ad spermatogonijų kiekį tubulėse. Visi tiriamieji sirgo vienpusiu kriptorchizmu, 58 proc. vaikų (29 / 50) germinacinių ląstelių kiekis per tubulę buvo sumažėjęs. 8 (16 proc.) vaikams buvo sumažėjusi INHB B koncentracija prieš operaciją. Pažymėtina, kad nors 42 vaikai turėjo normalią INHB B koncentraciją, bet po atliktos orchiopeksijos 12 vaikų pastebėtas INHB B koncentracijos padidėjimas. 17 iš 21 sėklidės (81 proc.) su normaliu germinacinių ląstelių kiekiu per tubulę turėjo Ad spermatogonijas, palyginti su 10 iš 29 sėklidžių (35 proc.), kuriose germinacinių ląstelių kiekis buvo sumažėjęs. Tyrėjai nustatė, kad laiku atlikta orchiopeksija daro teigiamą įtaką INHB B ir gonadotropinių koncentracijoms kraujyje. INHB B kon-

centracijos padidėjimas yra pagerėjusios sėklinių kanalėlių histologinės funkcijos atspindys [Thorup J, Clasen-Linde E, Cortes Thorup S, Cortes D, 2014].

Coughlin ir kt. atlikto tyrimo išvadose teigiama, kad vaikams, kuriems orchiopeksijos buvo atliktos iki 2 metų amžiaus, INHB B koncentracija buvo didesnė negu vaikų, kurie buvo operuoti vyresni nei 2 metų [Kubini K, Zachmann M, Albers N et al., 2000; Christiansen P, Andersson AM, Skakkebaek NE et al., 2002].

1.12. Kriptorchizmo diagnostika ir tyrimo metodai

Nuomonės apie nenusileidusios sėklidės diagnostikos efektyvumą atliekant echoskopiją, kompiuterinę tomografiją, magnetinio rezonanso tomografiją ir angiografiją yra prieštaringos. Todėl 2013 metų Europos urologų asociacijos gairėse, parengtose įvertinus ir išanalizavus mokslininkų tyrimus, *nerekomenduojama* rutiniškai skirti radiologinių tyrimų dėl per mažo jų jautrumo ir specifiškumo. Taip pat pabrėžiama, kad *apčiuopa* ir *laparoskopija* (esant nečiuopiamai sėklidei) yra geriausi diagnostiniai tyrimų metodai, o taikant laparoskopiją, galima atlikti pirmąjį orchiopeksijos etapą abdominalinio kriptorchizmo atveju [Tekgul S, Riedmiller H, Dogan HS et al., 2013]. Dažniausiai nenusileidusių sėklidę radiografu arba echoskopu galima įtarti įvykus jos parenchimos kalcifikacijai, supiktybėjimui [Rick R. Van Rijn, Johannes H, Merks M, 2011]. Tiesa, gerėjant ultragarsinės diagnostikos technologijoms, patyręs radiologas gali pamatyti įstrigusias sėklides vidiniame kirkšnies kanalo žiede, nors jos ir nečiuopiamos. 20–30 proc. atvejų sėklidžių apčiuopti nepavyksta dėl jų buvimo pilvaplovės ertmėje, įstrigimo vidiniame kirkšnies kanale, esant sėklidės atrofijai arba hipoplazijai, nutukusiems ligoniams, taip pat dėl sėklidės dydžio pakitimų, netinkamos apčiuopos [Bianchi A, 1995; Tasian GE, Copp HL, Baskin LS, 2011].

Iki 80 proc. nenusileidusių sėklidžių čiuopiamos kirkšnies kanale arba tarp kapšelio ir išorinio kirkšnies žiedo, 60–70 proc. sudaro kriptorchizmas iš vienos pusės, dažniausiai – dešinysis [Cendron M, Huff DS, Kreating MA et al., 1993; Esposito C, Garipoli V, 1997]. Patyręs gydytojas turi atlikti apčiuopą neskubėdamas, šiltomis rankomis, nes šaltos rankos gali sukelti sėklidės pakeliamojo raumens susitraukimą [Gapany C, Frey P, Cachat F et al., 2008; Mathers MJ, Sperling H, Rubben H, Roth S, 2009]. Apčiuopa turi būti daroma ligoniui gulint ant nugaros, šiek tiek praskyrus jo kojas į šalis, siekiant nuslopinti *m. cremaster* refleksą. Užčiuopus sėklidę, reikia suimti ją dominuojančia ranka ir, įvertinus konsistenciją, pabandyti nuleisti į kapšelį, kad atskirtume nuo paslankios sėklidės, kuri, nusileidusi į kapšelį, sugrižta į buvusią

vieta. Būtina įvertinti ir priešingą sėklidę [Mathers MJ, Sperling H, Rubben H, Roth S, 2009; Ashley RA, Barthold JS, Kolon TF, 2010].

1.13. Gydymas

Sėklidės nebuvimas kapšelyje, nevaisingumo ir sėklidžių vėžio rizika yra pagrindinės priežastys, skatinančios gydyti kriptorchizmą. Siekiant laiku diagnozuoti šią ligą, svarbu atkreipti ne tik neonatologų, vaikų ligų bei šeimos gydytojų dėmesį į pasikeitusią operacinę taktiką, bet ir tėvų dėmesį, juos tinkamai informuoti apie vaiko ligą. Nuo pat berniuko gimimo periodiškai turėtų būti atliekama jo kapšelio apžiūra ir sėklidžių apčiuopa (po gimimo, sulaukus 3 ir 6 mėnesių). Nevaisingumas siejamas su nepalankia aplinka sėklidės audinio vystymuisi ir germinacinių ląstelių virsmui į tamsiąsias A tipo spermatogonijas, sėklidei esant kirkšnies kanale ar pilvaplėvės ertmėje, taip pat dėl sutrikusio vadinamojo mažojo brendimo [Hadziselimovic F, Herzog B, 2001]. Pagrindinis gydymo tikslas – laiku nuleisti ir užfiksuoti sėklidę kapšelyje. Normali kapšelio temperatūra yra apie 33° C, kurią nuolat palaiko *m. cremaster* refleksas, pakeldamas kapšelį šaltoje aplinkoje ir nuleisdamas šiltoje. Kirkšnies kanale temperatūra kiek didesnė – 34–35 °C, o pilvaplėvės ertmėje – 37 °C ir daugiau, ši aukštesnė temperatūra daro neigiamą įtaką spermatogenezei [Khatwa UA, Menon PS, 2000; Hadziselimovic F, Herzog B, 2001; Gricius K, Griciūtė L, 2009].

Kriptorchizmas gali būti gydomas hormonų terapija ir chirurginiu būdu. Hormoninių preparatų panaudojimo veiksmingumas, siekiant nuleisti sėklidę, palyginti su placebo, siekia tik apie 10 proc. [Penson D, Krishnaswami S, Jules A et al., 2013]. Vis dėlto skiriama monoterpija ir kombinuota terapija, atliekami tyrimai, tačiau vienos nuomonės šiuo metu nėra. Pažymėtina, kad 2007 metais paskelbta Europos Šiaurės šalių gydytojų bendra nuomonė (angl. *Nordic Consensus*), kad hormoninis gydymas, sergant kriptorchizmu, yra mažai veiksmingas ir galimai žalingas spermatogenezei, ligoniai turi būti operuojami 6–12 mėnesių, o operacijos atliekamos vaikų urologijos skyriuose [Ritzen EM, Bergh A, Bjerknes R et al., 2007].

Auksinis standartas gydant nenusileidusią sėklidę yra operacija – orchiopeksija (sėklidės nuleidimas ir fiksavimas kapšelyje) (7 pav.–11 pav.). Pirmąją sėkmingą orchiopeksiją, atlikta 3 metų berniukui, 1879 metais britų medicinos žurnale aprašė chirurgas T. Annandale [Annandale T, 1879]. Prieš 65 metus (1950 metais) berniukai dėl kriptorchizmo buvo operuojami 10–15 metų, ir tai buvo visiška norma. Ši taktika buvo priimta todėl, kad dauguma sėklidžių brendimo metu nusileisdavo į kapšelį [Hutson JM, Li R, Southwell BR et al., 2013], bet tai būdavo paslankios sėklidės. Maždaug 1950–1960 metais atliktos modifikuotos sėklidės nuleidimo operacijos.

1 lentelė. Rekomenduojamas amžius operacijai atlikti.

Autorius	Rekomenduojamas amžius operacijai atlikti	Amžiaus vidurkis
Kollin C, Hesser U et al., 2006	9 mėnesiai	9 mėnesiai
Ritzen EM, 2008	9 mėnesiai	9 mėnesiai
Mathers MJ, Sperling H, Rubben H, Roth S, 2009	Iki 1 metų	9 mėnesiai
Hutson JM, Balic A, Nation T, Soutwel B, 2010	6–12 mėnesių	9 mėnesiai
Kokorowski PJ, Routh JC, Graham DA, Nelson CP, 2010	Iki 1 metų	9 mėnesiai
Kollin C, Stukenborg JB, Nurmio M, Gustaffon et al., 2012	9 mėnesiai	9 mėnesiai
Rey RA et al, 2012	Iki 1 metų	9 mėnesiai
Kollin C, Granholm T, Nordenskjold A, Ritzen M, 2013	9 mėnesiai	9 mėnesiai
Lee PA, Houk CP, 2013	9 mėnesiai	9 mėnesiai
Steinbrecher H, 2014	6–12 mėnesių	9 mėnesiai
Cobellis G, Noviello C, Nino F, Romano M et al., 2014	Iki 1 metų	9 mėnesiai

Panašiu laiku buvo sprendžiama ir apie optimalų orchiopeksijos laiką. Pastarąjį dešimtmetį vis jaunesniems berniukams, sergantiems kriptorchizmu, nustatoma sėklidžių pakitimų, tokių kaip germinacinių ląstelių atrofija paaugliams, histologiniai ir elektroninės mikroskopijos pokyčiai 1–3 metų vaikams. Todėl moksliniais tyrimais paremtas rekomenduojamas amžius (1 lentelė) kriptorchizmui gydyti mažėjo ir šiuo metu sėklidę rekomenduojama nuleisti pirmaisiais gyvenimo metais, optimalus laikas yra 6–9 gyvenimo mėnesių, tikintis apsaugoti germinacines ląsteles nuo sunykimo [Canavese F, Cortese MG, Margo P et al., 1998; Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A et al., 2007; Penson D, Krishnaswani S, Jules A, McPheeters ML, 2013]. Tyrimai rodo, kad mažai tikėtina, jog sėklidė savaime nusileis į kapšelį po 6 mėnesių nuo gimimo [Wenzel DL, Bloom DA, Park JM, 2004; Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A et al., 2007]. Tikėtina, kad kuo vėliau atliekama orchiopeksija, tuo mažesnė tikimybė, kad sėklidėje vyks normali spermatogenezė. Iki 1985 metų Europoje vaikus dėl kriptorchizmo buvo priimta operuoti iki 3 metų [Kirby RS, Chapple CR et al., 1985]. Europos urologų asociacijos gairėse, kurios paskelbtos 2009 ir atnaujintos 2011 metais, aiškiai nurodyta, kad vaikus, sergan-

čius kriptorchizmu, reikia operuoti 12–18 mėnesių, bet jau 2013 metų atnaujintoje versijoje rekomenduojama operuoti vaikus nuo 6 mėnesių (6–9 mėnesių). Tai grindžiama naujais įrodymais atlikus sėklidžių histologinius tyrimus ir įvertinus jaunų vyrų, kurie buvo operuoti dėl kriptorchizmo iki 1 metų, spermos kokybę, palyginti su operuotais vyresnio amžiaus vaikais. Operuojant galima atlikti sėklidžių biopsiją ir įvertinti Ad / T, nustatyti nevaisingumo rizikos grupes, pagal tai skirti hormoninį gydymą. Tai tikslinga atlikti ligoniams, priskiriamiems DNRG ir vidutinės nevaisingumo rizikos (VNRG) grupėms.

Laikoma, kad radus 5–8 Ad spermatogonijų histologiniame preparate ir esant pakankamam tirtų sėklinių kanalėlių skaičiui, sėklidės histologinis tyrimas yra normalus.

Dabartinis kriptorchizmo gydymo standartas turėtų būti chirurginė intervencija – sėklidės nuleidimas (orchiopeksija) į kapšėlį 9 mėnesių ir sėklidės biopsija, jei pageidauja tėvai. Pasirodo vis daugiau straipsnių, kuriuose rašoma, kad operuoti vaikus reikia iki 1 metų ir skirti gydymą LH-RH analogu, esant VNRG ir ypač DNRG [Ramasamy R, Stahl PJ, Scheleger PN, 2012]. 2008 metais paskelbtoje prof. F. Hadziselimovic (Šveicarija) studijoje pateikiami apie 30 berniukų, sirgusių vienušiu kriptorchizmu, gydymo rezultatai (amžiaus vidurkis – 3 metai). Visiems tiriamiesiems pagal biopsijos duomenis nustatyta DNRG. Pirmosios grupės 15 ligonių atliktos orchiopeksijos ir skirtas gydymas buserelinu (LH-RH analogas), antrosios grupės 15 vaikų atliktos tik orchiopeksijos. Sulaukus 18 metų, tiriamiesiems atliktos spermogramos. Pirmoje grupėje 13 vyrų (86 proc.) turėjo normalius spermogramos duomenis (spermatozoidų > 40 mln./ml), antroje grupėje buvo 12 pacientų, turinčių oligospermiją (spermatozoidų < 20 mln./ml (80 proc.)), 3 vyrams (20 proc.) diagnozuota azospermija, t. y. spermatozoidų nerasta [Hadziselimovic F, 2008].

Vaikų urologijoje orchiopeksijos atlikimo laikas vis dar išlieka aktualus klausimas, todėl 2014 metais mokslininkų grupė [Chan E, Wayne C, Naser A, 2014] iš Otavos universiteto paskelbė tyrimą apie optimalų sėklidės nuleidimo operacijos laiką. Taikant *Delfi-like* metodą [Graham B, Regehr G, Wright JG, 2003], atrinkti 34 šios srities ekspertai, kurie turėjo daugiausiai publikacijų šioje srityje ir galėjo kompetentingai vertinti atliktus tyrimus. Surastos 198 studijos, kuriose vienaip ar kitaip sprendžiamas orchiopeksijos atlikimo laikas. Po patikrinimo ir pritaikius AMSTAR (angl. *Systematic reviews and meta-analyses*) [Tasian GE, Hilleman AB, Kim GE et al., 2009], JADAD (angl. *Randomized controlled trials, RCTs*) [Jadad AR, Moore RA, Carrol D et al., 1996], MINORS (angl. *non-randomized studies, non-RCTs*)

[Slim K, Nini E, Forestier D et al., 2003] kriterijus, apsisota ties 32 studijomis, kurios atitiko šiuos reikalavimus. Tik viena šių studijų buvo atsitiktinės imties ir kontroliuojamoji [Kollin C, Karpe B, Hesser U et al., 2007] (2 lentelė). Taip pat pažymėtina, kad buvo tik 9 studijos, kuriose tirtas germinacinių ląstelių kiekis, ir tik 4 studijos [McAleer IM, Packer MG, Kaplan GW et al., 1995; Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J, 2001; Hadziselimovic F, Herzog B, 2001; Canavese F, Mussa A, Manenti M et al., 2009] su duomenimis apie Ad spermatogonijų kiekį įvairiose amžiaus grupėse. Kitose studijose buvo pateikiami duomenys apie sėklidžių augimą ir dydį, Sertolio, Leydigo ląstelių kiekį sėklidėse, tubulių diametrą, FSH, LH, testosterono, INHB B koncentracijas ir palyginti įvairiose amžiaus grupėse atliekant orchiopeksijas.

2 lentelė. Orchiopeksijų įtaka vaisingumui priklausomai nuo amžiaus.

Tyrimą atliko Data	Ligonų skaičius	Kriptorchizmo forma	Amžiaus grupės	Rezultatai
Kollin C, Karpe B, Hesser U et al., 2007 1998–2005 <i>RCTs</i>	155	Vienpusis	9 mėnesių 3 metų	Operuojant 9 mėnesių, sėklidės iki 4 metų auga gerokai greičiau, negu atliekant orchiopeksijas 3 metų, kai sėklidės dydis nesikeičia
Canavese F, Mussa A, Manenti M et al., 2009 1986–1991 <i>Non-RCTs</i>	29	Vienpusis ir abipusis	< 1 metų 1–2 metai	Gerokai didesnis spermatozoidų skaičius 1 ml ir jų judrumas tiems vaikams, kurie buvo operuoti iki 1 metų
McAleer IM, Packer MG, Kaplan GW et al., 1995 1986–1990 <i>Non-RCTs</i>	226	Vienpusis ir abipusis	< 1 metų 1–1,5 metų 1,5–2 metų > 2–6 metų	Vaikams, operuotiems po pirmų gyvenimo metų, reikšmingai sumažėjo spermatozoidų skaičius
Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J, 2001 1971–2000 <i>Non-RCTs</i>	140	Vienpusis ir abipusis	0–3 metų 4–7 metų 8–11 metų	Germinacinių ląstelių mažėjimas, kuo vėliau atliekama orchiopeksija su statistiškai patikimu spermatozoidų koncentracijos sumažėjimu abipusių kriptorchizmų atvejais

Tyrimą atliko Data	Ligoniu skaičius	Kriptorchizmo forma	Amžiaus grupės	Rezultatai
Hadziselimovic F, Herzog B, 2001 Laikotarpio nepateikė <i>No-RCTs</i>	31	Vienpusis ir abipusis	< 6 mėnesių 6 mėnesių–2 metų	Germinacinių ląstelių skaičius buvo gerokai didesnis, kai orchiopeksija atlikta prieš 6 gyvenimo mėnesių; nebuvo jokio skirtumo tarp grupių pagal spermatozoidų kiekį 1 ml
Trsinar B, Muravec UR, 2009 1974–1985 <i>No-RCTs</i>	68	Vienpusis ir abipusis	< 8 metų ≥ 8 metų	Nenustatyta skirtumų tarp grupių dėl spermatozoidų koncentracijos; ligoniai, operuoti < 8 metų, turėjo gerokai didesnę INHB B koncentraciją kraujyje ir sėklidės apimtį, bet mažesnę FSH koncentraciją kraujyje
Coughlin MT, Bellinger MF, Lee PA, 1999 1955–1974 <i>No-RCTs</i>	84	Vienpusis	< 2 metų ≥ 2 metų	Amžius operacijos metu neigiamai koreliavo su INHB B ir spermatozoidų koncentracija, teigiamai koreliavo su FSH; ligonių, kurie buvo operuoti < 2 metų, INHB B koncentracija buvo gerokai didesnė ir mažesnė FSH
Lee PA, Coughlin MT, 2002 1955–1874 <i>No-RCTs</i>	106 (+ 52 kontrolinės grupės)	Vienpusis	Amžiaus grupės tarpusavyje nelygintos	Testosteronas neigiamai koreliavo su amžiumi ir teigiamai su INHB B, taip pat su spermatozoidų koncentracija, spermatozoidų judrumu ir morfologija
Garsia J, Sanchez Zalabardo J, Sanchez Garsia J et al., 2000 Laikotarpio nepateikė <i>No-RCTs</i>	251	Vienpusis ir abipusis	Amžiaus grupės tarpusavyje nelygintos	Nenustatyta koreliacijos tarp spermatozoidų koncentracijos ir orchiopeksijos atlikimo laiko; stebėtos gerokai didesnės FSH ir LH koncentracijos vaikams, sergantiems vienpusiu kriptorchizmu, palyginti su sergančiais abipusiu kriptorchizmu

1.14. Orchiopeksija

Orchiopeksija – sėklidės nuleidimas į kapšeli, operacijos būdą pasirenka operuojantis chirurgas. Dažniausiai atliekama – orchiopeksija pagal Schoemakerį. Taikant bendrąją nejautrą, skersiniu pjūviu pagal odos raukšlę, virš išorinio kirkšnies kanalo žiedo, prieinama prie nenusileidusios sėklidės, atveriamas kirkšnies kanalas (7 pav.).

Ji išlaisvinama iš aplinkinių audinių (8–9 pav.), kurie gali pakelti sėklidę. Po to sėklidė nuleidžiama (10 pav.) kanalu

į ertmę, suformuotą kapšelyje, ir joje fiksuojama (11 pav.) [Hutchenson J, Cooper C, Snyder H, 2000]. Kai sėklinis latakas ilgas, o sėklidės kraujagyslės – trumpos, atliekama vadinamoji ilgos latako kilpos operacija, vadinama Fowler-Stephens orchiopeksija [Dassanti A, Falchetti D, Iannucelli M, et al., 2009]. Laparoskopinė orchiopeksija atliekama, kai sėklidė nečiuopiama ir įtariamas jos buvimas pilvaplėvės ertmėje. Esant aukštai sėklidės padėčiai, daugelyje šalių šis metodas pasirenkamas vis dažniau, tobulinamos metodikos ir pasiekiami vis geresnių rezultatų. Neretai operacija atliekama vienu etapu, bet dažniau dviem [Samadi AA, Palmer JS, Franco I, 2003; Dassanti A, Falchetti D, Iannucelli M, et al., 2009].



7 pav. Orchiopeksijos pradžia. Autorius gyd. V. Bilius.



8 pav. Orchiopeksija – sėklidės mobilizacija. Autorius gyd. V. Bilius.



9 pav. Orchiopeksija – sėklidės mobilizacija, antras pjūvis – kapšelio srityje (paimta biopsija). Autorius gyd. V. Bilius.



10 pav. Orchiopeksija – sėklidės nuleidimas kanalu. Autorius gyd. V. Bilius.



11 pav. Orchiopeksija – sėklidė kapšelio ertmėje, operacija atlikta. Autorius gyd. V. Bilius.

Sėkminga orchiopeksijos baigtimi laikytina, kai po operacijos nesupūliuoja žaizdos, kapšelyje nebūna kraujosruvų, sėklidė prigija kapšelyje be atrofijos ir ateityje berniukas būna vaisingas. Po chirurginio gydymo berniuko tėvai turi būti informuoti apie galimą sėklidės supiktybėjimą, todėl šeimos gydytojams rekomenduojama atlikti periodinę sėklidžių apčiuopą iki pilnametystės, o radus pakitimų, nusiųsti pacientą vaikų urologo konsultacijai.

1.15. Sėklidžių vėžys

Įrodyta, kad kriptorchizmas yra rizikos veiksnys, 2–8 kartus didinantis tikimybę susirgti sėklidės vėžiu, ypač jei operuojami vyresni nei 11 metų vaikai [Cendron M, Huff DS, Keating MA et al., 1993; Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, et al., 2007]. Manoma, kad sėklidės vėžys kyla iš lytinių ląstelių, nesidiferencijavusių spermatogenezės metu [Honecker F, Stoop H, De Krijger RR, Chris Lau YF, et al., 2004]. Taip pat yra *in utero* teorija, kuri teigia, kad nevaisingumas, išsivystęs dėl kriptorchizmo, ir sėklidės vėžys turi tą patį etiologinį faktorių, tai yra estrogenų poveikį [Manecksha R, Fitzpatric J, 2009; Gricius K, Griciūtė L, 2009], tačiau supiktybėjimo rizika mažėja laiku nutraukus sėklidei žalingos didelės temperatūros poveikį. Vis dėlto hipotezė, kad ankstyvas operacijos amžius (iki 2 metų ar anksčiau), taip pat hormoninis gydymas gali sumažinti sėklidžių vėžio riziką, dar reikia galutinai mokliškai pagrįsti. Svarbu paminėti, kad intratubulinė karcinoma *in situ* turi panašių fermentų žymenų (antroje ir trečioje dekadaje) kaip ir vaisiaus gonocitai, išskiriantys

(ekspresuojantys) placentinės šarminės fosfatazės fermentą (angl. *Placental-like alkaline phosphatase*, PLAP). Todėl šios ląstelės, kurioms nepavyksta transformuotis į Ad spermatogonijas 3–9 mėnesių vaikams, yra pagrindinė vėžio etiologijos priežastis [Cobellis G, Noviello C, Nino F, Romano M et al., 2014].

J. Thorup ir kt. 2013 metais paskelbė studiją, kurioje nagrinėjo Ad spermatogonijų ir kitų vaisingumo parametrų santykį nenusileidusiose sėklidėse. 45 proc. tirtų ligonių, kurių amžiaus vidurkis buvo 1,8 metų, turėjo PLAP teigiamas germinacines ląsteles. Tai rodo, kad šios ląstelės ilgiau išlieka gyvybingos nenusileidusiose sėklidėse nei normaliai nusileidusiose sėklidėse. Nors, palyginti su sveikais berniukais, germinacinių ląstelių transformacija buvo sulėtėjusi, autoriai iškėlė hipotezę, kad PLAP teigiami gonocitai sėklidėse per pirmuosius gyvenimo metus rodo išsaugotą germinacinių ląstelių transformacijos galimybę ir gerą vaisingumo potencialą [Hutson JM, Li R, Southwell BR, et al., 2013]. Tokiu atveju, kai PLAP teigiami gonocitai nesitransformuoja į spermatogonijas – įvyksta jų apoptozė, o šio proceso rezultatas – sutrikęs germinacinių ląstelių kiekis, Ad spermatogonijų nebuvimas ir keli PLAP teigiami gonocitai, likę biopsinėje medžiagoje. Taip pat patvirtintas faktas, kad pacientai, turintys žemą INHB B koncentracijos lygį, neturėjo PLAP teigiamų gonocitų [Thorup J, Kvist K, Linde E, Petersen BL, Cortes D, 2013].

2. TYRIMO ETAPAI, TIRIAMOJI MEDŽIAGA IR METODIKA

2.1. Tyrimo etapai

Tyrimas atliktas 2011–2015 metais Vaikų ligoninės VšĮ VULSK filialo Urologijos skyriuje.

1. Tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto 2013-01-11 dienos leidimas Nr. 15820-13-580-172 (1 priedas) ir papildymas (2 priedas). Biomedicininiam tyrimui atlikti gauti tėvų ar globėjų rašytiniai sutikimai (3 priedas). Tyrimą sudarė keletas etapų.
2. Vertinant Lietuvoje 2004 ir 2014 metais operuotų dėl kriptorchizmo vaikų skaičių ir vidutinį amžių, į visus Lietuvos vaikų chirurgijos skyrius buvo išsiųsti elektroniniai laiškai su prašymu pateikti 2004 ir 2014 metais operuotų vaikų skaičių, jų gimimo bei operacijų datas. Duomenys gauti elektroniniu būdu, atlikta jų analizė.
3. Atlikta vaikų, sirgusių kriptorchizmu ir operuotų Vaikų ligoninės VšĮ VULSK filiale, duomenų analizė nuo 1978 metų iki 2014 metų pabaigos.
4. Tiriamąjį kontingentą sudarė 75 vienpusiu kriptorchizmu sergantys vaikai nuo 6 mėnesių iki 5,5 metų, kurie 2011–2015 metais buvo konsultuoti ir gydyti VULSK filialo Vaikų ligoninės konsultacinėje poliklinikoje ir Urologijos skyriuje. Tėvams pasiūlyta dalyvauti biomedicininiam tyrimo, suteikta visa reikalinga numatyta informacija. Tėvai supažindinti su „Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma“, kurią jie pasirašydavo prieš operaciją (3 priedas). Tėvams sutikus, ligoniai buvo suskirstyti į 2 grupes pagal amžių ir į 3 pogrupius pagal sėklidžių lokalizaciją.

Tiriamųjų pacientų grupių įtraukimo į tyrimą kriterijai ir charakteristika pagal amžiaus grupes:

Pirma grupė:

- vaikų amžius – iki 14 mėnesių imtinai;
- nuo gimimo į kapšelių nenusileidusios (čiuopiamos arba nečiuopiamos) sėklidės (pirminis kriptorchizmas);
- gimė išnešioti;
- ligoniai, nesergantys endokrinologinėmis ligomis;
- negydyti hormoniniais preparatais;
- tėvų arba globėjų pasirašytas sutikimas dalyvauti biomedicininiam tyrimo.

Antra grupė:

- vaikų amžius – per 14 mėnesių ir iki 6 metų;
- nuo gimimo į kapšelių nenusileidusios (čiuopiamos arba nečiuopiamos) sėklidės;
- gimė išnešioti;
- ligoniai, nesergantys endokrinologinėmis ligomis;
- negydyti hormoniniais preparatais;
- tėvų arba globėjų pasirašytas sutikimas dalyvauti biomediciniame tyrime.

Siekiant pagerinti statistinės analizės kokybę, suvienodinant grupes pagal ligonių skaičių, buvo pasirinkta 14 mėnesių riba tarp grupių.

3 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių (mėnesiais).

Grupės	Amžius	Imtis
Pirma grupė	<= 14 mėnesių	36
Antra grupė	> 14 mėnesių	39

Pirmos grupės tiriamųjų vidutinis amžius buvo $10,94 \pm 2,1$ mėnesių. Jauniausias berniukas buvo 7 mėnesių, o vyriausias – 14 mėnesių. Antros grupės tiriamųjų vidutinis amžius buvo $28,21 \pm 15,6$ mėnesių. Jauniausias šios amžiaus grupės berniukas buvo 15 mėnesių, tai yra 1 metų ir 3 mėnesių, o vyriausias – 5 metų ir 5 mėnesių (3 lentelė).

Tiriamųjų pacientų įtraukimo į tyrimą kriterijai pagal sėklidžių lokalizaciją (po grupiai):

- sėklidės, esančios pilvo ertmėje;
- kirkšnies kanale;
- ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu;

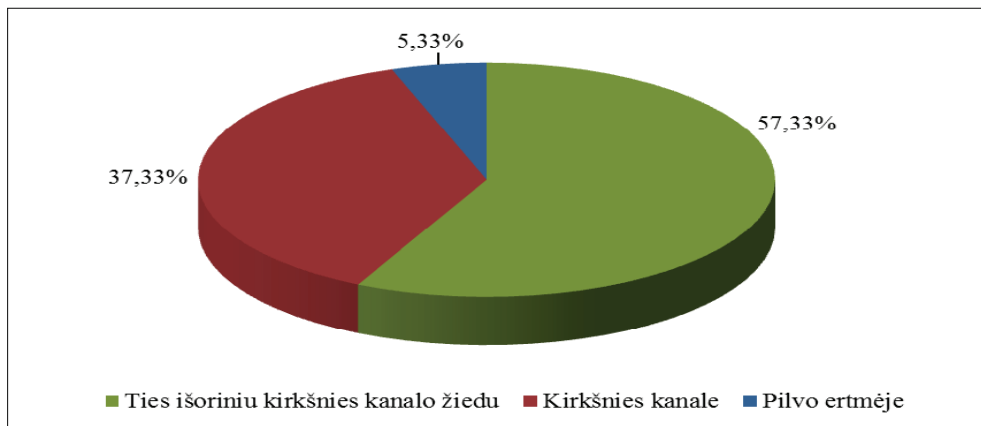
4 lentelė. Vidutinis tiriamųjų amžius mėnesiais atsižvelgiant į sėklidžių lokalizaciją.

Amžiaus grupės	Sėklidžių padėties grupės	Amžius (mėnesiais)	
		$\bar{x} \pm sd^*$	Md**
Pirma grupė	Ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu (n = 23)	$11,00 \pm 2,24$	10
	Kirkšnies kanale (n = 11)	$10,73 \pm 1,90$	11
	Pilvo ertmėje (n = 2)	$11,50 \pm 2,12$	11,5
Antra grupė	Ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu (n = 20)	$26,60 \pm 13,36$	20,5
	Kirkšnies kanale (n = 17)	$31,06 \pm 18,51$	20
	Pilvo ertmėje (n = 2)	$20,00 \pm 4,24$	20

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai \pm vidutinis imties standartinis nuokrypis.

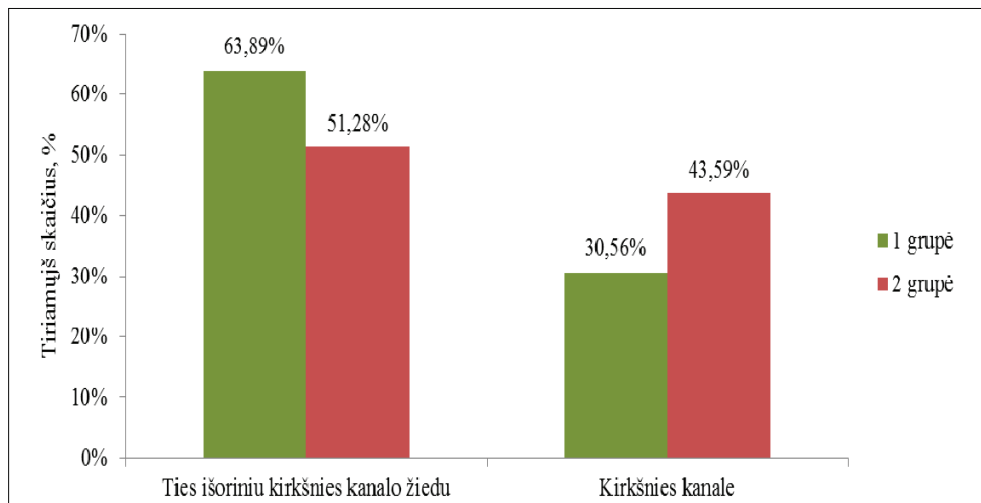
** Duomenų mediana.

Pirmos ir antros amžiaus grupių, kai sėklidžių padėtis yra pilvo ertmėje, imtis sudarė tik po 2 asmenis, todėl jų lyginti su kitomis grupėmis negalėjome. Šios imties nepakako, todėl darbe plačiau analizuojamos 2 sėklidžių padėties grupės, tai yra kirkšnies kanale ir ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu (4 lentelė, 12 pav.). Tarp amžiaus grupių nustatytas patikimas statistinis skirtumas ($p = 0,0153$).



12 pav. Sėklidžių padėtys pagal lokalizaciją (proc.).

Kiekvienam ligoniui po operacijos aprašyta sėklidės lokalizacija: pilvo ertmėje, kirkšnies kanale ir ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu (turima omenyje, kai sėklidė yra išėjusi iš kirkšnies kanalo žiedo ir yra virš kapšelio). Įvertintas sėklidžių padėties santykinis dažnis pagal amžiaus grupes (13 pav.).



13 pav. Sėklidžių padėties santykinis dažnis pagal amžiaus grupes (proc.).

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

- vaikas gimė neišnešiotas;
- vaikų amžius – vyresni kaip 6 metai;
- sergantys endokrininėmis ligomis;
- ligoniai, gydyti hormoniniais preparatais;
- nėra paciento tėvų ar globėjų raštiško sutikimo, kad vaikas dalyvautų tyrime.

5. Klinikinis ligonio ištyrimas ir vaiko priskyrimas tiriamajai grupei operacijos dieną.

- Operacijos dieną surinkta ligos anamnezė: kada pastebėtas kriptorchizmas.
- Surinkta gyvenimo anamnezė: ar ligonis turi brolių, jeigu taip, ar jie nesirgo kriptorchizmu.
- Atlikta fizinė ligonio apžiūra, nustatyta ūgio ir svorio priklausomybė pagal procentiles.
- Atlikta specialioji apžiūra: pacientai buvo tiriami gulint ant nugaros, palpuojant surastos arba ne abi sėklidės. Įvertinta sėklidžių padėtis pagal jų vidurinę dalį: 1 – abdominalinė, 2 – kirkšnies kanale, 3 – ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu. Patikrinta, ar negalima sėklidžių nuleisti (nutempti) į kapšelių. Įvertinta ir normaliai nusileidusi sėklidė kapšelyje.

2.2. Tiriamoji medžiaga ir metodika

Atlikus bendrąją nejautrą, prieš operaciją atlikta pasirinktos periferinės venos punkcija, paimta 2 ml kraujo INHB B, LH, FSH, testosterono koncentracijai nustatyti.

2.2.1. Kraujo mėginio paruošimas

Kraujo ėminiai, vadovaujantis standartinės flebotomijos metodika, buvo imami iš periferinės venos į 3,5 ml vakuuinius mėgintuvėlius su atskiriamuoju geliu „BD Vacutainer®“ („Becton Dickinson“, Plimutas, Jungtinė Karalystė). Po kraujo ėminio, mėgintuvėliai nedelsiant pristatyti į Vaikų ligoninės VULSK filialo Laboratorinės diagnostikos skyrių. Ėminiai centrifuguoti 10 min. 2 000 g apsisukimo jėga. Serumo mėginiai išpilstyti po 1 ml į 2 „Eppendorf“ tipo mėgintuvėlius ir užšaldyti –80 °C temperatūroje iki tyrimų atlikimo pradžios.

2.2.2. FSH koncentracijos nustatymas

FSH koncentracija kraujo serume nustatyta elektros chemiliuminescenciniu imunologiniu metodu (angl. *Electrochemiluminescence immunoassay*, ECLIA), naudojant „Roche Cobas Integra 400 Plus“ analizatorių („F. Hoffmann-La Roche Ltd“, Bazelis, Šveicarija) ir komercinį reagentų rinkinį („Roche Diagnostics GmbH“, Manheimas, Vokietija). Tyrimas atliktas pagal rinkinio metodiką, normos ribos – 0,16–1,69 mIU/ml [Zec I, Kučak I, Begčević I, Šimundić A M, Tišlarić-Medenjak D, Megla ZB, Vrkić N, 2012]. Apatinė FSH koncentracijos nustatymo riba – $< 0,100$ mIU/ml.

2.2.3. LH koncentracijos nustatymas

LH koncentracija kraujo serume nustatyta elektros chemiliuminescenciniu imunologiniu metodu, naudojant „Roche Cobas Integra 400 Plus“ analizatorių („F. Hoffmann-La Roche Ltd“, Bazelis, Šveicarija) ir komercinį reagentų rinkinį („Roche Diagnostics GmbH“, Manheimas, Vokietija). Tyrimas atliktas pagal rinkinio metodiką, normos ribos – 0,10–0,16 mIU/ml [Zec I, Kučak I, Begčević I, Šimundić AM, Tišlarić-Medenjak D, Megla ZB, Vrkić N, 2012]. Apatinė LH koncentracijos nustatymo riba – $< 0,100$ mIU/ml.

2.2.4. Testosterono koncentracijos nustatymas

Testosterono koncentracija kraujo serume nustatyta elektros chemiliuminescenciniu imunologiniu metodu, naudojant „Roche Cobas Integra 400 Plus“ analizatorių („F. Hoffmann-La Roche Ltd“, Bazelis, Šveicarija) ir komercinį reagentų rinkinį („Roche Diagnostics GmbH“, Manheimas, Vokietija). Tyrimas atliktas pagal rinkinio metodiką, normos ribos – 0,025–0,4 ng/ml [Zec I, Kučak I, Begčević I, Šimundić AM, Tišlarić-Medenjak D, Megla ZB, Vrkić N, 2012]. Apatinė testosterono koncentracijos nustatymo riba – 0,025 ng/ml.

2.2.5. INHB B koncentracijos nustatymas

INHB B koncentracija kraujo serume nustatyta imunofermentiniu metodu, komerciniu IBL INTERNATIONAL ELISA rinkiniu („Ansh Labs, Webster“, JAV) pagal jo metodiką. Spalvos pokytis buvo vertinimas fotometru EL-808 („Biotek Instruments, Winooski“, JAV), naudojant 450 nm filtrą. Analizių koncentracijos apskaičiuotos naudojant fotometro programinę įrangą pagal kalibracijos kreivę, pateiktą rinkinio metodikoje. Normos ribos: 160–220 pg/ml, INHB B koncentracijos detekcijos apatinė riba – 7,23 pg/ml.

2.2.6. Sėklidės biopsijos paėmimas ir jos tyrimas

Bendradarbiaudami su Valstybinio patologijos centro patologais ir Liestlio andrologijos instituto (Šveicarija) prof. F. Hadziselimovičiumi, įsisavinome ir pritaikėme, sėklidės biopsijos paėmimo techniką, paruošimo ir vertinimo technologiją. Protokolas pateikiamas 5 priede.

Visus ligonius operavo trys vaikų urologai.

Orchiopeksijos metu atlikta sėklidės biopsija, paimtas 2–3 mm diametro sėklidės parenchimos gabaliukas iš viršutinio sėklidės poliaus (14–17 pav.). Sėklidės žaizda užsiūta, paimta biopsijos metu medžiaga įdėta į 2 proc. gliutaraldehido tirpalą ir išsiūsta į Valstybinį patologijos centrą patologui (histologui) iširti.



14 pav. Biopsija. Autorius gyd. V. Bilius.



15 pav. Biopsija. Autorius gyd. V. Bilius.



16 pav. Biopsija. Autorius gyd. V. Bilius.



17 pav. Biopsija. Autorius gyd. V. Bilius.

Paimti kriptorchizmu sergančių pacientų sėklidžių audinio mėginiai nedelsiant dedami į minėtą fiksatorių (2 proc. gliutaraldehido tirpalą) ir fiksuojami 12 val. Fiksuoti mėginiai impregnuojami (naudojant EPON dervą). Iš dervoje impregnuoto mėginio atliekami pusiau ploni (1 μm) pjūviai (naudojant ultramikrotomą), jie dedami ant standartinio objektyvio stiklelio. Gauti pjūviai dažomi standartine toluidino mėlio histochemine metodika. Toluidino mėliu nudažyti preparatai ištirti 400 kartų didinančiu šviesiniu mikroskopu (14–17 pav.), išanalizuoti absoliutūs ir santykiniai dydžiai.

Absoliutūs duomenų dydžiai:

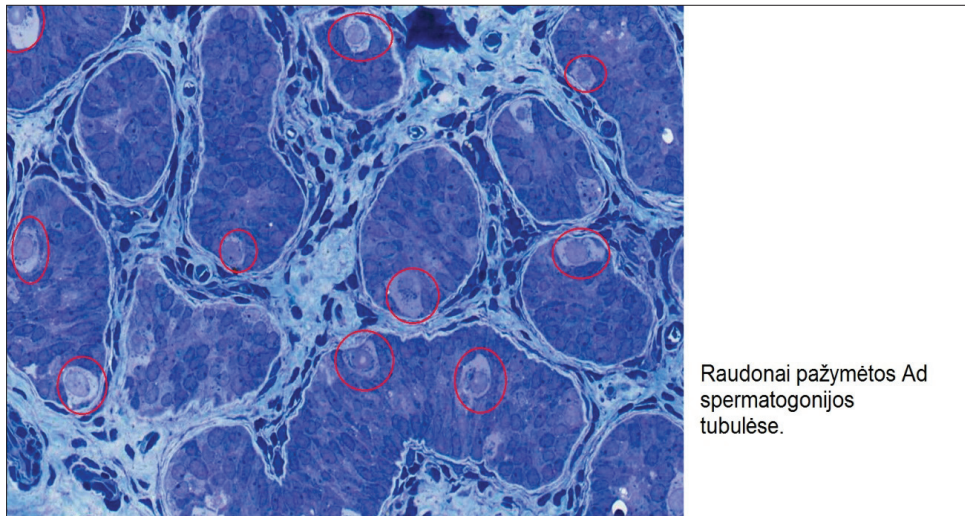
1. Bendras sėklidės tubulių skerspjūvių kiekis biopsijos preparate.
2. Tubulių su GL kiekis preparate.
3. Bendras GL kiekis.
4. Ad spermatogonijų kiekis.

Santykiniai dydžiai:

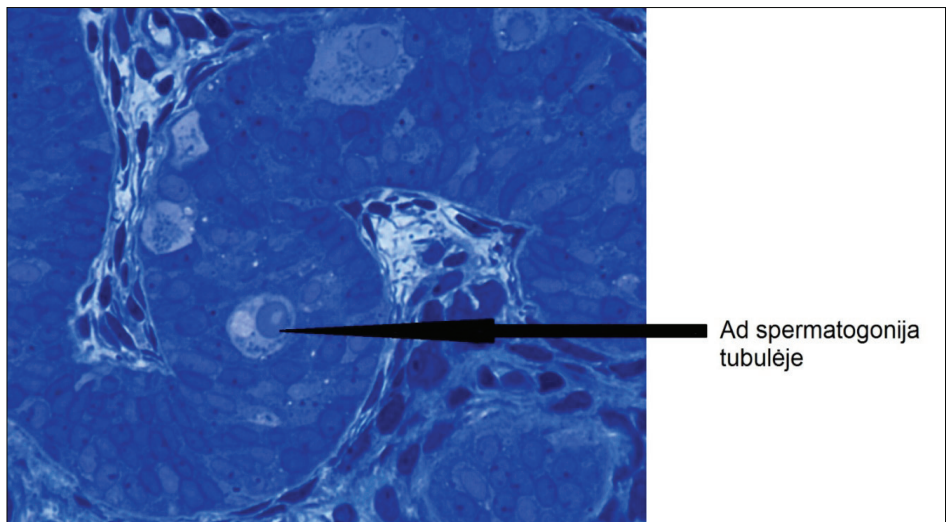
1. TFI (tubulių su GL ir bendro tubulių kiekio santykis).
2. Ad spermatogonijų kiekis tubulėje (Ad / T) (Ad spermatogonijų kiekio ir sėklinių kanalėlių (tubulių) santykis).

Visus sėklidžių biopsijų histologinius tyrimus atliko vienas patologas.

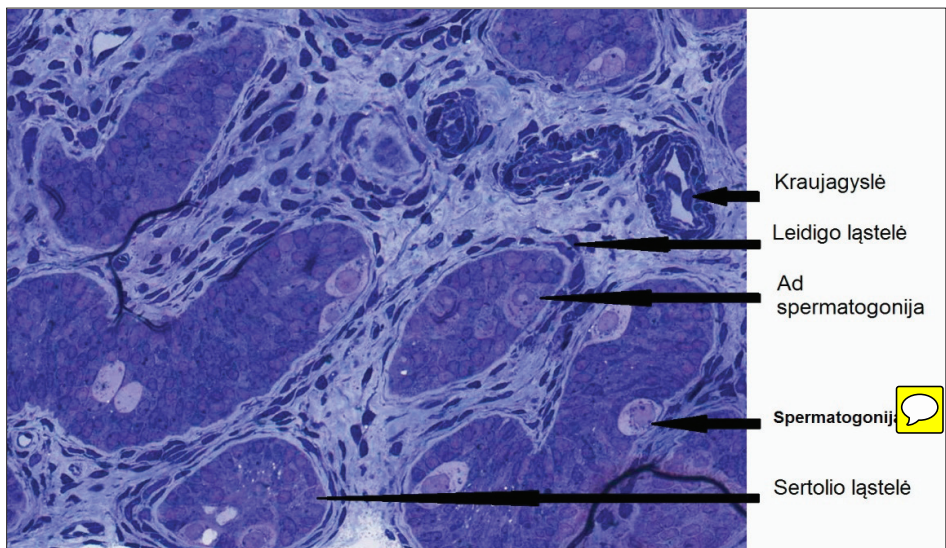
Pažymėtina, kad Ad spermatogonijos identifikuojamos pagal tai, ar branduolyje turi prašviesėjimą, kuris susijęs su chromatino tankio sumažėjimu, tuo jos skiriasi nuo GL (18 pav.). Žemiau esančiuose paveikslėliuose pateikti tirti struktūriniai sėklidės biopsijos elementai (19–22 pav.).



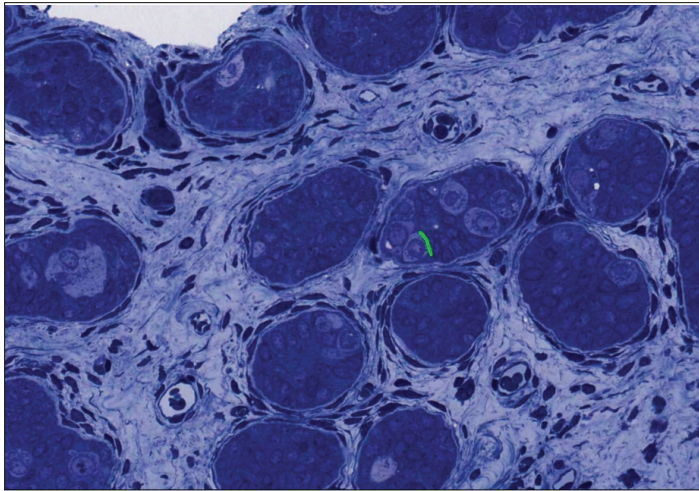
18 pav. Sėklidės biopsijos histologinis vaizdas. Autorius patologas D. Dasevičius.



19 pav. Sėklidės biopsijos histologinis vaizdas. Autorius patologas D. Dasevičius.



20 pav. Sėklidės biopsijos histologinis vaizdas. Autorius patologas D. Dasevičius.

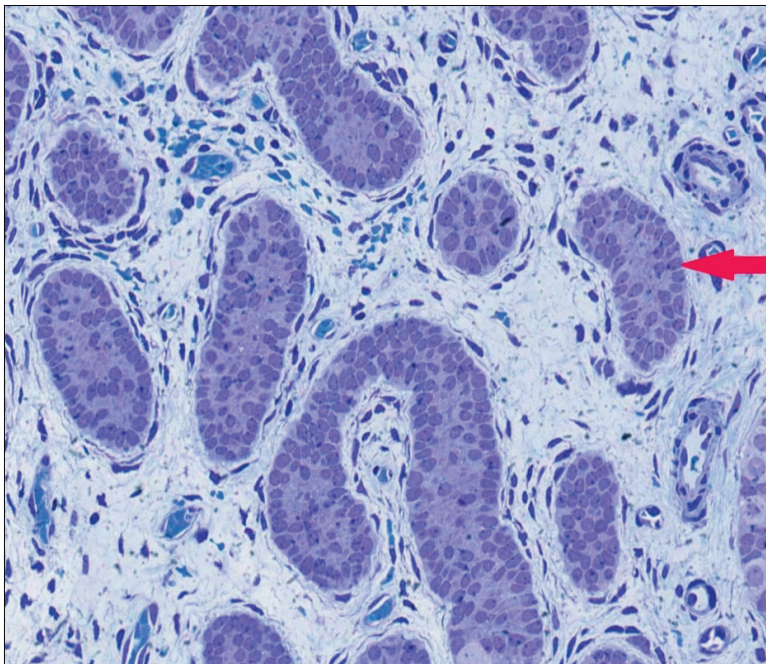


Sėklidės biopsijos fragmentas

Stebimas sėklinių kanalėlių sumažėjimas su viena spermatogonija

Ad spermatogon. - 1
Ad/T - 0,0030674
TFI - 0,1442

21 pav. Sėklidės biopsijos histologinis vaizdas. Autorius patologas D. Dasevičius.



Šiame ir kituose sėkliniuose kanalėliuose Ad spermatogonijų nėra.

22 pav. Sėklidės biopsijos histologinis vaizdas. Autorius patologas D. Dasevičius.

Po 1–2 mėnesių ligoniui atvykus konsultacijai į Vaikų ligininės Konsultacinę polikliniką, įvertinta sėklidės būklė kapšelyje, ir gautų minėtų hormonų tyrimų reikšmės, Ad spermatogonijų kiekis histologiniame tyrime, TFI. Apibendrinus gautos biopsijos duomenis, ligoniui nustatyta nevaisingumo rizikos grupė. Jeigu nustatomas Ad / T kiekis yra daugiau negu 0,1 – skiriama MNRG. VNRG nustatoma, jeigu Ad / T yra mažiau arba lygu už 0,1. DNRG nustatoma, jeigu Ad spermatogonijų tubulėse nerandama (5 lentelė). Pagal šiuos duomenis sprendžiama apie gydymą LH-RH analogais.

5 lentelė. Nevaisingumo rizikos grupės [Cortes D, Thorup JM, Lindenberg S, 1996; Hadziselimovic F, Zivkovic D, Domingos TG, Emmos R, 2005].

Grupės	Ad / T
MNRG	> 0,1
VNRG	≤ 0,1
DNRG	0

2.3. Statistiniai metodai ir analizė

Statistinė analizė atlikta naudojant „IBM SPSS Statistics 22.0“ ir atviro kodo R versijos 3.2.0 programinius paketus. Histologinių radinių (Ad / T) pasiskirstymo skirtumams sudarytose grupėse įvertinti naudota ranginė Kruskalo-Voliso analizė, skirtumams rasti tarp dviejų grupių – neparametrinis dviejų nepriklausomų dydžių Manno-Whitney’io U testas. Skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Vertinant fenotipinius rodiklius, buvo apskaičiuojamas aritmetinis vidurkis \bar{x} . Jis yra tam tikro reiškinių vidutinė stebėjimų reikšmė, kuri apskaičiuojama sudėjus visas reikšmes ir padalijus iš jų skaičiaus.

Buvo skaičiuojama ir mediana. Mediana – tai skaičius, perskiriantis variacinę eilutę į 2 maždaug lygias dalis. Kaip ir mediana, aritmetinis vidurkis charakterizuoja duomenų centrą, tačiau jis jautrus išskirtims. Išskirtis – tai tokia duomenų aibės reikšmė, kuri yra nenatūraliai didesnė ar mažesnė už kitas reikšmes. Kai duomenų aibėje yra išskirčių, rekomenduojama naudoti medianą.

Buvo skaičiuojamas standartinis nuokrypis (sd). Tai dydis, nusakantis atsitiktinio dydžio įgyjamų reikšmių sklaidą apie vidurkį.

Požymių tarpusavio ryšiams nustatyti, taikytas Spearmano koreliacijos koeficientas. Koreliacijos koeficientas – tai skaitinės charakteristikos, įvertinančios 2 atsitik-

tinių dydžių tiesinę priklausomybę [Čekanavičius V, Murauskas G, 2006]. Koreliacijos koeficientas kinta intervale $[-1; 1]$.

Koreliacijos koeficiento reikšmės ir jų interpretacija pateikta 6 lentelėje [Gonestas E, Strielčiūnas R, 2003].

6 lentelė. Ryšio pobūdžio ir stiprumo interpretacija pagal koreliacijos koeficiento reikšmes.

Koreliacijos koeficiento reikšmė	Tarpusavio ryšio įvertinimas
0,00	Tarp analizuojamų kintamųjų priklausomybės nėra
$\pm [0,01-0,19]$	Labai silpnas statistinis ryšys
$\pm [0,20-0,39]$	Silpnas statistinis ryšys
$\pm [0,40-0,69]$	Vidutinis statistinis ryšys
$\pm [0,70-0,89]$	Stiprus statistinis ryšys
$\pm [0,90-0,99]$	Labai stiprus statistinis ryšys
± 1	Tiesinė priklausomybė

Tarkime, kad kintamųjų poros (X, Y) stebėjimai yra poros $(x_p, y_p), \dots, (x_n, y_n)$. Spearmano koreliacijos koeficientą skaičiuojame, kai duomenys netenkina normalumo prielaidos arba duomenų yra mažai (< 20 stebėjimų). Iš pradžių duomenys ranguojami. Po rangavimo duomenis sudaro poros $(R_{x1}, R_{y1}), \dots, (R_{xn}, R_{yn})$ [Chok NS, 2010].

Spearmano koreliacijos koeficientas yra Pearsono koreliacijos koeficientas, apskaičiuotas ne pačioms kintamųjų reikšmėms, o jų rangams. Tarp kintamųjų priklausomybė yra stipresnė, kai koeficientas absoliučiuoju didumu yra didesnis. Teigiamas koreliacijos koeficientas rodo tiesioginę kintamųjų priklausomybę (didesnės X reikšmės atitinka didesnės Y reikšmės), neigiamas – atvirkštinę (didesnės X reikšmės atitinka mažesnės Y reikšmės) [Čekanavičius V, Murauskas G, 2008].

Jeigu tikrinant hipotezę apie Spearmano koreliacijos koeficientą p reikšmė yra lygi p , o reikšmingumo lygmuo α , galime daryti išvadą, kad kintamieji koreliuoja, kai $p < \alpha$, o nekoreliuoja, kai $p \geq \alpha$.

Dviem nepriklausomoms imtims palyginti taikytas Mano-Witho-Wilcoxon kriterijus, kuris yra Stjudento kriterijaus 2 nepriklausomoms imtims neparametrinis analogas. Dviem priklausomoms imtims palyginti buvo taikomas Wilcoxon kriterijus. Jis yra Stjudento porinio kriterijaus neparametrinis analogas. Trims priklausomoms imtims palyginti taikytas Frydmano kriterijus.

Tubulėms su spermatogonijomis kiekiui prognozuoti pagal Ad spermatogonijų kiekį buvo sudarytas tiesinės regresijos modelis.

Regresijos modelis – statistinis modelis, leidžiantis vieno kintamojo reikšmės (pvz., Y) prognozuoti pagal kito kintamojo (pvz., X) reikšmės. Y kintamasis, kurio reikšmės norime prognozuoti, laikomas priklausomuoju, o kintamasis X , pagal kurio reikšmės norime prognozuoti priklausomojo kintamojo Y reikšmės, laikomas nepriklausomuoju. Šiame darbe buvo taikoma paprastoji tiesinė regresija, kai 2 kintamuosius gali sieti tiesinė priklausomybė. Turint surinktus duomenis apie nagrinėjamus kintamuosius, tikslinga nubraižyti duomenų išsibarstymo grafiką. Gauta diagrama leidžia vizualiai parinkti tinkamiausią regresijos modelį. Kai duomenys grupuojasi apie tiesę, galima taikyti tiesinės regresijos modelį.

Mus dažnai domina, kokias reikšmes gali įgyti Y , esant fiksuotoms X reikšmėms. Tarkime, kad kintamasis X įgyja reikšmę x_i . Tiesinis tikimybės modelis, siejantis kintamuosius Y ir X , užrašomas lygtimi:

$$Y_i = a + bx_i = e_i,$$

čia x_i – neatsitiktinė fiksuota reikšmė, o e_i – atsitiktinė paklaida.

Tikrindami, ar modelis tinka, kartu randame ir šių koeficientų įverčius. Pagrindinis tikslas – parametrų a ir b įverčius \hat{a} ir \hat{b} parinkti taip, kad funkcijos $\hat{y}(x) = \hat{a} + \hat{b}(x)$ reikšmės taškuose x_i kiek galima mažiau skirtųsi nuo y_i . Gautoji funkcija bus naudojama priklausomojo kintamojo reikšmėms prognozuoti.

Randami įverčiai \hat{a} ir \hat{b} minimizuojami, suma SSE – taip pat.

Aprašytasis funkcijos $\hat{y}(x)$ parametrų parinkimo metodas vadinamas mažiausiųjų kvadratų metodu.

Lygtis $\hat{y}(x) = \hat{a} + \hat{b}(x)$, kurios koeficientai apibrėžti aukščiau aprašytomis lygybėmis, vadinama regresijos tiesės lygtimi. $\hat{e}_i = y_i - \hat{y}(x_i) = y_i - (\hat{a} + \hat{b}x_i)$ vadinama i -ąja liekamąja paklaida, $i = 1, 2, \dots, n$ [Čekanavičius V, Murauskas G, 2008].

Regresijos kvadratų sumos ir visos kvadratų sumos santykis vadinamas determinacijos koeficientu. Determinacijos koeficientas rodo ryšio tarp priklausomojo kintamojo ir visų nepriklausomųjų kintamųjų, kurie naudojami regresijos lygtyje, stiprumą. Determinacijos koeficientas kinta nuo 0 iki 1. Didesnis determinacijos koeficientas rodo, kad stebėjimai yra labiau koncentruoti apie mažiausiųjų kvadratų metodu gautą tiesę. Praktiškai taikant regresinę analizę, dažniausiai reikalaujama, kad determinacijos koeficientas $r^2 \geq 0,25$ [Čekanavičius V, Murauskas G, 2008].

Vertinant, kokia tikimybė pirmos ir antros amžiaus grupės vaikams patekti į VNRG ir DNRG, buvo skaičiuojamas šansų santykis (angl. *Odds ratio*) ir santykinė rizika. Rizika (angl. *Risk*) – tikimybė, kad atsitiks tam tikras įvykis, pavyzdžiui, kad individas susirgs ar numirs per tam tikrą laikotarpį arba sulaukęs tam tikro amžiaus [Klumbienė J, Petkevičienė J ir kt., 2000]. Šansų santykis ir santykinė rizika palygina santykinę tikimybę įvykiui atsirasti tarp dviejų grupių.

Tyrimo imties dydžiui nustatyti naudota „EpiTools“ (*EpiTools epidemiological calculators*, www.epitools.ausvet.com.au) bei „GPower 3.1“ programos. Kriterijaus reikšmingumo lygmuo pasirinktas $\alpha = 0,05$. Atsižvelgta į tai, kad kriterijaus galia būtų ne mažesnė negu 0,8. Nustatytas pakankamas tiriamųjų skaičius ($n = 75$) atsižvelgiant ir į kriptorchizmo paplitimą (5 proc.).

3. TYRIMŲ REZULTATAI

3.1. Lietuvoje 2004 ir 2014 metais atliktų orchiopeksijų apžvalga

Vertinome Lietuvoje 2004 ir 2014 metais operuotų vaikų skaičių ir amžiaus vidurkį (7 lentelė). Šiuos duomenis palyginome su Europos ir pasaulio šalių duomenimis.

7 lentelė. Lietuvoje 2004 ir 2014 metais atliktos orchiopeksijos ir vaikų amžiaus vidurkis.

Miestai	2004 metai		2014 metai	
	Vaikų skaičius	Amžiaus vidurkis (metais)	Vaikų skaičius	Amžiaus vidurkis (metais)
Alytus	6	3,8	2 #	0,95
Mažeikiai	9	10	5	4
Panevėžys	7	4,6	17	6,3
Šiauliai	22	6,5	16	4,4
Klaipėda	38	4,9	22	4,6
Kaunas	72	6,6	69 ##	5,2
Vilnius	66	5,8	129 ###	4,2
Iš viso	220	6,03	260	4,2

Alytuje operuotas 1 vaikas iki 1 metų.

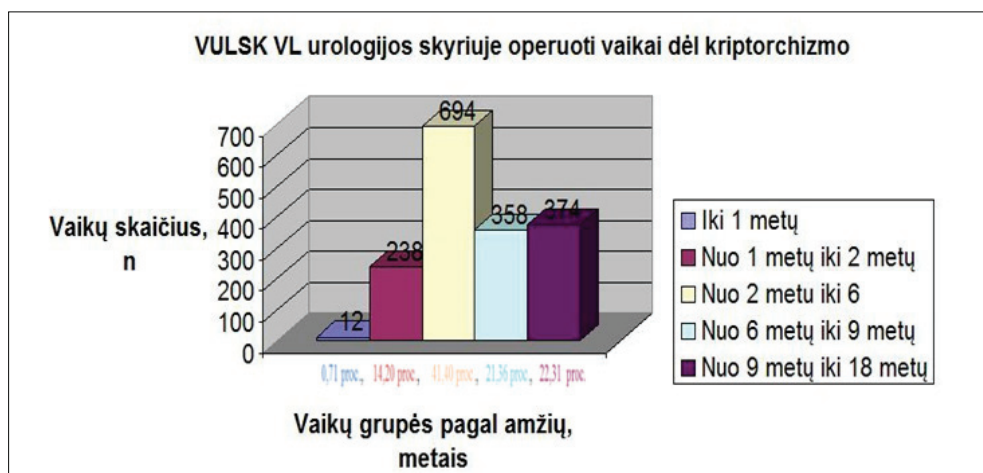
Kaune operuoti 4 vaikai iki 1 metų.

Vilniuje 2014 metais iki 1 metų operuota 20 vaikų.

Gauti duomenys atsispindi 3 lentelėje. Tarp amžiaus vidurkių statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p = 0,1231$).

Daugiausiai operacijų atlikta Vilniuje, o mažiausiai – Alytuje. 2014 metais Vilniuje atlikta 49,62 proc. visų Lietuvoje atliekamų orchiopeksijų. Palyginus su 2004 metais, tai yra 63 (48,84 proc.) operacijomis daugiau.

Kiekvienais metais Vaikų ligoninės VULSK filialo Urologijos skyriuje dėl kriptorchizmo vidutiniškai operuojama 60–90 vaikų. Vaikų ligoninės Urologijos skyrius įkurtas 1978 metais lapkričio mėnesį. Iki 2013 metų pabaigos operuoti 1 676 berniukai, jų amžiaus vidurkis buvo 5,7 metų (23 pav.).



23 pav. Vaikų ligoninėje operuoti vaikai.

Atliekant šį biomedicininį tyrimą ir propaguojant nuo 2011 metų ankstyvos orchiopeksijos naudą sėklidės vystymuisi bei teigiamą įtaką vaisingumui, 2014 metais skyriuje stebėjome operuotų vaikų skaičiaus padidėjimą iki 129. Amžiaus vidurkis sudarė 4,2 metų. Iki 1 metų operuota 20 vaikų. Tai paaiškinama tuo, kad daugiau ligonių iki 1 metų atvyko su siuntimu iš Lietuvos rajoninių ligoninių.

Vertindami padėtį Lietuvoje, palyginome atliekamų orchiopeksijų amžiaus vidurkį su Europos ir pasaulio šalyse operuotų vaikų amžiaus vidurkiu. Duomenys, paimti iš minėtų šalių nacionalinių statistikos centrų, pateikiami 8 lentelėje.

8 lentelė. Pasaulio šalyse atliekamų orchiopeksijų amžiaus vidurkis.

Šaltinis	Šalis	Orchiopeksijų skaičius	Metai	Vidutinis amžius (metais)
Moslemi MK, 2014	IR (Airija)	252	2005–2009	4,4
Kokorowski PJ, Routh JC, Graham DA, Nelson CP, 2010	USA (JAV)	28 204	1999–2008	4,4
Springer A, Subramaniam R, Krall C, Fulop G, 2013	A (Austrija)	19 998	1993–2009	5,2
Chen YF, Huang WY, Huang KH, Hsieh JT, 2013	CN (Kinija)	547		3,7
Marchetti F, Bua J, Tornese G, 2012	I (Italija)	88	2002–2004	1,9
Upadhyay V, Kothari M, Manoharan M, 2001	NZ (Naujoji Zelandija)	325	1996–1998	4,3
Bilius V, 2015	LT (Lithuania)	260	2014	4,2

Atlikdami tyrimą, vadovavomės 1975 metų Helsinkio deklaracijos principais (papildytais 2000 metais). Tėvams paaiškintas operacijos ir sėklidės biopsijos tikslas bei galimos operacijos komplikacijos.

3.2. GL ir Ad spermatogonijų, Ad / T, TFI kintamumas tiriamųjų grupėse

Tyrinėjant GL ir Ad spermatogonijų kintamumą sėklidžių biopsijose, pirmiausia tirtos tubulės su GL. Gauti duomenys pateikti 9 lentelėje.

9 lentelė. Vidutinis tubulių su GL kiekis pagal amžiaus grupes.

Amžiaus grupės	Tubulės su GL	
	$\bar{x} \pm sd^*$	Md**
Pirma grupė	106,75 ± 71,47	91,5
Antra grupė	77,76 ± 73,85	49

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis.

** Duomenų mediana.

Analizuojant vidutinį tubulių su GL kiekį pagal amžiaus grupes, tarp tirtų grupių nustatytas reikšmingas skirtumas ($p = 0,0211$). Tarp pirmos ir antros amžiaus grupių ir tubulių su GL kiekio nustatyta statistiškai reikšminga neigiama koreliacija ($p = 0,0016$, $r_s = -0,3591$). Medianos grupėse taip pat statistiškai reikšmingai skyrėsi ($p = 0,0338$). Tubulių su GL kiekis buvo didesnis pirmoje tiriamųjų amžiaus grupėje (24 pav.).

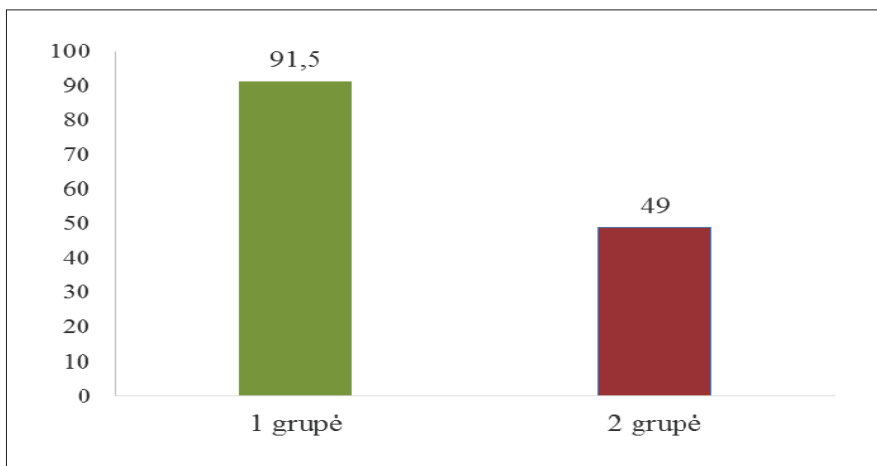
Išanalizavę vidutinį tubulių su GL kiekį, atsižvelgdami į sėklidžių padėtį ir amžiaus grupes, gavome tokius rezultatus: tubulių su GL vidutinis kiekis buvo didesnis pirmoje amžiaus grupėje nepriklausomai nuo sėklidžių padėties (10 lentelė).

10 lentelė. Vidutinis tubulių su GL kiekis atsižvelgiant į sėklidžių padėtį ir amžiaus grupes.

Amžiaus grupės	Sėklidžių padėties grupės	Tubulės su GL	
		$\bar{x} \pm sd^*$	Md**
Pirma grupė	Ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu	112,70 ± 68,46	101,00
	Kirkšnies kanale	98,09 ± 83,25	73,00
	Pilvo ertmėje	86,00 ± 62,23	86,00
Antra grupė	Ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu	101,85 ± 87,54	67,00
	Kirkšnies kanale	49,94 ± 45,73	30,00
	Pilvo ertmėje	59,50 ± 13,44	59,50

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis.

** Duomenų mediana.



24 pav. Tubulių su GL kiekio mediana.

Tubulių su GL kiekio medianos pateiktos 10 lentelėje. GL kiekis tarp pirmos ir antros amžiaus grupės, kai sėklidžių padėtis yra ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu, statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,1277$), bet analizuojant GL kiekį tarp pirmos ir antros amžiaus grupės, kai sėklidžių padėtis yra kirkšnies kanale, stebėti skirstiniai statistiškai reikšmingai skyrėsi ($p = 0,02243$).

11 lentelė. Vidutinis GL kiekis histologiniame pjūvyje atsižvelgiant į amžiaus grupes.

Amžiaus grupės	GL kiekis histologiniame pjūvyje	
	$\bar{x} \pm sd^*$	Md**
Pirma grupė	388,81 ± 332,95	252
Antra grupė	166,54 ± 209,25	83

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis.

** Duomenų mediana.

Tarp vidutinio GL kiekio histologiniame pjūvyje ir amžiaus, nustatyta silpna, bet statistiškai reikšminga neigiama koreliacija ($p = 0,0017$, $r_s = -0,3582$), (11 lentelė).

Vertinant medianas, GL kiekis histologiniame pjūvyje buvo didesnis pirmoje tiriamųjų amžiaus grupėje, nustatytas statistiškai patikimas skirtumas ($p = 0,0389$), (11 lentelė).

3.3. Ad spermatogonijų kiekis

Tiriamųjų Ad spermatogonijų kiekio nustatymas buvo vienas pagrindinių mūsų tyrimo uždavinių, todėl šiai tyrimo daliai skirtas ypatingas dėmesys.

12 lentelė. Vidutinis Ad spermatogonijų kiekis atsižvelgiant į amžiaus grupes.

Amžiaus grupės	Ad spermatogonijos	
	$\bar{x} \pm sd^*$	Md**
Pirma grupė	3,69 ± 5,20	2
Antra grupė	1,74 ± 2,99	1

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis.

** Duomenų mediana.

Tyrimo duomenys rodo, kad vidutinis Ad spermatogonijų kiekis yra didesnis pirmoje tiriamųjų amžiaus grupėje. Tą pačią tendenciją atspindi ir Ad spermatogonijų kiekio medianos pagal amžiaus grupes, kur matome, kad Ad spermatogonijų kiekio mediana pirmoje grupėje didesnė (12 lentelė). Įvertinę amžiaus grupes neatsižvelgdami į sėklidžių padėtį, matome, kad Ad spermatogonijų kiekis tarp pirmos ir antros amžiaus grupių patikimai reikšmingai skiriasi ($p = 0,0338$), nustatyta neigiama koreliacija ($p = 0,0338$, $r_s = -0,3285$).

13 lentelė. Vidutinis Ad spermatogonijų kiekis atsižvelgiant į sėklidžių padėtį ir amžiaus grupes.

Amžiaus grupės	Sėklidžių padėties grupės	Ad spermatogonijos	
		$\bar{x} \pm sd^*$	Md**
Pirma grupė	Ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu	4,27 ± 5,82	3
	Kirkšnies kanale	3,00 ± 4,22	1
	Pilvo ertmėje	1,00 ± 1,41	1
Antra grupė	Ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu	2,40 ± 3,30	1
	Kirkšnies kanale	1,06 ± 2,66	0
	Pilvo ertmėje	1,00 ± 1,41	1

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis.

** Duomenų mediana.

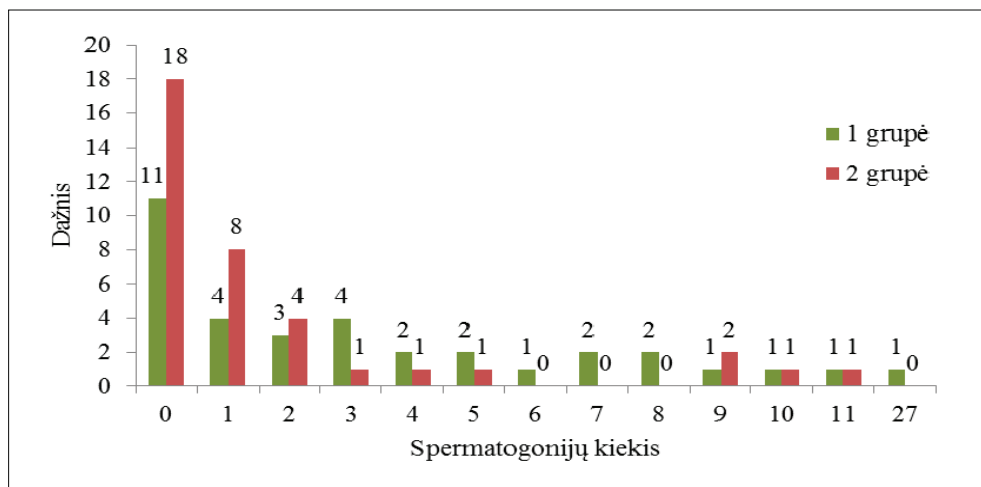
Atlikus tyrimus paaiškėjo, kad vidutinis Ad spermatogonijų kiekis, atsižvelgiant į sėklidžių padėtį ir amžiaus grupes, buvo didesnis pirmoje grupėje. Ad spermatogonijų kiekio medianos reikšmės taip pat buvo didesnės pirmoje tiriamųjų amžiaus grupėje nepriklausomai nuo sėklidžių padėties. Antroje tiriamųjų amžiaus grupėje,

kai sėklidžių padėtis yra kirkšnies kanale, Ad spermatozoidų kiekio medianos reikšmė buvo 0 (14 lentelė).

Atlikus lyginamąją analizę pirmoje tiriamųjų amžiaus grupėje, kai sėklidžių padėtis yra ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu, nustatyta, kad Ad spermatozoidų kiekio medianos (14 lentelė) reikšmė buvo didesnė negu tada, kai sėklidžių padėtis yra kirkšnies kanale.

Nustatę Ad spermatozoidų dažnius, galime pasakyti, kad pirmos grupės biopsijų preparatuose dažniau rasta daugiau Ad spermatozoidų tiriamojoje medžiagoje (25 pav.).

Antroje grupėje Ad spermatozoidų nerasta 18 kartų, palyginti su pirmąja grupe, tokio kiekio kaip 27, 8, 7, 6 Ad spermatozoidų nebuvo rasta (25 pav.).



25 pav. Ad spermatozoidų dažniai.

3.4. Ad spermatozoidų ir sėklidės kanalėlių santykis

14 lentelė. Ad spermatozoidų ir sėklidės kanalėlių santykis.

Amžiaus grupės	Ad / T	
	$\bar{x} \pm sd^*$	Md ^{**}
Pirma grupė	0,02098 ± 0,03	0,01545
Antra grupė	0,00991 ± 0,02	0,00307

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis.

** Duomenų mediana.

Atlikus tyrimus paaiškėjo, kad Ad / T santykis pirmoje grupėje buvo didesnis (14 lentelė). Tokia pati tendencija stebėta ir išanalizavus Ad / T medianas, nustatyta neigiama koreliacija tarp amžiaus ir Ad / T ($p = 0,0494$, $r_s = -0,3299$), (14 lentelė).

Ad / T tarp pirmos ir antros amžiaus grupių statistiškai reikšmingai skyrėsi ($p = 0,0304$), Ad / T buvo mažesnis antroje amžiaus grupėje.

Ad / T pirmoje amžiaus grupėje, atsižvelgiant į sėklidžių padėtį (ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu ir kirkšnies kanale), statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p = 0,3911$).

Ad / T antroje amžiaus grupėje, atsižvelgiant į sėklidžių padėtį (ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu ir kirkšnies kanale), statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p = 0,0697$).

3.5. TFI

15 lentelė. Vidutinis TFI atsižvelgiant į amžiaus grupes.

Amžiaus grupės	TFI	
	$\bar{x} \pm sd^*$	Md**
Pirma grupė	0,6450 ± 0,30	0,7405
Antra grupė	0,4367 ± 0,30	0,4307

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis.

** Duomenų mediana.

Analizuojant TFI medianas, tarp pirmos ir antros amžiaus grupių stebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p = 0,0030$). Pirmos amžiaus grupės tiriamieji pasižymėjo didesniu TFI, jų medianos reikšmės taip pat didesnės (16 lentelė).

16 lentelė. Vidutinis TFI atsižvelgiant į sėklidžių padėtį ir amžiaus grupes.

Amžiaus grupės	Sėklidžių padėties grupės	TFI	
		$\bar{x} \pm sd^*$	Md**
Pirma grupė	Ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu	0,65 ± 0,30	0,70
	Kirkšnies kanale	0,66 ± 0,29	0,78
	Pilvo ertmėje	0,50 ± 0,49	0,50
Antra grupė	Ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu	0,50 ± 0,30	0,58
	Kirkšnies kanale	0,36 ± 0,26	0,31
	Pilvo ertmėje	0,42 ± 0,53	0,42

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis.

** Duomenų mediana.

Nagrinėdami vidutinį TFI, atsižvelgdami į sėklidžių padėtį ir amžiaus grupes, pirmoje grupėje nustatėme didesnes duomenų reikšmes, bet statistinio reikšmingumo tarp sėklidžių, rastų ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu ir kirkšnies kanale, nenustatėme ($p = 0,9853$). Antroje tiriamųjų grupėje reikšmės buvo mažesnės, bet rezultatai statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,1661$), (16 lentelė). Pažymėtina, kad tarp pirmos ir antros tiriamųjų grupių, kai sėklidės yra kirkšnies kanaluose, nustatytas statistiškai patikimas skirtumas ($p = 0,0147$).

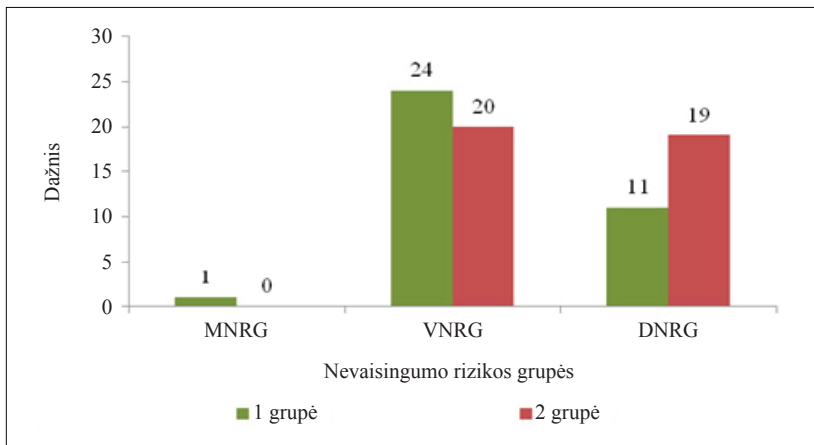
3.6. Nevaisingumo rizikos grupių pasiskirstymas pagal amžiaus grupes

17 lentelė. Nevaisingumo rizikos grupių dažniai atsižvelgiant į amžiaus grupes.

Amžiaus grupės	Nevaisingumo rizikos grupės		
	MNRG	VNRG	DNRG
Pirma grupė	1 2,78 proc.	24 66,67 proc.	11 30,56 proc.
Antra grupė	0 0,0 proc.	20 51,3 proc.	19 48,7 proc.

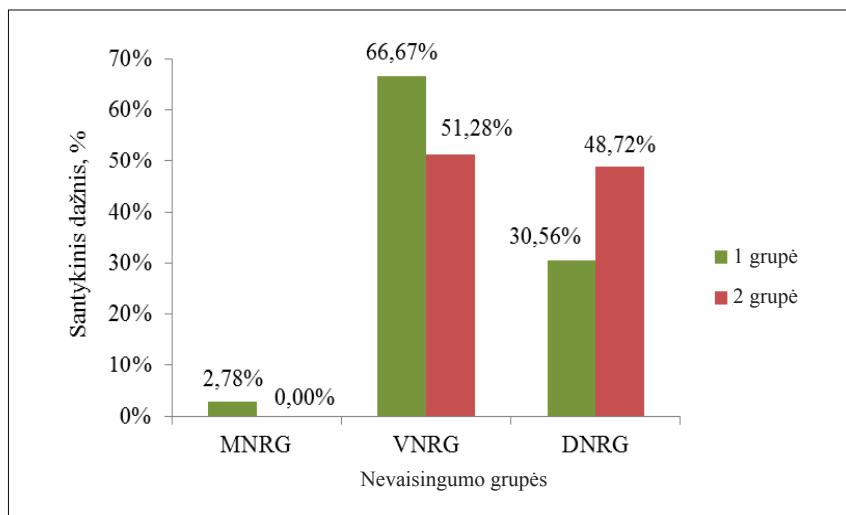
Nevaisingumo rizikos grupės buvo suskaičiuotos pagal 5 lentelę.

Įvertinus 17 lentelės ir 26 pav. duomenis, matyti, kaip pasiskirstė nevaisingumo rizikos grupės pagal tiriamųjų amžiaus grupes.



26 pav. Nevaisingumo rizikos grupių dažniai atsižvelgiant į amžiaus grupes.

Nevaisingumo rizikos grupių santykiniai dažniai pagal amžiaus grupes pavaizduoti grafiškai (27 pav.).



27 pav. Nevasingumo rizikos grupių santykiniai dažniai pagal amžiaus grupes.

3.7. Tiriamųjų INHB B, LH, FSH, testosteronas

Literatūroje vis dažniau randama straipsnių, kuriuose tvirtinama, kad vaikų, sergančių kriptorchizmu, INHB B koncentracija kraujo serume būna padidėjusi, o gonadotropinių hormonų – sumažėjusi [Kollin C, Stukenborg JB, Nurmio M, et al., 2012; Brakel J, Kranse R, Kreiszer-Schrama SM, 2013; Thorup J, Clasen-Linde E, Cortes Thorup S, 2014].

3.7.1. INHB B

INHB B sintezuojamas Sertolio ląstelėse ir laikomas sėklinių kanalėlių germinacinio epitelio funkcijos rodikliu. Tyrime išanalizavę INHB B, gavome tokius rezultatus (18 lentelė).

18 lentelė. Vidutinis INHB B koncentracijos kiekis pagal amžiaus grupes.

Amžiaus grupės	INHB B (pg/ml)	
	$\bar{x} \pm sd^*$	Md ^{**}
Pirma grupė	150,33 ± 49,35	151,55
Antra grupė	133,10 ± 74,78	128,67

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis.

** Duomenų mediana.

Pirmoje amžiaus grupėje tiriamųjų vidutinis INHB B koncentracijos kiekis buvo didesnis, tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,1321$), (18 lentelė).

Išanalizavę vidutinį INHB B koncentracijos kiekį pagal amžiaus grupes ir sėklidžių padėtį, pastebėjome, kad reikšmės pirmoje ir antroje grupėje įvairavo (19 lentelė).

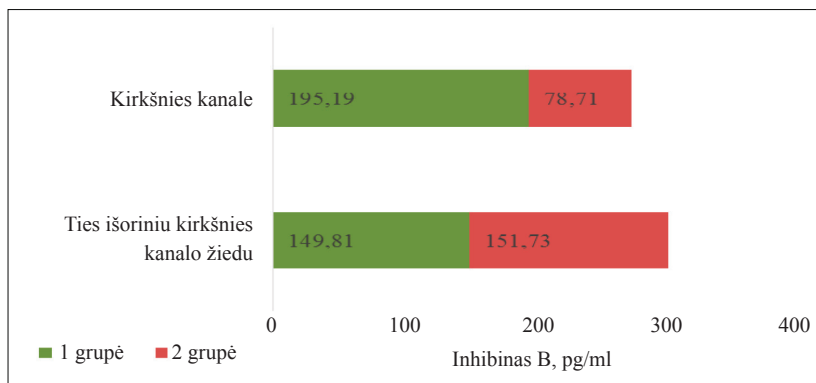
19 lentelė. Vidutinis INHB B koncentracijos kiekis atsižvelgiant į amžiaus grupes ir sėklidžių padėtis.

Amžiaus grupės	Sėklidžių padėtis grupės	INHB B (pg/ml)	
		$\bar{x} \pm sd^*$	Md ^{**}
Pirma grupė	Ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu (n= 23)	143,73 ± 54,82	149,81
	Kirkšnies kanale (n = 11)	187,09 ± 64,54	195,19
	Pilvo ertmėje (n = 2)	134,81 ± 84,92	134,81
Antra grupė	Ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu (n = 20)	154,79± 72,06	151,73
	Kirkšnies kanale (n = 17)	94,32 ± 38,48	78,71
	Pilvo ertmėje (n = 2)	135,17 ± 37,95	135,17

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis.

** Duomenų mediana.

Pirmos tiriamųjų amžiaus grupės INHB B koncentracijos reikšmių mediana buvo didesnė negu antroje grupėje, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p = 0,1321$), (28 pav.).



28 pav. INHB B koncentracijos medianos pagal amžiaus grupes.

Atlikus tyrimą nustatyta, kad pirmoje amžiaus grupėje 17 (47,22 proc.) tiriamųjų INHB B koncentracija buvo sumažėjusi, 2 vaikams (5,56 proc.) – padidėjusi. Normali INHB B koncentracija nustatyta 17 (47,22 proc.) šios amžiaus grupės vaikų. Antroje amžiaus grupėje sumažėjusi INHB B koncentracija buvo net 28 (71,79 proc.), padidėjusi – 3 (7,69 proc.) vaikams. Šios amžiaus grupės normali INHB B koncentracija nustatyta tik 8 (20,51 proc.) vaikams.

Po tyrimo paaiškėjo, kad INHB B koncentracijos skirtumas tarp amžiaus grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,1321$).

Atsižvelgiant į sėklidžių padėtį, kai ji yra ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu, pirmoje tiriamųjų amžiaus grupėje sumažėjusi INHB B koncentracija nustatyta 14 (60,87 proc.) vaikų, padidėjusi – 1 (4,35 proc.) vaikui. Antroje tiriamųjų amžiaus grupėje sumažėjusi INHB B koncentracija nustatyta 11 (55,00 proc.) vaikų, padidėjusi – 3 (15,00 proc.) vaikams. Normali INHB B koncentracija pirmoje tiriamųjų amžiaus grupėje, kai sėklidžių padėtis yra ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu, nustatyta 8 (34,78 proc.), o antroje tiriamųjų amžiaus grupėje – 6 (30,00 proc.) vaikams.

Pirmoje tiriamųjų amžiaus grupėje, kai sėklidžių padėtis yra kirkšnies kanale, sumažėjusi INHB B koncentracija nustatyta 2 (18,18 proc.), o antroje tiriamųjų amžiaus grupėje – net 16 (94,12 proc.) vaikų. Padidėjusi šio hormono koncentracija nustatyta tik pirmos amžiaus grupės 1 vaikui (9,09 proc.). Normali INHB B koncentracija pirmoje amžiaus grupėje nustatyta net 8 (72,73 proc.) vaikams, o antroje amžiaus grupėje – tik 1 (5,88 proc.) vaikui.

Tarp pirmos ir antros amžiaus tiriamųjų grupių, kai sėklidžių padėtis yra ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu, INHB B koncentracijos reikšmių medianos statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,6349$), tačiau esant sėklidžių padėčiai kirkšnies kanale, INHB B koncentracijos skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p = 8,28e - 0,5$).

3.7.2. LH

Atliekant ligočių hormoninius tyrimus, buvo imamas kraujas iš venos. 3 vaikams jis sukrešėjo pakeliui į laboratoriją, todėl kilo problemų, nes, be bendrosios nejautos, antrą kartą paimti kraujo tėvai nesutiko. LH, FSH ir testosterono analizė pirmoje grupėje buvo atlikta 33 vaikams, bet tai nepadarė įtakos statistiniam reikšmingumui.

20 lentelė. LH koncentracijos kiekio pasiskirstymas tarp tiriamųjų.

LH	<0,10 (mIU/ml)	[0,10–0,16] (mIU/ml)	> 0,16 (mIU/ml)
Skaičius (proc.)	27 (37,50)	11 (15,28)	34 (47,22)

20 lentelėje matyti LH pasiskirstymas tarp visų mūsų tirtų vaikų.

21 lentelė. LH koncentracijos kiekio pasiskirstymas pagal tiriamųjų grupes.

Amžiaus grupės	Ligonių skaičius (proc.)		
	LH < 0,10 mIU/ml	LH [0,10–0,16] mIU/ml	LH > 0,16 mIU/ml
Pirma grupė	11 (33,33)	6 (18,18)	16 (48,49)
Antra grupė	16 (41,03)	5 (12,82)	18 (46,15)

Normali LH koncentracija yra nuo 0,10 iki 0,16 mIU/ml. Mažesne kaip 0,10 mIU/ml LH koncentracija pasižymėjo 11 (33,33 proc.) tiriamųjų pirmoje ir 16 (41,03 proc.) tiriamųjų antroje amžiaus grupėse. Padidėjusi LH koncentracija nustatyta 16 (48,49 proc.) pirmos ir 18 (46,15 proc.) antros amžiaus grupių tiriamųjų, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,2514$), (21 lentelė).

22 lentelė. LH koncentracijos pasiskirstymas pagal grupes ir sėklidės lokalizaciją.

Amžiaus grupės	Sėklidžių padėtis grupės	LH (mIU/ml)		
		< 0,10	[0,10–0,16]	> 0,16
Pirma grupė Skaičius (proc.)	Ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu (n = 20)	8 (40,00)	5 (25,00)	7 (35,00)
	Kirkšnies kanale (n = 11)	2 (18,18)	1 (9,09)	8 (72,73)
	Pilvo ertmėje (n = 2)	1 (50,00)	0 (0,00)	1 (50,00)
Antra grupė Skaičius (proc.)	Ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu (n = 20)	8 (40,00)	5 (25,00)	7 (35,00)
	Kirkšnies kanale (n = 17)	8 (47,06)	0 (0,00)	9 (52,94)
	Pilvo ertmėje (n = 2)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (100,00)

22 lentelėje matyti, kaip pasiskirstę LH koncentracijos priklausomai nuo sėklidžių lokalizacijos.

3.7.3. FSH

Vidutinės FSH kiekio reikšmės, medianos pateiktos 23 lentelėje.

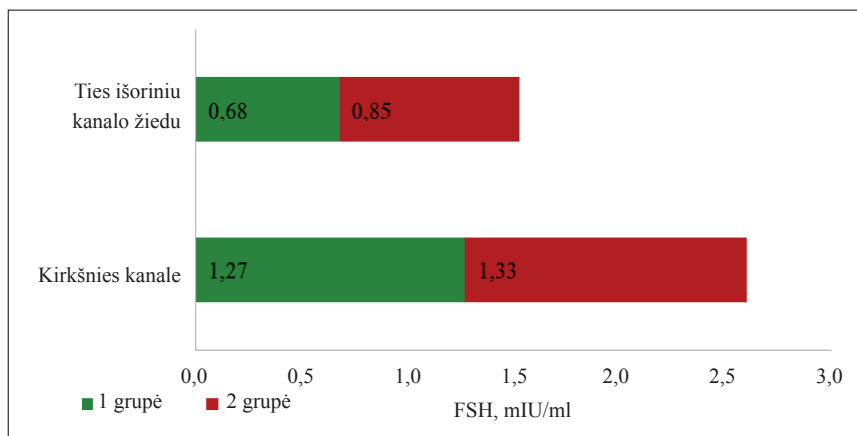
23 lentelė. Vidutinis FSH koncentracijos kiekio pasiskirstymas pagal grupes.

Amžiaus grupės	FSH (mIU/ml)	
	$\bar{x} \pm sd^*$	Md**
Pirma grupė	$0,87 \pm 0,63$	0,73
Antra grupė	$1,14 \pm 0,82$	0,85

* Duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai \pm vidutinis imties standartinis nuokrypis.

** Duomenų mediana.

FSH reikšmių medianos tarp pirmos ir antros amžiaus tiriamųjų grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,1098$).



29 pav. FSH medianos pagal amžiaus grupes.

FSH reikšmių medianos tarp pirmos ir antros amžiaus tiriamųjų grupių, kai sėklidžių padėtis yra ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu, statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,3092$). FSH reikšmių medianos tarp pirmos ir antros amžiaus tiriamųjų grupių, kai sėklidžių padėtis yra kirkšnies kanale, statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,9631$), (29 pav.).

24 lentelė. FSH koncentracijos amžiaus grupėse ir pagal sėklidės padėtis.

Amžiaus grupės	Sėklidžių padėtis grupės	FSH (mIU/ml)		
		< 0,16	[0,16–1,69]	> 1,69
1 grupė Skaičius (proc.)	Ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu (n = 20)	0(0,00)	20 (100,00)	0 (0,00)
	Kirkšnies kanale (n = 11)	1 (9,09)	6 (54,55)	4 (36,36)
	Pilvo ertmėje (n = 2)	0 (0,00)	2 (100,00)	0 (0,00)
2 grupė Skaičius (proc.)	Ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu (n = 20)	0 (0,00)	20 (100,00)	0 (0,00)
	Kirkšnies kanale (n = 17)	0 (0,00)	13 (76,47)	4 (23,53)
	Pilvo ertmėje (n = 2)	0 (0,00)	1 (50,00)	1 (50,00)

24 lentelėje matyti, kaip pasiskirstė FSH koncentracijos pagal amžiaus grupes. Reikia pažymėti, kad FSH koncentracijos sumažėjimas nustatytas tik 1 tiriamajam.

3.7.4. Testosteronas

Tiek pirmos, tiek ir antros amžiaus grupės tiriamųjų testosterono koncentracija buvo rasta žemiau apatinės nustatymo ribos.

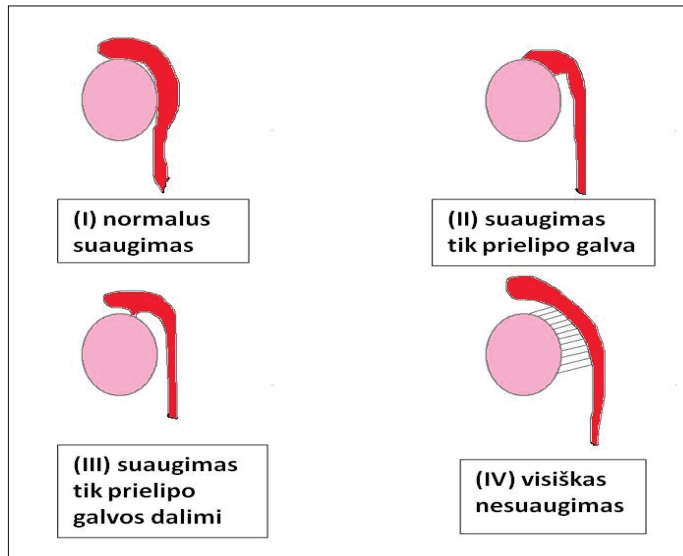
Visiems pirmos amžiaus grupės tiriamiesiems, kai sėklidžių padėtis yra ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu, ir visiems antros amžiaus grupės tiriamiesiems, nepriklausomai nuo sėklidžių padėties, nustatyta vidutinė testosterono koncentracija buvo mažesnė nei 0,025 ng/ml. Pirmoje amžiaus grupėje, kai sėklidžių padėtis yra kirkšnies kanale, 81,82 proc. tiriamųjų nustatyta vidutinė testosterono koncentracija buvo mažesnė nei 0,025 ng/ml ir tik 2 tiriamieji (18,18 proc.) pasižymėjo didesne negu 0,025 ng/ml testosterono koncentracija. Iš jų 1 tiriamojo testosterono koncentracija buvo didesnė nei 0,025 ng/ml, tačiau mažesnė nei 0,4. Kitas šios grupės tiriamasis pasižymėjo padidėjusia testosterono koncentracija. Normali testosterono koncentracija turėtų būti ne didesnė kaip 0,4 ng/ml.

3.8. Sąsajos tarp nususileidusių sėklidžių padėties, morfologijos ir histologinių biopsijos radinių

Tyrinėdami sėklidės ir jos prielipo santykį vaikams, sergantiems kriptorchizmu, išsiskelėme užduotį nustatyti morfologinių ir topografinių parametru – sėklidės ir sėklidės prielipo santykio ir padėties – sąsajas su histologiniais radiniais – santykiu

Ad / T nenusileidusioje sėklidėje. Šią tyrimo dalį nusprendėme atlikti dėl dažnai randamų sėklidės ir sėklidės prielipo anomalijų orchiopeksijų metu. Dalis ligonių atmesta dėl per mažo tubulių skaičiaus, kai biopsijos histologiniame preparate buvo rasta mažiau nei 50 sėklinių kanalėlių skerspjūvių. Po orchiopeksijos ligoniai analizuoti pagal sėklidės lokalizaciją: pilvo ertmėje, kirkšnies kanale arba ties išoriniu kirkšninio kanalo žiedu. Ši kartą į tyrimą įtraukėme ir sėklides, esančias pilvo ertmėje. Taip pat įvertintas nenusileidusios sėklidės ir sėklidės prielipo santykis ir sudarytos grupės:

- I. Normalus sėklidės ir sėklidės prielipo suaugimas.
- II. Suaugimas tik prielipo galva.
- III. Suaugimas tik prielipo galvos dalimi.
- IV. Visiškas nesuaugimas (30 pav.).



30 pav. Sėklidės ir sėklidės prielipo santykio grupės.

Nustatytas Ad spermatogonijų ir kanalėlių santykis palygintas grupėse pagal sėklidės ir sėklidės prielipo santykį ir sėklidės padėtį.

3.9. Nenusileidusios sėklidės morfologijos, padėties ir histologijos santykio tyrimo rezultatai

Pagal sėklidės ir prielipo santykį nenusileidusios sėklidės pasiskirstymas pateiktas 25 lentelėje.

25 lentelė. *Nenusileidusių sėklidžių pasiskirstymas grupėse pagal sėklidės ir prielipo santykį ir padėtį.*

Grupės	Sėklidės ir prielipo santykis	Skaičius (proc.)
I	Normalus sėklidės ir prielipo suaugimas	13 (18,84)
II	Suaugimas tik prielipo galva	27 (39,13)
III	Suaugimas tik prielipo galvos dalimi	21 (30,43)
IV	Visiškas nesuaugimas	8 (11,60)

Nenusileidusių sėklidžių pasiskirstymas grupėse pagal padėtį pateiktas 26 lentelėje.

26 lentelė. *Nenusileidusių sėklidžių pasiskirstymas grupėse pagal padėtį.*

Grupės	Sėklidės padėtis	Skaičius (proc.)
A	Pilvo ertmė	4 (5,79)
B	Kirkšninis kanalas	19 (27,54)
C	Išorinis kirkšninio kanalo žiedas	46 (66,67)

Ad / T mediana I–IV grupėse pagal sėklidės ir sėklidės prielipo santykį pateikta 27 lentelėje. Palyginus Ad / T tarp grupių, nustatytas statistiškai patikimas skirtumas (Kruskalo-Voliso, $p = 0,003$, $n_I = 11$, $n_{II} = 22$, $n_{III} = 17$, $n_{IV} = 7$). Naudojant Manno-Whitney'io U testą, nustatytas statistiškai patikimas Ad / T reikšmių skirtumas tarp I ir II ($p = 0,036$), II ir III ($p = 0,005$), I ir IV ($p = 0,027$) bei III ir IV ($p = 0,003$) grupių, o tarp I ir III ($p = 0,853$) bei II ir IV ($p = 0,304$) grupių Ad / T skirstiniai statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

27 lentelė. *Ad / T medianos ir mažiausios, didžiausios jų reikšmės grupėse pagal sėklidės ir sėklidės prielipo santykį ir sėklidės padėtį.*

Grupės	Ad / T mediana (mažiausia; didžiausia reikšmė)
I	0,035 (0; 0,102)
II	0,004 (0; 0,098)
III	0,029 (0; 0,125)
IV	0 (0; 0,04)

Išanalizuotų Ad / T medianų A–C grupėse pagal sėklidės padėtį rezultatai pateikti 28 lentelėje. Šio parametro skirstiniai statistiškai reikšmingai skyrėsi tik tarp B ir C grupių ($p = 0,0201$), nes A grupėje imtis buvo labai maža.

28 lentelė. Ad / T medianos ir mažiausios, didžiausios jų reikšmės grupėse pagal sėklidės padėtį.

Grupės	Ad / T mediana (mažiausia; didžiausia reikšmė)
A	0,022 (0,015;0,029)
B	0 (0; 0,102)
C	0,026 (0; 0,125)

3.10. Orchiopeksijos laiko parinkimas ir gydymo taktikos saugumas

Įvertinę visus gautus ir anksčiau pateiktus tyrimais pagrįstus įrodymus, darome prielaidą, kad siekiant pagerinti vaisingumą, vaikus reikia operuoti iki 1 metų. Norėdami įrodyti mūsų gautų duomenų patikimumą, dar kartą juos patikrinome pritaikę tiesinės regresijos modelį, kur analizuojami kintamieji būtų tubulių su GL kiekis ir Ad spermatogonijų kiekis.

Sudarėme modelį, kuriuo remdamiesi galėjome prognozuoti tubulių su GL kiekį, žinant Ad spermatogonijų kiekį. Atlikus duomenų analizę, nustatytas vidutinis statistiškai reikšmingas ryšys tarp tubulių su GL ir Ad spermatogonijų kiekių ($p = 2,546e - 11$, $p < \alpha$, $r_s = 0,6840$). Apskaičiuotas determinacijos koeficientas $r^2 = 0,4407$, o pataišytas determinacijos koeficientas – 0,4328, o tai yra daugiau už 0,25. Galime daryti išvadą, kad tiesinės regresijos modelis yra tinkamas šiems duomenims prognozuoti. Abu tiesinės regresijos koeficientai yra reikšmingi ($p = 2,12e - 09$, $p = 1,54e - 10$, $p < \alpha$, $\alpha = 0,001$). Tiesinės regresijos lygtis: *tubulių su GL kiekis* = $53,846 + 14,728$ *Ad spermatogonijų kiekis*.

Gauti rezultatai parodė, kad padidinus Ad spermatogonijų kiekį vienetu, tubulių su spermatogonijomis kiekis padidėja 68,57 vienetų.

3.11. Tiesinės regresijos modelis tarp amžiaus grupių

Pirma amžiaus grupė

Sudarėme modelį, pagal kurį, žinodami Ad spermatogonijų kiekį, galėjome prognozuoti tubulių su GL kiekį. Atlikus duomenų analizę, nustatytas vidutiniškai reikšmingas ryšys tarp tubulių su GL ir Ad spermatogonijų kiekių ($p = 1,209e - 05$, $p < \alpha$, $r_s = 0,6596$). Apskaičiuotas determinacijos koeficientas $r^2 = 0,4711$, o pataisytas determinacijos koeficientas $-0,4556$, o tai yra daugiau už $0,25$. Galime daryti išvadą, kad tiesinės regresijos modelis yra tinkamas šiems duomenims prognozuoti. Abu tiesinės regresijos koeficientai yra reikšmingi ($p = 2,00e - 07$, $p = 3,81e - 06$, $p < \alpha$, $\alpha = 0,001$). Tiesinės regresijos lygtis: *tubulių su GL kiekis* = $70,960 + 9,544 \cdot$ *Ad spermatogonijų kiekis*.

Gauti rezultatai parodė, kad padidinus Ad spermatogonijų kiekį vienetu, tubulių su GL kiekis padidėja $80,50$ vienetų.

Antra amžiaus grupė

Sudarėme modelį, pagal kurį, žinodami Ad spermatogonijų kiekį, galėjome prognozuoti tubulių su GL kiekį. Atlikus duomenų analizę, nustatytas stiprus, statistiškai reikšmingas ryšys tarp tubulių su GL ir Ad spermatogonijų kiekių ($p = 7,56e - 07$, $p < \alpha$, $r_s = 0,7055$). Apskaičiuotas determinacijos koeficientas $r^2 = 0,4396$, o pataisytas determinacijos koeficientas $-0,4240$, o tai yra daugiau už $0,25$. Galime daryti išvadą, kad tiesinės regresijos modelis yra tinkamas šiems duomenims prognozuoti. Abu tiesinės regresijos koeficientai buvo reikšmingi ($p = 5,23e - 05$, $p = 5,74e - 06$, $p < \alpha$, $\alpha = 0,001$). Tiesinės regresijos lygtis: *tubulių su GL kiekis* = $48,700 + 16,241 \cdot$ *Ad spermatogonijų kiekis*.

Gauti rezultatai parodė, kad padidinus Ad spermatogonijų kiekį vienetu, tubulių su GL kiekis padidėja $64,94$ vienetų. Palyginę pirmos ir antros amžiaus grupių gautus tiesinės regresijos rezultatus, galime daryti išvadą, kad padidinus Ad spermatogonijų kiekį vienetu, tubulių su GL kiekis padidėja labiau pirmoje grupėje.

Šie duomenys rodo bent vienos Ad spermatogonijos radimo svarbą ir pagrindžia Ad spermatogonijų skaičiaus naudojimą vaisingumo prognozei.

Vadinasi, galima daryti prielaidą, kad operuojant vaikus iki 1 metų, yra didinamas Ad spermatogonijų kiekis, taip pat tubulių su GL kiekis, o tai turi tiesioginę įtaką teigiamai vaisingumo prognozei. Manome, kad amžius yra pats svarbiausias veiksnys gydant kriptorchizmą.

Operuojant tiriamuosius vaikus išsaugotos visos sėklidės, atrofijų nebuvo.

4. REZULTATŲ APTARIMAS

4.1. Lietuvoje 2004 ir 2014 metais ir Vaikų ligoninės VŠĮ VULSK filialo Urologijos skyriuje nuo 1978 metų operuotų vaikų skaičiaus ir vidutinio amžiaus palyginimas su Europos ir pasaulio šalių duomenimis

Kriptorchizmu sergančių vaikų gydymo terminai vis dar išlieka aktualus klausimas vaikų urologijoje. Dėl orchiopeksijos atlikimo laiko diskutuojama visame pasaulyje. G. Hrivataki ir kt. 2014 metais paskelbė Vokietijoje atlikto daugiacentrio tyrimo duomenis. Tyrėjai skelbė 2009–2012 metais 1 850 vaikų, operuotų dėl įgimto kriptorchizmo, vidutinio amžiaus analizę. Mokslininkų duomenimis, dėl pirminio kriptorchizmo Vokietijos Roitlingeno, Štutgofo, Tubingeno, Ulmo universitetinėse ligoninėse iki 1 metų buvo operuoti 14,2–40,7 proc. vaikų priklausomai nuo centro, taip pat pažymima, kad 30,2–65,8 proc. vaikų buvo operuoti vyresnei nei 2 metų, likę vaikai buvo operuoti 13–24 mėnesių [Hrivataki G, Astfalk W, Schmidt A et al., 2014]. Mūsų tyrime, iš Lietuvos ligoninių surinktais duomenimis, vidutinis orchiopeksijų atlikimo amžius yra 4,2 metų. Reikia pažymėti, kad palyginus 2004 metus su 2014-aisiais, stebima teigiama tendencija – vidutinis orchiopeksijų atlikimo amžius nuo 6,03 metų sumažėjo iki 4,2 metų, vadinasi, sutrumpėjo 1,83 metų. 2004 metais operuota 220 vaikų, o 2014 metais – 260. Operuotų vaikų skaičius padidėjo nedaug, nors gyventojų skaičius Lietuvoje nuo 2001 metų (3 483 600 gyventojų) iki 2014 metų (2 921 000 gyventojų) sumažėjo per 562 000. Galima tvirtinti, kad užsienyje gyvenantys lietuviai grįžta operuoti savo vaikų į Lietuvą. Vadinasi, galima daryti prielaidą, kad kriptorchizmo atvejų daugėja ir tai pagrindžiama atliktų operacijų skaičiumi. Tiesa, patikimumui įrodyti reikalingos papildomos studijos.

Galima pasidžiaugti, kad Kauno ir Vilniaus universiteto klinikose išibėgėja orchiopeksijos operacijos kūdikiams. Išanalizavę 8 lentelėje pateiktus duomenis, kuriuos skelbia pasaulio šalių nacionaliniai statistikos departamentai, matome, kad Lietuva yra panašioje metų kategorijoje kaip ir kitos pasaulio šalys. Vis dėlto labai džiūgauti nevertėtų, nes, kaip atskleidė mūsų atliktas tyrimas, dauguma vaikų dėl kriptorchizmo operuojami pavėluotai. S. M. Shiryazdi ir kt. pateikė savo studijos duomenis. Jie ištyrė 143 vaikus, pavėluotai operuotus dėl kriptorchizmo. Tyrėjai

nustatė, kad dažniausios pavėluotos orchiopeksijos priežastys yra: 1) pirminės naujagimio apžiūros metu gydytojo padaryta klaida vertinant sėklidžių padėtį; 2) tėvai nepastebėjo patologijos ir nesikreipė pagalbos (ignoravo problema); 3) sunkiai užsi-
mezgantis kontaktas tarp gydytojų ir tėvų; 4) gyvenamoji vieta (miestas ar kaimas),
mieste gyvenantys vaikai operuoti greičiau [Shiryazdi SM, Modir A, Benrazavi S, et
al. 2011]. Patartina aiškiai ir argumentuotai paaiškinti tėvams apie jų vaikui gresiantį
pavojų, jei operacija bus atlikta vaikui sulaukus vyresnio amžiaus. Nereikia pamiršti
ir vyresnės kartos gydytojų, kurie dažnai laikosi įsitikinimo, kad berniukus, sergan-
čius kriptorchizmu, reikia operuoti iki 4 metų.

Mūsų atliktame tyrime berniukai buvo nuo 7 mėnesių iki 5 metų ir 5 mėnesių.
Tiriamieji buvo suskirstyti į 2 grupes. Keldami hipotezę, kad vaikus reikia operuoti
iki 1 metų, remdamiesi literatūra apie orchiopeksijos atlikimo amžių ir Ad spermato-
gonijų pažeidimus, ligonius suskirstėme į 2 grupes: pirmoji – iki 14 mėnesių, antro-
ji – per 14 mėnesių iki 5 metų ir 5 mėnesių. Pažymėtina, kad pirmos grupės amžiaus
vidurkis pagal sėklidžių lokalizaciją (topografiją) išsidėstė taip: ties išoriniu kirkš-
nies kanalo žiedu – 11,0 mėnesių, kirkšnies kanale – 10,7 mėnesių, pilvo ertmėje –
11,5 mėnesių. Vadinasi, visi vaikai, pirmoje grupėje, vidutiniškai buvo operuoti iki 1
metų. Palyginus šias grupes, išryškėjo svarbūs histologinių tyrimų rodikliai, kuriais
remdamiesi galėjome parinkti optimalų orchiopeksijos atlikimo laiką ir prognozuoti
ligonių nevaisingumo rizikos laipsnį grupėse. Tirtų vaikų amžius grupėse buvo skir-
tingas. Nustatyta, kad tarp grupių jis patikimai statistiškai skyrėsi ($p = 0,0153$).

Tiriant vidutinį tiriamųjų vaikų ūgį ir svorį, nustatyta, kad pirmos grupės berniu-
kų vidutinio svorio priklausomybė nuo ūgio yra 50-oje procentilėje, o antros grupės
vidutinio svorio priklausomybė nuo svorio yra 60-oje procentilėje. Vadinasi, abiejų
gupių vaikams būdingas harmoningas augimas, jie atitiko ūgio ir svorio normas pa-
gal amžių.

Išanalizavę sėklidžių padėtis, nustatėme, kad 57,33 proc. ligonių sėklidės buvo
ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu, 37,33 proc. – kirkšnies kanale ir tik 5,33 proc.
sėklidžių rastos pilvo ertmėje. Du pirmieji rodikliai visiškai sutapo su literatūros
duomenimis, bet trečiasis rodiklis buvo mažesnis, jis nurodomas 10–20 proc. [Ka-
plan G, 1993; Hrebinko RL, Bellinger MF, 1993]. Tai galima paaiškinti palyginti
nedidele, bet pakankama mūsų tiriamųjų imtimi.

Išanalizavę Vaikų ligininės VšĮ VULSK filialo Urologijos skyriaus rezultatus
per 35 metus, nustatėme, kad buvo operuoti 1 676 berniukai. Amžiaus vidurkis or-

chiopeksijos metu buvo 5,7 metų, o operuotų vaikų skaičius iki metų buvo 12. Suskaičiavus 2014 metų rezultatus, amžiaus vidurkis sumažėjo iki 4,2 metų, skyriuje buvo atlikta 20 orchiopeksijų ligoniams iki 1 metų. Bendras operuotų vaikų skaičius 2014 metais buvo 129. Atlikę operuotų ligonių analizę iki 2014 metų, nustatėme, kad pagrindinė operuotų ligonių grupė buvo 2–6 metų, tai sudarė 41,40 proc. (n = 694), 1–2 metų operuota 14,20 proc. (n = 238), 6–9 metų – 21,36 proc. (n = 358), 9–18 metų – 22,31 proc. (n = 374). Pastarosios 2 grupės ir kėlė didžiausią susirūpinimą, nes, šiems vaikams galimos nevaisingumo problemos ir padidėjusi sėklidžių vėžio rizika [Cendron M, Huff DS, Keating MA et al., 1993; Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A et al., 2007]. Įvertinus šios analizės duomenimis, kyla klausimas, kodėl tiek daug vaikų – 43,67 proc. (n = 732) – buvo operuoti 6–18 metų? Vieno atsakymo nėra, tačiau, tai gali būti paaiškinta informacijos stoka apie orchiopeksijos atlikimo amžiaus pasikeitimus tarp gydytojų, o ypač tėvų tarpe. Reikėtų manyti, kad dalis šių vaikų iki 1 metų galėjo patekti į pirmąją grupę, bet, laikui bėgant, sėklidės rastos kirkšnies srityje [Bracel J, Kranse R, Keizer-Schrama M, Hendriks AE et al., 2014].

4.2. GL ir Ad spermatogonijų, Ad / T, TFI kintamumas tiriamųjų grupėse

Vienas kertinių mūsų tyrimo momentų buvo GL ir Ad spermatogonijų kiekio kintamumo nustatymas pagal amžiaus grupes, ypač Ad spermatogonijų, nes pagal pastarąsias galima patikimiausia prognozuoti nevaisingumo riziką [Thorup J, Kvist K, Linde E et al., 2013]. Tyrinėjant šiuos rodiklius, nustatyta, kad vidutinis tubulių su GL skaičius pirmoje grupėje buvo $106,75 \pm 71,47$, o antroje – $77,76 \pm 73,85$, palyginus medianų reikšmes, pirmoje grupėje – 91,5, antroje – 49. Tarp pirmos ir antros grupių GL kiekio nustatytas statistiškai patikimas skirtumas ($p = 0,0338$). Tokiu būdu matome, kad pirmoje grupėje vaikai turi patikimai didesnę GL kiekį sėklidėse, o kartu ir didesnę potencialą GL diferencijuotis į Ad spermatogonijas, todėl, operacija iki 1 metų galimai leistų išsaugoti Ad spermatogonijas [Kollin C, Hesser U et al., 2006; Canavese F, Mussa A, Manenti M et al., 2009; Chung E, Brock GB, 2011; Kollin C, Granholm T, Nordenskjold A, Ritzen M, 2013; Lee PA, Houk CP, 2013; Steinbrecher H, 2014; Cobellis G, Noviello C, Nino F et al., 2014], ypač turint omenyje, kad sergant vienušiu kriptorchizmu yra pažeistos abi sėkli-

dės [Rey RA, 2012; Thorup J, Clasen-Linde E, Cortes Thorup S, Cortes D, 2014], operacijos planavimas vaikams iki 1 metų ir vaisingumo išsaugojimas įgauna dar didesnę aktualumą.

Išanalizavus GL kiekį tarp pirmos ir antros amžiaus grupių, kai sėklidžių padėtis yra ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu, statistiškai reikšmingo skirtumo negauta ($p = 0,1277$), bet išanalizavus GL kiekį tarp pirmos ir antros amžiaus grupių, kai sėklidžių padėtis yra kirkšnies kanale, pogrupių skirstiniai statistiškai reikšmingai skyrėsi ($p = 0,02243$). Vadinasi, darome prielaidą, kad GL skaičius priklauso nuo sėklidės padėties [Chung E, Brock GB, 2011; Kollin C, Stukenborg JB, Nurmio M et al., 2012]. Tokios pačios tendencijos matomos ir įvertinus tubulių su GL kiekio medianas.

Ištyrus vidutinį GL kiekį histologiniame pjūvyje pagal amžiaus grupes, pirmoje grupėje nustatytas vidurkis buvo $388,81 \pm 332,95$, mediana – 252, antroje grupėje – $166,54 \pm 209,25$, mediana – 83. Tarp amžiaus ir tubulių su GL histologiniame pjūvyje nustatyta silpna, bet statistiškai reikšminga neigiama koreliacija ($p = 0,0016$, $r_s = -0,3591$). Pažymėtina, kad šių grupių skirstiniai patikimai statistiškai skyrėsi ($p = 0,0389$). Vadinasi, vėl darome prielaidą, kad operuojant vaikus iki 1 metų, yra reali galimybė išsaugoti pakankamą GL vystymąsi į Ad spermatogonijas ir sumažinti nevaisingumo riziką.

Galima manyti, kad sėklidės, esančios žemiau, yra mažiau veikiamos didesnės temperatūros, kuri turi neigiamą poveikį germinacinių ląstelių vystymuisi [Hutson JM, Li R, Southwell BR et al., 2013], nors ir netinkamos topografijos, bet yra mažiau pažeistos, jose randama daugiau GL.

Ad spermatogonijų kiekio nustatymas ir kintamumo analizė mūsų tyrime buvo vienas kertinių momentų. Gauti duomenys rodo, kad vidutinis Ad spermatogonijų kiekis yra didesnis pirmoje amžiaus grupėje – $3,69 \pm 5,20$, o mažesnis antroje – $1,74 \pm 2,99$. Ta pati tendencija pastebima ir analizuojant Ad spermatogonijų reikšmes pagal amžiaus grupes, pirmoje grupėje – 2, antroje – 1. Analizuodami vidutinį Ad spermatogonijų kiekį, atsižvelgdami į sėklidžių padėtį ir amžiaus grupes, pastebėjome, kad pirmoje amžiaus grupėje ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu esančios sėklidės turi daugiau Ad spermatogonijų – $4,27 \pm 5,82$, negu antros grupės toje pačioje lokalizacijoje esančios sėklidės – $2,40 \pm 3,30$. Kirkšnies kanaluose esančios sėklidės išlaikė tą pačią tendenciją, pirmoje grupėje – $3,00 \pm 4,22$, antroje grupėje – $1,06 \pm 2,66$. Įdomu pastebėti, kad sėklidės, esančios pilvo ertmėje, Ad spermatogonijų skaičiumi nesiskyrė – $1,06 \pm 1,41$. Išanalizavus pirmoje grupėje esančių sėklidžių

ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu medianas, nustatyta, kad jos reikšmė yra 3, o kai sėklidžių padėtis yra kirkšnies kanale – 1.

Analizuodami randamų Ad spermatogonijų kiekio dažnius sėklidžių biopsijų preparatuose, nustatėme, kad pirmoje grupėje dažniau tirti preparatai, kuriuose buvo didesnis randamų Ad spermatogonijų skaičius. Vertindami Ad spermatogonijų santykinius dažnius tarp amžiaus grupių, nustatėme tą pačią tendenciją: pirmoje grupėje santykinai dažniau buvo randami didesni Ad spermatogonijų kiekiai tiriamuose sėklidės biopsijų preparatuose negu antroje grupėje. Statistinė analizė parodė, kad, įvertinus amžiaus grupes, neatsižvelgiant į sėklidžių padėtį, Ad spermatogonijų kiekis tarp pirmos ir antros tiriamųjų amžiaus grupių patikimai reikšmingai skyrėsi ($p = 0,0338$). Ad spermatogonijų kiekis tarp grupių, kai sėklidžių padėtis yra ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu ir kirkšnies kanale, statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,1277$), ($p = 0,2243$). Vadinasi, vėl darome prielaidą, kad pirmoje grupėje turime teigiamus rezultatus, liudijančius, kad pažeidimas pirmoje amžiaus grupėje yra mažesnis, taip pat mažesnė ir nevaisingumo rizika. Mūsų duomenys prisideda prie anksčiau nustatytų duomenų, kad didesnis Ad spermatogonijų skaičius nustatomas jaunesniems berniukams [Hadziselimovic F, Emmons LR, Buser MW, 2004].

Ad spermatogonijų ir sėklidės kanalėlių santykis (Ad / T) yra išvestinis rodiklis ir mūsų tyrime jis nepaprastai svarbus, pagal jį nustatėme ir prognozavome operuotų berniukų nevaisingumo riziką [Hadziselimovic F, Hoecht B, 2008; Thorup J, Kvist K, Linde E, Petersen BL, Cortes D, 2013]. Atlikus tyrimus ir susumavus rezultatus paaiškėjo, kad Ad / T santykis pirmoje grupėje buvo didesnis – $0,02098 \pm 0,03$, antroje grupėje – tik $0,00991 \pm 0,02$. Tokia pati tendencija stebėta išanalizavus Ad / T medianas: pirmoje grupėje – 0,015, o antroje – 0,003. Nustatyta, kad tarp amžiaus ir Ad / T yra reikšminga neigiama koreliacija ($p = 0,0494$, $r_s = -0,3299$), kuo jaunesnis amžius, tuo Ad / T randama daugiau. Ad / T tarp pirmos ir antros grupių statistiškai reikšmingai skyrėsi ($p = 0,0304$), todėl pagrįstai manome, kad operuojant vaikus iki 1 metų, pagerinamos sąlygos gonocitams transformuotis į Ad spermatogonijas ir mažinama nevaisingumo rizika. Reikėtų pažymėti, kad Ad / T pirmoje tiriamųjų grupėje, atsižvelgiant į sėklidės padėtį (ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu ir kirkšnies kanale), statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p = 0,3911$). Tokie patys rezultatai pagal minėtus kriterijus gauti ir antroje grupėje, statistiškai reikšmingo skirtumo taip pat nenustatyta ($p = 0,0697$). Vadinasi, darome prielaidą, kad Ad / T santykiui didžiausią įtaką daro amžius, jei sėklidė lieka nenusileidusi.

Svarbiausias mūsų tyrimo radinys yra reikšmingai didesnis Ad/T santykis pirmoje amžiaus grupėje ir jo mažėjimas virš 14 mėnesių amžiaus. Savalaikė orchiopeksija, o tai reiškia – optimalių sąlygų normaliam sėklidės vystymuisi sudarymas, iki 1 metų, gali maksimaliai išsaugoti kamieninių ląstelių populiaciją spermatogenezės metu.

4.3. TFI rezultatai

TFI rodo tubulių su GL ir visų tubulių santykį ir priklauso nuo amžiaus. Normalios TFI reikšmės pagal amžių pasiskirsto netaisyklingai: naujagimystėje ir iki 3 metų – $\geq 0,68$, 3–5 metų – $\geq 0,5$ ir ~ 1 – nuo paauglystės. Tai aiškinama germinacinių ląstelių kiekio padidėjimu pirmaisiais 3 gyvenimo mėnesiais dėl gonocitų diferenciacijos į Ad spermatogonijas, sumažėjimu iki 3 metų ir tolesniu skaičiaus augimu formuojantis pirminiams spermatocitams 4–5 gyvenimo metais bei vykstant spermioogenezei brendimo laikotarpiu [Leissner J, Filipas D, Wolf HK, Fisch M, 1999; Bostwick DG, Cheng L, 2013, Virtanen HE, Toppari J. 2007].

Mokslinėse publikacijose TFI yra labai svarbus rodiklis prognozuojant nevaisingumo riziką, gerai žinomas ir ypač tirtas vienpusiu kriptorchizmu sergantiems vaikams. Šis parametras yra išvestinis ir gaunamas suskaičiavus santykį tarp tubulių su GL ir tubulių skerspjūvių kiekio, jis atspindi GL kiekį sėklinių kanalėlių skerspjūviuose ir yra potencialus būsimojo vaisingumo [Cortes D, Thorup JM, Lindberg S, 1996] ir spermatogenezės rodiklis. Literatūroje pažymima, kad TFI kriptorchizmu sergantiems vaikams pradeda labai mažėti sulaukus 1 metų, sėklidžių lokalizacija nėra tokia svarbi kaip amžius [McAleer IM, Packer MG, Kaplan GW et al., 1995].

Mūsų tyrime vidutinis TFI, atsižvelgiant į amžiaus grupes, didesnis nustatytas pirmoje amžiaus grupėje – $0,6450 \pm 0,30$, o mažesnis antroje grupėje – $0,4367 \pm 0,30$. Tokia pati tendencija stebėta ir išanalizavus TFI medianas: pirmoje grupėje – $0,74$, antroje grupėje – $0,43$. Analizuojant gautas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p = 0,0030$), todėl galima teigti, kad operuojant vaikus iki 1 metų, sumažinama nevaisingumo rizika. Nagrinėdami TFI pagal sėklidžių padėtį ir amžiaus grupes, nustatėme, kad pirmoje grupėje duomenų reikšmės didesnės, o antroje mažesnės pagal sėklidžių topografiją orchidopeksijos metu. Pirmoje grupėje statistiškai reikšmingo skirtumo tarp sėklidžių kirkšnies kanale ir ties išoriniu kirkšnies kanalu nenustatyta ($p = 0,9853$). Antroje grupėje stebėta ta pati tendencija, statistinio patikimumo tarp minėtų grupių nenustatyta ($p = 0,1661$). Pažymėtina, kad

gautas statistiškai patikimas skirtumas tarp pirmos ir antros grupių skirstinių, kai sėklidės buvo kirkšnies kanaluose ($p = 0,0147$). Šie duomenys patvirtina anksčiau pateiktus rezultatus analizuojant Ad spermatogonijas ir grindžia idėją – kuo anksčiau gerinti nenusileidusios sėklidės vystymosi sąlygas, atliekant orchiopeksijas iki 1 metų.

4.4. Nevaisingumo rizikos grupių pasiskirstymas pagal amžiaus grupes ir vaisingumo prognozė

Neabejojama, kad reikšmingiausias rodiklis nustatant nevaisingumo rizikos grupes yra Ad / T. Pagal šį išvestinį dydį tyrime išskyrėme 3 nevaisingumo rizikos grupes: MNRG, VNRG, DNRG. Suskaičiavę rezultatus, nustatėme nevaisingumo rizikos grupių dažnius pagal amžiaus grupes. Gavome tokius rezultatus: pirmoje grupėje 1 (2,78 proc.) ligoniui nustatyta MNRG, 24 (66,67 proc.) ligoniams – VNRG, o 11 (30,56 proc.) ligonių – DNRG, antroje grupėje MNRG nenustatyta, 20 (51,3 proc.) ligonių nustatyta VNRG, o 19 (48,7 proc.) ligonių – DNRG. Dažniausiai buvo nustatoma VNRG, kuri pirmoje grupėje pasitaikė 24 kartus, o antroje grupėje – 20 kartų. DNRG nustatyta 11 vaikų iš pirmos grupės ir 19 vaikų iš antros grupės. Pažymėtina, kad MNRG antroje amžiaus grupėje nepasitaikė, o pirmoje nustatyta 1 ligoniui. Išnagrinėjus nevaisingumo rizikos grupių pasiskirstymą, pagal sėklidžių padėtis ir amžiaus grupes, nustatytas VNRG santykinis dažnis buvo 78,26 proc., o DNRG santykinis dažnis – 21,74 proc., pirmoje grupėje ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu esančių sėklidžių biopsijų duomenimis. Kirkšnies kanale esančių sėklidžių nevaisingumo rizikos santykinis dažnis sudarė 9,09 proc. MNRG, 45,45 proc. – VNRG ir 45,45 proc. – DVRG. Antroje grupėje santykinis nevaisingumo rizikos dažnis sudarė 56,00 proc. VNRG ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu ir 35,00 proc. DNRG, MNRG nenustatyta. Antroje grupėje kirkšnies kanale esančių sėklidžių santykinis dažnis buvo 35,29 proc. VNRG, 64,71 proc. – DNRG, MNRG nenustatyta. Tarp amžiaus grupių skirstinių nustatytas patikimas statistinis skirtumas ($p = 0,0489$). Labai mažas MNRG pacientų skaičius patvirtina, kad tikrasis kriptorchizmas buvo diagnozuotas teisingai. Pilnam vaisingumo prognozės įvertinimui būtų buvę naudinga atlikti nenusileidusios sėklidės biopsijas. Remdamiesi šiais duomenimis, galime daryti prielaidą, kad operuojant vaikus iki 1 metų, sumažinama nevaisingumo rizika ir yra didesnė tikimybė susilaukti vaikų subrendus, kas gali būti viso gyvenimo prasmė. Remdamiesi gautais duomenimis, atlikome tiriamųjų vaikų vaisingumo prognozę.

4.5. Vaisingumo prognozė

Visiems vaikams, patekusiems į DNRG, Ad nerasta. Kaip minėta, Ad spermatogonijos yra spermatozoidų pirmtakai, todėl visi berniukai, priklausantys DNRG, ateityje gali turėti vaisingumo problemų. Mūsų tyrime dalyvavo 36 pirmos amžiaus grupės ir 39 antros amžiaus grupės tiriamieji. Pirmoje amžiaus grupėje buvo 1 vaikas, kuriam nustatyta MNRG, 24 vaikai, kuriems nustatyta VNRG, ir 11 vaikų, kuriems nustatyta DNRG. Antroje amžiaus grupėje buvo 20 vaikų, kuriems nustatyta VNRG ir 19 vaikų, kuriems nustatyta DNRG. MNRG buvo labai maža, todėl toliau nagrinėjome tik VNRG ir DNRG. Remiantis pateiktais duomenimis, aiškiai matyti, kad antros amžiaus grupės vaikų daugiau patenka į DNRG negu pirmos amžiaus grupės. Norėdami atsakyti į klausimą, kiek kartų daugiau antros amžiaus grupės vaikų pateks į DNRG, apskaičiavome šansų santykį ir santykinę riziką. Šansų santykis lygina santykinį šansą patekti į DNRG kiekvienoje vaikų amžiaus grupėje. Pirmos amžiaus grupės šansai yra apytikriai, kad iš dviejų vienas vaikas patenka į DNRG ($11 / 24 = 0,4583$). Antros amžiaus grupės šansai – apytikriai vienas vienam DNRG vaikui ($19 / 20 = 0,9500$). Šansų santykis yra 2,0729 ($0,9500 / 0,4583$). Galima daryti išvadą, kad antros amžiaus grupės vaikams tenka 2 kartus didesnė tikimybė patekti į DNRG.

Santykinė rizika leidžia palyginti tikimybę patekti į DNRG kiekvienoje amžiaus grupėje. Pirmos amžiaus grupės tikimybė patekti į DNRG buvo $11 / 35 = 0,3143$, tai yra apie 31,4 proc. Antros amžiaus grupės tikimybė patekti į DNRG buvo $19 / 39 = 0,4872$, tai yra apie 48,7 proc. Santykinė rizika patekti į DNRG buvo 1,55 ($0,4872 / 0,3143$). Tikimybė patekti į DNRG antros amžiaus grupės vaikams nustatyta 1,55 karto didesnė, palyginti su pirmą amžiaus grupe.

4.6. Tiriamųjų INHB B, LH, FSH, testosterono koncentracijos įvertinimas ir palyginimas tarp grupių

Tirdami endokrinopatijos, sergant kriptorchizmu, hipotezę, tiriamosiose grupėse ištyrėme INHB B, LH, FSH ir testosterono koncentracijas kraujo serume. Žinodami, kad INHB B, LH, FSH ir testosterono koncentracijos yra tiesioginiai ir netiesioginiai sėklidžių funkcijos rodikliai, palyginome juos su mūsų tiriamais vaikais.

INHB B yra sekretuojamas Sertolio ląstelių po FSH stimuliacijos, kuri produkuoja hipofizė, bet po išsiskyrimo INHB B atgaliniu ryšiu inhibuoja FSH. Testosterono

sekrecija Leydigo ląstelėse yra panašiai reguliuojama hipofizės išskiriamu LH [Kolin C, Stukenborg JB, Nurmio M et al., 2012]. Mūsų tyrime pirmos amžiaus grupės vaikų vidutinė INHB B koncentracija buvo nedaug didesnė ($150,33 \pm 19,23$) negu antros grupės ($133,59 \pm 64,53$). Išanalizavus vidutinį INHB B koncentracijos kiekį pagal amžiaus grupes ir sėklidžių padėtis, didesnės reikšmės gautos pirmoje grupėje.

Pirmoje grupėje mediana taip pat buvo didesnė negu antroje grupėje, bet statistiškai reikšmingo skirtumo tarp šių grupių nenustatyta ($p = 0,1321$).

Atlikus tyrimą paaiškėjo, kad INHB B koncentracijos kiekio skirtumas tarp amžiaus grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,1321$). Tiriant toliau, tarp pirmos ir antros amžiaus grupių, kai sėklidžių padėtis yra ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu, INHB B reikšmių medianos statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,6349$), tačiau sėklidžių padėčiai esant kirkšnies kanale, INHB B koncentracijos kiekio skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p = 8,28e - 0,5$). Vadinasi, darome prielaidą, kad pirmoje tiriamojoje grupėje buvo išlikęs geresnis germinacinių ląstelių (Sertolio) potencialas, kurį reikia išlaikyti atliekant orchiopeksijas iki 1 metų. Gali būti, kad antroje grupėje Sertolio ląstelės jau buvo pažeistos neigiamo aukštesnės temperatūros poveikio.

Ištyrę LH koncentracijas, nustatėme, kad 27 tiriamiesiems (37,50 proc.) ji buvo mažesnė kaip 0,10. Padidėjusi LH koncentracija nustatyta 34 (47,22 proc.) tiriamiesiems, 11 (15,28 proc.) tiriamųjų FSH kiekis buvo 0,10–0,16 mIU/ml., o tai atitinka LH koncentracijos normos reikalavimus.

Pirmos ir antros amžiaus grupių tiriamiesiems, kai sėklidžių padėtis yra ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu, po 8 vaikus (40 proc.) LH koncentracija nustatyta mažesnė kaip 0,10. Atlikus tyrimą paaiškėjo, kad pirmoje amžiaus grupėje, kai sėklidžių padėtis yra kirkšnies kanale, 2 (18,18 proc.) tiriamiesiems nustatytas LH koncentracijos sumažėjimas, o antros amžiaus grupės – 8 vaikams (47,06 proc.).

Atlikus tyrimus paaiškėjo, kad LH koncentracijos sumažėjimas yra didesnis, kai sėklidžių padėtis yra ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu, negu kirkšnies kanale, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,0942$).

Nustatyta, kad pirmoje amžiaus grupėje, kai sėklidžių padėtis yra kirkšnies kanale, LH koncentracija padidėjo 8 (72,73 proc.), o antroje amžiaus grupėje – 9 (52,94 proc.) tiriamiesiems, tačiau šis skirtumas taip pat nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,4807$).

Išnagrinėję gautus bendrus FSH tyrimo duomenis, pastebėjome, kad tik 1 tiriamajam (1,39 proc.) FSH koncentracija buvo sumažėjusi, 9 tiriamiesiems (12,50 proc.) –

padidėjusi ir net 62 (86,11 proc.) tiriamiesiems FSH koncentracija atitiko normos reikalavimus.

Išanalizavus FSH reikšmių medianas tarp pirmos ir antros amžiaus tiriamųjų grupių, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p = 0,1098$). FSH koncentracijos sumažėjimas nustatytas tik 1 tiriamajam (9,09 proc.) iš pirmos amžiaus grupės, kai sėklidžių padėtis yra kirkšnies kanale. Normali FSH koncentracija nustatyta visiems pirmos ir antros amžiaus grupių tiriamiesiems, kai sėklidžių padėtis yra ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu, bei pirmos amžiaus grupės 6 tiriamiesiems (54,55 proc.) ir antros amžiaus grupės 13 tiriamųjų (76,47 proc.), kai sėklidžių padėtis yra kirkšnies kanale. Padidėjusi FSH koncentracija nustatyta 4 tiriamiesiems iš kiekvienos amžiaus grupės.

FSH koncentracijos reikšmių medianos tarp pirmos ir antros amžiaus tiriamųjų grupių, kai sėklidžių padėtis yra ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu, statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,3092$). FSH koncentracijos reikšmių medianos tarp pirmos ir antros amžiaus tiriamųjų grupių, kai sėklidžių padėtis yra kirkšnies kanale, statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,9631$).

Tiek pirmos, tiek ir antros amžiaus grupės tiriamiesiems testosterono koncentracija buvo mažesnė negu galėjome nustatyti – 0,025 ng/ml. Visiems pirmos amžiaus grupės tiriamiesiems, kai sėklidžių padėtis yra ties išoriniu kirkšnies kanalo žiedu, ir visiems antros amžiaus grupės tiriamiesiems, nepriklausomai nuo sėklidžių padėties, nustatyta vidutinė testosterono koncentracija buvo mažesnė nei 0,025 ng/ml. Pirmoje amžiaus grupėje, kai sėklidžių padėtis yra kirkšnies kanale, 81,82 proc. tiriamųjų nustatyta vidutinė testosterono koncentracija buvo mažesnė nei 0,025 ng/ml ir tik 2 tiriamiesiems (18,18 proc.) testosterono koncentracija buvo didesnė negu 0,025 ng/ml. Iš jų 1 tiriamajam testosterono koncentracija buvo didesnė nei 0,025 ng/ml, tačiau mažesnė nei 0,4 ng/ml. Kitas šios grupės tiriamasis pasižymėjo padidėjusia testosterono koncentracija. Normali testosterono koncentracija turėtų būti ne didesnė kaip 0,4 ng/ml. Darome prielaidą, kad mūsų pasirinktas testosterono nustatymo būdas buvo nepakankamai jautrus, todėl darome išvadą, kad testosterono koncentracijos nustatymas kriptorchizmu sergantiems vaikams neturi praktinės klinikinės vertės tirtose amžiaus grupėse. Manome, kad norint tiksliau atsakyti į šį klausimą, reikalingi papildomi tyrimai.

Įdomu pastebėti, kad C. Kollin ir kt. 2012 metais paskelbė tyrimą, kuriame išanalizavo 225 vaikų, sirgusių kriptorchizmu, biopsijas ir hormonų koncentracijų lygį įvairiose amžiaus kategorijose. Mokslininkai vaikus suskirstė į 4 grupes: pirma – vaikai,

kuriems sėklidės nusileido iki 2 mėnesių, antra – neoperuoti berniukai, sergantys vienpusiu kriptorchizmu, trečia – berniukai, sergantys vienpusiu kriptorchizmu, operuoti 9 mėnesių arba 3 metų, ketvirta – berniukai, sergantys abipusiu kriptorchizmu. Buvo ieškoma skirtumo tarp grupių keturiais amžiaus periodais iki 4 metų hormoniniame lygyje, bet statistiškai reikšmingo skirtumo negauta [Kollin C, Stukenborg JB, Nurmio M et al., 2012].

4.7. Ryšiai ir priklausomybės tarp hormonų

Tarp Ad spermatogonijų kiekio ir LH reikšmingo koreliacinio ryšio nenustatyta nei pirmoje ($p = 0,637$), nei antroje amžiaus grupėse ($p = 0,704$).

Tarp Ad spermatogonijų kiekio ir INHB B reikšmingo koreliacinio ryšio nenustatyta nei pirmoje ($p = 0,915$), nei antroje amžiaus grupėse ($p = 0,096$).

Tarp LH ir FSH nustatytas vidutinis statistiškai reikšmingas ryšys pirmoje ($p = 0,000014$, $r_s = 0,657$) ir antroje amžiaus grupėse ($p = 0,000814$, $r_s = 0,514$).

4.8. Sąsajos tarp nenusileidusių sėklidžių padėties, morfologijos ir histologinių biopsijos radinių

Daugybė tyrimų patvirtino, kad, nepaisant chirurginės korekcijos, berniukai, sergantys abipusiu kriptorchizmu, turi mažiau Ad spermatogonijų sėklidžių biopsinėje medžiagoje bei blogesnius spermogramos duomenis suaugus, palyginti su pacientais, kuriems sėklidė buvo nenusileidusi vienoje pusėje [Trsinar B, Muravec UR, 2009]. Mus domino tiriamųjų, kurie serga vienpusiu kriptorchizmu, rezultatai.

Šioje tyrimo dalyje pacientų amžius atliekant orchiopeksijos buvo nuo 7 mėnesių iki 4 metų ir 8 mėnesių. 68,12 proc. mūsų tirtų berniukų sėklidės nenusileido dešinėje, 31,88 proc. – kairėje pusėje. Tai sutampa su literatūroje nurodomu nenusileidusios dešinės ir kairės pusių kirkšninės bei abdominalinės sėklidės dažniu. Tik 5,79 proc. nenusileidusių sėklidžių rastos pilvo ertmėje, 27,54 proc. – kirkšnies kanale, 66,67 proc. – ties išoriniu kirkšninio kanalo žiedu. Panašiai ir kitų autorių duomenimis, iki 70–90 proc. nenusileidusių sėklidžių apčiuopiamos kirkšnies kanale arba tarp kapšelio ir išorinio kirkšninio kanalo žiedo, ir tik 5 proc. operuotų berniukų sėklidės randamos intraabdominaliai [Cortes D, 1998]. Jau seniai pastebėta, kad aukštesnė nenusileidusių sėklidžių padėtis gresia didesne nevaisingumo

rizika. Pilvo ertmėje užsilikusioje sėklidėje nustatoma daugiau apoptozių, nei esant kirkšnies kanale [Virtanen HE, Cortes D, Meyts ERD et al., 2007]. Dauguma autorių nurodo, kad daugiausiai germinacinių ląstelių pažeidimų randama esant sėklidei pilve. Literatūroje pateikiama tyrimų, patvirtinančių jaunuolių spermatozoidų ląstelių tankio statistinį ryšį su jų nenusileidusios sėklidės pozicija prieš operaciją: kuo aukštesnė buvo sėklidės padėtis, tuo mažesnis spermatozoidų tankis subrendus [Garsia J, Sanchez Zalabardo J, Sanchez Garsia J et al., 2000].

Net 81,16 proc. į mūsų tyrimą įtrauktų pacientų nustatyta sėklidės ir sėklidės prielipo santykio anomalija. Didelį šių sutrikimų dažnį tarp pacientų su nenusileidusiomis sėklidėmis galima paaiškinti daugiaveiksne kriptorchizmo etiologija. P-H-L liaukų ašies suaktyvinimo anomalijos ir tam tikrų genų (*INSL3*, *HOXA10*, *GNRHR*, *KALI*, *FGFR1*) ekspresijos sutrikimas ar mutacijos gali lemti ne tik sėklidžių nenusileidimą, sumažėjusį postnatalinį hormonų kiekį kraujyje bei sutrikdytą germinacinių ląstelių brendimą, bet ir dalinę arba visišką sėklidės ir sėklidės prielipo disociaciją. Grupėse pagal sėklidės ir sėklidės prielipo santykį normalus suaugimas nustatytas 18,84 proc., suaugimas tik prielipo galva – 39,13 proc., suaugimas tik prielipo galvos dalimi – 30,43 proc. ir visiškas nesuaugimas – 11,60 proc. mūsų tirtų pacientų. Tiriamųjų grupių santykio pasiskirstymą padiktavo klinikinė praktika ir įvairių autorių pateiktos klasifikacijos [Kraft KH, Mucksavage P, Canning DA, Snyder HM, 2011; Caterino S, Lorenzon L, Cavallini M, Cavaniglia D, 2014]. Tuo tarpu kai kuriuose didelės imties tyrimuose išskiriama maža sėklidės ir sėklidės prielipo santykio anomalija, tai yra nesuaugimas tik prielipo kūno dalimi, kurią priskyrėme normalaus suaugimo grupei. Analizuojant literatūrą pastebėta, kad daugumoje tyrimų didesnė sėklidės ir prielipo santykio anomalija sietina su blogesniais histologiniais radiniais, aukštesne sėklidės padėtimi ir blogesne vaisingumo prognoze [Rachmani E, Zachariou Z, Snyder H, Hadziselimovic F, 2012; Caterino S, Lorenzon L, Cavallini M, Cavaniglia D, 2014]. Panašūs rezultatai gauti šioje mūsų tyrimo dalyje.

Anksčiau orchiopeksijos metu atliekama biopsija laikyta reikšmingu sėklidžių vėžio išsivystymo rizikos veiksniu. Todėl operacijas atlikti patartina tik tada, kai sėklidė kliniškai įtartina arba kai pacientui yra ir kitokių sklaidos trūkumų. Šiuo metu, užaugus bioptuotų pacientų kartai ir paneigus padidėjusią sėklidžių malignizacijos riziką, sėklidės biopsija tapo vieninteliu berniukų, sergančių kriptorchizmu, būsimąjo vaisingumo prognozės nustatymo būdu. Histologiniame sėklidės preparate verti-

namos Leydigo ir Sertolio ląstelės, sėkliniai kanalėliai (tubulės), spermatogonijos (Ap, Ad) ir intersticinis audinys, ieškoma mutavusių ląstelių.

Fertilumo potencialą suaugus atspindi nenusileidusios sėklidės, biopsinėje medžiagoje rastas Ad/T bei TFI. F. Hadziselimovic ir kt. tyrime nustatyta, kad spermos kokybė tiesiogiai koreliuoja su Ad spermatogonijų kiekiu nenusileidusioje sėklidėje operacijos metu [Hadziselimovic F, Hoecht B, 2008]. Šių mokslininkų atliktame tyrime visiems pacientams, kuriems orchiopeksija atlikta anksti, bet sėklidės biopsijoje nerasta Ad spermatogonijų, suaugus nustatyta oligospermija, 20 proc. – azospermija. Šio darbo autoriaus nuomone, didesnė sėklidės ir sėklidės prielipo anomalija ir aukštesnė sėklidės padėtis siejasi su blogesniais histologiniais radiniais. Ši prielaida pasitvirtino. Palyginus Ad / T tarp sėklidės ir sėklidės prielipo santykį, tarp grupių nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas: jis pasitvirtino tarp I ir II ($p = 0,036$), II ir III ($p = 0,005$), I ir IV ($p = 0,027$) bei III ir IV ($p = 0,003$) grupių, o tarp I ir III ($p = 0,853$) bei II ir IV ($p = 0,304$) grupių Ad / T skirstiniai statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Didėjant sėklidės ir sėklidės prielipo disociacijai nuo I iki IV grupės, Ad / T medianos mažėjo, išskyrus II grupę. Tai galima būtų paaiškinti keliomis atsitiktinėmis reikšmėmis dėl neviseiškai tikslaus sėklidės ir sėklidės prielipo santykio įvertinimo bei pacientų priskyrimo grupėms. Taip pat sėklidės padėtis buvo susieta su Ad / T parametru. Statistiškai patikimas Ad / T skirtumas nustatytas tarp B ir C grupių. Tuo tarpu histologinių parametrų pasiskirstymo skirtumai tarp A ir C bei A ir B grupių nevertintini dėl pernelyg mažos A grupės (tik 4 nenusileidusios sėklidės rastos pilvo ertmėje). Įdomu tai, kad jauniausias berniukas, kurio nenusileidusios sėklidės biopsinėje medžiagoje nerasta Ad spermatogonijų, buvo 7 mėnesių, palyginti su D. Cortes ir kt. tyrime dalyvavusiu 15 mėnesių pacientu [Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J, 2001].

Blogi histologiniai rezultatai – mažos Ad / T ir TFI reikšmės rodo netik didelį nenusileidusių sėklidžių pažeidimą, bet ir teisingai diagnozuotą kriptorchizmą. Kaip žinoma, skirtingai nuo paslankios, nenusileidusi sėklidė siejama su blogesniais histologiniais radiniais. Tad paslankios sėklidės atveju galimas ilgalaikis stebėjimas, o tikrasis kriptorchizmas reikalauja skubaus gydymo.

Pastarųjų metų tyrimai patvirtina, kad įgimtas kriptorchizmas gali būti endokrininė liga, kurios korekcijai ir vaisingumui išsaugoti dažnai nepakanka vien anatomiinių struktūrų lokalizavimo tinkamoje vietoje. Tam reikalingas papildomas gydymas LH-RH analogais. F. Hadziselimovic ir kt. 2008 metų darbe tyrė vienpusį kriptorchizmą: visiems pacientams nustatyta DNRG, visiems ligoniams atliktos orchiopek-

sijos, bet gydymas buvo skirtas tik pusei ligonių (gydymas LH-RH analogu). Tiriamiesiems sulaukus 18 metų paaiškėjo, kad visi jaunuoliai, gydyti LH-RH, buvo vaisingi, ko nebuvo galima pasakyti apie kitus, kuriems atliktos tik orchiopeksijos, tarp pastarųjų buvo 12 pacientų, turinčių oligospermiją, o 3 vyrams diagnozuota azospermija [Hadziselimovitz F, 2008]. Dar daugiau, nuolat diskutuojamas abipusės sėklidžių biopsijos berniukams, sergantiems ne tik abipusiu, bet ir vienpusiu kriptorchizmu, klausimas. Tai neabejotinai padėtų tinkamai įvertinti histologinius vaisingumo parametrus bei laiku skirti gydymą LH-RH analogais DNRG ir VNRG pacientams [Hadziselimovitz F, 2008], tačiau „sveikosios“ – nusileidusios sėklidės biopsija dar kelia etikos klausimų. Lietuvoje šiuo metu berniukui, sergančiam vienpusiu kriptorchizmu, nustačius DNRG, tai yra nenusileidusios sėklidės biopsijoje neaptikus Ad spermatogonijų, atliekama nusileidusios sėklidės biopsija (apsisprendus ir sutikus tėvams), o abiejų sėklidžių histologiniuose preparatuose neradus tamsiųjų spermatogonijų, skiriamas gydymas LH-RH analogais.

Reikia nurodyti ir keletą šios mūsų darbo dalies apribojimų. Į tyrimą nebuvo įtraukti berniukai su abipus nenusileidusiomis sėklidėmis, galimai su blogesniais histologiniais radiniais, aukštesne sėklidės pozicija ir didesne sėklidės ir sėklidės prielipo santykio anomalija. Operacijos protokoluose nurodyta sėklidžių morfologija ir topografija vis dėlto buvo nepakankamai tiksli dėl vertinimą atlikusių 3 vaikų urologų, šis vertinimas išliko subjektyvus, todėl diagnostinis nuokrypis buvo neišvengiamas. Ad spermatogonijų kiekio nustatymas histologiniuose preparatuose kartais yra sudėtingas dėl fiksavimo ir dažymo ypatumų. Tiriamiesiems atliktos tik vienos (operuotos) pusės nenusileidusios sėklidės biopsijos, o tai gali trukdyti visiškam sėklidės morfologinio ir funkcinio sutrikimo supratimui. Mūsų tyrimo statistinė galia nėra didelė dėl mažos tiriamųjų grupės, o nedidelis matavimų nuokrypis galimas dėl mažų Ad / T skaitinių reikšmių bei apvalinimo paklaidų. Vis dėlto, apibendrinant rezultatus, svarbu pasakyti, kad tai pirmas perspektyvinis kriptorchizmu sergančių berniukų tyrimas Lietuvoje.

4.9. Orchiopeksijos laiko parinkimas ir gydymo taktikos saugumas

Apibendrinami visą mūsų tyrimą, darome išvadą, kad šiuo metu pakanka įrodymų, kurie rekomenduoja, jog orchiopeksijas reikia atlikti kūdikiams iki 1 metų amžiaus.

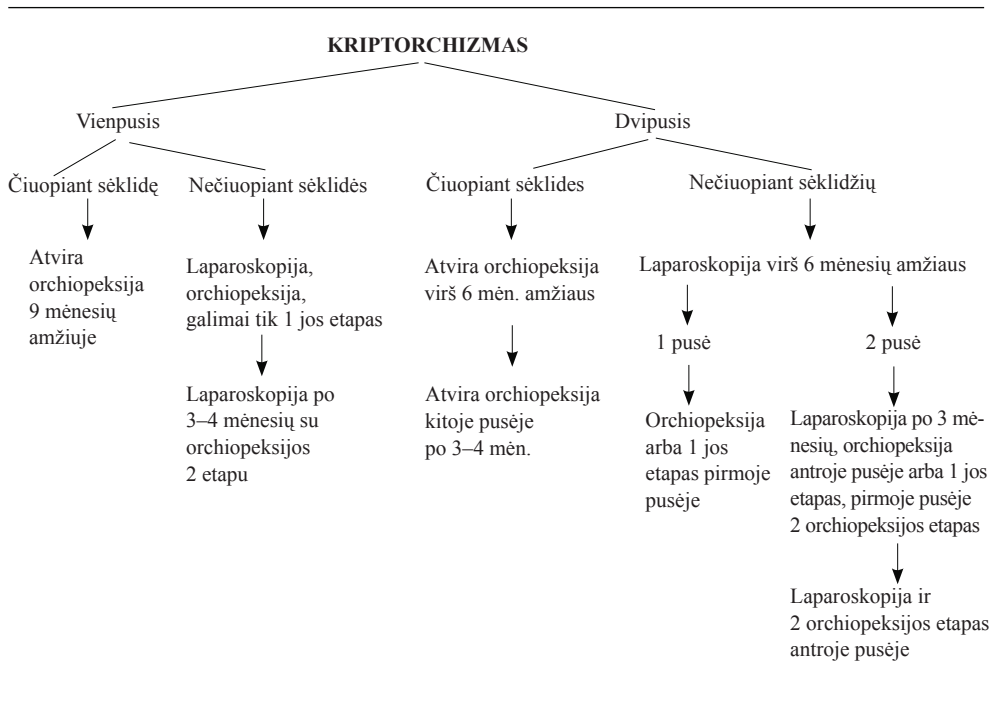
Visi mūsų operuoti 75 vaikai yra stebimi toliau. 66 vaikai apsilankė Konsultaciniėje poliklinikoje praėjus 1 ir 2 metams po orchiopeksijos, 7 vaikai – po 6 mėnesių, 2 vaikai – po 3 mėnesių. Visiems operuotos sėklidės rastos kapšelyje be atrofijos požymių. Didesnių komplikacijų išvengta, 1 vaikui iš antros tiriamosios grupės diagnozuota poodinė hematoma kirkšnies srityje, kuri drenavus išnyko, 2 vaikams kapšelio srityje išsiskyrė žaizda, manoma, kad dėl nepakankamos kapšelyje suformuotos ertmės sėklidei implantuoti. Žaizdos sugijo antriniu būdu. Taigi drąsiai galima teigti, kad vaikų urologijos skyriuose operuojamiems ligoniams parinkta gydymo taktika yra saugi.

IŠVADOS

1. Lietuvoje dėl kriptorchizmo operuojamų vaikų skaičius didėja, amžiaus vidurkis per pastaruosius 10 metų sumažėjo 1,83 metų, bet išlieka didesnis už rekomenduojamą.
2. Didesnis GL kiekis statistiškai patikimai nustatytas pirmoje amžiaus grupėje neatsižvelgiant į nenusileidusių sėklidžių topografinę padėtį. Tarp amžiaus ir GL, Ad spermatogonijų, Ad/T yra neigiama koreliacija. TFI patikimai didesnis pirmoje tiriamųjų amžiaus grupėje, sėklidžių padėtis įtakos neturėjo.
3. DNRG dažniau pasitaikė antroje tiriamųjų grupėje, o VNRG – pirmoje.
4. Didesnės INHB B koncentracijos reikšmės nustatytos pirmoje amžiaus grupėje. Įrodytas reikšmingas FSH ir LH tarpusavio ryšys.
5. Sėklidės ir sėklidės prielipo anomalijos yra susijusios su mažesniu Ad spermatogonijų kiekiu.
6. Atliktų tyrimų rezultatai patvirtina, kad vaikus, sergančius kriptorchizmu, reikia operuoti iki 1 metų. Orchiopeksijas reikia atlikti specializuotuose vaikų urologijos skyriuose, parinkta gydymo taktika yra saugi.

PRAKTIKINĖS KLINIKINĖS REKOMENDACIJOS, KAI PO GIMIMO ĮTARIAMAS KRIPTORCHIZMAS

1. Berniuko apžiūra po gimimo ir neonatologo įrašas į išvykimo kortelę apie sėklidžių padėtis.
2. Šeimos gydytojo apžiūra per pirmą mėnesį, įrašas apie sėklidžių padėtis ambulatorinėje kortelėje.
3. Vaikų chirurgo apžiūra vaikui sulaukus 1-2 mėnesių, pažymint ambulatorinėje kortelėje: vienpusis ar abipusis kriptorchizmas, palpuojamos ar nepalpuojamos sėklidės, patikslinant palpuojamų sėklidžių padėtis.
4. Vaikų chirurgo apžiūra vaikui sulaukus 3 mėnesių ir įrašas į ambulatorinę kortelę apie sėklidžių padėtis (ar leidžiasi sėklidės, ar ne). Pastebėjus, kad sėklidės nesileidžia – siųsti vaikų urologo konsultacijai.
5. Vaikų urologo apžiūra iki 7 mėnesių.
6. Diagnozavus pirminį kriptorchizmą, skiriamas operacinis gydymas 8-12 mėnesių amžiuje, pagal pateiktą schemą (31 pav.).
7. Orchiopeksijos metu tikslinga atlikti biopsiją įvertinanti Ad spermatogonijų kiekį, G1 kiekį, Ad/T ir TFI. Pagal gautus rezultatus gali būti aptartas gydymas LH-RH analogais.
8. Toliau stebėti operuotus vaikus iki pilnametystės (kontrolė: 3 mėnesiai po operacijos, po 1 metų, vėliau – brendimo pradžioje).



31 pav. Pirminio kriptorchizmo gydymo schema.

LITERATŪRA

- Abou Zeid AA, Mousa MH, Soliman HA, Hamza AF, Hay SA. Intra-abdominal testis: histological alterations and significance of biopsy. *J Urol*. 2011; 185: 269–274.
- Acerini CL, Miles HL, Dunger DB, et al. The descriptive epidemiology of congenital and acquired cryptorchidism in a UK infant cohort. 2009; 94(11): 868–72.
- Annandale T. Case in which a testicle congenitally displaced into the perineum was successfully transferred to the scrotum. *Br Med J*. 1879; 1: 7.
- Ashley RA, Barthold JS, Kolon TF. Cryptorchidism: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Urol Clin North Am*. 2010; 37(2): 183–93.
- Bay K et al. Insuline-like factor 3 levels in cord blood and serum from children: effects of age, postnatal hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation, and Cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2007; 92: 4020–4027.
- Barteczko KJ, Jacob MI. The Testicular Descent in Human. Origin, Development and Fate of the Gubernaculum Hunteri, Processus Vaginalis Peritonei, and Gonadal Ligaments. 2000, X, 98.
- Barthold JS, Gonzalez R. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol*. 2003; 170(6 Pt 1): 2396–401.
- Barthold JS, Gonzalez R. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol*. 2003; 170(6 Pt 1): 2396–401.
- Bartlett JE et al. Gubernaculum development in Mullerian inhibiting substance receptor-deficient mice. *BUJ Int*. 2002; 89: 113–118.
- Bedford M. Anatomical evidence for epididymis as a prime mover in the evolution of the scrotum. *Am J Anat*. 1978; 152: 483–486.
- Bernstein L, Pike MC, Depue RH, Ross RK, Moore JW, Henderson BE. Maternal hormone levels in early gestation of cryptorchid males: A case-control study. *Br. J. Cancer*. 1988; 58(3): 379–81.
- Bianchi A. The impalpable testis. *Ann R Coll Surg Engl*, 1995; 77(1): 3–6.
- Boivin J, Bunting L, Collins JA., Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human reproduction*. 2007; 22: 1506–1512.
- Bostwick DG, Cheng L, editors. *Urologic Surgical Pathology*. 3rd edition. Mosby-Elsevier; Philadelphia, PA, 2013.

- Brakel J, Kranse R, Kreiszer-Schrama SM, Hendriks AE, Jong FH, Bangma CH, Hazebroek FWJ, Dohle GR. Fertility potential in men with a history of congenital undescended testes: a long – term follow-up study. *Andrology*. 2013; 1: 100–108.
- Brakel J, Kranse R, Keiszer-Schrama SM, Hendriks AE et al. Fertility potential in a cohort of 65 men with previously acquired undescended testes. *J Pediatr Surg*. 2014; 49: 599.
- Bryd W, Bennett MJ, Carr BR et al. Regulation of biologically active dimeric inhibin A and B from infancy to adulthood in the male. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2849-2854.
- Brouwers MM, Bruijne LM, Zielhuis GA et al. Risk factors for undescended testis. *Juornal of Pediatric Urology*. 2012; 8: 59–66.
- Canavese F, Cortese MG, Magro P et al. Cryptorchidism: medical and surgical treatment in the 1st year of life. *Pediatr Surg Int*. 1998; 14: 2–5.
- Canavese F, Mussa A, Manenti M et al. Sperm Count of Young Men Surgically Treated for Cryptorchidism in First and Second Year of Life: Fertility is Better in Children Treated at a Younger Age. *Eur J Pediatr Surg*. 2009; 19: 388–391.
- Caterino S, Lorenzon L, Cavallini M, Cavaniglia D, Ferro Fabio. Epididymal-testicular fusion anomalies in cryptorchidism are associated with proximal location of the undescended testis and with widely patent processus vaginalis. *J. Anat*. 2014; 225: 473–478.
- Cendrom M, Keating MA, Huffs DS et al. Cryptorchidism, orchiopexy and infertility : a critical long-term retrospective analysis. *J Urol*. 1989 Aug; 142(2 Pt 2): 559–62.
- Cendron M, Huff DS, Keating MA, Snyder HM 3rd, Duckett JW. Anatomical, morphological and volumetric analysis: a review of 759 cases of testicular maldescent. *J Urol*, 1993; 149(3): 570–3.
- Chan E, Wayne C, Naser A. Ideal timing of orchiopexy: a systematic review. *Pediatr Surg Int*. 2014; 30: 87–97.
- Chen H, Fok KL, Yu S, Jiang J et al. CD 147 is required for matrix metalloproteinases-2 production and germ cell migration during spermatogenesis. *Mol Hum Reprod*. 2011; 17: 405–14.
- Chen YF, Huang WY, Huang KH, Hsieh JT, Lan CF, Chang HC. Factors related to the time to cryptorchidism surgery-A nationwide, population-based study in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2013 dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2013.06.001 (Epub ahead of print).

- Christiansen P, Andersson AM, Skakkebaek NE et al. Serum inhibin B, FSH, LH and testosterone levels before and after human chorionic gonadotropin stimulation in prepubertal boys with Cryptorchidism. *Eur J Endocrinol.* 2002; 147(1): 95–101.
- Chok N S. Pearson's versus Spearman's and Kendall's correlation coefficients for continuous data. 2010. http://d-scholarship.pitt.edu/8056/1/Chokns_etd2010.pdf.
- Chung E, Brock GB. Cryptorchidism and its impact on male fertility: a state of art review of current literature. *Can Urol Assoc J.* 2011; 5(3): 210–4.
- Cobellis G, Noviello C, Nino F, Romano M et al. Spermatogenesis and cryptorchidism. 2014; 5: 1–4.
- Cooper CS, Docimo SG. Undescended testes (Cryptorchidism) in children: overview of management. *www.uptodate.com.* 2015; UpToDate.
- Cortes D. Cryptorchidism-aspects of pathogenesis, histology and treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1998; 196: 1–54.
- Cortes D, Muller J, Skakkebaek NE. Proliferation of Sertoli cells during development of the human testis assessed by stereological methods. *Int J Androl.* 1987 Aug;10(4): 589–96.
- Cortes D, Thorup J, Hogdall E et al. The relation of germ cells per tubule in testes, serum inhibin B, and FSH in cryptorchid boys. *Pediatr Surg Int.* 2007; 23: 163–169.
- Cortes D, Thorup JM, Beck BL. Quantitative histology of germ cells in the undescended testes of human fetuses, neonates and infants. *J Urol.* 1995 sep;154(3): 1188–92.
- Cortes D, Thorup JM, Lindenberg S. Fertility potential after unilateral orchiopexy: simultaneous testicular biopsy and orchiopexy in a cohort of 87 patients. *J Urol.* 1996 Mar; 155(3): 1061–5. (20)
- Cortes D, Thorup JM, Lindenberg S. Fertility potential after unilateral orchiopexy: an age independent risk of subsequent infertility when biopsies at surgery lack germ cells. *J Urol.* 1996; 156: 217–220.
- Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J. Cryptorchidism: aspects of fertility and neoplasms. A study including data of 1335 consecutive boys who underwent testicular biopsy simultaneously with surgery for Cryptorchidism. *Horm Res.* 2001; 55(1): 21–7.
- Coughlin MT, Bellinger MF, Lee PA. Age at unilateral orchiopexy: effect on hormone levels and sperm count in adulthood. *J Urol.* 1999; 162: 986–988.

- Crofton PM, Evans ASEM, Groome NP et al. Inhibin B in boys from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and testosterone. *Clin Endocrinol.* 2002; 56: 215–221.
- Čekanavičius V, Murauskas G. *Statistika ir jos taikymai. I dalis.* Vilnius: TEV leidykla, 2006.
- Čekanavičius V, Murauskas G. *Statistika ir jos taikymai. II dalis.* Vilnius: TEV leidykla, 2008.
- De Miguel MP, Marino JM, Gonzalez-Peramato P, Nistal M, Regadera J. Epididymal growth and differentiation are altered in human cryptorchidism. *J Androl.* 2001; 22(2): 212–25.
- Dessanti A, Falchetti D, Iannuccelli M, Milianti S, Altana C, Tanca AR, Ubertaini M, Strusi GP, Fusillo M. Cryptorchidism with short spermatic vessels: staged orchiopexy preserving spermatic vessels. *J Urol.* 2009; 182(3): 1163–7.
- Docimo SG. The results of surgical therapy for cryptorchidism: a literature review and analysis. *J Urol.* 1995; 154(3): 1148–52.
- Donnai D, Winter R.M. et al. *Congenital Malformation Syndromes*, Chapman and Hall, London. 1995, 267–280 pp.
- Esposito C, Garipoli V. The Value of 2-Step Lapa-rosopic Fowler–Stephens Orchiopexy for Intraabdominal Testes. *J Urol.* 1997; 158(5): 1952–4.
- Farrington GH. The position and retractability of the normal testis in childhood with reference to the diagnosis and treatment of cryptorchidism. *J Pediatr Surg.* 1968; 3: 53–59.
- Feder J, Cruger D et al. Etiology of azoospermia in 100 consecutive non-vasectomized men. *Fertil Steril.* 2004; 82: 1463–1464.
- Fok KL, Chen H, Ruan YC, Chan HC. Novel regulation of spermatogenesis. *Seminars in Cell and Developmental Biology.* 2014; 29: 31–42.
- Foresta C, De Toni L, Di Mambro A, Ferlin A, Perilli L, Bertuzzi I, Galan A, Zucarello D. Role of estrogen receptors in menstrual cycle-related neoangiogenesis and their influence on endothelial progenitor cell physiology. *Fertil Steril.* 2010 Jan; 93(1): 220–8.
- Gapany C, Frey P, Cachat F, Gudinchet F, Jichlinski P, Meyrat BJ, Ramseyer P, Theintz G, Burnand B. Management of cryptorchidism in children: guidelines. *Swiss Med Wkly.* 2008; 138(33–34): 492–8.

- Gapany C, Frey P, Cachat F, Gudinchet F, Jichlinski P, Meyrat BJ, Ramseyer P, Theintz G, Burnand B. Management of cryptorchidism in children guidelines. *Swiss Med Wkly*. 2008; 138(33–34): 492–8.
- Garsia J, Sanchez Zalabardo J, Sanchez Garsia J et al. Clinical, physical, sperm and hormonal data in 251 adults operated on for cryptorchidism in childhood. *BJU Int*. 2000; 85: 1100–1103.
- Gonestas E, Strielčiūnas RR. *Taikomoji matematika*. Kaunas: LKKA, 2003.
- Gorlov IP, Kamat A, Bogatcheva NV, Jones E, Lamb DJ, Truong A, Bishop CE, McElreavey K, Agoulnik AI. Mutations of the GREAT gene cause cryptorchidism. *Human Molecular Genetics*. 2002; 11(19): 2309–18.
- Graham B, Regehr G, Wright JG. Delphi as a method to establish consensus for diagnostic criteria. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56: 1150–1156.
- Gricius K, Griciūtė L. Kriptorchizmas ir sėklidžių vėžys. *Lietuvos chirurgija*, 2009; 7(1–2): 12–17.
- Gromoll J, Eiholzer U, Nieschlag E, Simoni M. Male hypogonadism caused by homozygous deletion of exon 10 of the luteinizing hormone (LH) receptor: differential action of human chorionic gonadotropin and LH. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jun; 85(6): 2281–2286.
- Hadziselimovic F, Hadziselimovic NO et al. EGR4 is a master gene responsible for fertility in Cryptorchidism in Cryptorchidism. *Sex Dev*. 2009; 3: 253–263.
- Hadziselimovic F, Hadziselimovic NO et al. Testicular gene expression in cryptorchid boys at risk of azoospermia. *Sex Dev*. 2011; 5: 49–59.
- Hadziselimovic F, Hadziselimovic NO et al. Deficient expression of genes involved in the endogenous defense system against transposons in cryptorchid boys with impaired mini-puberty. *Sex Dev*. 2011; 5(6): 287–93.
- Hadziselimovic F, Hadziselimovic NO, Demougin P, Oakeley EJ. Testicular Gene Expression in Cryptorchid Boys at Risk of Azoospermia. *Sex Dev* 2011; 5: 49–59.
- Hadziselimovic F, Hecker E, Hercog B. The value of testicular biopsy in Cryptorchidism. *Urol Res*. 1984; 12: 171.
- Hadziselimovic F, Herzog B. Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. *Horm Res*. 2001; 55: 6–10.
- Hadziselimovic F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet*, 2001; 358(9288): 1156–7.

- Hadziselimovic F, Hocht B, Heerzog B et al. Infertility in Cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Research*. 2007; 68: 46–52.
- Hadziselimovic F, Hoecht B. Testicular histology related to fertility outcome and postpubertal hormone status in Cryptorchidism. *Klinische Padiatrie*. 2008; 220: 302–307.
- Hadziselimovic F, Emmons LR, Buser MW. A diminished postnatal surge of Ad spermatogonia in sryptorchid infants is additional evidence for hypogonadotropic hypogonadism. *Swiss Nederal Weekly*. 2004; 134: 381–384.
- Hadziselimovic F, Zivkovic D et al. The importance of mini-puberty for fertility in Cryptorchidism. *J Urol*. 2005; 174: 1536–9.
- Hadziselimovic F, Zivkovic D, Domingos TG, Emmons R. The importance of mini-puberty for fertility in Cryptorchidism. *The Journal of Urology*. 2005; 174: 1536–1539.
- Hadziselimovic F, Hadziselimovic NO, Demougin P, Krey G, Oakeley E. Piwi-pathway alteration induces LINE-1 transposon ierepression and Infertility development in cryptorchidism. *Sex Dev*. 2015; 9(2): 98–104.
- Hadziselimović F, Seguchi H. Electron microscopic study of the undescended testicles of children. *Acta Anat (Basel)*. 1973; 86(3): 474–83.
- Hadziselimovic F. Early successful orchidopexy dos not prevent from developing azoospermia. *International Brazillian Journal of Urology*. 2006; 32: 570–573.
- Hadziselimovic F. Successful Treatment of Unilateral Cryptorchid BoysRisking Infertility with LH-RH Analogue. *Intenational Braz J Urol*. 2008; 34(3): 319–328.
- Hadziselimovic NO, Geyter Ch., Demougin P, Oakeley EJ, Hadziselimovic F. Decreased expression of FGFR1, SOS1, RAF1 genes in cryptorchidism. *Urol Int*. 2010; 84: 353–361.
- Hadziselimovitz F. Successful treatment of unilateral cryptorchid boys risking infertility with LH-RH analogue. *Int Braz J Urol*. 2008 May-Jun; 34(3): 319–26; discussion 327–8.
- Haywood M, Spaliviero J, Jimenez M, King NJ, Handelsman DJ, Allan CM. Sertoli and germ cell development in hypogonadal (hpg) mice expressing transgenic folliclestimulating hormone alone or in combination with testosterone. *Endocrinology*. 2003; 144(2): 509–517.

- Hannema SE et al. Testicular development in the complete androgens insensitivity syndrome. *J Pathol.* 2006; 208: 518–527.
- Honecker F, Stoop H, de Krijger RR, Chris Lau YF, Bokemeyer C, Looijenga LH. Pathobiological implications of the expression of markers of testicular carcinoma in situ by fetal germ cells. *J Pathol.* 2004; 203(3): 849–57.
- Hrebinko RL, Bellinger MF. The limited role of imaging techniques in managing children with undescended testes. *J Urol* 1993; 150(2 Pt 1): 458–60.
- Hrivataki G, Astfalk W, Schmidt A et al. The timing of surgery for undescended testis a retrospective multicenter analysis. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 26; 111(39): 649–57.
- Huff DS, Hadziselimovic F et al. Postnatal testicular maldevelopment in unilateral cryptorchidism. *J Urol.* 1989; 142(2 Pt 2): 546–8.
- Huff DS, Feing DM, Caning DA et al. Abnormal germ cell development in Cryptorchidism. *Horm Res.* 2001; 55: 11–17.
- Husmann DA, Levy JB. Current concepts in the pathophysiology of testicular undescend. *Urology.* 1995; 46(2): 267–76.
- Hutchenson J, Cooper C, Snyder H. The anatomical approach to inguinal orchiopexy. *J Urol.* 2000; 164(5): 1702–4.
- Hutson JM, Balic A, Nation T, Southwell B. Cryptorchidism. *Seminars in Pediatric Surgery.* 2010; 19: 215–224.
- Hutson JM, Hasthorpe S. Abnormalities of testicular descent. *Cell Tissue Res.* 2005; 322: 155–158.
- Hutson JM, Li R, Southwell BR, Southwell BR, Petersen BL, Thourup J, Cortes D. Germ cell development in the postnatal testis: the key to prevent malignancy in Cryptorchidism? *Front Endocrinol.* 2013; 3: 176.
- Hutson JM. A biphasic model for the hormonal control of testicular descent. *Lancet.* 1985; 2 (8452): 419–21.
- Hutson JM. Testicular feminization: a model for testicular descent in mice and men. *J Pediatr Surg.* 1986; Mar:21(3): 195–8.
- Hutson JM. Undescended testis: the underlying mechanism and the effects on germ cells that cause infertility and cancer. *J Pediatr Surg.* 2013; 48: 903–8.
- Irkilata HC, Yildirim I, Onguru O et al. The influence of orchidopexy on serum inhibin B level: relationship with histology. *J Urol.* 2004; 172: 2401–2405.

- Yuan FP et al. The role of RXFP2 in mediating androgen-induced inguinoscrotal testis descent in LH-receptor-knockout mice. *Reproduction*. 2010; 139: 759–769.
- Jadad AR, Moore RA, Carrol D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17: 1–12.
- Jallouli M, Mefteh S, Rebai T, Mhiri R. Cryptorchidie : influence sur la fertilité de l'âge au moment de l'orchidopexie, du siège et de la taille du testicule et de l'existence d'anomalies epididymaires. *Androl*. 2010; 20: 243–246.
- Johson KJ et al. Insuline-like 3 exposure of the fetal rat gubernaculum modulates expression of genes involved in neural pathways. *Biol Reprod*. 2010; 83: 774–782.
- Jones IR, Young ID. Familial incidence of cryptorchidism. *J Urol*. 1982; 127(3): 508–9 (17).
- Kaftanovskaya EM et al. Suppression of Insuline-like3 receptor reveals the of betacatenin and Notch signaling in gubernaculum development. *Mol Endocrinol*. 2011; 25: 170–183.
- Kaplan G. Nomenclature of cryptorchidism. *Eur J Pediatr*, 1993; 152(Suppl 2): 117.
- Khatwa UA, Menon PS. Management of undescended testis. *Indian J Pediatr*. 2000; 67(6): 449–54.
- Klumbienė J, Petkevičienė J ir kt., Pagrindinės epidemiologijos sąvokos. Mokomasis žodynas. Kaunas: KMU leidykla, 2000.
- Kirby RS, Chapple CR et al. Is the scrotal testis normal in unilateral cryptorchidism? *British Journal of Urology*. 1985; 57: 187–189.
- Kokorowski PJ, Routh JC, Graham DA, Nelson CP. Variation in timing of surgery among boys who underwent orchidopexy for Cryptorchidism. *Pediatrics*. 2010; 126(3): 576–582.
- Kollin C, Granholm T, Nordenskjold A, Ritzen M. Growth of spontaneously descended and surgically treated testes during early childhood. *Pediatrics*. 2013;131(4): 1175–1182.
- Kollin C, Hesser U et al. Testicular growth from birth to two years of age, and the effect of orchidopexy at age nine months: a randomized, controlled study. *Acta Paediatr*. 2006 Mar; 95(3): 318–24.
- Kollin C, Karpe B, Hesser U et al. Surgical treatment of unilateral undescended testes : testicular growth after randomization to orchiopexy at age 9 months or 3 years. *J Urol*. 2007; 178: 1589–1593.

- Kollin C, Stukenborg JB, Nurmio M et al. Boys with undescended testes: endocrine, volumetric and morphometric studies on testicular function before and after orchidopexy at nine months or three years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(12): 4588–4595.
- Kraft KH, Mucksavage P, Canning DA, Snyder HM 3rd, Kolon TF. Histological findings in patients with cryptorchidism and testis-epididymis nonfusion. *J Urol.* 2011 Nov; 186 (5): 2045–9.
- Kretser DM. Male infertility. *Lancet.* 1997; 349: 787.
- Kubini K, Zachmann M, Albers N et al. Basal inhibin B and testosterone response to human chorionic gonadotropin correlate in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(1): 134–138.
- La Scala GC, Ein SH. Retractable testes: an outcome analysis on 150 patients. *J Pediatr Surg* 2004; 39(7): 1014–7.
- Lague E, Tremblay JJ. Antagonistic effects of testosterone and the endocrine disruptor mono-(2-ethylhexyl) phthalate on INSL3 transcription in Leydig cells. *Endocrinology.* 2008;149: 688–694.
- Lee PA, Coughlin MT. Leydig cell function after Cryptorchidism: evidence of the beneficial result of early surgery. *J Urol.* 2002; 167: 1824–1827.
- Lee PA, Houk CP. Cryptorchidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013; 20(3): 210–216.
- Lee PA. Serum gonadotropins in Cryptorchidism. An indicator of functional testes. *Am J Dis Child.* 1974;127(4): 530–2.
- Lee PA. Fertility after Cryptorchidism: epidemiology and other outcome studies. *Urology.* 2005; 66: 427–431.
- Leissner J, Filipas D, Wolf HK, Fisch M. The undescended testis: considerations and impact on fertility. *BJU International.* 1999; 83: 885–892.
- Manecksha R. and Fitzpatrick J. Epidemiology of testicular cancer. *BJU International.* 2009; 104 (9 Pt B), 1329–33.
- Marchetti C, Hamdane M, Mitchell V et al. Immunolocalization of inhibin and activin alpha and betaB subunits and expression of corresponding messenger RNAs in the human adult testis. *Biol Reprod.* 2003; 68(1): 230–235.
- Marchetti F, Bua J, Tornese G, Piras G, Toffol G, Ronfani L. Management of cryptorchidism: a survey of clinical practice in Italy. *BMC Pediatr.* 2012; 12.

- Mathers MJ, Sperling H, Rubben H, Roth S. The undescended testis: diagnosis, treatment and long-term consequences. *Dtsch Arztebl Int*. 2009; 106(33): 527–32.
- Matkevičiūtė G, Gudlevičienė Ž. Genetinės vyrų nevaisingumo priežastys: Y chromosomos AZF sritys delecijos. *Medicinos teorija ir praktika*. 2011; 2: 208–212.
- McAleer IM, Packer MG, Kaplan GW, Scherz HC, Krous HF, Billman GF. Fertility index analysis in Cryptorchidism. *J Urol*. 1995; 153: 1255–1258.
- Mollaeian M, Mehrabi V, Elahi B. Significance of epididymal and ductal anomalies associated with undescended testis: study in 652 cases. *Urology*. 1994; 43: 857–60.
- Moller H, Cortes D et al. Risk of testicular cancer with Cryptorchidism and with testicular biopsy: cohort study. *BMJ*. 1998 Sep 12; 317(7160): 429–730.
- Moslemi MK. Evaluation of orchiopexy practice patterns in patients with cryptorchidism: A single-centre study. *J Pediatr Urol*. 2014; 10: 230–232.
- Nef S, Shipman T, Parada LF. A molecular basis for estrogen-induced cryptorchidism. *Dev Bio* 2000; 224(2): 354–61.
- Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S. Testosterone : action, deficiency, substitution. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2012.
- Ong C, Hasthorpe S, Hutson JM. Germ cell development in the descended and cryptorchid testis and the effects of manipulation. *Pediatr Surg Int*. 2005; 21: 240–254.
- Paniagua R, Nistal M. Morphological and histometric study of human spermatogonia from birth to the onset of puberty. *J Anat*. 1984; 139: 535–552.
- Park K, Choi H. An Evolution of Orchiopexy: Historical Aspect. *Korean J Urol*. 2010; 51(3): 155–60.
- Penson D, Krishnaswami S, Jules A, McPheeters ML. Effectiveness of hormonal and surgical therapies for cryptorchidism: a systematic review. *Pediatrics*. 2013; 131(6): 1897–2907.
- Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med*. 2007; 356(18): 1835–41.
- Preikša RT, Žilaitienė B, Matulevičius V, Skakkebaek NE, Petersen JH., Jørgensen N, Toppari J. Higher than expected prevalence of congenital cryptorchidism in Lithuania: a study of 1204 boys at birth and a 1 year follow-up. *Human reproduction*. 2005; 20(1): 1932–2005.

- Preikša RT, Žilaitienė B, Matulevičius V. Įgimtas kriptorchizmas. Savaiminis sėklidžių nusileidimas per pirmuosius gyvenimo metus. Lietuvos endokrinologija. 2003; 11: 7–14.
- Rabinowitz R, Hulbert WC. Late presentation of cryptorchidism: the etiology of testicular re-ascent. J Urol. 1997; 157(5): 1892–4. (37).
- Rachmani E, Zachariou Z, Snyder H, Hadziselimovic F. Complete testis-epididymis nonfusion anomaly: a typical association with cryptorchid testis. Urol Int. 2012; 89(3): 355–7.
- Ramasamy R, Stahl PJ, Schlegel PN. Medical therapy for spermatogenic failure. Asian J Androl. 2012; 14: 57–60.
- Rasmussen TB, Ingerslev HJ, Hostrup H. Bilateralspontaneous descent of the testis after the age of 10: subsequent effects on fertility. Br J Surg. 1988; 75: 820–3.
- Rey R, Picard JY. Embryology and endocrinology of genital development. Bailliere's Clin. Endocrinol. Metabol. 1998; 12(1): 17–23.
- Rey RA. Early orchiopexy to prevent germ cell loss during infancy in congenital Cryptorchidism. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(12): 4358–4361.
- Rick R, Van Rijn, Johannes H. M. Merks. Cryptorchid testicular tumour presenting as an acute abdomen in an infant. Pediatric Radiology. 2011; 41(1): 130.
- Ritzen EM, Bergh A, Bjerknes R et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. Acta Pædiatrica. 2007; 96: 638–643.
- Ritzen EM. Undescended testes: a consensus on management. European Journal of Endocrinology. 2008; 159: 87–90.
- Robin G, Boitrelle F, Marcelli F, Colin P et al. Cryptorchidism : from physiopathology to infertility. Gynecol Obstet Fertil. 2010; 38(10): 588–99.
- Samadi AA, Palmer LS, Franco I. Laparoscopic orchiopexy: report of 203 cases with review of diagnosis, operative technique, and lessons learned. J Endourol. 2003; 17: 365–8.
- Seguchi H, Hadziselimovic F. Ultramicroscopic studies on the seminiferous tubule in children from to puberty. Spermatogonia development. Verh Anat Ges. 1974; 68: 133–48.
- Sharpe RM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects. Fertil Steril. 2008 Feb; 89(2 Suppl): e33–8.

- Shiryazdi SM, Modir A, Benrazavi S, Noosavi N, Kermani-Alghoraishi M, Ghahramani R. Causes of delay in proper treatment of patients with undescended testis. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2011;9 (1): 37–40.
- Sijstermans K, Hack W, Meijer R, van der Voort–Doedens LM. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int J Androl*. 2008; 31(1): 1–11.
- Sinisi A, Pasquali D, Papparella A et al. Antisperm antibodies in cryptorchism before and after surgery. *J Urol*. 1998; 160: 1834–7.
- Slim K, Nini E, Forestier D et al. Methodological index for non-randomized studies (MINORS) : development and validation of a new instrument *ANZ J Surg*. 2003; 73: 712–716.
- Sofikitis N, Giotitsas N, Tsounapi P, Baltogiannis et al. Hormonal regulation of spermatogenesis and spermiogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008; 109: 323–30.
- Springer A, Subramaniam R, Krall C, Fulop G. Orchidopexy patterns in Austria from 1993 to 2009. *J Pediatr Urol*. 2013; 9: 535–541.
- Steinbrecher H. The undescended testis : working towards unified care pathway for 2014. *Arc Dis Child*. 2014; 0: 1–2.
- Suomi AM, Main KM, Kaleva M, Schmidt IM et al. Hormonal changes in 3-month-old cryptorchid boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 953–8.
- Swerdloff RS, Wang C. Causes of male infertility. www.uptodate.com. 2015; UpToDate.
- Taran I, Elder JS. Results of orchiopexy for the undescended testis. *World J Urol*. 2006; 24: 231–239.
- Tasian GE, Copp HL, Baskin LS. Diagnostic Imaging in Cryptorchidism: Utility, Indications, and Effectiveness. *J Pediatr Surg*. 2011; 46(12): 2406–13.
- Tasian GE, Hilleman AB, Kim GE et al. Age at orchiopexy and testis palpability predict germ and Leydig cell loss: clinical predictors of adverse histological features of Cryptorchidism. *J Urol*. 2009; 182: 704–709.
- Tekgöl S, Riedmiller H, Dogan HS, Gerharz E, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman R, Radmayr Chr, Stein R. Cryptorchidism. Guidelines on pediatric urology (EAU PG). 2013 edition. 339–40.

- Tekgul S, Riedmiller H, Gerharz E et al. The Cryptorchidism : Guidelines on Pediatric Urology. Arnhem: European Association of urology, European Society for Pediatric Urology. 2009; p. 8–11.
- Thorup J, Clasen-Linde E, Cortes Thorup S, Cortes D. Pre- and postoperative status of gonadotropins (FSH and LH) and inhibin-B in relation to testicular histology at orchiopexy in infant boys with unilateral undescended testes. *Journal of Pediatric Urology*. 2014; 12: 1–6.
- Thorup J, Cortes D. The incidence of maldecended testes in Denmark. *Pediatr Surg Int*. 1990; 5(1): 2–5.
- Thorup J, Kvist K, Linde E, Petersen BL, Cortes D. The relation between adult dark spermatogonia and other parameters of fertility potential in cryptorchid testes. *The Journal of Urology*. 2013; 190: 1566–1571.
- Thorup J, Petersen BL, Kvist K, Cortes D. Bilateral undescended testes classified according to preoperative and postoperative status of gonadotropins and inhibin-B in relation to testicular histopathology at bilateral orchiopexy in infant boys. *J Urol*. 2012; 188: 1436.
- Thorup J, Kvist K, Clasen-Linde E, Hutson JM, Cortes D. Serum Inhibin B Values in Boys with Unilateral Vanished Testis or Unilateral Cryptorchidism. *J Urol*. 2014; Published Online: November 11, 2014 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.10.110>.
- Trsinar B, Muravec UR. Fertility potential after unilateral and bilateral orchiopexy for Cryptorchidism. *World J Urol*. 2009; 27: 513–519.
- Upadhyay V, Kothari M, Manoharan M. The referral pattern for undescended testes in Auckland. *N Z Med J*. 2001; 114: 310–311.
- Urry RL, Carrel DT, Starr NT, Snow BW, Middleton RG. The incidence of antisperm antibodies in infertility patients with a history of Cryptorchidism. *J Urol*. 1994; 151: 381–3.
- Vazquez Medrano A et al. Complete separation between epididymis and testis associated with cryptorchism. Presentation of a case and review of the literature. *Arch Esp Urol*. 1993; 46(6): 479–480.
- Vignera SL, Calogero AE, Condorelli R et al. Cryptorchidism and its long-term complications. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2009; 13: 351–356.

- Villumsen AL, Zachau-Christiansen B. Spontaneous alterations in position of the testis. *Arch Dis Child*. 1966; 41: 1998–2000.
- Virtanen HE, Cortes D, Meyts ERD et al. Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism. *Foundation Acta Paeditrica*. 2007; 96: 622–627.
- Virtanen HE, Tropani J. Epidemiology and pathogenesis of Cryptorchidism. *Human Reproduction Update*. 2007; 21: 1–10.
- Vitkus A, Baltrušaitis K, Valančiūtė A, Vitkus AI, Žukienė J. Žmogaus histologija. Bendrasis vadovėlis. Kauno medicinos universiteto Spaudos ir leidybos centro leidykla, 2003.
- Wallen EM, Shortliffe LMD. Undescended testis and testicular tumors. In: Ashcraft KW, Murphy JP, Sharp RJ, Sigalet DL, Snyder CL, editors. *Pediatric surgery*. 3rd ed. Philadelphia–London–New York: WB Saunders Company, 2000: 663–73.
- Wenzler DL, Bloom DA, Park JM. What is the rate of spontaneous testicular descent in infants with cryptorchidism? *J Urol*. 2004; 171(2 Pt 1): 849–51.
- Wohlfahrt-Veje C, Boisen KA, Boas M et al. Acquired cryptorchidism is frequent in infancy and childhood. *Int J Androl*. 2009; 32(4): 423–8.
- World Health Organisation. Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility. *Int J Androl*. 1987; 7(suppl): 1.
- Zec I, Kučak I, Begčević I, Šimundić A M, Tišlarić-Medenjak D, Megla Z B, Vrkić N. Reference intervals for reproductive hormones in prepubertal children on the automated Roche cobas e 411 analyzer. *Clinical Biochemistry*. 2012; 45: 1206–1212.
- Zivkovic D, Bica DTG, Hadziselimovic F. Relationship between adult dark spermatogonia and secretory capacity of Leydig cells in Cryptorchidism. *British Journal of Urology International*. 2007; 100: 1147–1149.
- Zivkovic D, Fratric I. Disturbances of sperm maturation and minipuberty: is there a connection? *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 912746.
- Zuccarello D et al. Preliminary data suggest that mutations in the CGRP pathway are not involved in human sporadic Cryptorchidism. *J Endocrinol Invest*. 2004; 27: 760–764.

DISERTACIJOS TEMA SPAUSDINTŲ DARBŲ SĄRAŠAS

1. Bilius V, Kutanovaitė O, Dasevičius D, Jankauskienė A, Verkauskas G. Nevaisingumo rodikliai skirtingo amžiaus berniukų nenusileidusių sėklidžių biopsijoje. ISSN 1392-6373 Sveikatos mokslai. 2012, Volume 22, Number 6, p. 77–80.
2. Bilius V, Verkauskas G, Dasevicius D, Malcius D, Hadziselimovic F. Incidence of High Infertility Risk among Unilateral Cryptorchid Boys. *Urologia Internationalis*. DOI: 10.1159/000369476 Received: September 1, 2014 Accepted after revision: October 28, 2014 Published online.
3. Bilius V, Makevičius J, Verkauskas G, Klepšytė E, Biliuvienė J, Jankauskienė A. Kriptorchizmas: dabartinė samprata Medicinos teorija ir praktika. 2015, T. 21, Nr. 1, 73–78 p.
4. Bilius V, Baltrūnaitė J, Verkauskas G, Jankauskienė A, Dasevičius D, Hadziselimovic F. Nenusileidusios sėklidės morfologijos, padėties ir histologijos santykis Medicinos teorija ir praktika. 2015, T. 21, Nr. 4 (patvirtinimas Nr. 2015 08 26 / 0340).

DISERTACIJOS TEMA SKAITYTŲ TARPTAUTINIŲ PRANEŠIMŲ SĄRAŠAS

1. Bilius V, Dasevičius D, Mickys U, Verkauskas G. Routine use of testicular biopsies during orchidopexy. The 11th Conference of the Baltic Association of Paediatric Surgeons, 12–14 may, Tallin, Estonia, 2010.
2. Bilius V, Kutanovaitė O, Puzinas A, Dasevičius D, Verkauskas G. Infertility indicators in the biopsies from undescendent testes in boys of different ages. The 12th Conference of the Baltic Association of Paediatric Surgeons, 17–19 may, Riga, Latvia, 2012.
3. Bilius V, Kutanovaitė O, Jankauskienė A, Verkauskas G. New decisions for the treatment of cryptorchidism in department of pediatric urology, children`s hospital, affiliate of Vilnius university hospital Santariskiu klinikos. The international conferece 12–15 june, Vilnius University, Lithuania, 2012.
4. Bilius V, Verkauskas G, Dasevičius D, Kazlauskas V, Malcius D, Hadziselimovic F. Incidence of high infertility risk group of unilateral cryptorchid boys (PW-UR2-0166). The 15th European Congress of Paediatric Surgery, 18–21 june, Dublin, Ireland, 2014.
5. Bilius V, Baltrūnaitė J, Puzinas A, Dasevičius D, Verkauskas G, Hadziselimovic F. Corelation between the degree of testicular-epididymal fusion and histological findings in Cryptorchidism. The 13th Conference of the Baltic Association of Paediatric Surgeons, 25–27 september, Vilnius, Lithuania, 2014.

SU DISERTACIJOS TEMA NESUSIETŲ SPAUSDINTŲ DARBŲ SĄRAŠAS

- Valentinaitė V, Gričius K, Bilius V, Puzinas A, Verkauskas G. Hipospadijų gydymo pokyčių analizė 1991–2010 metais. Sveikatos mokslai 2012; 22 (6): 136–39.
- Bilius V, Steponėnaitė-Janovičienė K, Kazlauskas V, Janauskienė A. Early surgical complications after renal transplantation in children. Sveikatos mokslai 2012; 22 (6): 67-70.
- Rascon J, Verkauskas G, Pasauliene R, Zubka V, BiliusV, Rageliene L. Intra-vesical cidofovir to treat BK virus-associated hemorrhagic cystitis in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2015 Jun; 19(4): E111-4. Epub 2015 Apr 16.

PRIEDAI

1 priedas. Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą.



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211950810, M.K.Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700, faks.2398705, El.p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K.Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius Tel.(85) 2686998, el.p.: rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ

2013-01-11 Nr.158200-13-580-172

Tyrimo pavadinimas:
Chirurginio kriptorchizmo gydymo laiko pasirinkimas vertinant spermatogenezę sekliidžių biopsijose
Protokolo Nr.: 1
Versija: 1
Data: 2012-11-14
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma (lietuvių kalba):
Versija: 1
Data: 2012-11-14

Pagrindiniai tyrėjai: G. Verkauskas, V. Bilius

Ištaigos pavadinimas: Vaikų ligoninė VšĮ VULSK filialas.
Adresas: Santariškių 7, Vilnius.

Leidimas galioja iki: 2015-05-30

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2013/01), vykusio 2013 m. sausio mėn. 08 d., sprendimu.

Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr.Laimutė Jakavonytė	filosofija	ne
2	prof.dr.Jolanta Dadonienė	epidemiologija, medicina	taip
3	doc.dr. Jaunius Gumbis	teisė	taip
4	Genovaitė Bulzgytė	slauga	taip
5	Laura Linkevičienė	odontologija	taip
6	prof.dr. Augustina Jankauskienė	medicina	taip
7	dr. Laura Malinauskienė	medicina	taip
8	Eglė Zubienė	psichologija	taip
9	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	ne

Pirmininkė

Laura Malinauskienė



2 priedas. Leidimo atlikti biomedicininį tyrimą papildymas.



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
M.K.Čiurlionio 21/27, 03101,Vilnius Tel./faks.:(85)2686998, el.p.: rbtek@mf.vu.lt

Biomedicininio tyrimo

2013-06-11 Nr. 158200-580-PP1-17

„Nevaisingumo rizikos diagnostika ir gydymas vaikams sergantiems kriptorchizmu“ (senas pavadinimas – „Chirurginio kriptorchizmo gydymo laiko pasirinkimas vertinant spermatogenezę sėklidžių biopsijose“) pagrindiniams tyrėjams G. Verkauskui, V. Biliui

Dėl leidimo Nr. 158200-13-580-172
papildymo v.2, 2013-06-05

PAŽYMA

Vilniaus regioninis biomedicininių tyrimų etikos komitetas susipažino su jūsų prašymu leisti papildyti biomedicininio tyrimo „Chirurginio kriptorchizmo gydymo laiko pasirinkimas vertinant spermatogenezę sėklidžių biopsijose“, kuriam atlikti 2013-01-11 išduotas leidimas Nr. 158200-13-580-172, leidimą.

Komiteto posėdžio, vykusio 2013-06-11 metu pritarta jūsų prašymui ir neprieštarujama:

1. vadovautis biomedicininio tyrimo protokolo Nr. 1 v. 2 (2013-06-05) ir keisti tyrimo pavadinimą į „Nevaisingumo rizikos diagnostika ir gydymas vaikams sergantiems kriptorchizmu“;
2. papildomai duomenis rinkti iš tyrimo bazės VšĮ Kauno klinikos, Vaikų chirurgijos skyriaus;
3. įtraukti papildomus tyrėjus: dr. Dalių Malcių (vaikų chirurgą); dr. Robertą Adomaitį, gydytoją urologą/seksologą, dr. Audronę Eidukaitę, laboratorinės medicinos gydytoją, dr. Robertą Kemežį, gydytoją endokrinologą, dr. Faruk Hadziselimovic, vyriausiąjį mokslo darbuotoją;
4. naudoti Asmens informavimo forma bei informuoto asmens sutikimo formos tėvams/globėjams v. 2, 2013-06-05;
5. suaugusiųjų tiriamųjų grupei naudoti Asmens informavimo ir Informuoto asmens sutikimo formą (skirtą pilnamečiam asmeniui vaikystėje operuotam dėl kriptorchizmo) v.3, 2013-06-05.

Pirmininkė

Laura Malinauskiene

3 priedas. Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma.

VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

VAIKŲ LIGONINĖ, VŠĮ VULSK FILIALAS,
VAIKŲ CHIRURGIJOS CENTRAS

BIOMEDICININIS TYRIMAS

**Nevaisingumo rizikos diagnostika ir gydymas vaikams,
sergantiems kriptorchizmu. Chirurginio kriptorchizmo gydymo laiko
pasirinkimas vertinant spermatogenezę sėklidžių biopsijose**

Versija Nr. 2, 2013-06-05

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma

Asmens informavimo formos tikslas ir paskirtis.

Tikslas – šia forma mes norime Jus informuoti apie Jūsų vaiko ligą ir naujas atsiveriančias galimybes gydant Jūsų berniuką.

Paskirtis – padėti dar geriau suprasti Jūsų vaiko ligą ir su ja susijusias galimas nevaisingumo problemas, perskaite šią formą, Jūs nuspręsite dalyvauti ar ne Jums siūlomame biomedicininiam tyrime.

Jūsų vaikui yra diagnozuotas kriptorchizmas – tai sėklidės nenusileidimas į kapšelį. Kriptorchizmas yra liga, kai sėklidės nenusileidimas yra susijęs su įvairaus laipsnio endokrinopatija (endokrinopātija [ᶗ endokrininis + gr. *Pathos* – liga, kentėjimas], ligos, kurias sukelia belatakių (endokrininių) liaukų veiklos sutrikimas). Ši endokrinopatija ne tik sutrukdo sėklidei tinkamai nusileisti į kapšelį, bet taip pat sutrikdo abiejų sėklidžių brendimą. Dėl sustabdyto vyriškųjų lytinių liaukų brendimo vyrų vaisingumas sumažėja, o sėklidės vėžio rizika padidėja iki 11 kartų. Nevaisingumo rizikos laipsnį (jų yra trys) galima nustatyti pagal Ad spermatogonijų (spermatozoidų pirmtakų) kiekį sėklidės audinyje. Medžiaga tyrimui (biopsija) ir kraujas hormonų tyrimams paimami iš sėklidės operacijos metu. Pagal nustatytą nevaisingumo rizikos laipsnį yra numatomas hormoninis gydymas, kuris atkurtų normalų sė-

klidžių brendimą. Pirmojo laipsnio atveju gydymas neskiriamas, bet nustačius antrą arba trečią, jis reikalingas. Toks hormoninis gydymas stimuliuotų sėklidžių brendimą ir padidintų vaisingumo tikimybę.

Šio biomedicininio tyrimo tikslas – nustatyti geriausią sėklidės nuleidimo operacijos laiką vaikams sergantiems kriptorchizmu, įvertinti hormoninio gydymo tikslingumą, remiantis sėklidžių biopsijų duomenimis. Tyrimo metu bus vertinami sėklidžių audinio pakitimai. Sulaukus pilnametystės Jūsų sūnus bus kviečiamas atlikti spermos tyrimą vaisingumui nustatyti.

Planuojamo tyrimo mokslinis pobūdis pasireiškia tuo, kad tėvai gauna naudingos informacijos apie jų vaikų prognozuojamą vaisingumą. Ši studija taip pat suteikia vertingos informacijos mokslinei visuomenei apie mūsų galimybes anksti nustatyti sutrikusio vaisingumo rizikos laipsnius ir galimybę padidinti vaisingumą.

Tyrimo dalyvauti kviečiami ligoniai, sergantys įgimtu kriptorchizmu, kurių sėklidės čiupuamos arba nečiupuamos kirkšnies kanaluose, neturintys sindromų. Ligoniniai bus suskirstyti į grupes pagal amžių: pirmoji grupė – iki 1,5 metų, antroji – nuo 1,5 iki 3 metų, grupės turės pogrupius pagal tai kokia kriptorchizmo forma serga – vienpuse ar abipuse.

Šis tyrimas bus naudingas Jūsų vaikui, pagal biopsijų duomenis bus galima spręsti apie tolesnio hormoninio gydymo reikalingumą ir tikslingumą.

Jūs turite neiginčijamą teisę atsisakyti dalyvauti tyrime arba bet kuriuo metu pasitraukti iš jo, nepatiriant jokios neigiamos įtakos Jūsų vaikui ir tolesnei medicininei priežiūrai.

Atsisakius dalyvauti tyrime, Jūsų vaikui bus taikomas standartinis gydymas – orchiopeksija, tai chirurginė operacija, kurios metu nenusileidusi sėklidė(s) nuleidžiama ir fiksuojama kapšelio viduje.

Jeigu Jūs sutiksite dalyvauti tyrime – operacijos dieną bus atliekamas medicininis ištyrimas, sėklidžių biopsija bus atlikta sėklidės nuleidimo operacijos metu vaikui miegant, esant vienpusiam kriptorchizmui – abiejų sėklidžių biopsija, esant abipusiam – vienos (nenusileidusios) sėklidės biopsija, vėliau operuojant ir atliekant orchiopeksiją kitoje pusėje taip pat bus paimta biopsija. Kraujo tyrimai bus paimti taip pat vaikui miegant, prieš operaciją operacinėje, hormonų kiekiui nustatyti. Po 1 ir 3 mėnesių teks atvykti į Vaikų ligoninės Konsultacinę polikliniką kontrolinei apžiūrai (taip stebimi visi vaikai po sėklidės nuleidimo operacijos), po 1 mėnesio sužinoti

biopsijos ir kraujo (hormonų) tyrimų rezultatus, jeigu bus reikalinga – paskirsime hormoninį gydymą.

Galimi tyrimo nepatogumai ir rizikos: venos punkcija yra susijusi su galima hematomo (kraujo išsiliejimo) ar infekcijos rizika įdūrimo vietoje, taip pat ir biopsijos paėmimo vietoje. Šiuo metu tik sėklidžių biopsijos duomenys gali apibrėžti, kuris iš pacientų turi padidėjusią nevaisingumo riziką. Galutinai patvirtinta, kad sėklidžių biopsijos iki brendimo nesutrikdo lytinių liaukų vystimosi. Tačiau, sužinojus sėklidžių biopsijos, hormoninio tyrimų rezultatus, galima psichologinė trauma tėvams, susijusi su naujienomis apie sutrikusį sūnaus vaisingumą. Šiems pacientų tėvams papildomai prie vaikų urologijos gydytojo konsultacijos bus suteikiama galimybė pasikonsultuoti su psichologais.

Žalos, patirtos dalyvaujant tyrime atlyginimas numatomas pagal galiojančius Lietuvos Respublikos teisės aktus.

Išlaidų, kurias galimai patirs ligoniai dėl biomedicininio tyrimo, apmokėjimo nenumatoma.

Ligonis gali būti pašalintas iš tyrimo dėl tyrimo plano nesilaikymo, vengimo atlikti numatytus tyrimus, diagnozavus sindromą, gretutines ligas, dėl gyvenamosios vietos pakeitimo (išvykstant gyventi į užsienį).

Konfidencialumo pažeidimo nebus. Visi tyrime dalyvaujantys vaikai turės kodą, prieiti prie jų duomenų galės tik studijoje dalyvaujantys darbuotojai. Įrašai bus saugomi rakinamose bylų saugyklose. Visi kompiuteriniai duomenys bus prieinami tik specialiu slaptažodžiu, kuris žinomas tik studijoje dalyvaujantiems asmenims. Konfidencialumas susisiekiant su pacientais bus labai svarbus, informaciją teiksime tik paciento tėvams arba įstatymo numatytiems globėjams.

Tyrimo užsakovas – Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas. Užsakovo įgaliotas atstovas – dekanas Algirdas Utkus, tel. (8 5) 239 87 01. Pagrindiniai tyrėjai: dr. Gilvydas Verkauskas ir Vytautas Bilius, tyrėjai – prof. A. Jankauskienė ir gyd. patologas Darius Dasevičius, gyd. V. Biliaus ir dr. G. erkausko tel. (8 5) 272 06 00. Numatoma tyrimo trukmė – iki 2015 m. gegužės 30 dienos. Tiriamųjų skaičius – iki 200 vaikų.

Informuotas sutikimas

Gydytoja(s) V. Bilius, G. Verkauskas (vardą ir pavardę pabraukti) informavo mane apie šio tyrimo esmę ir tikslą, išaiškino apie tyrimą aiškiai ir suprantamai, atsakė į iškilusius klausimus. Ji(s) davė man dokumentą, pavadintą ASMENS INFORMAVIMO IR INFORMUOTO ASMENS SUTIKIMO FORMA, kuriame paaiškinta dalyvavimo biomedicininiam, tyrime esmė, ir pasakė, kad galiu laisvai pasirinkti – sutikti arba atsisakyti – dalyvauti tyrime be jokių pasekmių, susijusių su mano vaiko sveikata ir gydymu.

Aš.....(tėvas, mama / globėjai, vardas, pavardė)

perskaičiau dokumentą ASMENS INFORMAVIMO IR INFORMUOTO ASMENS SUTIKIMO FORMA, buvau informuota(s) apie tyrimą ir sutinku, kad mano vaikas.....(ligonio vardas, pavardė) dalyvautų šiame biomedicininiam tyrime.

Patvirtinu, kad mano vaikas nedalyvauja ir tyrimo metu nedalyvaus jokiame kitame biomedicininiam tyrime.

Sutinku leisti tyrėjui naudotis mano vaiko mediciniais dokumentais šio tyrimo tikslais.

Tėvas parašas..... Data

(vardas, pavardė)

Mama parašas..... Data

(vardas, pavardė)

Globėjas..... parašas..... Data

(vardas, pavardė)

Gydytojas..... parašas..... Data

(vardas, pavardė)

4 priedas. Sėklidės biopsijos tyrimo protokolas.

VALSTYBINIS PATOLOGIJOS CENTRAS

viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialas
P. Baublio 5, Vilnius LT-08406 tel.: 247 73 50 faks.: 272 00 44 <http://www.vpc.lt>



Tyrimo Nr.: B15-//	Siunčianti įstaiga: Vaikų ligoninė, VšĮ VUL Santariškių klinikos filialas VAIKŲ UROLOGIJOS SKYRIUS	Ligos istorijos Nr.: 15-//	
Pavardė, vardas, VARDENIS PAVARDENIS	Lytis: V	Amžius: 2m. 7mėn. 27d.	Gimimo data: 2012-05-15
Asmens kodas: //	Adresas:		
Siunčiantis gydytojas: BILIUS VYTAUTAS	Siuntimo data: 2015-01-12 13:00	Gavimo data: 2015-01-12 15:49	

Galutinė patologijos diagnozė:

Saikingas tubulių tankio sumažėjimas sėklidės parenchimoje, be (0) Ad tipo spermatogonijų.

TLK-10-AM:

Q53.90

Makroskopinis aprašymas:

Biopatas 4 mm.

Mikroskopinis aprašymas:

Biopate sėklidės parenchimos fragmentas;
tubulių skerspjūvių - iki 61;
tubulių tankis difuziškai nežymiai sumažėjęs, tubulės kiek taisyklingos, be spindžių, tubules užpildo gausios (dalis degeneruojančios) Sertoli ląstelės;
tubulių su spermatogonijomis kiekis: 5;
spermatogonijų kiekis histologiniame pjūvyje - 8;
tubulių fertilitumo indeksas (tubular fertility index) 0,082;
Ad spermatogonijų kiekis: 0.

Klinikinė diagnozė:

Retentio testis inguinalis sin.

Atliktos procedūros:

Spermatogonijų kiekio sėklidės audinyje įvertinimas
Specialūs dažymai, visi kiti, kiekvienas

Tyrimą atliko ir pasirašė: Dasevičius Darius
Data ir laikas: 2015-01-28 16:52

Pasirašytą dokumentą rasite adresu:
www.vpc.lt/archyvas/getDoc.ashx?GUID=

5 priedas. Sėklidės biopsijos paėmimo ir tyrimo protokolas.

2011-05-10

Vaikų ligoninė urologijos skyrius
Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės
Santariškių klinikų filialas

Sėklidės biopsijos paėmimo technikos ir tyrimo protokolas

1. Sėklidės biopsija kriptorchizmu sergantiems vaikams atliekama operacijos (orchiopeksijos) metu.
2. Daromas 3 mm balzganojo sėklidės dangalo pjūvis ties viršutiniu sėklidės poliumi, paspaudus sėklidę iš šonų į padarytą pjūvį prolabuoja 2–3 mm diametro sėklidės parenchima, kuri nupjaunama skalpeliu.
3. Sėklidės gabaliukas (biopsija) panardinamas į 2 proc. gliutraldehido tirpalą mėgintuvėlyje.
4. Sėklidės žaizda užsiuvama.
5. Paimta biopsija ir siunčiama į Valstybinį patologijos centrą patologo (patologo, histologo) ištyrimui.
6. Sėklidės biopsija laikoma 12 val. šaldytuve (+5 °C) minėtame fiksuojančiame 2 proc. gliutraldehido tirpale.
7. Fiksuoti mėginai impregnuojami naudojant EPON dervą.
8. Iš dervoje impregnuoto mėginio atliekami pusiau ploni 1 μm storio preparato pjūviai (naudojant ultramikrotomą) ir talpinami ant standartinio objekcinio stiklelio.
9. Gauti pjūviai dažomi standartine toluidino mėlio histochemine metodika.
10. Toluidino mėliu nudažyti preparatai tiriami 400 kartų didinančiu šviesiniu mikroskopu ir analizuojami absoliutūs dydžiai: a) bendras tubulių kiekis, b) tubulių su spermatogonijomis kiekis, c) bendras spermatogonijų kiekis, d) Ad spermatogonijų kiekis; taip pat santykiniai: a) tubulių fertilumo indeksas ((TFI) tubulių su spermatogonijomis ir bendro tubulių kiekio santykis), b) Ad spermatogonijų kiekis tubulėje (Ad per dubulę, Ad/T) Ad spermatogonijų kiekio ir bendras tirtų tubulių santykis.).
11. Protokolo išrašas atsiunčiamas į vaikų urologijos skyrių (4 priedas).

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju visiems, kurie padėjo man parašyti šią disertaciją:

Prof. Augustinai Jankauskienei, kuri atliekant mokslinį darbą vadovavo visus šiuos ketverius nelengvus, bet labai greitai prabėgusius metus.

Prof. habil. dr. Vytautui Usoniui, kuris suteikė galimybę parašyti disertaciją Vaikų ligų klinikoje.

Prof. Farukui Hadziselimovičiui už mokslinius patarimus.

Ypač dėkoju dr. Gilvydui Verkauskui už mokslinio darbo modelį ir vertingus mokslinius patarimus bei kritiką, už draugystę ir neblėstantį mokslinį entuziazmą.

Gyd. patologui Dariui Dasevičiui už jo kantrybę tiriant sėklidžių biopsijas ir išaiškinant gautus rezultatus vaikų urologams.

Dr. Audronei Eidukaitei už jos pagalbą tiriant mažųjų pacientų hormonus.

Visiems recenzentams: doc. dr. Rimantei Čerkauskienei, doc. dr. Virginijai Žilinskaitei, prof. habil. dr. Vytautui Usoniui, dr. Albertui Uliui.

Dėkoju visiems kolegoms, ypač dirbantiems Vaikų urologijos skyriuje, už jų palaikymą ir kantrybę, rūpestį ir supratimą atliekant mokslinius tyrimus.

Visiems anesteziologams, ypač dr. Ilonai Dockienei, suteikusiems galimybę ramiai operuoti ir atlikti sėklidžių biopsijas.

Rezidentams ir studentams, kurie talkino tiriant ligonius.

Visoms vaikų urologijos skyriaus ir operacinių bloko slaugytojoms už pagalbą atliekant ir surenkant reikalingus tyrimus.

Visiems draugams ir kaimynams už palaikymą, pagalbą ir skatinimą.

Galiausiai labai noriu padėkoti savo šeimai: už supratimą ir kantrybę – žmonai Jolitai, vaikams Gabijai ir Vytautui – už techninę pagalbą rašant disertaciją, mamai – už palaikymą ir tėčiui (*in memoriam*), nespėjusiam sulaukti mano disertacijos, – už skatinimą siekti mokslo aukštumų.

Visiems noriu padėkoti Valstybinės lietuvių kalbos komisijos svetainėje 2008 metais išrinktu pačiu gražiausiu lietuvišku žodžiu – ačiū!

CURRICULUM VITAE

Asmeniniai duomenys



VYTAUTAS BILIUS, gimęs 1967 01 15 Alytuje.

Vedęs, turiu du vaikus.

Adresas: Gulbinų g. 5–2, Didžiųjų Gulbinų km.,
Riešės sen., Vilniaus r.

Telefonas: +370 5 272 06 00

El. paštas: vytautasbilius@gmail.com

Darbovietė

Vaikų ligoninė, VšĮ VULSK filialas, Santariškių g. 7

LT 08406, Vilnius, Lietuva

Vaikų chirurgas, Vaikų urologijos skyrius

Medicininės praktikos licencija

Nr. MPL – 12325, 2009 metais, pratęsta 2014 metais. Suteikta teisė verstis medicinine praktika pagal gydytojo vaikų chirurgo profesinę kvalifikaciją.

Išsilavinimas

1974–1985: Alytaus pirmoji vidurinė mokykla.

1985–1987: karinė tarnyba.

1987–1994: Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, įgyta gydytojo pediatro kvalifikacija.

1994–1998: Vilniaus universiteto vaikų chirurgijos rezidentūra. 1998 06 26 suteikta gydytojo vaikų chirurgo kvalifikacija.

Darbo patirtis

1999 01–2001 07: Šeškinės poliklinika, vaikų chirurgas.

1998 11–2001 06: Vilniaus universiteto Vaikų ligoninė, vaikų chirurgas.

2001 07–2001 10: Klaipėdos vaikų ligoninė, Vaikų chirurgijos skyriaus vedėjas.

1997 05–1997 10, 1999 05–2000 11: internatūra Prancūzijoje, Angers medicinos fakulteto Universitetinių klinikų Vaikų chirurgijos skyriuje.

2000 10 12: Angers medicinos fakultete išlaikiau pagilintų vaikų chirurgijos studijų egzaminus ir gavau atestatą.

Nuo 2001 10 dirbu Vaikų ligoninės Vaikų urologijos skyriuje vaikų chirurgu.

Stažuotės

- 2009 10 06–2009 10 06: STRASBŪRAS IRCAD „Laparoskopinė urologinė vaikų chirurgija“.
- 2010 09 06–2010 10 02: Varšuva, „Instytut Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka“ ligoninėje, Vaikų urologijos skyriuje.

Pranešimai ir straipsniai

- Ertminių pilvo organų traumos. (Baigiamasis darbas po rezidentūros, 1998)
- Bilius V, Coupris L. Dalinai dviguba makštis, hematokolpos: diagnostika ir gydymas. (Prancūzija, Angers 2000 baigiamasis darbas po internatūros)
- Bilius V, Ivanauskas A. Invaginacijų gydymo patirtis vaikų ligoninėje (pranešimas, LVChD konferencija, 2001)
- Naujagimių ir kūdikių iki 5 mėn. amžiaus inkstų pūlingi susirgimai (pranešimas, LVChD konferencija, 2002)
- Gricius K, Puzinas A, Bilius V, Ivanauskienė D, Krasauskas J. Nefrektomijų analizė pas vaikus VUVL urologijos skyriuje. *Pediatrija* 2003; 8.
- Intermituojanti vaikų hidronefrozė (pranešimas, LVChD konferencija, 2005)
- Bilius V, Gricius K, Ivanauskienė D, Puzinas A, Krasauskas J. Vaikų ūminės kapšelio organų ligos. *Pediatrija*. 2007; 3.
- Apendicitinė šlapimo pūslės fistulė (pranešimas, LVChD konferencija, 2009)
- Naujos kriptorchizmo gydymo tendencijos (pranešimas, LVChD konferencija, 2010)
- Senos operacijos laparoskopinis atgimimas: vazopeksija dėl hidronefrozės (pranešimas, LVChD konferencija, 2011)
- Fimozė ir jos komplikacijų konservatyvus gydymas (pranešimas, LVChD konferencija, 2012)
- Dviejų troakarų laparoskopinės varikocelektomijos (pranešimas, LVChD konferencija, 2013)
- Dvigubo inksto viršutinės dalies hidronefrozė su megaureteriu (pranešimas, LVChD konferencija, 2014)

Kalbos

Prancūzų, lenkų, rusų, anglų.

Kongresai

- Lietuvos vaikų chirurgų kongresai 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2001, 2002, 2003, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015.
- Prancūzijos 57-asis vaikų chirurgų kongresas 1999, 58-asis vaikų chirurgų kongresas 2000.
- Lenkijos vaikų chirurgų kongresas 2003.
- Lenkijos vaikų urologų 1-asis kongresas 2006, vėliau – 2008, 2010, 2012, 2014 metais.
- Ketvirtasis vaikų endokrinologų ir vaikų urologų simpoziumas Bazelyje, Šveicarija, 2011 11 10.
- EUPSA Europos vaikų chirurgų suvažiavimas Dubline, 2014 metai birželio 18–21 d.