

только у больных сахарным диабетом. Причем дефект наиболее очевиден в связи с приемом пищи и уже при манифестации заболевания. Кроме того, недостаточная функция β -клеток поджелудочной железы прогрессирует параллельно прогрессирующую сахарного диабета.

Связь гипергликемии с развитием микро- и макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом типа 2 была установлена в ряде исследований, в связи с чем были разработаны четкие цели терапии применительно к метаболическому контролю через призму низкого и высокого риска развития фатальных осложнений сахарного диабета типа 2. В любом случае речь должна идти о комплексном, поэтапном, желателно патогенетически обоснованном лечении с учетом хронического течения заболевания, гетерогенности метаболических нарушений, прогрессирующего уменьшения массы β -клеток и снижения их функции, возраста больных и опасности гипогликемий, а также необходимости восстановления нарушенной секреции инсулина и достижения эффективного долгосрочного гликемического контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bernard-Kargar C. // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — Suppl. 1. — P. 30.
2. Bonner-Weir S. // *Ibid.* — P. 20.
3. Cerasi E. // *Metabolism*. — 2000. — Vol. 49, N 10. — Suppl. 2. — P. 1—3.
4. De Fronzo R. // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 131. — P. 281—303.
5. Fajans S. // *Diabet. Metab. Rev.* — 1989. — Vol. 5. — P. 579—606.
6. Hotamisligil G. // *Exp. Clin. Endocr.* — 1999. — Vol. 107. — P. 110—125.
7. Kloppel G. et al. // *Surv. Synth. Pathol. Res.* — 1985. — Vol. 4. — P. 110—125.
8. Lang et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1979. — Vol. 301. — P. 1023. Cit. by: Ellenberg M., Rifkin H. *Diabetes Mellitus Theory and Practice*. — 3-rd Ed. — 1983.
9. Malaisse W. // *Diabetologia*. — 2001. — Vol. 4. — P. 44.
10. Olefsky J. // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabet.* — 1995. — Vol. 2. — P. 290—299.
11. Owens D., McDougall A. // *Diabet., Obes., Metab.* — 2000. — Suppl. 2. — P. 43—48.
12. Polonsky K. // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 318. — P. 1231—1239.
13. Polonsky K. // *Diabetes*. — 1994. — Vol. 43. — P. 871—877.
14. Reaven G. M. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76. — P. 44—48.
15. Rifkin H. *Diabetes Mellitus. Theory and Practice*. — 4-th Ed. — 1992.
16. Slama G. // *Int. J. Clin. Pract.* — 2000. — Suppl. 112. — P. 9—13.
17. Stagner et al. // *J. Clin. Invest.* — 1980. — Vol. 65. — P. 939. Cit. by: Ellenberg M., Rifkin H. *Diabetes Mellitus. Theory and Practice*. — 3-rd Ed. — 1983.
18. Taylor S. // *Diabetes*. — 1992. — Vol. 41. — P. 1473—1490.
19. Turner R. et al. // *UKPDS*, 49. — 1999. — Vol. 281. — P. 2005—2012.

Поступила 27.12.01

◆ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Т. И. УСТИНКИНА, 2002

УДК 616.681-008.1-092

Т. И. Устинкина

КЛИНИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЯИЧЕК

Кафедра терапии усовершенствования врачей (нач. — проф. С. Б. Шустов) Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

Две важнейшие функции яичек — сперматогенная и стероидогенная — обеспечивают поддержание репродуктивной способности и мужского фенотипа организма. Недостаточность этих функций, или гипогонадизм, сопровождается бесплодием, нарушениями полового и соматического развития.

Регуляторное участие нейроэндокринного гипоталамо-гипофизарно-гонадного комплекса в гаметогенной функции не вызывает сомнений [3]. Вместе с тем высокая частота нарушений репродуктивной функции мужчины в отсутствие повреждения стероидогенеза и при интактном состоянии гипоталамо-гипофизарно-гонадных эндокринных связей [10] свидетельствует о преобладающем значении иных, негормональных факторов в инициации нарушения функции яичек.

На уровне гонад структурную основу сперматогенной функции составляют половые и фолликулярные, сертолиевы клетки герминативного эпителия семенных канальцев, основу стероидогенной функции — интерстициальные, или лейдиговы, клетки. Являясь неотъемлемой частью герминативного эпителия, сертолиевы клетки объединяют половые клетки с нейроэндокринным гипоталамо-гипофизарно-гонадным циклом, формируя тем самым функциональную систему гаметогенез—эндокринный гипоталамо-гипофизарно-гонадный цикл. Изменение состояния любого уровня функциональной системы закономерно приводит к адаптационно-компенсаторным изменениям

других ее уровней или подсистем. Наиболее изученными уровнями структурной организации этой функциональной системы являются циклы сперматогенеза, герминативного эпителия, биосинтеза стероидов, нейроэндокринных гипоталамо-гипофизарно-гонадных связей. Обычно их рассматривают по отдельности, вне связи друг с другом, тогда как из результатов деятельности каждого формируется деятельность иерархической системы в целом. Вместе с тем очевидно, что функция системы не является простой суммой составляющих ее элементов с дифференцированными системами управления. Интегрированную оценку организации функциональной системы позволяет дать системный подход [1, 2, 9, 13, 22]. Наши представления о патогенезе гипогонадизма построены на основе данных, характеризующих состояние отдельных иерархически взаимодействующих и согласованных между собой уровней в структуре функциональной системы гаметогенез—эндокринный гипоталамо-гипофизарно-гонадный цикл.

Структурная особенность яичек такова, что обмен сигналами информации между развивающимися половыми клетками всех стадий развития и целым организмом осуществляется главным образом сертолиевыми клетками. Сперматогонии, помимо взаимодействия с клетками Сертоли, могут в какой-то мере участвовать в обмене информацией с клетками Лейдига. Эти взаимодействия ограничены проницаемостью базальной мембраны.

Соматические клетки гонад, взаимодействуя с половыми клетками, с одной стороны, и регуляторными системами, в том числе эндокринной, с другой, осуществляют важнейший этап взаимосвязи гаметогенеза и среды [6, 8].

Прямые и обратные связи эндокринного гипоталамо-гипофизарно-гонадного цикла осуществляются, как известно, его основными сигнальными продуктами, а именно гонадолиберинном гипоталамуса, ФСГ и ЛГ гипофиза, половыми гормонами, АСБ и ингибином гонад [3].

Рецепторный аппарат сертолиевых клеток связывается с ФСГ, лейдиговых клеток — с ЛГ. При взаимодействии со сперматогониями, сперматоцитами и сперматидами клетки Сертоли секретируют ингибин, который оказывает дозозависимое отрицательное влияние на секрецию ФСГ [15, 20]. Эндогенный холестерин в лейдиговых клетках конвертируется в прогестерон и далее в андрогены. Основным секреторным продуктом является тестостерон. Помимо маскулинизирующих и анаболических эффектов в формировании и поддержании фенотипа, тестостерон активно участвует в сперматогенезе [14]. Доставка тестостерона к сперматогенным клеткам обеспечивается главным образом секретруемыми клетками Сертоли АСБ. Соединяясь с тестостероном, основная часть АСБ переходит в семенные канальцы [16]. В сертолиевых клетках часть андрогенов ароматизируется в эстрадиол. Андрогеновые рецепторы в клетках Сертоли и эстрогеновые в клетках Лейдига образуют короткую петлю гормонального взаимодействия, местно регулируя секрецию тестостерона [18]. Закономерности во взаимосвязях половых и соматических клеток гонад в рамках функциональной системы гаметогенез—эндокринный гипоталамо-гипофизарно-гонадный цикл позволяет определить направленность и последовательность развития событий в патогенезе расстройства состояния гонад.

Так, исследования показывают, что нарушение гаметогенной функции яичек, в частности изменение морфологии и двигательной способности половых клеток при относительном, по крайней мере в пределах физиологической нормы, снижении продукции сперматозоидов, протекает на фоне нормальных уровней гормонов, характеризующих состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадного цикла. Первым эндокринным сигналом неблагоприятия в гонадах является повышение содержания ФСГ в крови, что имеет место при снижении продукции половых клеток (умеренной олигозооспермии — менее 20 млн/мл). По мере дальнейшего снижения продукции половых клеток (олигозооспермия менее 10 млн/мл) и соответствующего повышения уровня ФСГ начинает возрастать и уровень ЛГ, тогда как концентрация тестостерона сохраняется в нормальных пределах. Гипоандрогенемия имеет место при азооспермии, сопровождаемой высоким уровнем секреции обоих гонадотропных гормонов, достигающей в среднем 15,0 МЕ/л для каждого [11].

Эти факты свидетельствуют о том, что нарушение гаметогенной функции яичек в отношении состояния половых клеток предшествует изменениям эндокринной функции сертолиевых и лейдиговых клеток. Усугубление гаметогенных расстройств, а именно количественная недостаточность сперматозоидов, участвует в нарушении гормональной функции сертолиевых клеток. Компенсаторным ответом на снижение гормональной активности клеток Сертоли является усиление секреции ФСГ. В итоге складывается картина гипергонадотропного по ФСГ гипогонадизма, при котором усиленная стимуляция ФСГ не приводит к увеличению секреции ингибина, что свидетельствует о декомпенсации функции сертолиевых клеток в этом отношении. Формируется порочный круг — недостаточность сперматогенеза—гормональная недостаточность сертолиевых клеток—гиперсекреция ФСГ.

Дальнейшее снижение продукции сперматозоидов (до крайней олигозооспермии и азооспермии) сопровождается еще более значительным дефицитом гормональной активности сертолиевых клеток, о чем свидетельствует продолжение нарастания уровня ФСГ. На этом этапе возрастает и секреция ЛГ, при этом надо отметить, что клетки Лейдига пока еще обеспечивают достаточный стероидогенез. Из этого следует, что, по всей вероятности, информация лейдиговых клеток на гипофизарном уровне в значительной мере опосредуется сертолиевыми клетками. Возможно, это происходит через изменение ароматизированной активности клеток Сертоли [18, 21]. По нашим наблюдениям, эстрадиол, но не тестостерон, отрицательно коррелирует с содержанием ЛГ в крови [10]. Другой причиной может быть неадекватное связывание андрогенов в условиях недостаточной секреции андрогенсвязывающего белка. Однако в любом случае картина гипергонадотропного по ФСГ и ЛГ гипогонадизма формируется не иначе, как через нарушение функционального состояния

клеток Сертоли. Повышение секреции ЛГ на фоне нормального уровня тестостерона в крови, но связанное с дальнейшим повышением секреции ФСГ свидетельствует скорее о наступлении декомпенсации функции сертолиевых клеток опосредовать связи с лейдиговыми клетками, которые пока продолжают обеспечивать достаточный стероидогенез, по-видимому, за счет гиперплазии [22]. Эта компенсаторная реакция лейдиговых клеток может быть обусловлена как раз дефицитом информации от половых и сертолиевых клеток. Последующее повышение уровня ФСГ и ЛГ в крови, связанное с появлением гипоандрогенемии, свидетельствует о наступлении декомпенсации гормональной функции и лейдиговых клеток.

Такая последовательность в нарушении состояния половых и соматических клеток гонад при гипогонадизме подтверждается и особенностями коррелятивных связей между показателями гаметогенной функции яичек и функционального состояния эндокринного гипоталамо-гипофизарно-гонадного комплекса [12].

Так, отсутствие корреляции между морфофункциональным состоянием половых клеток и содержанием гормонов в крови предполагает неучастие гормональных факторов в повреждении структуры и функции сперматозоидов при гипогонадизме.

Отрицательная корреляция между концентрацией сперматозоидов и уровнем ФСГ в крови свидетельствует об участии информации половых клеток в формировании функции гипофиза. Как известно, ингибирующие секрецию ФСГ факторы поступают от сертолиевых клеток. Из не вызывающей сомнений отрицательной взаимосвязи ФСГ с гормональной секрецией сертолиевых клеток и имеющей место отрицательной корреляции ФСГ с концентрацией сперматозоидов следует, что половые клетки положительно связаны с гормональной функцией клеток Сертоли. При этом в положительной взаимосвязи половых и сертолиевых клеток доминирующими являются сигналы от половых клеток, так как их недостаточность приводит к усилению секреторной функции соответствующих клеток аденогипофиза. Материальная основа информативных сигналов половых клеток сертолиевым, сигналов, которые оказывают воздействие на гормональную функцию последних, пока не дифференцирована, но обратное участие димеров ингибина, как и тестостерона, в паракринных взаимодействиях с половыми клетками известно [17, 20].

Между концентрацией сперматозоидов и содержанием тестостерона в крови имеется положительная корреляция. По-видимому, половые клетки начальных стадий развития, лежащие на базальной мембране, непосредственно, а также опосредованно, через сертолиевы клетки, воздействуют на функциональное состояние клеток Лейдига.

Отрицательная корреляция тестостерона с ФСГ, но не с ЛГ, дает основание предполагать, что на гипофизарном уровне лейдиговы клетки в значительной мере опосредуют свое влияние через клетки Сертоли. Дополнительной аргументацией в пользу этого заключения является и наличие отрицательной корреляции между эстрадиолом и ЛГ при отсутствии взаимосвязи между эстрадиолом и ФСГ. Учитывая то, что именно сертолиевы клетки принимают участие в ароматизации андрогенов [18], такая связь представляется вполне закономерной.

Фактические данные о взаимоотношениях половых и соматических клеток гонад в преломлении этих отношений на гипоталамо-гипофизарном уровне позволяют утверждать, что последовательность изменений в патогенезе первичного гипогонадизма имеет восходящее направление и выглядит следующим образом: за нарушениями гаметогенеза следуют повреждения эндокринной функции сертолиевых клеток яичек. Недостаточность информативных сигналов от этих клеток вызывает усиление секреторной активности аденогипофиза в плане ФСГ, т. е. включается компенсаторная гиперсекреция ФСГ. Формируется порочный круг во взаимоотношениях сертолиевых клеток с гонадотропоцитами аденогипофиза. Расстройство эндокринной функции сертолиевых клеток далее (вероятно, через недостаточность секреции АСБ, нарушение ароматизации андрогенов или иных связей с лейдиговыми клетками) участвует в гиперсекреции ЛГ. И, наконец, последующее снижение стероидогенеза объясняется наступлением декомпенсации эндокринной функции клеток Лейдига.

В зависимости от времени наступления таких изменений во взаимоотношениях половых и соматических клеток гонад в онтогенезе формируется картина гипогонадизма с соматическими проявлениями гипоандрогенемии и нарушением полового развития или без таковых.

Восходящее направление изменений структурных уровней функциональной системы гаметогенез—эндокринный гипота-

ламо-гипофизарно-гонадный цикл в патогенезе гипогонадизма закономерно повторяет восходящее направление в их онтогенетическом развитии. Как известно, формирование первичной половой клетки происходит к 3-й, начало формирования будущих гонад — к 4—5-й, втягивание эмбриональной "глотки" или формирование кармана Ратке (зачаток аденогипофиза) — к 6-й, появление диэнцефальной пластинки (зачаток гипоталамуса) — к 11-й неделе эмбриональной жизни [4, 19]. В такой же последовательности происходит и становление функциональной активности этих структурных уровней системы гаметогенеза—эндокринный гипоталамо-гипофизарно-гонадный цикл [7].

Наши данные по этиопатогенетической структуре нарушений состояния гонад свидетельствуют о том, что в большинстве наблюдений тестикулярная недостаточность является следствием внегонадных заболеваний, имеющих начало в постпубертатном возрасте: инфекций и воспалительных процессов добавочных половых желез, варикоцеле, системных процессов. В этих случаях тяжесть тестикулярных повреждений зависит от тяжести или длительности воздействия повреждающего фактора [10]. Патология, которая своим началом уходит к раннему периоду онтогенетического развития, например аномалии кариотипа, формирует, как известно, более серьезные тестикулярные нарушения и соматические проявления гипогонадизма.

Частным случаем в патогенезе гипогонадизма является повреждение на гипоталамо-гипофизарном уровне функциональной системы гаметогенеза—эндокринный гипоталамо-гипофизарно-гонадный цикл с формированием гипогонадотропного гипогонадизма. Он составляет порядка 1% в структуре нарушений состояния гонад [10].

В соответствии с вовлеченностью в патологический процесс последовательных структурных уровней функциональной системы гаметогенеза — эндокринный гипоталамо-гипофизарно-гонадный цикл мы выделяем 5 степеней гипогонадизма у мужчин.

I степень включает в себя расстройство морфофункционального состояния половых клеток. Снижено относительное количество морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте (менее 50%) и сперматозоидов с прогрессивным поступательным движением (менее 40%). Общая продукция половых клеток также имеет тенденцию к снижению, хотя и сохраняется в пределах физиологической нормы (20 млн/мл и более). Эндокринная функция сертолиевых и лейдиговых клеток не нарушена или вполне компенсирована, о чем свидетельствует нормальный уровень половых и гонадотропных гормонов в крови. Объем яичка не изменен (каждое составляет 15 см³ и более).

II степень гипогонадизма сопровождается усугублением расстройства гаметогенеза и декомпенсацией эндокринной функции клеток Сертоли в плане гормонов обратной связи с секрецией ФСГ. Продукция сперматозоидов ниже нормы (олигозооспермия менее 20 млн/мл). Уровень ФСГ в крови повышен. Гормональная функция клеток Лейдига не изменена. Уровень ЛГ в крови нормальный. Объем яичек может быть снижен (менее 15 см³ каждое).

III степень гипогонадизма связана с выраженным расстройством гаметогенеза вплоть до крайней олигозооспермии и азооспермии, а также с декомпенсацией эндокринной функции сертолиевых клеток в отношении гормонов, воздействующих на секрецию и ФСГ, и ЛГ. Уровень ФСГ в крови высокий. Имеется умеренное повышение содержания ЛГ. Стероидогенез в клетках Лейдига достаточный — уровень тестостерона в крови в пределах нормы. Объем яичек снижен (менее 12 см³).

IV степень гипогонадизма сопровождается асперматогенезом, декомпенсацией гормональной функции сертолиевых и лейдиговых клеток. Уровень гонадотропных гормонов в крови высокий, содержание тестостерона снижено. Тестикулярный объем низкий, соответствует инфантильным гонадам. Имеются и другие соматические проявления гипогонадизма. Половая дифференциация гениталий не нарушена.

V степень гипогонадизма включает в себя тяжелые нарушения состояния гонад с аномалиями полового развития.

Таким образом, начальным клиническим проявлением гипогонадизма является изменение структуры и соответственно функционального состояния половых клеток. Более выраженное повреждение гаметогенеза с дефицитом половых клеток вовлекает в патологический процесс эндокринную функцию клеток Сертоли. Их гормональная недостаточность обуславливает компенсаторную реакцию гонадотропозитивного гипофиза в отношении секреции ФСГ. Следующим этапом патогенеза гипогонадизма являются компенсаторное повышение секреции ЛГ и гиперплазия клеток Лейдига как ответ на изменение взаимосвя-

зей с клетками Сертоли. Он завершается декомпенсацией эндокринной функции клеток Лейдига, а недостаточность и дисбаланс половых стероидов приводят к нарушениям белкового синтеза в клетках-мишенях различных органов и соматическим проявлениям этих нарушений.

Последовательная вовлеченность в патологический процесс половых, а далее и соматических клеток гонад, которые изменением своего функционального состояния вызывают ответные закономерные изменения на более высоких уровнях структурной организации функциональной системы, отражает не только степень (качественно иное состояние), но и стадию (поступательный переход количественных изменений в новое качество) нарушения состояния гонад.

По-видимому, при гонадотропной недостаточности имеет место та же последовательность проявлений гипогонадизма, однако дефект на гипоталамо-гипофизарном уровне изменяет картину расстройства состояния системы в целом [5].

Определение степени (стадии) гипогонадизма имеет существенное значение в плане проведения лечения, направленного на коррекцию нарушенных функций. Эффективная этиотропная терапия с целью восстановления гаметогенеза возможна при гипогонадизме I степени, т. е. до наступления необратимых изменений — декомпенсации эндокринной функции сертолиевых клеток. При гонадотропной недостаточности для инициации и поддержания гаметогенеза показана заместительная терапия препаратами, содержащими ФСГ и ЛГ. Заместительную терапию андрогенами с целью вирилизации и нормализации половой (копулятивной) функции проводят при III—IV степени гипогонадизма, при которой нарушена или декомпенсирована функция клеток Лейдига. Гипогонадизм V степени требует не только гормональной, но нередко и хирургической коррекции пола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П. К. // Бюл. exper. биол. — 1948. — Т. 25, № 8. — С. 81—99.
2. Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. — М., 1975.
3. Бабичев В. Н. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. — Пушино, 1995.
4. Кнорре А. Г. Эмбриональный гистогенез. — Л., 1967.
5. Потин В. В., Устинкин Т. И. // Пробл. эндокринологии. — 1989. — № 2. — С. 3—5.
6. Райцина С. С. Сперматогенез и структурные основы его регуляции. — М., 1985.
7. Резников А. Г. Половые гормоны и дифференциация мозга. — Киев, 1982.
8. Современные проблемы сперматогенеза / Под ред. С. Л. Бурнашевой и др.). — М., 1982.
9. Уголев А. М. // Журн. эволюц. биохим. и физ. — 1983. — Т. 19, № 4. — С. 390—399.
10. Устинкина Т. И. Этиологическая и патогенетическая структура бесплодия в семье: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1990.
11. Устинкина Т. И. // Пробл. эндокринологии. — 1999. — № 4. — С. 28—30.
12. Устинкина Т. И. // Клини. мед. и патофизиол. — 1999. — № 2. — С. 54—57.
13. Шмальгаузен И. И. Кибернетические вопросы биологии. — Новосибирск, 1968.
14. Dufau M. L. // Ann. Rev. Physiol. — 1988. — Vol. 50, N 4. — P. 483—508.
15. Franchimont P. // Ann. Endocrinol. — 1987. — Vol. 48, N 6. — P. 441—451.
16. Galdieri M., Monaco L., Stefanini M. // J. Androl. — 1984. — Vol. 5, N 6. — P. 409—415.
17. Griswold M. D. // Biol. Reprod. — 1995. — Vol. 5, N 2. — P. 211—216.
18. Mills N. C. // Int. J. Androl. — 1990. — Vol. 13, N 2. — P. 123—134.
19. Page R. B. // The Physiology of Reproduction / Eds E. Knobil, J. Neill. — New York, 1988. — P. 1161—1233.
20. Risbridger G. P., Robertson D. M., de Kretser D. M. // Acta Endocrinol. — 1990. — Vol. 122, N 6. — P. 673—682.
21. Tsai Pei-San, Hayes Tyrone B., Licht P. // Biol. Reprod. — 1994. — Vol. 50, N 1. — P. 144—151.
22. Von Bertalanffy L. General System Theory. Foundation, Development, Application. — New York, 1968.