

© Т. И. УСТИНКИНА, 2007

УДК 616.64-008.64-092:612.43

Т. И. Устинкина

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ МУЖСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ: СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Половая система реализует фундаментальную биологическую функцию сохранения и поддержания процесса жизни. Гаметогенез обеспечивает репродукцию целого — организма, а стероидогенез через влияние половых гормонов на процесс транскрипции генов участвует в клеточной репродукции частного — белковых веществ в этом организме. Репродукция является основным и самым сложным свойством жизни.

Излагаемая в настоящей работе концепция физиологии и патологии функции половых желез основывается на синтезе фактов и положений фундаментальных медико-биологических наук с результатами собственных клинических исследований по этиопатогенезу нарушений мужской репродуктивной функции, на осмыслении взаимосвязей между половыми и гормональными клетками гонад с позиции общебиологической роли и онтогенеза половой системы [4, 16], теории функциональных систем [1, 9]. Продуктивное соподчинение половых и соматических клеток (без этого жизнь в общебиологическом плане невозможна) четко прослеживается на протяжении онтогенеза как в физиологии, так и в генезе нарушений функции половых желез.

Роль половых клеток в эмбриогенезе и структурно-функциональной организации репродуктивной системы

Наследственная информация об организмах, от которых произошли половые клетки, при оплодотворении и образовании зиготы передается следующему поколению, развитие которого обеспечивается экспрессией генов. В процессе деления зиготы, переходящего в дробление и формирование двухслойного диска, обособляются полярные клетки бластодермы, которые пролиферируют и становятся первичными половыми клетками [8], дифференцирующимися исключительно в направлении репродуктивной функции. Тем самым четко разделяются вейсмановский, так называемый "зачатковый", и соматический пути (генеративная и соматическая части выступают раздельно еще на доклеточном уровне жизни). По ходу онтогенеза половые клетки приобретают функцию сохранения и передачи информации о себе следующему — внучатому поколению, тогда как соматические клетки, многократно дифференцируясь, специализируются в различных направлениях с одной биологической целью — обеспечить среду для половых клеток [4].

Развитие половой системы начинается при оплодотворении. Половая X-хромосома яйцеклет-

ки и X- или Y-хромосома сперматозоида формируют женский XX или мужской XY генетический пол диплоидной зиготы. Экспрессия генов локуса SR γ (секс-детерминирующего региона Y-хромосомы) первичных половых клеток, мигрирующих в зачаток гонады, направляет дифференцировку эпителиальных клеток полового валика в клетки Сертоли, а мезенхимных — в клетки Лейдига, т. е. происходит дифференцировка гонадного пола [30, 41, 47]. Секретируемые клетками Сертоли фактор регрессии мюллеровых протоков и клетками Лейдига тестостерон направляют дифференцировку внутренних и наружных гениталий в мужском направлении [15, 25], устанавливается фенотипический пол (рис. 1).

Под влиянием половых гормонов формируются и органы, которые будут участвовать в регуляции функции гонад. К 6-й неделе эмбрионального развития происходит втягивание эктодермы первичной глотки и образование кармана Ратке (зачатка аденогипофиза), проксимальная часть которого в дальнейшем атрофируется, и аденогипофиз становится железой внутренней секреции. К 11-й неделе появляется диэнцефальная пластинка — предшественник гипоталамуса, а к 16-й неделе — зрительный перекрест и гипофиз. К 20-й неделе с формированием гипоталамо-гипофизарного комплекса заканчивается половая дифференцировка мозга [6]. Нейроэндокринная гипоталамо-гипофизарно-гонадная цепь взаимосвязей становится механизмом саморегуляции половых клеток в условиях целого организма. Далее гонациты мужских гонад дифференцируются в сперматогонии, женских гонад — в оогонии. Сперматогонии вступают в процесс сперматогенеза только в пубертатном периоде.

В дефинитивной репродуктивной системе половые клетки активно взаимодействуют с клетками Сертоли, которые продолжают играть ключевую роль во взаимосвязях половых клеток с организмом [2, 5]. При взаимодействии со сперматогониями и сперматоцитами клетки Сертоли секретируют ингибин — основное вещество, тормозящее гонадотропную функцию гипофиза в отношении ФСГ, его димер активин, андрогенсвязывающий белок, ароматазу, локально конвертирующую тестостерон в эстрадиол, многочисленные факторы роста и другие биологически активные вещества, обеспечивающие эндокринные, паракринные и аутокринные эффекты [19, 21, 22, 32, 37]. С обратным регулирующим участием ФСГ клетки Сертоли вырабатывают и секретируют вещества, участвующие в регуляции процессов митоза и мейоза в сперматогенезе [34].

В клетках Лейдига эндогенный холестерин под воздействием системы ферментов конвертируется в андрогены, поступающие непосредственно в кровообращение. В организме андрогенные эффекты обуславливают главным образом тестостерон и его метаболит 5- α -дигидротестостерон [7]. Преобразование тестостерона в 5- α -дигидротестостерон происходит непосредственно в клетках-мишенях под воздействием 5- α -редуктазы. Часть андрогенов ароматизируется, превращаясь в эстрогены. Ферментная система ароматизации распространена во многих тканях и органах, в том числе в головном мозге. Регуляция продукции тестостерона в значительной мере осуществляется на клеточном уровне самих гонад; так, активаторами синтеза тестостерона являются секреторные продукты клеток Сертоли ингибин и инсулиноподобный фактор роста, ингибиторами — эпидермальный фактор роста, интерлейкин-1 и др. [27]. В местной регуляции участвует и сам тестостерон через влияние на ЛГ-рецепторы и ароматизацию клетками Сертоли [45]. Центральная регуляция стероидогенеза в гонадах осуществляется ЛГ, импульсная секреция которого приводит к дискретной секреции тестостерона [20].

Тестостерон транспортируется альбумином и связывающим половые гормоны глобулином, причем сами гормоны регулируют синтез белков, осуществляющих их собственную транспортировку [38]. В клетки-мишени проникает только свободный тестостерон. Он составляет 1—3% от общего содержания тестостерона в сыворотке. Связывание тестостерона с рецептором, локализованным в клеточном ядре, влияет на транскрипцию множества генов. Наиболее яркими эффектами тестостерона являются процессы половой дифференцировки, роста и полового развития, поддержания мужского фенотипа в целом.

Гипоталамо-гипофизарный комплекс в обратной регуляции половых желез

Гуморальная информация организма, преобразованная в нейроэндокринные сигналы, интегрируется в гипоталамусе. Под влиянием нейротрансмиттеров клетки гипоталамуса секретируют либерины, в частности гонадолиберин — нейрогормон, участвующий в регуляции гормональной функции половых желез, в основном через стимуляцию гонадотропоцитов аденогипофиза, кодирующих био-

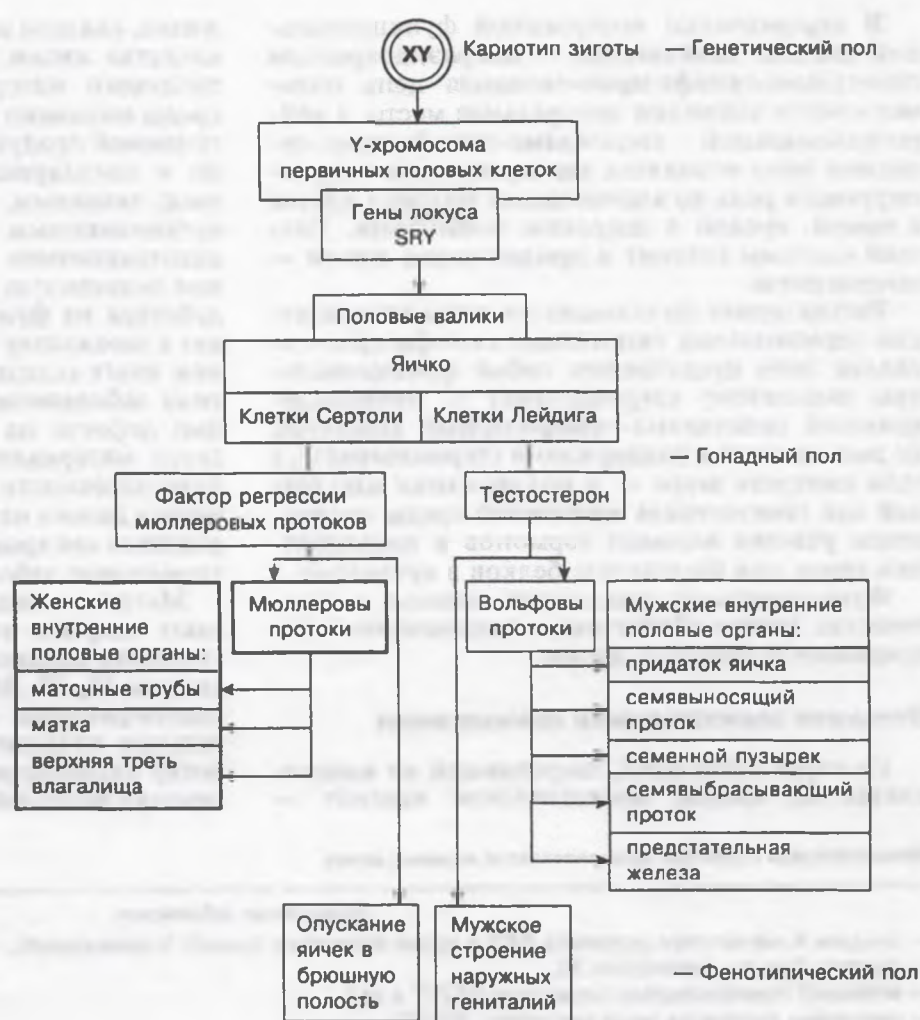


Рис. 1. Дифференцировка мужского пола.

синтез ФСГ и ЛГ [40]. На секрецию гонадотропных гормонов определенное влияние оказывают моноаминовые нейрогормоны [31]. Выделение нейротрансмиттеров и нейрогормонов модулируется половыми гормонами, рецепторы к которым распространены во всех отделах мозга, в коре, подкорковых структурах, гипоталамусе [36, 43].

Рецепторы к ФСГ расположены на клетках Сертоли, к ЛГ — на клетках Лейдига. Селективная секреция ФСГ либо ЛГ осуществляется не столько веществами гипоталамического происхождения и половыми гормонами, сколько ингибином, продуцируемым клетками Сертоли [42]. При этом следует подчеркнуть, что биосинтез ингибина происходит при обязательном поступлении сигналов от половых клеток, ингибин избирательно подавляет как базальный синтез и секрецию ФСГ, так и стимулированный гонадолиберин [23]. В свою очередь вырабатываемые клетками Лейдига половые гормоны оказывают дозозависимое отрицательное воздействие на секрецию ЛГ. Таким образом, половые клетки не только иницируют процессы половой дифференцировки и организации гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи саморегуляции, но и оказывают определяющее воздействие на ее функционирование (рис. 2).

В иерархически построенной функциональной системе гаметогенез — нейроэндокринная гипоталамо-гипофизарно-гонадная цепь половые клетки занимают центральное место, а нейрогормональная гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи отводится интеграционно-координирующая роль во взаимосвязях половых клеток с сомой, средой в широком понимании. Роль этой системы состоит в продвижении жизни — гаметогенезе.

Регуляторная по отношению к половым клеткам гормональная гипоталамо-гипофизарно-гонадная цепь представляет собой функциональную подсистему стероидогенез — нейроэндокринный гипоталамо-гипофизарный комплекс. Ее роль состоит в поддержании стероидогенеза, а если смотреть шире — в поддержании адекватной для гаметогенеза жизненной среды посредством участия половых гормонов в транскрипции генов при биосинтезе белков в организме.

Функциональная взаимосвязь половых и соматических клеток обеспечивает эволюционную непрерывность процесса жизни.

Этиология недостаточности половых желез

Со структурой ДНК, породившей во взаимосвязях со средой биологическое явление —

жизнь, связано и индивидуальное биологическое качество жизни. Аномалии в организации генетического материала, отклонения в условиях среды вызывают серьезные изменения в каскадах геномной продукции, приводящие соответственно к последующим внутриклеточным, клеточным, тканевым, органным, наконец системным организменным проявлениям компенсаторно-адапционного характера. Эти реакции, изменяя эндогенную среду и тем самым обратно воздействуя на функционирование генома, приводят к множеству частных дезадаптаций, в конечном итоге складывающихся в клиническую картину заболеваний. В зависимости от локализации дефекта на уровне организации генетического материала этиологическое многообразие недостаточности половых желез, приведенное ниже в далеко не исчерпывающем виде, рассматривается как хромосомные, генные и мультифакториальные заболевания.

Методы генодиагностики уже сегодня позволяют вскрыть этиологическое многообразие и сущность синдромов, протекающих с гипогонадизмом [3, 33, 35, 39]. В перспективе геномная классификация ориентирована на фундаментальные исследования, имеющие целью разработку патогенетических и этиотропных методов лечения болезней.

Этиологическая структура недостаточности половых желез

Хромосомные заболевания:

- синдром Клайнфельтера (трисомия XXУ и другие варианты с лишней Х-хромосомой),
- синдром Тернера (моносомия Х),
- истинный гермафродитизм (мозаицизм XX/XY и др.),
- смешанная дисгенезия гонад (мозаицизм X0/XY),
- "чистая" агенезия гонад (абберрации половых хромосом),
- синдром Патау (трисомия 13),
- синдром Эдвардса (трисомия 18),
- синдром Дауна (трисомия 21).

Генные заболевания:

- синдром Денис—Дреша и WARG-синдром (мутация гена, участвующего в развитии урогенитального синуса),
- "чистая" агенезия гонад (мутация гена в локусе, определяющем гонадный пол),
- адреногенитальный синдром (мутация гена, кодирующего один из ферментов стероидогенеза):
 - недостаточность 20,22-десмолазы,
 - недостаточность 3-β-гидроксистероид дегидрогеназы,
 - недостаточность 17-α-гидроксилазы,
 - недостаточность 21-гидроксилазы,
 - недостаточность 11-β-гидроксилазы,
 - недостаточность 17,20-лиазы (десмолазы);
- синдромы андрогенной резистентности: синдром Рейфенштейна, тестикулярная феминизация, мужской псевдогермафродитизм (мутация гена рецепторов андрогенов),
- синдром Каллманна (мутация гена одного из факторов, участвующих в морфогенезе гипоталамуса),
- Сертоли-клеточный синдром, остановка сперматогенеза на стадии сперматоцитов, на стадии ранних сперматид (мутация в локусе Y-хромосомы, связанном со сперматогенезом),
- синдром Картагенера (мутация гена динсина),
- гемохроматоз (связан с геном HFE),
- дистрофическая миотония (мутация в гене протеинкиназы мышечной дистрофии),
- синдром Нуна (наличие специфического для синдрома мутантного гена NSI).

Мультифакториальные заболевания:

- соматические и системные заболевания,
- генитальные инфекции и воспалительные заболевания,
- варикозное расширение вен семенного канатика,
- обусловленные экзогенными факторами,
- аутоиммунные,
- ятрогенные.

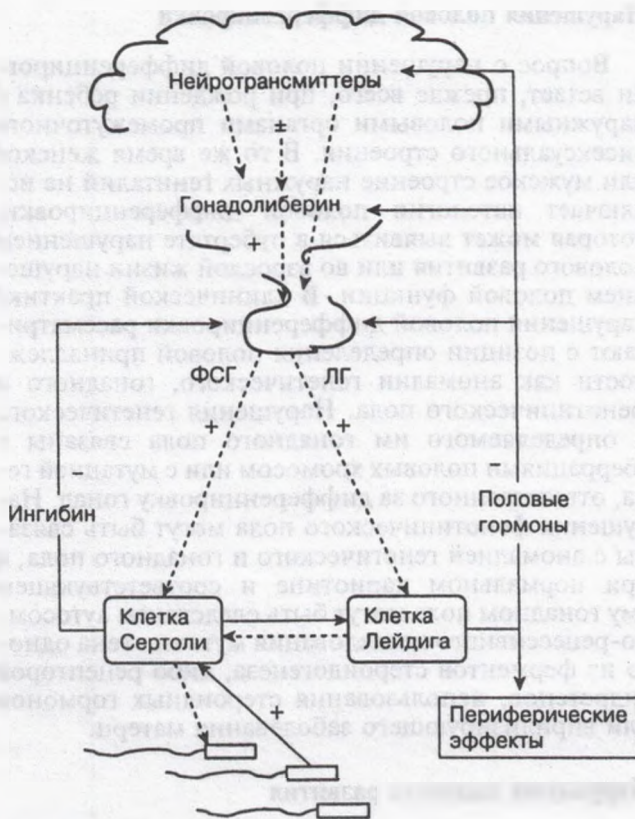


Рис. 2. Прямые (—) и обратные (---) связи в системе гаметогенез — нейроэндокринная гипоталамо-гипофизарно-гонадная цепь.

Нейроэндокринная гипоталамо-гипофизарно-гонадная цепь в патогенезе недостаточности половых желез

Развитие половых клеток протекает в неразрывной связи с развитием соматических клеток и сомы в целом. Функционально сома играет роль среды, а половые клетки — активные участники жизненного процесса, формирующегося в этой среде и воздействующего на нее, роль диспетчера в этой среде отводится нейроэндокринной гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи взаимосвязей.

Возмущения в среде (генетического или негенетического характера) являются источником aberrаций половых клеток, при превышении некоего порогового изменения состояния половых клеток их количество понижается [10, 11]. С дефицитом половых клеток связано изменение эндокринной функции клеток Сертоли: понижается биосинтез ингибина, основного гормона, избирательно подавляющего секрецию ФСГ в гипофизе [10—14, 24, 28, 29, 44]. Недостаточность ингибина влечет за собой по механизму обратной связи усиление активности гонадотропцитов аденогипофиза, повышаются биосинтезы и секреция ФСГ. Связывание ФСГ с рецепторами на клетках Сертоли в физиологических условиях вызывает усиление их функциональной активности, однако в условиях дефицита сигналов прямой связи от половых клеток этого не происходит [18]. Тем самым формируется порочный круг во взаимоотношениях клеток Сертоли с аденогипофизом (рис. 3).

Расстройство эндокринной и паракринной функции клеток Сертоли сопровождается, помимо дефицита ингибина, изменением секреции факторов роста, андрогенсвязывающего белка, ароматизации тестостерона, способствует гиперсекреции ЛГ [11—13, 17, 46]. Регуляция гонад начинает работать в режиме постоянного напряжения. Сверхфизиологическая стимуляция аденогипофизом и расстройство информации от клеток Сертоли приводит к гиперплазии клеток Лейдига, что какое-то время поддерживает вполне достаточный стероидогенез [46]. С наступлением декомпенсации функции клеток Лейдига, наблюдаемой в гиперстимулированном яичке [26], связаны соматические проявления гипогондизма (рис. 4).

В последовательности включения гормональных механизмов в патогенез недостаточности половых желез можно отметить [11, 12] следующие стадии (количественные изменения) или степени (качественные изменения).

I стадия — нарушение структурно-функционального состояния половых клеток, гормональные клетки яичек не изменены (уровень гонадотропных и половых гормонов в крови соответствует возрастной норме).

II стадия — нарушение структурно-функционального состояния и дефицит половых клеток, нарушение гормональной функции клеток Сертоли (уровень ФСГ повышен, ЛГ и тестостерона — в пределах нормы).

III стадия — отсутствие или крайний дефицит половых клеток, расстройство эндокринной функции клеток Сертоли, гиперплазия клеток Лейдига (уровень ФСГ и ЛГ повышен, тестостерона — в пределах нижних границ нормы).

IV стадия — атрофия герминативного эпителия, декомпенсация гормональной функции клеток

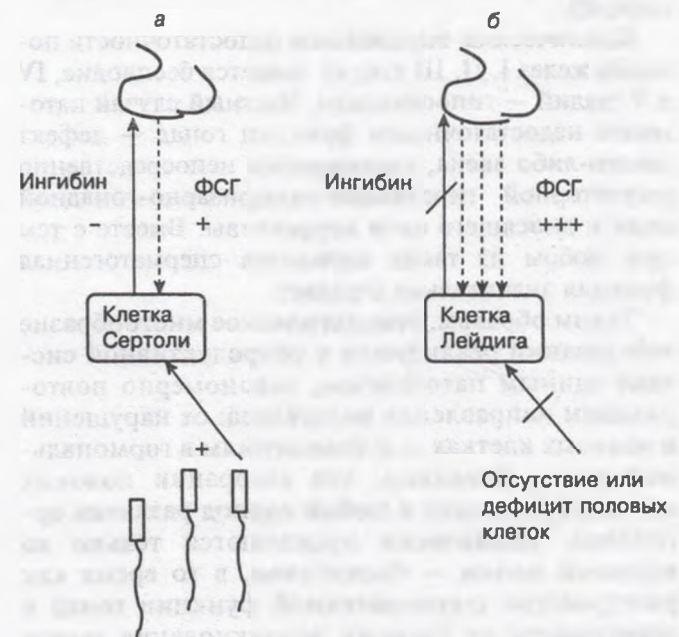


Рис. 3. Взаимосвязь половых клеток с клетками Сертоли в регуляции секреции ФСГ.

а — в норме; б — при дефиците половых клеток.

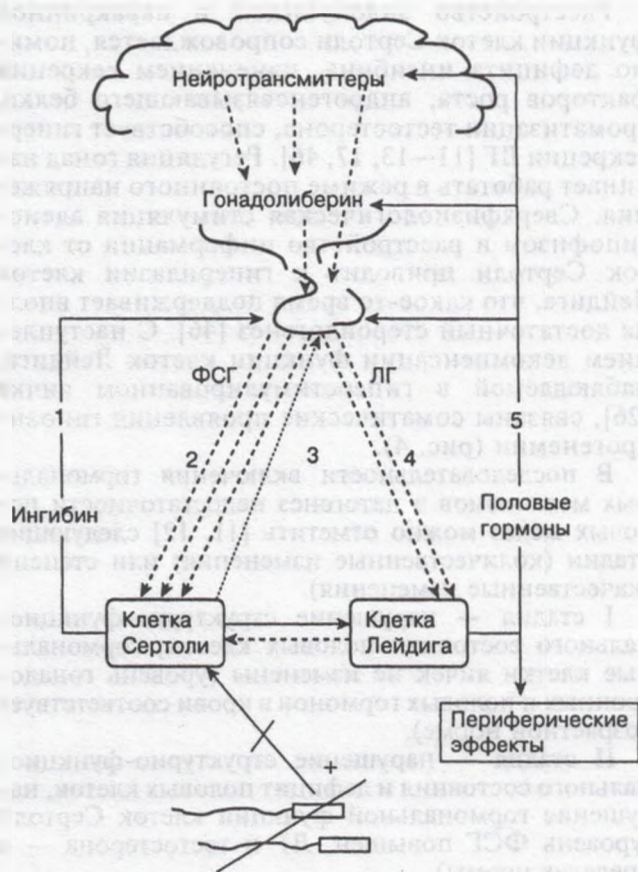


Рис. 4. Последовательность вовлечения гормональных механизмов в патогенез недостаточности половых желез.

Сертоли и Лейдига (уровень ФСГ и ЛГ высокий, тестостерона — пониженный).

V стадия — агенезия половых желез (уровень ФСГ и ЛГ крайне высокий, тестостерона — крайне низкий).

Клиническим выражением недостаточности половых желез I, II, III стадий является бесплодие, IV и V стадий — гипогонадизм. Частный случай патогенеза недостаточности функции гонад — дефект какого-либо звена, касающегося непосредственно регуляторной гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи и вносящего свои коррективы. Вместе с тем при любом из таких вариантов сперматогенная функция значительно страдает.

Таким образом, этиологическое многообразие заболеваний реализуется в репродуктивной системе единым патогенезом, закономерно повторяющим направление онтогенеза: от нарушений в половых клетках — к изменениям в гормональной цепи. Очевидно, что aberrации половых клеток, возникшие в любой период развития организма, клинически проявляются только во взрослой жизни — бесплодием, в то время как расстройство стероидогенной функции гонад в зависимости от времени возникновения может проявиться нарушением половой дифференцировки гениталий, нарушением полового развития, нарушением половой функции.

Нарушения половой дифференцировки

Вопрос о нарушении половой дифференцировки встает, прежде всего, при рождении ребенка с наружными половыми органами промежуточного бисексуального строения. В то же время женское или мужское строение наружных гениталий не исключает патологии половой дифференцировки, которая может выявиться в пубертате нарушением полового развития или во взрослой жизни нарушением половой функции. В клинической практике нарушения половой дифференцировки рассматривают с позиции определения половой принадлежности как аномалии генетического, гонадного и фенотипического пола. Нарушения генетического и определяемого им гонадного пола связаны с aberrациями половых хромосом или с мутацией гена, ответственного за дифференцировку гонад. Нарушения фенотипического пола могут быть связаны с аномалией генетического и гонадного пола, а при нормальном кариотипе и соответствующем ему гонадном поле могут быть следствием аутосомно-рецессивного наследования мутации гена одного из ферментов стероидогенеза, либо рецепторов андрогенов, использования стероидных гормонов или вирилизующего заболевания матери.

Нарушения полового развития

Симптомом нарушения полового развития, устанавливаемым при рождении или в раннем возрасте, является отсутствие одного или обоих яичек в мошонке, что часто сопровождается другими соматическими пороками, а может быть единственным проявлением заболевания. Отсутствие яичка связано либо с агенезией (анорхия), либо с нарушением опускания (крипторхизм).

В детском и юношеском возрасте признаком нарушения полового развития является преждевременное либо отсроченное появление признаков полового созревания. Различают истинное и ложное преждевременное половое развитие. Истинное преждевременное половое развитие происходит с ранней активацией системы гаметогенез — нейро-эндокринная гипоталамо-гипофизарно-гонадная цепь, поэтому его называют полным и завершенным. Ложное преждевременное половое развитие обусловлено автономной гиперсекрецией половых гормонов или ХГ. Оно всегда неполное и незавершенное, не сопровождается активацией гаметогенеза, может быть гетеросексуальным — проявиться у девочки неполными вторичными мужскими половыми признаками, а у мальчика — женскими, т. е. фенотип может не соответствовать генетическому и гонадному полу.

Задержка полового развития наблюдается при дефиците половых гормонов и характеризуется отсутствием появления вторичных половых признаков у мальчика старше 14 лет. Запоздывание физиологического закрытия эпифизарных зон роста в таком случае приводит к тому, что трубчатые кости продолжают расти и телосложение приобретает евнухоидные черты. Патологическую задержку полового развития обуславливает первичный либо вторичный гипогонадизм.

Нарушения половой функции

Нарушение половой функции проявляется бесплодием либо бесплодием и симптомами недостаточности андрогенов, объединяемыми понятием гипогонадизм.

Бесплодием называют неспособность мужчины к оплодотворению, если при регулярной половой жизни без контрацепции на протяжении 1–2 лет беременности от него не наступают. Основная причина мужского бесплодия — это нарушение сперматогенной функции яичек. У большинства страдает структурно-функциональное состояние только половых клеток. В этиологической структуре бесплодия первенствуют мультифакториальные заболевания, хромосомные и генные болезни, преобладающие при гипогонадизме, встречаются относительно редко [10, 11].

Гипогонадизм характеризуется симптомами недостаточности андрогенов. Различают первичный (гипергонадотропный) и вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм. Первичная недостаточность половых желез протекает с гиперсекрецией гонадотропных гормонов гипофиза, вторичная — в условиях дефицита гонадотропной стимуляции. Такое разделение, основанное на содержании тестостерона и гонадотропных гормонов в крови, весьма условно. Картина дефицита андрогенов, вплоть до формирования женского фенотипа у больного с мужским генетическим и гонадным полом, может быть при нормальном биосинтезе гормонов, если их рецепция нарушена. Гонадотропная недостаточность может являться следствием как заболевания гипоталамо-гипофизарного уровня, так и избыточной продукции половых гормонов вне гонад либо их экзогенного введения. Вместе с тем разделение на первичную и вторичную недостаточность функции гонад весьма удобно в плане топической диагностики. В целом первичная недостаточность встречается примерно на 2 порядка чаще, чем вторичная.

Подытоживая рассмотрение общих вопросов эндокринологии мужской половой системы, можно еще раз отметить следующее.

1. Первичные половые клетки, детерминируя дифференцировку гонад, тем самым инициируют организацию саморегуляции посредством нейроэндокринной гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи взаимосвязей.

2. Этиологическое многообразие хромосомных, генных и мультифакториальных заболеваний реализуется в репродуктивной системе единым патогенезом, закономерно повторяющим направление онтогенеза: от нарушения состояния половых клеток — к изменениям состояния гормональных клеток гонад, компенсаторному повышению стимулирующего влияния гипоталамо-гипофизарного комплекса, и, наконец, декомпенсации стероидогенной функции. Частным случаем патогенеза недостаточности половых желез является дефект собственно в гормональной цепи, но и в таком варианте состояние половых клеток грубо нарушается.

3. Нарушения состояния половых клеток, не выходящие за пределы пороговых изменений, порождающих декомпенсацию гормональной функции гонад, проявляются бесплодием.

4. Превышение неких пороговых изменений половых клеток, приводящее к их дефициту, влечет за собой череду изменений в функциональном состоянии нейроэндокринной гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи, завершающуюся расстройством стероидогенеза в гонадах.

5. Недостаточность стероидогенной функции половых желез в зависимости от времени возникновения в онтогенезе сопровождается картиной нарушения половой дифференцировки гениталий, полового развития или половой функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. — М., 1975.
2. Данилова Л. В. // Современные проблемы сперматогенеза. — М., 1982. — С. 25–72.
3. Курило Л. Ф., Шилейко Л. В., Сорокина Т. М., Гришина Е. М. // Вестн. РАМН. — 2000. — № 5. — С. 32–36.
4. Нейфах А. А., Лозовская Е. Р. Гены и развитие организма. — М., 1984.
5. Райцина С. С. // Современные проблемы сперматогенеза. — М., 1982. — С. 73–107.
6. Резников А. Г. Половые гормоны и дифференциация мозга. — Киев, 1982.
7. Розен В. Б., Смирнов А. Н. Рецепторы и стероидные гормоны. — М., 1981.
8. Семенова-Тян-Шанская А. Г. Происхождение, дифференцировка и миграция гонцитов у ранних зародышей человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Л., 1973.
9. Уголев А. М. Естественные технологии биологических систем. — Л., 1987.
10. Устинкина Т. И., Ткачук В. Н., Потин В. В. и др. // Вестн. АМН СССР. — 1987. — № 1. — С. 77–83.
11. Устинкина Т. И. Этиологическая и патогенетическая структура бесплодия в семье: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1990.
12. Устинкина Т. И. // Клин. мед. и патофизиол. — 1999. — № 2. — С. 54–57.
13. Устинкина Т. И. // Пробл. эндокринологии. — 1999. — № 4. — С. 28–30.
14. Устинкина Т. И. // Пробл. эндокринологии. — 2002. — № 3. — С. 37–39.
15. Фалин Л. И. // Арх. анат. — 1968. — Т. 54, № 3. — С. 3–29.
16. Шмальгаузен И. И. Кибернетические вопросы биологии. — Новосибирск, 1968.
17. Bain J. // Comprehens. Ther. — 1986. — Vol. 12, N 1. — P. 39–48.
18. Bohring C., Krause W. // Andrologia. — 1999. — Vol. 31, N 3. — P. 137–141.
19. Fingscheidt U., Veinbauer G., Khan S. A., Nieschlag E. // Acta Endocrinol. — 1990. — Vol. 122, N 1. — P. 96–100.
20. Franchimont P. // Horm. Res. — 1983. — Vol. 18, N 1. — P. 7–17.
21. Franchimont P., Valcke I. C. // Ann. Endocrinol. (Paris). — 1986. — Vol. 47, N 2. — P. 119–123.
22. Franchimont P. // Ann. Endocrinol. (Paris). — 1987. — Vol. 48, N 6. — P. 441–451.
23. Goldieri M., Monaco L., Stefanini M. // J. Androl. — 1984. — Vol. 5, N 6. — P. 409–415.
24. de Guoeia B. C. A., Pierik F. H., Erenpreiss Y. et al. // Clin. Endocrinol. — 2003. — Vol. 59, N 1. — P. 136–141.
25. Haqq C. M., King C. Y., Ukiyama E. et al. // Science. — 1994. — Vol. 266. — P. 1494–1500.
26. Holm M., Meyts E. R-De., Andersson A-M. // J. Pathol. — 2003. — Vol. 199, N 3. — P. 378–386.
27. Kerr I., Sharpe R. // J. Androl. — 1985. — Vol. 6, N 2. — Suppl. — P. 84.
28. de Kretser D. M. // Br. Med. Dull. — 1979. — Vol. 35, N 2. — P. 187–192.
29. de Kretser D. M., Burger H. C., Bremner W. J. // The Pituitary and the Testis: Clinical and Experimental Studies / Eds D. M. de Kretser et al. — Berlin, 1983. — P. 12–43.

30. Lopez M., Torres L., Mendez J. et al. // Am. J. Med. Genet. — 1998. — Vol. 62. — P. 1274–1281.
31. Matsubara M., Tango M., Nahagawa K. // Horm. Metab. Res. — 1987. — Vol. 19, N 1. — P. 31–34.
32. Mills H. C. // Int. J. Androl. — 1990. — Vol. 13, N 2. — P. 123–134.
33. Neri G., Opitz J. // Am. J. Med. Genet. — 1999. — Vol. 89, N 4. — P. 201–209.
34. Nieschlag E., Simoni M., Gromoll J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 51, N 2. — P. 139–146.
35. Ostrer H. // J. Exp. Zool. — 2001. — Vol. 290, N 6. — P. 567–573.
36. Poisson M., Pertuiset B. F., Moguilevsky M. et al. // Rev. Neurol. — 1984. — Vol. 140, N 4. — P. 233–248.
37. Risbridger G. P., Robertson D. M., de Kretser D. M. // Acta Endocrinol. — 1990. — Vol. 122, N 6. — P. 673–682.
38. de Ronde W., van der Schouw Y. T., Pierik F. H. et al. // Clin. Endocrinol. — 2005. — Vol. 62, N 4. — P. 498–503.
39. Sato N., Katsumata N., Kagami M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 3. — P. 1079–1088.
40. Schally A. V., Arimara A., Kastin A. J. // Science. — 1973. — Vol. 179. — P. 341–350.
41. Sincler A. H., Berta P., Palmer M. S. et al. // Nature. — 1990. — Vol. 346. — P. 240.
42. Steinberger A. // Reprod. Endocr. — 1983. — Vol. 1, N 4. — P. 357–364.
43. Sullivan S. D., Moenter S. M. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101, N 18. — P. 7129–7134.
44. Weinbauer C. F., Galhotra M. M., Nieschlag E. // Int. J. Androl. — 1985. — Vol. 8. — P. 365–375.
45. Winters S., Troen Ph. // J. Clin. Endocrinol. — 1985. — Vol. 61, N 5. — P. 842–845.
46. Wu F. C. W., Swanston J. A., Baird D. T. et al. // Clin. Endocrinol. — 1982. — Vol. 16, N 1. — P. 39–47.
47. Zenteno J. C., Jimenez A. L., Canto P. // Am. J. Med. Genet. — 2001. — Vol. 99, N 3. — P. 244–247.

Поступила 28.03.07

◆ ДИСКУССИЯ

© Л. Н. САМСОНОВА, Э. П. КАСАТКИНА, 2007

УДК 616.154:577.175.324]-074

Л. Н. Самсонова, Э. П. Касаткина

НОРМАТИВЫ УРОВНЯ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА В КРОВИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последилового образования Росздрава, Москва

Одним из наиболее дискуссионных в современной тиреоидологии является вопрос о нормативах уровня ТТГ в крови [4, 10]. Интерес к этой проблеме понятен, так как хорошо известно, что определение концентрации ТТГ в крови считается на сегодняшний день опорным тестом в лабораторной оценке функционального состояния щитовидной железы, которое позволяет своевременно выявлять любое нарушение ее функции, в том числе и на этапе асимптоматической гипер- и гипотироксинемии. Так, повышение содержания ТТГ в крови служит наиболее ранним лабораторным признаком не только явной, но и угрожаемой тиреоидной патологии, в особенности тиреоидной недостаточности. В связи с этим совершенно очевидно, что верификация тиреоидной недостаточности во многом зависит от норматива верхнего предела уровня ТТГ в крови. В настоящее время принято считать, что концентрация ТТГ в крови более 4–5 мЕд/л свидетельствует о снижении функции щитовидной железы.

Настоящая статья является продолжением дискуссии, посвященной нормативам верхнего предела нормы для уровня ТТГ в крови, открытой на страницах как зарубежных, так и отечественных журналов.

Поводом для обсуждения послужили последние рекомендации Национальной академии клинической биохимии США снизить верхний предел нормы для уровня ТТГ в крови с 4 до 2,5 мЕд/л [8]. Основанием для принятия подобных решений стали результаты эпидемиологического исследования

NHANES-III, которые показали, что при обследовании 13 344 лиц, получающих адекватную йодную профилактику, уровень ТТГ в крови выше 2,5 мЕд/л определялся не более чем в 5% случаев [11]. При этом в исследование не включали те группы населения, которые потенциально могли иметь отклонения в функциональном состоянии щитовидной железы [11]. Похожие результаты были получены и в Европейском исследовании SHIP-I [18]. Так, в результате обследования 1488 взрослых лиц в Померании не более чем у 5% уровень ТТГ в крови был выше 2,12 мЕд/л [18].

Следует заметить, что не только после публикации рекомендаций Национальной академии клинической биохимии США, но и задолго до этого в зарубежной литературе стали появляться статьи, свидетельствующие о том, что взрослые пациенты, имеющие уровень ТТГ в крови 2–4 мЕд/л, по ряду клинических признаков и лабораторных тестов отличаются от популяции с уровнем ТТГ в крови ниже 2 мЕд/л. Так, еще в 1992 г. J. Staub и соавт. показали, что группа взрослых со средним содержанием ТТГ в крови $3,0 \pm 0,3$ мЕд/л демонстрирует гиперэргическую реакцию ТТГ на стимуляцию тиротрипсином, что, как известно, свидетельствует о снижении функционального резерва щитовидной железы [16]. Согласно данным викгемского исследования, в группе лиц, имеющих уровень ТТГ в крови выше 2 мЕд/л, в последующем чаще диагностируется манифестный гипотиреоз [17]. Наконец, у взрослых такой уровень ТТГ ассоциирован с повышенным риском гиперхолестеринемии [7, 9, 14],