

УДК 616.697: 616.681-008.64

А.М. Гззян

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С НОРМОГОНАДОТРОПНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ АУТОИММУННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Научно-поликлиническое отделение ГУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта»
РАМН, Санкт-Петербург

В структуре причин «мужского фактора бесплодия» на первом месте до настоящего времени находятся так называемые идиопатические факторы, которые даже в ведущих центрах репродукции достигают 30% [1, 2]. В этом перечне важная роль принадлежит варикозному расширению вен семенного канатика — 15–20%. Эндокринные факторы считаются причиной развития гипогонадизма у мужчин в 8,9–21% случаев. В качестве возможных причин снижения фертильности мужчин рассматриваются иммунологические нарушения. В последнем случае речь идет о наличии антиспермальных аутоантител к различным антигенам сперматозоидов.

По разным данным [3, 4], частота выявления антиспермальных аутоантител среди мужчин с бесплодием в браке варьирует в широком диапазоне: от 3 до 12%. Имеются многочисленные данные об их действии на снижение качества эякулята и его оплодотворяющей способности, которые носят исключительно противоречивый характер. Однако антиспермальные антитела не имеют четкой характеристики по своему влиянию на оплодотворяющую способность сперматозоидов, и до настоящего времени не выделен специфический антиген сперматозоидов, определяющий его оплодотворяющий потенциал [5–7].

Аутоиммунный орхит в качестве диагноза в современной клинической практике не встречается. Вместе с тем клинические наблюдения последней трети прошлого века дают основание полагать, что аутоиммунное поражение яичек может сопровождать другие системные и органические аутоиммунные заболевания: системную красную волчанку, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа. У всех больных хронической надпочечниковой недостаточностью были обнаружены аутоантитела к стероидпродуцирующим клеткам яичек (клетки Лейдига) [8].

Цель исследования состояла в изучении клинических проявлений аутоиммунного поражения гонад у мужчин с нормогонадотропным гипогонадизмом, проявляющимся патоспермией, снижением продукции андрогенов или их сочетанием.

Материалы и методы исследования. Обследовано 268 мужчин с нормогонадотропным гипогонадизмом. Спермограмму проводили по стандартной методике ВОЗ (1999). Аутоиммунный орхит был подтвержден наличием в крови антициркулярных аутоантител к микросомальному антигену интерстициальных клеток яичек твердофазным иммуноферментным методом по

авторской методике, уровень которых превышал пороговое значение в крови — 400 Е/мл, установленное по правилу «двух сигм [σ]». Содержание ФСГ, ЛГ, пролактина, тестостерона и свободного тестостерона в крови больных определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов («Алкор-био», Россия). Контрольную группу составили 26 сопоставимых по возрасту здоровых мужчин. Анализ данных проведен с применением параметрических и непараметрических методов статистики.

Результаты исследования. Аутоиммунный орхит был диагностирован у 37 ($13,8 \pm 2,1\%$) из 268 больных с нормогонадотропным гипогонадизмом. Средний возраст больных аутоиммунным орхитом составил $32,1 \pm 0,9$ года. Длительность заболевания составила в среднем $3,9 \pm 0,4$ года и колебалась от 1 года до 8 лет. Жалобы на бесплодие в браке имели 35 ($94,5 \pm 3,7\%$) больных. Из перенесенных заболеваний наиболее частыми были воспалительные заболевания мочеполовой системы (рис. 1, 2). Из них чаще всего отмечались случаи ХНУ — хронического неспецифического уретрита ($45,9 \pm 8,2\%$). У четырех больных ($10,8 \pm 5,1\%$) имело место сочетание как минимум двух воспалительных заболеваний мочеполовой системы в анамнезе. Бактериологическое обследование этих больных не выявило наличия патогенной флоры. Клинические признаки обострения воспалительных процессов также отсутствовали. Варикозное расширение вен семенного канатика было у семи ($18,9 \pm 6,4\%$) пациентов. Из них пятеро ранее были прооперированы; рецидивов до настоящего времени не наблюдалось. У двух больных имело место варикоцеле I степени, и оперативное лечение им не предлагалось. У двух ($5,4 \pm 3,7\%$) больных в детстве был односторонний крипторхизм. Оба больных были прооперированы до трехлетнего возраста. Жалобы на нарушение эректильной функции и уменьшение продолжительности полового акта отметили двое ($5,4 \pm 3,7\%$). Они принимали биологически активные добавки, содержащие иохимбин, без положительного эффекта.

Аллергические заболевания в анамнезе отметили 6 ($16,2 \pm 6,1\%$) человек, у трех из них был атопический дерматит с сезонными обострениями, у двух больных имел место аллергический ринит в сочетании с конъюнктивитом также с тенденцией к сезонным обострениям. Один больной страдал бронхиальной астмой с трехлетнего возраста. Со-

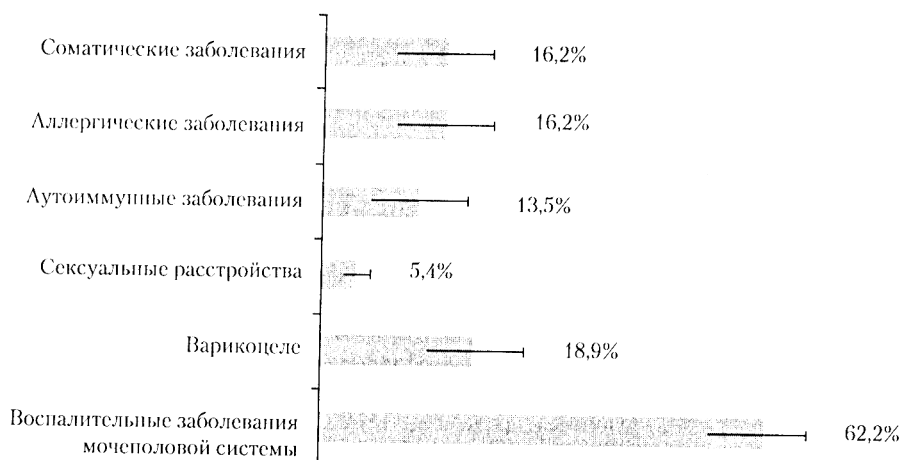


Рис. 1. Распространенность сопутствующих заболеваний у больных аутоиммунным орхитом.

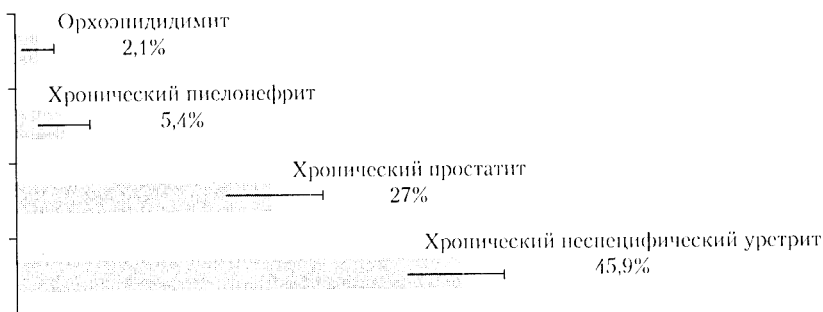


Рис. 2. Распространенность воспалительных заболеваний мочеполовой системы в анамнезе больных аутоиммунным орхитом.

четанные аутоиммунные заболевания были диагностированы у 5 ($13,5 \pm 5,6\%$) больных. У одного с пубертатного возраста имелся сахарный диабет 1-го типа, который был компенсирован с помощью базис-болюсной инсулинотерапии. Сосудистых осложнений у этого больного при обследовании выявлено не было. Еще у одного больного 5 лет назад диагностировано витилиго, которое имело тенденцию к прогрессированию в течение первых трех лет. В последние 2 года увеличения размеров депигментированных участков не происходило. У двух больных ранее был диагностирован аутоиммунный тиреоидит с повышенными титрами антител к тиреопероксидазе. Базальные уровни тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона не выходили за пределы физиологических колебаний. Оба пациента получали препарат тироксина (L-тироксин) в дозе 50 и 75 мкг/сут. Из сопутствующих соматических заболеваний у двух больных был хронический гастрит вне обострения за последний год. У одного имелась язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, без обострений в течение последних двух лет. Фиброгастроскопия, проведенная 2 года назад, не выявила свежих поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. У одного больного имелась варикозная болезнь, проявлявшаяся расширением вен малого таза и геморроидальным кольцом. Хронический тонзиллит был отмечен у двух больных.

Ожирением I степени страдали трое ($8,1 \pm 4,5\%$) больных. Телосложение и половое оволосение у всех больных соответствовало мужскому типу, гинекомастии выявлено не было. При осмотре и пальпации органов мошонки у шести ($16,2 \pm 6,1\%$) больных была выявлена гипотрофия яичек. У четырех из них наблюдалось уменьшение размеров обоих яичек, у двух больных имела место гипотрофия только левого яичка и сочеталась с варикоцеле в анамнезе. Обследование предстательной железы обнаружило ее увеличение у восьми ($21,6 \pm 6,8\%$) больных с хроническим простатитом и пальпаторно характеризовалась неоднородной уплотненной консистенцией.

Всем больным этой группы было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза и мошонки (табл. 1). У больных аутоиммунным орхитом были выявлены достоверно ($p < 0,001$) большие, чем в контрольной группе, размеры предстательной железы. У 13 больных данной группы в анамнезе имелся хронический простатит. Эхоструктура предстательной железы у этих больных отличалась неоднородностью, наличием гипоэхогенных участков размерами 0,5–0,9 см с нечеткими контурами в сочетании с небольшими гиперэхогенными включениями диаметром до 0,5 см. Капсула железы, как правило, была утолщена и имела в ряде случаев прерывистый контур. Вместе с тем отмечалось существенное уменьшение среднего объема обоих тестикулов в группе об-

Таблица 1

Данные эхографического исследования предстательной железы и органов мошонки у больных аутоиммунным орхитом (1) и у здоровых мужчин (2)*

Показатель	1 (n = 37)		2 (n = 26)		p
	$M \pm m$	Me	$M \pm m$	Me	
Объем предстательной железы, см ³	24,2±0,8	23,0	18,1±0,5	18,4	< 0,001
Объем правого тестикула, см ³	18,7±0,5	19,0	22,5±0,5	22,0	< 0,001
Объем левого тестикула, см ³	17,9±0,7	18,0	22,7±0,3	23,0	< 0,001

* Здесь и в табл. 2, 3 M — среднее значение, m — ошибка среднего, Me — медиана.

следованных больных. Эта разница оставалась столь же значимой ($p < 0,001$) даже при исключении из обсчета больных с явной гипотрофией яичек, объем которых не превышал 15 см³. При этом эхоструктура яичек больных была однородной. Обращало на себя внимание снижение общей эхогенности структуры яичек объемом менее 15 см³.

В табл. 2 приведены результаты гормонального обследования больных аутоиммунным орхитом и здоровых мужчин. Содержание гонадотропных гормонов в крови находилось в пределах физиологических колебаний и не отличалось в сравниваемых группах. Среднее содержание пролактина в группе больных аутоиммунным орхитом было ниже этого показателя у здоровых мужчин ($p < 0,05$). Однако корреляционной связи между содержанием тестостерона и пролактина в крови не выявлено. Отмечено

Таблица 2

Результаты гормонального обследования больных аутоиммунным орхитом (1) и здоровых мужчин (2)

Гормон	1 (n = 37)		2 (n = 26)		p
	$M \pm m$	Me	$M \pm m$	Me	
ФСГ, МЕ/л	4,8±0,5	4,1	4,2±0,3	4,0	> 0,05
ЛГ, МЕ/л	3,7±0,3	3,3	4,7±0,4	4,4	> 0,05
Пролактин, мМЕ/л	234,2±16,0	220,4	307,5±21,2	313,2	< 0,05
Тестостерон, нмоль/л	11,2±0,8	10,2	22,5±1,3	20,0	< 0,001
Свободный тестостерон, пмоль/л	21,7±1,7	18,6	51,1±3,8	48,8	< 0,001

значительное ($p < 0,001$) снижение уровня тестостерона и его свободной фракции в крови больных аутоиммунным гипогонадизмом. При корреляционном анализе по Спирмену была установлена достоверная положительная зависимость ($r = 0,3$; $p = 0,04$) между содержанием тестостерона и ЛГ в крови больных аутоиммунным орхитом. У этих же больных наблюдалась положительная связь ($r = 0,39$; $p = 0,02$) между объемом яичек и уровнем тестостерона в крови. Эта зависимость отсутствовала в контрольной группе. Средний уровень антитестикулярных аутоантител у больных аутоиммунным орхитом составил $738,7 \pm 47,1$ Е/мл и находился в пределах от 416 до 1571 Е/мл. При корреляционном анализе не было выявлено существенной связи между уровнем антитестикулярных аутоантител и содержанием андрогенов (тестостерона и свободного тестостерона), пролактина и гонадотропных гормонов в крови. Также отсутствовала четкая связь между содержанием антител в крови и размерами яичек.

Анализ спермограмм включал пять основных параметров: объем эякулята, концентрация сперматозоидов, относительное количество прогрессивно-подвижных, аномальных и нормальных форм сперматозоидов (табл. 3). Из представленных данных видно, что по объему, концентрации, относительному числу прогрессивно-подвижных и нормальных форм сперматозоидов отмечено значительное ($p < 0,001$) снижение показателей у больных аутоиммунным орхитом по сравнению с показателями в контрольной группе. Процентное соотношение аномальных форм сперматозоидов также существенно ($p < 0,001$) превышало этот показатель у здоровых мужчин. При оценке корреляционных связей выявлена достоверная связь между количеством прогрессивно-подвижных ($r = 0,5$; $p = 0,002$) и нормальных форм сперматозоидов. Не было установлено связи между основными показателями спермограмм и уровнем антитестикулярных аутоантител в крови.

Таблица 3

**Основные показатели спермограмм у больных аутоиммунным орхитом (1)
и у здоровых мужчин (2)**

Показатель	1 ($n = 37$)		2 ($n = 26$)		p
	$M \pm m$	Me	$M \pm m$	Me	
Объем, см ³	4,3±0,3	4,0	5,2±0,3	5,0	< 0,01
Концентрация, $\times 10^6$	21,7±0,3	20,0	131,5±11,8	134	< 0,001
Прогрессивно-подвижные сперматозоиды, %	14,7±1,3	16,0	48,9±1,4	46,5	< 0,001
Аномальные сперматозоиды, %	73,1±2,5	76,0	41,4±1,2	41,0	< 0,001
Нормальные формы сперматозоидов, %	8,2±0,5	8,0	17,5±0,3	18,0	< 0,001

Обсуждение результатов. По нашим данным аутоиммунное поражение яичек выявлено у 13,8% мужчин с нарушениями сперматогенеза и бесплодием в браке. С целью уточнения патогенеза аутоиммунного поражения яичек были предприняты экспериментальные исследования. Показано, что при экспериментальном аутоиммунном орхите у крыс увеличивается количество макрофагов в интерстициальной ткани яичек как за счет пролиферации резидентных макрофагов, так и за счет миграции периферических макрофагов. Отмечено взаимодействие макрофагов с различными типами клеток тестикулов, включая клетки Лейдига. Установлено, что последние оказывают регулирующее влияние на численность макрофагов, которые в свою очередь способны оказывать томогическое действие на стероидогенез в клетках Лейдига посредством выработки воспалительных цитокинов: TNF- α , IL-1, IL-6 [9–12]. Одним из основных звеньев патогенеза аутоиммунного поражения тестикулов считается продукция примированными макрофагами TNF- α [13].

В результате проведенного нами гормонального обследования у больных аутоиммунным орхитом выявлено снижение продукции тестостерона и свободного тестостерона. Исследование эякулята у этих больных показало снижение основных показателей спермограмм: концентрации, количества прогрессивно-подвижных и морфологически нормальных форм сперматозоидов. Эти данные согласуются с результатами экспериментов, моделирующих аутоиммунное поражение тестикулов у грызунов, показавших массивное поражение сперматогенеза в семенных канальцах, в основном сперматид и сперматоцитов первого порядка посредством апоптоза. Было выделено два основных пути апоптоза: активация систем Fas–FasL и TNF α –TNFR1 [13, 14].

В результате проведенного исследования аутоиммунный орхит диагностирован у 13,8% мужчин с нарушениями сперматогенеза различной степени выраженности. Наши данные позволяют заключить, что у больных аутоиммунным орхитом имеется подавление как гормональной, так и сперматогенной функции гонад, выражающееся в значительном снижении уровня андрогенов (тестостерона и свободного тестостерона) в крови и ухудшении основных показателей спермограммы: объема эякулята, концентрации, относительного количества прогрессивно-подвижных и нормальных форм сперматозоидов.

Сокращения: TNF — фактор некроза опухоли (ФНО); TNFR — рецептор фактора некроза опухоли; IL — интерлейкин.

Summary

Gzgyan A.M. Clinical features of patients with autoimmune normogonadotropic hypogonadism.

The aim of the study was to determine clinical, hormonal and spermatogenic characteristics of autoimmune orchitis. The autoimmune orchitis was diagnosed in 37 (13,8±2,1%) from 268 male patients with hypogonadism, using ELISA assessment of circulating antitesticular autoantibodies. Study results show statistically significant inhibition of steroidogenesis in patients with autoimmune orchitis. Testosterone and free testosterone plasma concentrations were decreased ($p < 0,001$), along with normal levels of FSH and LH. Spermatogenesis was also impaired. Sperm count, progressive motility and morphology were markedly ($p < 0,001$) reduced.

Key words: autoimmune orchitis, antitesticular antibody, male factor infertility, hypogonadism.

Литература

1. Овсянникова Т.В., Корнеева И.Е. Бесплодный брак // Акуш. и гинек. 1998. № 1. С. 32–36.
2. Нишлаг Э. Классификация андрологических расстройств // Андрология: Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: Пер. с англ. / Ред. Э. Нишлаг, Г.М. Бере; Ред. пер. И.И. Дедов. М., 2005.
3. Калашников Е.А. α_2 -Микроглобулин фертильности (гликоделин-S) как возможный иммунодепрессивный фактор антиспермального иммунитета // Пробл. репрод. 2004. № 5. С. 37–41.
4. Zeyneloglu H.B., Yerali. Antisperm antibodies: fact or fiction? // Immunol. Allergy Clin. North. Amer. 2002. N 22. P. 471–501.
5. Turek P.J. Infections, immunology and male infertility // Infertil. Reprod. Med. Clin. North. Amer. 1999. Vol. 10. N 3. P. 435–470.
6. Bronson R.A. Antisperm antibodies: a critical evaluation and clinical guidelines // J. Reprod. Immunol. 1999. N 45. P. 159–183.
7. Skau P.A., Folstad I. Do bacterial infections cause reduced ejaculate quality?: A meta-analysis of antibiotic treatment of male infertility // Behav. Ecol. 2003. Vol. 14. N 1. P. 12–19.
8. Winqvist O., Gebre-Medhin G., Gustafsson J. et al. Identification of the main gonadal autoantigens in patients with adrenal insufficiency and associated ovarian failure // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. N 80. P. 1717–1723.
9. Kern S., Robertson S.A., Mau V.J. et al. Cytokine secretion by macrophages in the rat testis // Biol. Reprod. 1995. N 53. P. 1407–1416.
10. Meinhardt A., Bacher M., Metz C. et al. Local regulation of macrophage subsets in the adult rat testis: examination of the roles of the seminiferous tubules, testosterone, and macrophage-migration inhibitory factor // Ibid. 1998. N 59. P. 371–378.
11. Hales D.B., Diemer T., Gustafsson J. et al. Identification of the main gonadal autoantigens in patients with adrenal insufficiency and associated ovarian failure // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. N 80. P. 1717–1723.
12. Suescun M.O., Calandra R.S., Lustig L. Effect of testicular macrophage conditioned media from rats with autoimmune orchitis on Leydig cell function // Amer. J. Reprod. Immunol. 2000. N 43. P. 116–123.
13. Suescun M.O., Rival C., Theas M.S. et al. Involvement of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of autoimmune orchitis in rats // Biol. Reprod. 2003. N 68. P. 2114–2121.
14. Theas S., Rival C., Lustig L. Germ cell apoptosis in autoimmune orchitis: involvement of the Fas-Fas L system // Amer. J. Reprod. Immunol. 2003. N 50. P. 166–176.

Статья принята к печати 20 декабря 2006 г.