

хлорэтиловые блокады, массаж ПЖ и др.), которое показало высокий положительный эффект при лечении ПЭ при использовании системно-структурного подхода [8]. В результате проведенного комплексного, поэтапного лечения копулятивный цикл у больных с ПЭ восстановился в 76,7% случаев.

Литература

1. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Ахведиани Н.Д. Хронический простатит и копулятивные нарушения // *Врачебное сословие*. 2004. №5-6. С. 6–8.
2. Аляев Ю.Г., Ахведиани Н.Д. Первые результаты российского интерактивного опроса по преждевременному семяизвержению // *Врач*. 2008. №6. С. 28–29.
3. Аляев Ю.Г., Ахведиани Н.Д. Дискуссия о преждевременном семяизвержении // V конгресс «Мужское здоровье»: Сб. статей и лекций. Кисловодск, 2009. С. 355–361.
4. Гурьянов А.А. Лечение больных с синдромом парацентральных долек внутривенными инъекциями крови в активные точки иглорефлексотерапии // *Диагностика, лечение и профилактика половых расстройств*: Сб. трудов. М., 1978. С. 123–129.
5. Пушкарь Д.Ю., Сегал А.С. Значение хронического простатита в структуре причинных факторов преждевременной эякуляции // *Врачебное сословие*. 2005. С. 5–6.
6. Пушкарь Д.Ю., Сегал А.С. Хронический простатит: спорные и тревожные тенденции // V конгресс «Мужское здоровье»: Сб. статей и лекций. Кисловодск, 2009. С. 190–200.
7. Сегал А.С., Пушкарь Ф.Ю. Преждевременная эякуляция: клинические аспекты // V конгресс «Мужское здоровье»: Сб. статей и лекций. Кисловодск, 2009. С. 324–331.
8. Сексопатология // *Справочник / Под ред. Г.С. Васильченко*. М., 1997. 568 с.
9. Barada J., Albany N., Lewis R. et al. The condition of premature ejaculation be renamed? // *AUA Annual Meeting*, 10 May 2004, San Francisco, USA (poster)
10. Broderick G.A. Premature ejaculation: On defining and quantifying a common male sexual dysfunction. // *J. Sex Med*. 2006. №3. P. 295–302.
11. Carson C, Glasser D., Laumann E. et. al. Prevalence and correlates of premature ejaculation among men aged 40 years and older: A United States nationwide population-based study. Program and abstracts from the American Urological Association 98th Annual Meeting. April 26-May 1, 2003; Chicago, Illinois. Abstract 1249.
12. Choi H.K., Jung G.W., Moon K.H. et. al. Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation // *Urology*. 2000. №2. P. 257–261.
13. De Amicis L.A., Goldberg D.C., LoPiccolo J. et.al. Clinical follow-up of couples treated for sexual dysfunction // *Arch. Sex. Behav*. 1985. №6. P. 467–89.
14. Donatucci C.F. Etiology of ejaculation and pathophysiology of premature ejaculation // *J. Sex. Med*. 2006. №4. P. 303–308.
15. Hellstrom W.G. Current and future pharmacotherapies of premature ejaculation // *J. Sex. Med*. 2006. №4. P. 332–341.
16. Kaplan H.S. *How to Overcome Premature Ejaculation*. N.Y. 1989. 320 p.
17. Kinsey A.C., Pomeroy W.B., Martin C.E. *Sexual behavior in the human male*. Philadelphia, 1948. 548 p.
18. Laumann E.O., Paik A., Rosen R.C. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. // *JAMA*. 1999. №6. P. 537–544.
19. Laumann E.O., Nicolosi A., Glasser D.B. et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. №1. P. 39–57.
20. Masters W.H., Johnson V.E. *Human sexual inadequacy*. Boston, Little, Brown and Co., 1970. 548 p.
21. McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD. et. al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. // *J. Sex. Med*. 2008. №7. P. 1590–606.
22. Patrick D., Althof S., Pryor J. et al. Premature ejaculation: An observational study of men and their partners. // *J. Sex. Med*.

2005. №2. P. 358–367.

23. Porst H., Buvat J. (eds.) *Standard practice in sexual medicine*. Oxford, Blackwell Publishing., 2006.
24. Powell J.A., Wyllie M.G. Up and coming treatments for premature ejaculation: progress towards an approved therapy. // *Int. J. Impot. Res.* 2009. №2. P. 107.
25. Rosen R.C. Prevalence and risk factors of sexual dysfunction in men and women. // *Curr. Psychiatr. Rep*. 2000. № 2. P. 189–195.
26. Rosen R., Porst H., Montorsi F. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: A multi-national survey//. *J. Sex.Med*. 2004. №1. P. 57–58.
27. Shabsigh R. Diagnosing premature ejaculation: a review. // *J. Sex. Med*. 2006. №4. P. 318–323.
28. Sotomayor M. The burden of premature ejaculation: The patient's perspective // *J. Sex. Med*. 2005. №2. P. 110–114.
29. Symonds T., Roblin D., Hart K., Althof S. How does premature ejaculation impact a man's life? // *J. Sex. Marital. Ther*. 2003. V. 29. P. 361–70.
30. Waldinger M.D., Hengeveld M.W., Zwinderman A.H., Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline // *J. Clin. Psychopharmacol*. 1998. V.18(4)/ P. 274–281.
31. Waldinger M.D. The neurobiological approach to premature ejaculation // *J. Urol*. 2002. V. 168. P. 2359–2367.

THE SYSTEM-STRUCTURAL APPROACH TO DIAGNOSTICS AND CORRECTION OF THE PREMATURE EJACULATION

I.B. SOSNOVSKY, A.T. TERESHIN, F.A. MOROZOV

Pyatigorsk State Research Institute of Balneology

We surveyed 360 patients at the age from 22 till 45 years (middle age 32,4±1,3 years) which complained of a premature ejaculation. The inflammatory processes of man's sexual sphere were revealed at 41% of patients (chronic prostatitis, colliculitis, vesiculitis), homodynamic and innervation disturbances were revealed at 17%, neurosis was found in 22%, psychogenic factors – at 7%. Sexological training therapy, psychotherapeutic correction of sex disadaptation was carried out at all married couples. A varied complex stage-by-stage treatment (pharmacotherapy, acupuncture, laser therapy, etc.) was prescribed depending on the pathology revealed. As a result restoration of sex function took place at 76,7% of patients.

Key words: premature ejaculation, inspection, treatment.

УДК: 616.65-002:615.849.19

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВО-ТЕСТИКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ С ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

А.Т. ТЕРЕШИН, И.Б. СОСНОВСКИЙ, Ф.А. МОРОЗОВ, А.И. ЛАГУНОВ*

В результате обследования 90 больных хроническим простатитом (ХП) в возрасте от 22 до 45 лет (в среднем 22,8±1,4 года) с длительностью ХП от 1 года до 11 лет (в среднем 4,7±1,2 года) и длительностью эректильной дисфункции (ЭД) от 2 до 5 лет (в среднем 3,8±0,7 лет) выявлены нарушения в секреции гонадотропных и стероидных гормонов, их корреляционных взаимоотношений, напряжение центрального репродуктивного гомеостата, в большей степени выраженные у больных с ослабленной половой конституцией. У 67,5% больных ХП выявлено снижение резервных взаимоотношений тестисул, углубляющееся по мере увеличения возрастного ценза больных и длительности заболевания.

Ключевые слова: хронический простатит, гипофизарно-надпочечниково-тестикулярная система

Хронический простатит (ХП) в общей структуре урологических заболеваний занимает 38-64% [8,15], в 32-78% случаев вызывая эректильную дисфункцию (ЭД) [5,8]. Ряд исследователей [5,6,12,14] считают, что ЭД у больных ХП возникает при функциональных нарушениях в *гипофизарно-надпочечниково-тестикулярной системе* (ГНТС). Данные о ГНТС у больных ХП с ЭД немногочисленны и носят крайне противоречивый характер в связи с различными возрастным цензом и половой конституции-

* ФГУ «Пятигорский ГНИИК ФМБА России»

ей обследуемых. При изучении патогенетических механизмов ЭД у больных ХП важную роль играет определение резервной функции яичек [1]. В литературе отсутствуют данные о функциональном состоянии ГНТС и резервной функции яичек у больных ХП с ЭД в зависимости от типа половой конституции, изучение которых поможет в выработке терапевтической тактики у этого контингента больных [1,4].

Цель исследования – изучить нейроэндокринное обеспечение сексуальной функции и резервные возможности тестикул у больных ХП с ЭД.

Материалы и методы исследования. Обследовано 90 больных ХП в возрасте от 22 до 45 лет (в среднем 33,8±1,4 года) с длительностью ХП от 1 года до 11 лет (в среднем 4,7±1,2 года), с длительностью ЭД от 2 до 5 лет (в среднем 3,8±0,7 лет).

Обследование больных проводилось по «Карте сексологического обследования мужчины» с вычислением индексов половой конституции [8]. Клинический диагноз устанавливался на основании субъективных (с помощью самостоятельного заполнения больными Международной системы суммарной оценки ХП, Международного индекса эректильной функции), объективных (пальцевое ректальное и трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы) и лабораторных (секрет сока простаты, анализ эякулята) данных заболевания. Специальными методами исследования исключали доброкачественные заболевания предстательной железы (ПЖ), заболевания, передающиеся половым путём.

Проводили определение концентрации пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) в сыворотке крови с использованием тест-наборов «Иммунок» (Чехия), эстрадиола (Е2), прогестерона (П), тестостерона (Т), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) – наборами фирмы СП «Белорис» (Белоруссия). В качестве нормы использовали показатели содержания гормонов в крови 20 здоровых мужчин (20-45 лет) с сохранными сексуальной и фертильной функциями.

Резервную функцию тестикул изучали по результатам пробы с хорионическим гонадотропином (ХГ) у 40 больных ХП и у 15 здоровых мужчин того же возраста. ХГ вводили однократно внутримышечно в дозе 2000 ЕД на 1 м² поверхности тела с определением уровня Т и Е2 в крови через 24 часа после введения ХГ.

Статистическую обработку материала выполняли с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statgraphics v.7.0, Statistica for Windows v.5.).

Результаты и их обсуждение. Обострение ХП 1 раз в год было у 30 (33,3%) мужчин, 2 раза – у 43 (47,8%), 3 и более раз – у 27 (30%).

26 (28,9%) больных ХП относилось к сильно-средней, 58 (64,4%) – к ослабленным вариантам средней, 6 (6,7%) – к слабой половой конституции.

У 57 (63,3%) больных отмечено снижение выраженности складчатости мошонки. Продольные размеры яичек в среднем составляли 4,4±0,2 см, поперечные – 2,7±0,2 см, что соответствует норме. У 47 (52,2%) больных наблюдалось снижение тонуса яичек и их чувствительности к пальпации. Размеры и консистенция придатков яичек, состояние семенных канатиков не имели признаков какой-либо патологии. Результаты пальцевого ректального исследования ПЖ имели коррелятивную связь с данными, полученными при трансректальном ультразвуковом исследовании ПЖ (r=0,93, p<0,05).

Таблица 1

Концентрация пептидных и стероидных гормонов в крови у здоровых мужчин и больных хроническим простатитом с эректильной дисфункцией

Гормоны	Здоровые	Больные	P
ФСГ, МЕ/мл	4,73±0,25	7,34±1,27	<0,05
ЛГ, МЕ/мл	5,16±0,41	5,28±0,79	>0,05
ПРЛ, мМЕ/л	164,47±13,54	212,12±31,28	<0,05
Е2, пмоль/л	62,83±3,46	87,36±11,29	<0,05
Т, нмоль/л	13,58±1,29	10,34±1,52	<0,05
ДГЭА-С, нмоль/л	16,87±0,78	21,23±2,12	<0,05
ГСПС, нмоль/л	34,72±4,86	47,56±6,39	<0,05
П, пмоль/л	1,16±0,07	1,73±0,14	<0,05

Концентрация пептидных и стероидных гормонов в крови у здоровых мужчин и больных ХП с ЭД представлена в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что у больных ХП с ЭД концентрация ФСГ повышена в 1,6, ПРЛ – в 1,3, Е2 – в 1,4, ДГЭА-С – в 1,3, ГСПС – в 1,4, П – в 1,5 раза, Т снижена в 1,5 раза по сравнению с нормой (p<0,05 во всех случаях).

Количественная оценка состояния ГНТС показывает, что у 62% больных была повышена концентрация ФСГ в крови, у 19% – ЛГ, у 61% – Е2, у 48% – П, у 59% – ПРЛ, у 64% – ГСПС, у 57% – ДГЭА-С, у 57% – снижена концентрация Т. Таким образом, у 62% больных ХП с ЭД имеются функциональные нарушения в ГНТС.

У всех больных вне зависимости от возраста выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между ПРЛ и Т, ДГЭА-С и Т, Т и Е2, обратная связь между ЛГ и Т. Отрицательная корреляция между Т и ПРЛ, Т и ДГЭА-С свидетельствует о влиянии ПРЛ и ДГЭА-С на гормональную функцию тестикул. По-видимому, повышение уровней ПРЛ, ДГЭА-С способствуют уменьшению рецепторов к ЛГ в тестикулах и таким образом тормозят секрецию Т, что показывает влияние гиперпролактинемии на секрецию ДГЭА-С.

Выявлено повышение гонадотропной активности гипофиза в ответ на снижение Т/Е2 коэффициента, хотя степень достоверности коэффициента корреляции различна. Видимо, такая неоднородность корреляционных взаимоотношений зависит от значительных индивидуальных колебаний уровня половых и гипофизарных гормонов, различной чувствительности периферических и центральных структур ГНТС к изменению гормонального гомеостаза организма.

Концентрация пептидных и стероидных гормонов в крови в зависимости от половой конституции больных ХП с ЭД представлена в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что чем более ослабленными вариантами половой конституции представлены больные ХП, тем более выраженнее проявляется снижение концентрации Т в крови (r=0,87, p<0,05) и повышение концентраций ФСГ (r=0,89, p<0,05), Е2 (r=0,87, p<0,05), П (r=0,86, p<0,05), ПРЛ (r=0,86, p<0,05), ГСПС (r=0,91, p<0,05) и ДГЭА-С (r=0,91, p<0,05) в крови.

Таблица 2

Концентрация пептидных и стероидных гормонов в крови в зависимости от половой конституции у больных хроническим простатитом с эректильной дисфункцией

Гормоны	Здоровые	Половая конституция		
		Сильно-средняя (n=39)	Слабо-средняя (n=45)	Слабая (n=6)
ФСГ, МЕ/мл	4,73±0,25	5,03±0,18	10,12±1,36*	12,83±1,54*
ЛГ, МЕ/мл	5,16±0,41	5,87±0,53	6,83±1,27	8,44±1,18*
Е2, пмоль/л	62,83±3,46	65,69±5,24	78,69±6,42*	98,56±9,34*
Т, пмоль/л	13,58±1,29	12,83±1,21	7,13±0,36*	5,57±0,29**
ПРЛ, пмоль/л	154,31±15,72	183,29±20,53	298,86±28,43*	384,53±38,64**
ДГЭА-С, нмоль/л	16,87±0,78	17,36±0,34	23,17±1,96*	24,98±1,33*
ГСПС, нмоль/л	34,72±4,86	38,31±1,26	59,64±4,53*	73,81±6,32**
П, пмоль/л	1,16±0,07	1,18±0,11	2,16±0,18*	2,59±0,13**

Примечание: * – p<0,05 по отношению к группе здоровых мужчин, ** – p<0,05 по отношению к предыдущей группе

Концентрации пептидных и стероидных гормонов в крови у здоровых мужчин и больных ХП с сильно-средней половой конституцией достоверно не отличались.

У больных ХП со слабо-средней половой конституцией концентрации ФСГ, Е2, ПРЛ, ДГЭА-С, ГСПС и П повышены на 214%, 125%, 194%, 137%, 172% и 186% соответственно (p<0,05 во всех случаях), ЛГ – повышена на 132% (p>0,05), Т – снижена на 47,5% (p<0,05) по сравнению со здоровыми мужчинами.

У больных ХП со слабой половой конституцией концентрации ФСГ, ЛГ, ПРЛ, Е2, ДГЭА-С, ГСПС и П повышены на 271%, 164%, 249%, 157%, 148%, 213% и 223% соответственно (p<0,05 во всех случаях), Т – снижена на 59% по сравнению со здоровыми мужчинами.

Резервная функция тестикул у больных ХП представлена в табл. 3.

При изучении резервной функции тестикул было выявлено, что после пробы с ХГ у здоровых мужчин концентрация Т в крови возросла на 293%, Е2 – на 198%, после пробы с ХГШ концентрация Т в крови возросла на 186%, Е2 – на 151%, что свидетельствует о снижении резервных возможностей клеток Лейдига, которая была выявлена у 27 (67,5%) больных ХП. Снижение резервных возможностей тестикул следует считать одним из патогенетических факторов, усугубляющих течение ЭД. У 88% больных ХП обнаружено повышенное соотношение ЛГ/Т, что свидетельствует о снижении чувствительности тестикул к гонадотропной стимуляции.

В возрасте больных 21-30 лет концентрация Т и Е2 в крови после ХГ пробы возросла на 198% и 160% соответственно, в возрасте 31-40 лет – на 184% и 156% соответственно, в возрасте 41-45 лет – на 173% и 134% соответственно, т.е. по мере увеличения возрастного ценза больных ХП и длительности заболевания резко падает резервная функция тестикул на стимуляцию ХГ ($r=0,87, p<0,05$).

Таблица 3

Резервная функция тестикул системы у больных хроническим простатитом

Группы Возраст (лет)	Показатели			
	Т, нмоль/л		Е2, пмоль/л	
	До пробы	Через 24 часа	До пробы	Через 24 часа
Больные:				
23-30 лет (n=14)	12,61±0,82 100%	24,91±2,78 198%	82,34±7,86 100%	131,86±18,27 160%
P	<0,001		<0,001	
31-40 лет (n=15)	10,78±0,63 100%	19,84±2,23 184%	88,03±8,34 100%	136,96±12,34 156%
P	<0,001		<0,001	
41-45 лет (n=11)	10,96±0,45 100%	18,96±1,21 173%	89,17±10,54 100%	119,48±14,19 134%
P	<0,001		<0,001	
Всего=40	10,52±1,31 100%	19,56±1,52 186%	88,21±10,63 100%	133,21±12,54 151%
Контрольная группа (n=15)	13,53±1,24 100%	39,61±4,53 293%	62,71±2,31 100%	124,17±11,51 198%
P	<0,001		<0,001	

Примечание: P – достоверность различия по сравнению с уровнем до пробы

В отличие от нейрогенных и васкулогенных факторов роль дефицита Т в генезе ЭД до последнего времени оставалась неизученной [5,10,12,14], хотя у 32-35% мужчин с ЭД выявлено снижение концентрации Т в крови [2,3,5,10,17]. У больных со сниженной концентрацией Т в крови снижается количество ночных и спонтанных эрекций, а заместительная андрогенотерапия приводит к восстановлению их количества [14]. Это указывает на то, что Т принимает участие в механизме эрекции [5,12,14]. Дефицит Т приводит к снижению синтеза NO [2,9,11], что, в свою очередь, сопровождается нарушением эректильной функции. Обнаружено, что нейроны, выделяющие NO, андрогензависимы [11,12]. Спинальные нейроны, иннервирующие поперечнополосатую мускулатуру промежности, андрогензависимы [11,13]. Следовательно, выраженность полового влечения, качество и количество эрекций находятся под влиянием Т [5,6,10].

Экспериментальные исследования на животных показали прямую зависимость между качеством эрекции и содержанием Т. При электрической стимуляции пещеристого нерва у кастрированных мышей интракавернозное давление было недостаточным для возникновения адекватной эрекции, которая восстанавливалась после назначения Т [11]. Многочисленные работы, проведенные на животных, показали стимулирующее действие Т на синтез NO, как нейрогенного, так и эндотелиального происхождения [11]. Данный феномен был отмечен как у Т, так и ДГТ, но отсутствовал у Е2 [5,6].

Было обнаружено, что у кастрированных животных увеличивается гибель гладкомышечных клеток в тканях полового члена [11]. Исследователи [9] проводили трем группам кастрированных белых кроликов заместительную гормонотерапию Т, Е2 и наблюдали группу с плацебо и группу, которой не проводили кастрацию. После кастрации отмечено снижение интракавернозного давления, активности фосфодиэстеразы-5, значения которых восстанавливались до нормального уровня только после назначения Т. У кастри-

рованных животных существенно повышались значения апоптоза гладкомышечных клеток полового члена, и лишь после восстановления нормальной концентрации Т наблюдали полное восстановление гладкомышечной ткани кавернозных тел [12].

В последнее десятилетие появились данные о влиянии Т как на центральные, так и на периферические нейроны, ответственные за копулятивный цикл у мужчин [11,12]. Известно, что возникновение эрекции находится в зависимости от сигналов, поступающих из центральной нервной системы [5,6]. На основании магнитно-резонансной томографии, выявляющей изменения в насыщении кислородом крови в определенных участках головного мозга, выявлено, что у больных со снижением концентрации Т в крови функциональная активность головного мозга во время просмотра эротических фильмов ниже, чем у мужчин, имеющих нормальное содержание Т [12]. Доказано, что это нарушение устраняется при назначении андрогенотерапии [13].

У мужчин с ЭД после фармакологически вызванной эрекции проводили доплерографическое исследование полового члена [9]. Была обнаружена не зависящая от возраста взаимосвязь между снижением концентрации Т и нарушением расслабления гладкомышечных волокон кавернозных тел. Выявлено нарушение веноокклюзионного механизма при низкой концентрации Т [10].

Для выполнения дефицита секреции Т формируется целый комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, затрагивающих как эндокринный, так и паракринный, аутокринный уровни [6,7]. Ввиду взаимозависимости нейрогуморальных регуляторных процессов снижение продукции Т отражается на всей ГГНТС.

Гипоандрогения вызывает стимуляцию секреции не только ЛГ, но и секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [5,6] и (вторично) – секрецию ФСГ, а также ПРЛ [7]. Увеличение продукции Е2 у больных ХП вызывает снижение содержания в гипоталамусе пролактинингибирующего фактора – дофамина, что оказывает прямое активирующее влияние на секрецию гипофизом ПРЛ [6]. Доказывается другой путь гиперпролактинемии у больных ХП.

Увеличение Е2 приводит к повышению концентрации тироксин-связывающего глобулина; ответное снижение свободных трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) способствуют нарастанию образования тиролиберина и тиреотропного гормона (ТТГ). Секреция общих Т3 и Т4 усиливается. Продукция тиролиберина и ТТГ повышается до тех пор, пока не восстановится нормальная концентрация свободных Т3 и Т4. Тиролиберин стимулирует секрецию лактотрофов аденогипофиза, приводя к повышению уровня ПРЛ [6,7]. Таким образом, повышение концентрации ПРЛ показывает напряженность функционирования *гипоталамо-гипофизарной системы* (ГГС) у больных ХП. Гиперэстрогения вызывает повышение уровня *соматотропного гормона* (СТГ), что подтверждают результаты функциональной пробы с эстрогенами, при которой наблюдается гиперсекреция СТГ [5,6].

Гипоандрогения способствует развитию *инсулинорезистентности* (ИР) [6,7]. Развивающаяся при этом гипергликемия вызывает гиперсекрецию *инсулина* (И). Снижение чувствительности гипоталамических центров к торможению глюкозой стимулируют выделение нейронами гипоталамуса в воротную систему гипофиза соматолиберина и кортиколиберина, подавляя секрецию соматостатина. Соматолиберин стимулирует секрецию *контринсулярного гормона* – СТГ. Кортиколиберин вызывает выброс АКГТ, который усиливает секрецию другого контринсулярного гормона – *кортизола* (К). Формируется порочный круг. Увеличение продукции К подавляет образование дофамина, что вызывает повышенный синтез ПРЛ [2,6].

Недостаточность митогенного действия Т приводит к формированию комплекса компенсаторно-приспособительных реакций [7]. Экспериментальное исследование на тестостерончувствительной клеточной линии фибробластов крайней плоти человека показало, что активность ароматазы и 5 α -редуктазы зависят от уровня Т. Любое изменение уровня Т (как в сторону понижения, так и увеличения при назначении больших доз андрогенных препаратов), повышает образование 5 α -дигидротестостерона (ДГТ) и Е2 [5-7].

Повышение активности 5 α -редуктазы и ароматазы определяется физиологической ролью Т, ДГТ и Е2. Т принимает участие в процессе роста и дифференцировки клеток [1,4,5]. ДГТ и Т,

связываясь с одним и тем же внутриклеточным рецептором [5,6], стимулируют пролиферативную активность клеток [1,4]. Эстрогены индуцируют интенсивный митогенез в тканях, клетки которых имеют специфические рецепторы [4]. Повышение активности 5 α -редуктазы и ароматазы считается ведущим в патогенезе развития целого ряда онкологических заболеваний, включая *доброкачественную гиперплазию* (ДГПЖ) и рак предстательной железы [1-4].

Повышение уровня СТГ при наличии гипогонадизма усиливает образование *инсулиноподобного фактора роста-1* (ИФР-1). Сходство рецепторов ИФР-1 и И позволяет ИФР-1 связываться с рецепторами И и активизировать их. Повышение уровней ИФР-1 и И при гипогонадизме является компенсаторным ответом на развитие ИР [2,3,7]. Учитывая участие И, наряду с ИФР-1, в повышении митотической активности клеток ИР можно рассматривать как механизм повышения уровня И, СТГ, ИФР-1 и, соответственно, их митогенной активности. Повышение уровней данных показателей характерно для стадии промочки опухолевого роста [1,4]. Повышение ароматазной и 5 α -редуктазной активности и уровня большинства ростовых факторов указывает на то, что развивающиеся при снижении уровня Т компенсаторно-приспособительные реакции направлены на повышение митотической активности клеток, а их выраженность пропорциональна степени снижения продукции Т [1,3,4].

Развитие андрогендефицитных состояний сопровождается нарушением импульсного режима секреции гормонов аденогипофиза [14]. Данные изменения приводят к ограничению и извращению передаваемой информации, регулирующей целый ряд физиологических процессов, включая дифференцировку клеток [7]. Так, стимулятором синтеза ИФР-1 в клетках Сертоли является ЛГ [3,5]. ИФР-1 усиливает экспрессию рецепторов ЛГ на клетках Лейдига и тем самым активирует стероидогенез. Ингибирующее влияние на образование трансформирующих факторов роста в клетках Сертоли оказывает ФСГ. Трансформирующие факторы роста подавляют стероидогенез в клетках Лейдига [5,6]. В связи с этим частота ритма образования ГнРГ, определяющая соотношение ЛГ и ФСГ [6], оказывает непосредственное влияние на уровни клеточных факторов роста и, соответственно, на пролиферацию клеток [7].

При снижении продукции Т нарушается согласование центрального и периферического звеньев ГНТС. При ингибировании рецепторов ЛГ снижается количество функционирующих клеток Лейдига у пациентов с андрогендефицитным состоянием и импульсная секреция ГнРГ и ЛГ не сопровождается адекватной импульсной секрецией Т [6]. ЦНС воспринимает данное состояние как усугубление андрогенного дефицита. По механизму отрицательной обратной связи компенсаторно повышаются уровни ГнРГ, ЛГ и ФСГ [2,6]. Несмотря на ответное повышение уровня Т, режим его секреции остаётся нефизиологическим, постепенно принимая тонический вид. Ответ клеток Лейдига в тоническом режиме на импульсное образование ГнРГ и ЛГ у больных с андрогендефицитным состоянием сопровождается постепенным переходом в тонический режим секреции гормонов гипофиза и гипоталамуса.

Длительное и непрерывное (в тоническом режиме) воздействие ГнРГ приводит к десенситизации его рецепторов на гонадотропных клетках и к подавлению секреции ЛГ, ФСГ, несмотря на имеющийся дефицит Т [6]. Так, у некоторых больных с андрогендефицитным состоянием уровни ЛГ и ФСГ не превышают нормального референтного интервала. Подавление импульсной секреции ГнРГ, в свою очередь, отражается на соотношении ЛГ и ФСГ, образовании клеточных ростовых факторов. Повышение продукции ФСГ у больных ХП следует рассматривать, с одной стороны, как отражение нарушений гипоталамо-гипофизарной регуляции, с другой стороны – как компенсаторную реакцию, направленную на стимуляцию генеративной функции, сниженной у больных ХП [5,6].

В условиях гипогонадизма и гиперэстрогемии ослабевает эротизирующее действие Т на половые центры мозга, так как адоргенкомпетентные рецепторы гипоталамуса, регулирующие мужской тип полового поведения и мужские половые реакции, специфически чувствительны только к Т, но не к его метаболитам, а тем более к малоактивным андрогенам типа ДГЭА-С

[5,6]. Недостаточная эротизация полового центра вызывает снижение либидо, эрекции, воллостических и оргастических ощущений [5,10,14]. Гипогонадизм может быть одной из причин «срыва» инсулиновой системы, компенсаторной стимуляции надпочечников с временным повышением, а затем снижением выделения катехоламинов [5,13].

Концентрация ЛГ в крови у больных ХП находится в нормальных пределах, что может говорить о нарушении механизмов отрицательной обратной связи, а также функциональных нарушениях в секреции ГнРГ и гонадотропинов [6].

Гиперсекреция Е2 и ДГЭА-С у больных ХП характеризуют усиление кортикостероидогенеза в качестве компенсаторной реакции сетчатой зоны коры надпочечников при тестикулярной дефицитности [6]. Гиперэстрогемия способствует замещению в рецепторах Т на Е2, что может вызвать торможение секреции ФСГ и стимулировать секрецию ДГЭА-С [2]. Гиперсекреция ДГЭА-С снижает чувствительность тестикул к гонадотропной стимуляции, способствуя тем самым уменьшению продукции Т и реципрокному подъёму ЛГ, что вызывает повышение коэффициента ЛГ/Т у больных ХП [5,6,15]. В условиях сниженного коэффициента Т/ДГЭА-С не компенсируется эротизирующий эффект Т на гипоталамические сексуальные центры [5]. Выявленная нами гиперэстрогемия является результатом нарушенного биосинтеза половых стероидов в тестикулах, компенсаторной реакции коры надпочечников и изменённого метаболизма Т в печени.

При гиперэстрогемии развиваются склеротические и дистрофические изменения в ПЖ, застой в ацинусах, разволокнение стромы органа, тогда как андрогены купируют указанные явления и стимулируют регенеративные процессы [5,6]. Повышение уровня Т в крови приводит к усилению, а Е2 – к снижению гемодинамики в ПЖ [14,15]. Отмечено прямое ингибирующее влияние Е2 на продукцию Т либо аутокринным, либо паракринным путем [6].

Гиперэстрогемия блокирует не только индуцированный ГнРГ выброс гонадотропинов на клеточных мембранах аденогипофиза, но и блокируя в простато-тестикулярном комплексе аденогипофизарные гормоны, связываемые ПРЛ в ПЖ, тем самым изменяя обмен Т в ПЖ и усиливает выход ПРЛ в кровотоки [2,5,6]. Следует принять во внимание существующую гипотезу о том, что стимулирующее влияние андрогенов на секрецию ПРЛ обусловлено способностью Т превращаться в Е2 [2,6].

На фоне гиперпролактинемии даже небольшое снижение уровня Т приводит к клиническим проявлениям андрогенной недостаточности, так как гиперпролактинемия препятствует превращению Т в его активный метаболит – ДГТ [6]. В связи с этим ряд исследователей [2,10,12,14] считают, что гиперпролактинемия является фактором, провоцирующим нарушения различных составляющих копулятивного цикла. Гиперпролактинемия инициирует уменьшение числа рецепторов к ЛГ в тестикулах, вызывая уменьшение синтеза Т [2,6]. Это подтверждается наблюдаемой тенденцией к повышению коэффициента ЛГ/Т, который отражает чувствительность к гонадотропной стимуляции [5,6]. Высокие концентрации ПРЛ замедляют спермато- и стероидогенез, хотя не исключено, что в нормальных количествах ПРЛ необходим для сперматогенеза [14,15].

Гонадотропины косвенно осуществляют связь между герминативной и инкреторной системой тестикулярной ткани [2,5,6]. Существует так называемый *feed-back*-механизм между гипофизом и герминативным эпителием. Поражение герминативного эпителия вызывает повышение секреции гипофизом гонадотропинов и П [5,6].

Увеличение секреции ГСПС ограничивает доступ Т к тканям-мишеням за счёт снижения содержания общего и свободного Т в крови [2]. ГСПС имеет большее сродство к Т, чем к Е2, поэтому при увеличении его секреции повышается связывание его с Т (не поступающего в ткани), изменяется соотношение Т/Е2 и усиливаются эффекты эстрогенов [2].

Гиперэстрогемия на фоне гипогонадизма вызывает повышение ГСПС [2]. Т ингибирует секрецию ГСПС печенью. Следовательно, гипогонадизм вызывает увеличение секреции ГСПС, снижение секреции СТГ [2,6]. Снижение секреции СТГ приводит к уменьшению продукции ИФР-1 и ИФР-

связывающего глобулина [2], что вызывает гиперсекрецию ГСПС [2].

Таким образом, в патогенезе снижения Т у больных ХП можно выделить следующие факторы: 1) непосредственное снижение секреции Т в яичках вследствие ХП (простато-тестикулярное взаимодействие по Н.А.Белову); 2) повышение концентрации ГСПС, что вызывает связывание общего и свободного Т; 3) снижение плотности рецепторов к ЛГ вследствие хронической гиперпролактинемии; 4) дисрегуляция в ГНТС.

У 67,5% больных ХП выявлено снижение резервных возможностей тестикул, по-видимому, за счет снижения плотности рецепторов к ЛГ, вызванного нарушением функционирования в простато-тестикулярном комплексе. Снижение резервной функции тестикул у больных ХП усугублялось по мере увеличения возрастного ценза больных и длительности заболевания, что имело прямую корреляцию ($r=0,87$, $p<0,05$). У 88% больных обнаружено повышение соотношения ЛГ/Т, что свидетельствует о снижении чувствительности тестикул к гонадотропной стимуляции.

Гиперпролактинемия в сочетании с гипоандрогемией и гиперэстрогемией усугубляют проявления ЭД. Такой зависимости не удалось установить при различных вариантах соотношений Т и Е2 с ЛГ. Увеличение частоты вариантов нарушения корреляционных взаимоотношений между Е2 и Т, с одной стороны, ФСГ и ПРЛ - с другой у больных подтверждают возможную взаимосвязь уровней ФСГ и ПРЛ с состоянием ПЖ и генеративной функцией тестикул, а уровня ЛГ – с эндокринной активностью тестикул. Таким образом, у больных ХП нарушаются корреляционные взаимоотношения между содержанием в крови половых и гипофизарных гормонов.

В условиях гиперэстрогемии может иметь место избыточное связывание Т и Е2 одними и теми же белками. Это ослабляет биологическую активность Т. Взаимодействие Е2 и Т может происходить на уровне гормон-рецепторных белков в органах и тканях-мишенях: ПЖ, семенных пузырьках, эпидидимисе благодаря конкуренции за одни и те же рецепторные белки. Такие биохимические эффекты Т и Е2 ослабляют биологическое действие Т в ПЖ. Изменения в соотношении Т/Е2 и Т/ЛГ свидетельствуют о патологическом состоянии периферического звена ГНТС.

Выводы. Полученные исследования показывают нарушения в секреции гонадотропных и стероидных гормонов, их корреляционных взаимоотношений, напряжении центрального репродуктивного гомеостата, патологическом состоянии периферического звена ГНТС у больных ХП с ЭД. Гормональные нарушения в большей степени проявляются у больных ХП с ЭД, в большей степени выраженные у больных с ослабленными вариантами половой конституции. У 67,5% больных ХП выявлено снижение резервных возможностей тестикул, которые усугубляются по мере увеличения возрастного ценза и длительности заболевания.

Литература

1. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000. 426 с.
4. Дедов И.И., Калиниченко С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М., 2006. 240 с.
5. Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю. Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 176 с.
6. Зезеров В.Г., Северин Е.С. Молекулярные механизмы онкогенеза предстательной железы // Вестн. РАМН. 1998. № 5. С. 29–35.
7. Каррузерс М. Революция тестостерона: Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 224 с.
8. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы: Пер. с англ. СПб.: Невский диалект, 2001. 356 с.
9. Печерский А.В. Роль частичного возрастного андрогенного дефицита в развитии метаболического синдрома // Вестн. Санкт-Петербургской мед. акад. последипломного образования. 2010. №1. С. 42–50.
10. Сексопатология. Справочник: под ред. Г.С. Васильченко. М.: Медицина, 1999. 575 с.

11. Chen R.Y., Wittert G.A., Andrew G.R. Relative androgen deficiency in relation to obesity and metabolic in older men // Diabet.Obes.Metab. 2006. №4. P. 429–435.

12. Foresta C., Caretta N., Rossato M. et al. Role of androgens in erectile function // J. Urol. (Baltimore). 2004. №6. P. 2358–2362.

13. Halford J.C., Harrold J.A. Neuropharmacology of human appetite expression // Dev.Disabil.Res.Rev. 2008. №2. P.158–164.

14. Jankowski J.T., Seftor A.D., Strohl K.P. Erectile dysfunction and sleep related disorders // J.Urol. 2008. №3. P. 837–841.

15. Kirby M. A new look at the hormonal and metabolic changes in the ageing male // Int.J.Clin.Pract. 2008. №5. P. 672–674.

16. Morales A., Buvat J., Gooren L.J. et al. Endocrine aspects of men sexual dysfunction // Sexual medicine. Sexual dysfunctions in men and women. 2006. №11. P. 347–382.

2. Richard G., Batsone D., Doble A. Chronic prostatitis // Curr. Opin. Urol. 2003. V.13. P.23–29.

CLINICOFUNCTIONAL ACTIVITY HYPOPHYSIAL ADRENAL TESTICULAR SYSTEM AT PATIENTS WITH CHRONIC PROSTATITIS AND ERECTILE DYSFUNCTION

A.T. TERESHIN, I.B. SOSNOVSKY, F.A. MOROZOV, A.I. LAGUNOV

Pyatigorsk State Research Institute of Balneology

We surveyed 90 patients with chronic prostatitis (CP) at the age from 22 till 45 years old (on the average 22,8±1,4 year old) with CP duration from 1 till 11 years (on the average 4,7±1,2 year) and erectile dysfunction duration from 2 till 5 years (on the average 3,8±0,7 years). Disturbances in secretion of gonadotropic and steroid hormones, disturbances of their correlational mutual relations, strain of central reproductive homeostat are more intensive at patients with weakened sexual constitution. Depression of reserve mutual testicle relations is marked at 67,5% of CP patients which goes deep in the process of age increase and duration of their disease.

Key words: chronic prostatitis, hypophysial adrenal testicular system.