

ЭЛАСТОГРАФИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЯИЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

¹Магомедов М.М., ²Османов О.М.

¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», Махачкала, e-mail: muxuma@mail.ru;

²ГБУЗ Городская клиническая больница № 67 г. Москвы

Функция щитовидной железы находится в тесном взаимодействии с гипоталамо-гипофизарно-гонадной системой, прежде всего благодаря наличию общих центральных механизмов регуляции. Одним из возможных и важных проявлений нарушения функции щитовидной железы у мужчин является послеоперационный гипогонадизм, или снижение функциональной активности репродуктивной системы. Цель – определение возможности применения эластографии и морфологических исследований при послеоперационном гипотиреозе. Было проведено рандомизированное исследование 48 пациентов в возрасте от 35 до 55 лет. Исследуемые были разделены на три группы. В первую группу вошли доноры – 10 человек (здоровые), во вторую группу – 18 пациентов после гемитиреоидэктомии, третью группу (n=20) составили мужчины после субтотальной тиреоидэктомии. Эластографию проводили на ультразвуковом сканере Aixplorer с использованием датчика от 5 до 15 МГц. Исследование гормонов осуществляли на иммунохемилюминесцентном анализаторе LIASON XL, морфологическое исследование – по стандартной методике. Скорость сдвига поперечной волны Vs у пациентов 2-й группы составила 1,1–1,5 м/с и была увеличена на 10–15% по сравнению с пациентами первой группой; у пациентов 3-й группы отмечались уменьшение площади картирования и снижение концентрации и доли активно-подвижных сперматозоидов. Коэффициент эластичности деформаций в стенке мошонки тест-зоны ближнего поля к тестикулярной ткани был ниже во 2-й группе, чем в 3-й, и различие было статистически значимо (p=0,008). Показатели степени сперматогенеза по шкале Johnsen были выше во 2-й группе, чем в 3-й, и имели статистически значимое различие (p=0,003). Применение подобной тактики метода инструментальной диагностики позволит на этапе обследования заподозрить репродуктивные нарушения у пациентов, оперированных на щитовидной железе.

Ключевые слова: щитовидная железа, эластография, морфология, гипотиреоз, фертильность.

ELASTOGRAPHY AND MORPHOLOGY CHANGES OF TESTICLES IN POSTOPERATIVE HYPOTHYROIDISM PATIENTS

¹Magomedov M.M., ²Osmanov O.M.

¹FSBEI HE «Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of Russia», Makhachkala, e-mail: muxuma@mail.ru;

²SBHD City Clinical Hospital № 67, Moscow

Thyroid function is in close cooperation with the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, primarily due to the presence of common central regulation mechanisms. One of the possible and important manifestations of thyroid function disorders in men is postoperative hypogonadism, or reduced functional activity of the reproductive system. Determine the possibility of using elastography and morphological examination in postoperative hypothyroidism. A randomized study of 48 patients aged 35 to 55 has been conducted. The subjects were divided into three groups. The first group included donors – 10 people (healthy). The second group: 18 patients after hemithyroidectomy. The third group (n=20) included men after a subtotal thyroidectomy. Elastography was performed with ultrasonic scanner Aixplorer with 5-15MHz sensor. Hormone analysis was performed with immune chemical luminescence analyzer Liason XL, morphological examination – according to the standard methodology. The shear rate Vs in group 2 patients was 1,1-1,5 m/s and was increased by 10-15% compared to the first group; Group 3 patients demonstrated a decrease in the mapping area and a decrease in concentration and share of active sperm cells. The deformation elasticity coefficient in the scrotum wall near field test zone compared to the testicular tissue was lower in the second group than in the third group, and the difference was statistically significant (p = 0,008). The Johnsen score of spermatogenesis was higher in the second group than in the third group and had a statistically significant difference (p=0,003). The use of such tactics of the instrumental diagnostic method can allow assuming reproductive disorders in patients after thyroid surgery at the stage of examination.

Keywords: thyroid gland, elastography, morphology, hypothyroidism, fertility.

Каждая ткань имеет механические свойства, такие как эластичность и плотность, которые могут быть оценены с помощью внешнего давления, что является основой для ультразвуковой эластографии [1]. Этот специфический вид исследования важен для выявления патологических изменений, которые происходят в органах, лежащих глубоко под кожей, в зависимости от свойств мягких тканей, таких как количество жира, воды, коллагена и эластиновых волокон, или цитоархитектуры. В ходе многих патологических метаболических состояний эти свойства изменяются и могут влиять на биофизические особенности органов. Послеоперационный гипотиреоз – главная клиническая проблема в клинической практике врачей [2]. Естественно, гипотиреоз приводит к изменению функции яичек, особенно при гипогонадотропном гипогонадизме; однако были обнаружены и другие причины функциональных изменений яичек [3]. Современные данные о тестикулярной сонографической эластографии касаются, например, опухолевых масс или болезненных воспалительных и ишемических состояний, но не вторичных свойств тканей, возникающих в результате метаболических заболеваний, таких как гипотиреоз. Проведено недостаточное количество сонографических исследований органов мошонки и мало изучены морфологические изменения яичек при послеоперационном гипотиреозе [4, 3].

Цель исследования – определение возможности применения эластографии и морфологических исследований при послеоперационном гипотиреозе.

Материал и методы исследования. Было проведено рандомизированное исследование 48 пациентов в возрасте от 35 до 55 лет. Исследование одобрено Этическим комитетом Дагестанского государственного медицинского университета. От всех пациентов получено информированное добровольное согласие. Критерии включения: возраст от 30 до 55 лет; пациенты после гемитиреоидэктомии и субтотальной тиреоидэктомии. Критерии исключения: травма органов мошонки; бесплодие до операции; грыжа паховая до и после операции.

Пациенты были разделены на 3 группы. Все пациенты из зоны йододефицита. Выполнено полное обследование пациентов по клиническим и лабораторным показаниям.

В 1-ю (контрольную) группу вошли 10 человек (доноры). 18 пациентам 2-й группы была проведена гемитиреоидэктомия. 20 пациентам 3-й группы была проведена субтотальная тиреоидэктомия. Исследование проводилось спустя 18 месяцев с момента операции.

Пациенты 1-й группы служили контролем для соноэластографического и гормонального исследований. Уровень гормонов щитовидной железы (тиреотропного гормона, тироксина, трийодтиронина) определялся на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 303 plus. Наборы реактивов для определения уровня гормонов – «Иммунотех» (Россия).

Концентрации гормонов щитовидной железы у клинически обследованных мужчин при послеоперационном гипотиреозе характеризуются следующими уровнями гормонов в сыворотке крови: тиреотропный гормон (ТТГ) от 2,9 до 5,8 мМЕ/л ($X=3,2\pm 4,1$ мМЕ/л); общий – от 22,6 до 129,9 нмоль/л ($X=89,87\pm 2,1$) нмоль/л; тироксин свободный – от 15,6 до 26,9 пмоль/л ($X=21,2\pm 0,1$) пмоль/л; трийодтиронин общий – от 0,8 до 1. По результатам проведенных исследований были выявлены пределы колебаний конб нмоль/л ($X=1,29\pm 0,7$) нмоль/л; трийодтиронин свободный – от 0,6 до 2,7 пг/мл ($X=1,69\pm 0,11$) пг/мл.

Ультразвуковую эластографию проводили пациентам в дорсальном положении лежа. Мошонка была обработана спиртом с последующим нанесением на кожу геля. Все ультразвуковые и эластографические исследования выполнялись в В-режиме. Эластографические изображения левого и правого яичек были получены с помощью ультразвукового сканера Aixplorer линейным датчиком от 5 до 15 МГц с программным обеспечением. Настройки были выбраны так, чтобы оптимизировать получение изображения в В-режиме для каждого пациента, включая усиление, глубину, фокус и частоту. Эластография проводилась при минимальном давлении руки на мошонку. Ультразвуковые изображения были получены с использованием разделенного экрана с изображением В-режима на левой стороне и эластографическим изображением на правой стороне. Амплитуда упругой деформации сканируемых яичек кодировалась на экране с помощью цветовой шкалы. Наиболее деформированные ткани отображались красным цветом (мягкие), ткани наибольшей жесткости – синим (плотные), а ткани средней жесткости – зеленым. Интерпретировались только те изображения, качество ручных колебаний которых было относительно высоким (по крайней мере четыре из шести индикаторов, отображаемых программным обеспечением). Изображения хранились в памяти ультразвуковой системы. Области интереса (ROI) были отмечены на ультразвуковом изображении в В-режиме презентации, отдельно для каждого яичка в продольном сечении. На эластографических изображениях яичек ROIs были отмечены путем ручного трассирования гонадальной паренхимы, за исключением областей туники. Для коэффициентов деформации ROI также включал нарисованный от руки контур стенки мошонки, видимый в ближнем поле сканирования. Оценка коэффициентов деформации тканей и процентов эластичности напряженных тканей производилась с помощью программного обеспечения производителя. Наши исследования сравнивали с данными, опубликованными в 2016 г. [5].

Морфологическое исследование проводили с местным обезболиванием путем введения кеторола 8 мг/кг; были пунктированы левый и правый яички без эпидидимиса. Биопсию проводили 5 пациентам каждой группы, которые страдают бесплодием в течение

1,5 лет после операции. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали под световым микроскопом Olympus BX63 (Olympus Corporation, Япония).

Препараты были проанализированы микроскопически для оценки сперматогенеза по шкале Johnsen (JS) [6]. Сперматогенез классифицировали по шкале от 1 до 10. Диаметр семенных канальцев (СТД) анализировали с использованием программного обеспечения Olympus cellSens (Olympus Corporation, Япония) для Microsoft Windows 10 Pro. Для каждого канальца средний диаметр рассчитывался по двум перпендикулярным измерениям, если разница между ними не превышала 30 мкм (во избежание овальных канальцев). Для каждого пациента этот параметр был рассчитан в среднем по 10 различным канальцам.

Все значения представлены в виде средних \pm SD. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica (версия 10.0) (StatSoft (now Tibco), США) и U-критерия Манна–Уитни. Различия между средними значениями рассматривались как статистически значимые при $p < 0,05$. Корреляции рассчитывались с помощью рангового метода Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что у обследованных пациентов 2-й группы уровень ТТГ находился в пределах нижней границы и практически не отличался от показателей представителей контрольной группы ($3,1 \pm 0,2$ мЕд/л и $2,5 \pm 0,8$ мЕд/л соответственно). Это свидетельствует, что при гемитиреоидэктомии функции щитовидной железы особо не страдают. У пациентов 3-й группы после операции ТТГ был достоверно, выше чем у представителей контрольной группы ($6,4 \pm 0,5$ против $2,4 \pm 0,8$ мЕд/л, $p < 0,05$), превышая допустимые параметры, характерные для послеоперационного субклинического гипотиреоза. При оценке объема яичек у 17 пациентов 2-й группы достоверные различия с контролем не получены. Общий результат у 18 пациентов: медиана объема составила $17,8 \text{ см}^3$, 25–75-й перцентили – $13,1–20,2 \text{ см}^3$, 5-95-й – $10,9–25,7 \text{ см}^3$, минимально-максимальное значение – $10,1–39,9 \text{ см}^3$. В 3-й группе объем яичек колебался от 8 см^3 до $30,1 \text{ см}^3$, среднее значение – $17,1 \text{ см}^3$. Корреляционный анализ показал недостоверность различий между группами ($p > 0,05$). При анализе различий эластографии между представителями 1-й, 2-й и 3-й групп было выявлено, что значения модуля Юнга во 2-й группе были больше, чем в группе контроля, у 4 (22,2%) пациентов, у 14 (77,8%) не отличались от контроля. У пациентов 3-й группы значение модуля Юнга больше, чем в группе контроля и во 2-й группе, у 8 (40%), и одинаково у 12 (40%) пациентов. При использовании модели Юнга 95%-й интервал значений (2,5–97,5-й перцентили и аналог $M + 2SD$ для контроля, 2-й и 3-й группы в таблице.

**Показатели модуля Юнга и скорости сдвиговой волны яичек
в послеоперационном гипотиреозе**

№	Статистическая характеристика	Модель Юнга, кПа	Скорость сдвиговой волны, м/с
1-я группа контроль (n=10)	Средние значения в зоне обследования	2,8 1,8–4,2	0,95 0,78–1,41
	Максимальное значение	3,0	1,27
	Средние значения в зоне обследования	2,4–6,1	0,90–1,38
2-я группа (n=18)	Максимальное значение	2,8 2,6–6,6	0,95 1,01–2,08
	Средние значения в зоне обследования	2,9 2,5–7,1	0,95 2,4 1,21–2,38
	Максимальное значение	3,1 2,91–7,5	1,48 1,14–2,49

Примечание: количественные данные в виде медианы представлены в 1-й строке;
2,5–97,5-го перцентилей – во 2-й строке.

Корреляционный анализ выявил достоверные различия только 3-й группы с группой контроля.

Коэффициент эластичности деформаций в стенке мошонки тест-зоны ближнего поля к тестикулярной ткани был ниже во 2-й группе, чем в 3-й группе, и различие было статистически значимо ($p=0,008$). Аналогично процент плотности напряженных тканей в определенной области яичка, приведенной в квадратных миллиметрах, был ниже в группе 2, чем в 3-й группе, и различие также было статистически значимо ($p=0,043$). Изменение гормональной активности при послеоперационном гипотиреозе отмечено в 3-й группе, что и отражает в морфологической структуре яичек, снижением сперматогенных клеток: сперматогоний – на 7,2%, сперматоцитов – на 8,6%, сперматид – на 12,3% и сперматозоидов — на 22,3% ($p<0,05$), что нехарактерно для 2-й группы. При изучении содержания сперматогенных клеток в семенных извитых канальцах представителей 2-й группы наблюдалось увеличение процентного содержания сперматогенных клеток в сперматогенном эпителии на 2,88%, а у представителей 3-й группы – у 5,1% обследованных. Исследование показывает, что существует корреляционная связь гормонов щитовидной железы ТТГ и Т₄ с репродуктивной функцией яичек.

Индекс Johnsen, определяющий степень сперматогенеза, был выше во 2-й группе, чем в 3-й, и обеспечил еще одно статистически значимое различие. Диаметр семенных канальцев во 2-й группе также был выше, чем в 3-й группе, и был также статистически значим ($p=0,003$). Исследование биопсии яичек обеих групп не выявило никаких других поражений.

Среди многих факторов, ответственных за снижение или угнетение сперматогенеза и репродуктивной функции, большое значение имеет послеоперационный гипотиреоз. Его влияние на функцию семенников может быть как прямым, так и косвенным. Многие годы не было ясно, как воздействует послеоперационный гипотиреоз на мужскую фертильность [7, 6]. С одной стороны, может показаться, что влияние послеоперационного гипотиреоза на фертильность имеет небольшое клиническое значение. С другой стороны, у пациента заболевание может даже сопровождаться ухудшением сексуальной дисфункции, что значительно снижает качество жизни [8, 6].

Проведенное исследование не выявило каких-либо гистопатологических изменений в семенниках у представителей 2-й и 3-й групп по сравнению с контрольной группой. Ранее сообщалось о влиянии на функцию и структуру. В то время как концентрация тиреоидных гормонов в крови у пациентов снижалась по сравнению с контрольной группой, масса тела у пациентов увеличивалась. В нашем исследовании масса тела пациентов после субтотальной тиреоидэктомии была больше, чем в контрольной группе, различие было статистически значимым. Но исследование длилось около 2 лет без применения L-тироксина и с применением в клинической практике с изучением продолжительности цикла сперматогенеза. Кроме того, мы обнаружили снижение объема яичка семенников пациентов 3-й группы по сравнению с представителями контрольной группой. Это противоречит утверждению о том, что сперматогенез положительно коррелирует с объемом семенника, несмотря на то, что семенные канальцы составляют 70–80% его массы [9, 6]. Указывалось, что у исследуемых пациентов наблюдались уменьшение диаметра семенных канальцев и значительное снижение количества сперматогоний, первичных сперматоцитов, сперматозоидов, клеток Лейдига и клеток Сертоли, что свидетельствовало о взаимосвязи с дегенерацией и угнетением пролиферации репродуктивных клеток при гипотиреозе [10, 9]. Худшие результаты были получены при субтотальном гипотиреозе: отмечались снижение T_3 свободного и повышение ТТГ $>6,1$ мМЕ/л. Были обнаружены следующие гистологические изменения в семенниках в 3-й группе: потеря наиболее развитого клеточного типа сперматогенеза и появление в нескольких канальцах некоторых сперматозоидов с началом удлинения, преимущественно без конденсации [10]. В семенном эпителии часто наблюдалось отслоение половых клеток, а в некоторых канальцах – выраженное снижение сперматогенеза. Однако в этом исследовании концентрация ТТГ препарата была более 12

мМЕ/л, что могло повлиять на результаты. После гемитиреоидэктомии диаметр семенных канальцев у пациентов с гипотиреозом статистически не отличался от контроля, при этом ТТГ < 2,8 мМЕ/л. После гемитиреоидэктомии с учетом того, что результаты во 2-й группе показали столь же высокий уровень, мы предположили, что гемитиреоидэктомия не влияла на созревание репродуктивных клеток и функцию яичек при условии наблюдения в течение 6 месяцев после операции. Необходимо отметить, что оперативное вмешательство, особенно субтотальная тиреоидэктомия, оказывает влияние на окислительный стресс и является важной причиной повреждения яичек и нарушения репродуктивной функции у пациентов [11].

Так же как и ультразвуковая визуализация семенников, эластосонография этих органов в В-режиме может быть полезным инструментом в диагностике бесплодия у мужчин; однако в этой области отсутствуют обширные исследования [12, 8]. Методика быстрая, неинвазивная, более чувствительная, а созданная программа обеспечивает обработку и анализ полученных изображений. Нормальные семенники имеют однородную структуру высокой жесткости, и даже небольшие очаги поражения, как очаговые, так и диффузные, могут быть обнаружены с помощью эластографии. До сих пор это исследование используется в диагностике и мониторинге лечения пролиферативных и воспалительных поражений паренхимы яичка [13, 12]. В исследование исключали проведенное гормональное лечение и биопсию, которые могли бы повлиять на эластографические параметры, особенно в отношении вторичного нарушения фертильности и интенсификации сперматогенеза [6, 3]. Предполагалось, что изменения плотности ткани зависят от изменений ее морфологии и структуры. Как и в нашем исследовании, результаты, полученные после проведения эластографии, коррелировали со степенью сперматогенеза после проведенного оперативного вмешательства. Предполагалось, что эластография может быть использована для достоверной количественной оценки плотности тестикулярной ткани в отношении различных аспектов изменений сперматогенеза и может быть реализована в дальнейшей клинической оценке. На значения эластографических параметров способны влиять жесткость семенных канальцев и изменение сосудистого потока [11, 7]. Возможно, что изменения исследуемых эластографических параметров также зависят от увеличения содержания воды в тканях при гипотиреозе [12, 6]. Однако причины этого не ясны, так как в аспекте гипотиреоза исследования были сосредоточены исключительно на состоянии щитовидной железы после операции и ее влиянии на яички. Эластография в целом представляет собой новый диагностический метод, и исследований, связанных с ней, относительно мало [13, 11].

Заключение. Специфические изменения эластографических параметров паренхимы яичек зависят от сроков операции и характера гипотиреоза, его степени тяжести. Они могут быть результатом исключительно вторичных нарушений, связанных с гипотиреозом.

Поэтому целесообразность применения эластографии заслуживает внимания для оценки функции яичек или других органов путем сравнения полученных результатов с результатами гистопатологического исследования яичек, которое остается золотым диагностическим стандартом. Однако наши исследования касаются только пациентов с послеоперационным гипотиреозом, проживающих в зоне йододефицита, поэтому необходимы клинические анализы, верифицирующие послеоперационный гипотиреоз.

Список литературы

1. Митьков В.В., Гогаева И.М., Митькова М.Д. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной при исследовании неизменных яичек // Ультразвуковая функциональная диагностика. 2016. № 3. С. 34-41.
2. Persani L., Cardiano B., Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism //Endocrine connections.2019. vol. 8. p. 44-54.
3. Ghobad Azizi, Kirk Faust, Michelle L. Mayo, Jessica Farrell, Carl Malchoff. Diagnosis of Thyroid Nodule with New Ultrasound Imaging Modalities, Endocrinology. 2020, DOI:10.1089/ve.2020.0173.
4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология. М.: Медицина. 2017. 814 с.
5. Kim M., Kim T.Y., Kim Y., Lee S.Y., Park N.D. Reference interval for thyrotropin in a ultrasonography screened Korean population. Korean J. Intern Med. 2015. vol. 30. p. 335-344.
6. Демяшкин Г.А. Новые подходы диагностики мужского бесплодия: анализ биоптатов яичка с нормальным и нарушенным сперматогенезом // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». 2016. № 2. С. 170-186.
7. Goddi A., Sacchi A., Magistretti G., Almolla J., Salvatore M. Real-time tissue elastography for testicular lesion assessment. Eur. Radiol. 2012. Vol. 22. p.721.
8. Sandro La Vagnera., Roberto Vita., Rosita A., Condorelli, Laura.M Mongioi, Silvia Presti. Impact of thyroid diseases on testicular function. Endocrine. 2017. Vol.45.2. DOI: 10.1007/s12020-017-1303-8.A.
9. Trottmann M., Marson J.D., Anastasi M., Bruse M.F., Stief C.G., Reiser M., Buchner A., Clevert D.A. Shear-wave elastography of the testis in healthy man – determination of standard value. Clin.Hemorheol.Microcirc. 2016. V.62. No.3. p. 273-281. DOI: 10.3233/CH-162046.
10. Kuhn A.L., Scortegagna E., Nowitzki K.M., Kim Y., Nightingale K.H. Ultrasonography of the scrotum in adults. Ultrasonography. 2016. DOI:10.14366/usg.15075.
11. Yoneda M., Suzuki J., Kato S. et al. Non-I alcoholic fatty liver disease: US-based acoustic

radiation force impulse elastography. *Radiology*. 2010. V. 256(2). P. 640-647.

12. Mahafza W.S., Alarini M.Y., Awadghamtn A.F et.al. Testicular microlithiasis: Correlation with Doppler sonography of testicular arteries and sperm function. *J. Clin. Ultrasound*. 2016. DOI: 10.1002/jcu.22363.

13. Ensheg Xue., Yue Yu., Luin Lin., Zhiyong Li., Huanzhong Su. Application value of real-time shear wave elastography in differential diagnosis of testicular torsion. *Med. Ultrason*. 2020. V. 22. P. 43-48.