

Стимуляция сперматогенеза гонадотропинами и антиэстрогеном при патоспермии и бесплодии мужчин

Н.С. КРАВЦОВА, д.м.н. Р.В. РОЖИВАНОВ, проф. Д.Г. КУРБАТОВ

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования — изучить эффективность подходов к увеличению количества сперматозоидов в эякуляте.

Материалы и методы. Использовались хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), антиэстрогены (кломифен), рекомбинантный ФСГ (рФСГ) и сочетания указанных препаратов.

Результаты. Наименьшая эффективность (10%) отмечалась при монотерапии ХГЧ. Эффективность монотерапии кломифеном составила 20% в отношении зачатия и 63% в отношении олиготератозооспермии. Эффективность сочетания ХГЧ с рФСГ достигала 40% в отношении зачатия и 87% в отношении олиготератозооспермии.

Заключение. Наибольшей эффективностью обладает сочетание ХГЧ с рФСГ. Все исследованные виды стимулирующей терапии не приводят к развитию побочных эффектов.

Ключевые слова: бесплодие, сперматогенез, кломифен, гонадотропины.

Stimulation of a spermatogenesis at men gonadotrophins and an antiestrogen at a pathospermia and infertility

N.S. KRAVTSOVA, R.V. ROZHIVANOV, D.G. KURBATOV

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Aim — to investigate the methods of treatment, directed on increase in quantity of spermatozoa in an ejaculate.

Material and methods. In investigation was used: chorionic gonadotrophin, anti-estrogen, recombinant preparations FSH, and also their combinations.

Results. The worst efficiency (10%) was noted when using monotherapy by preparation HCG. Efficiency of monotherapy by a preparation of clomiphene was higher and made 20% concerning conception, and 63% concerning an oligoteratozoospermiya. Efficiency of the combined therapy of HCG in combination with recombinant FSH was 40% concerning conception, and 87% concerning an oligoteratozoospermiya.

Conclusion. At the same time the studied types of the stimulating therapy are effective, safe and don't lead to development of side effects.

Keywords: infertility, spermatogenesis, clomifene, gonadotrophins.

doi: 10.14341/probl201662237-41

В течение последних 50 лет концентрация сперматозоидов в эякуляте здоровых мужчин, проживающих в технологически развитых странах, постоянно снижалась; мужское бесплодие в большинстве случаев связано со снижением количества и качества сперматозоидов [1]. В связи с этим актуально изучение эффективности методов лечения, направленных на увеличение количества сперматозоидов в эякуляте, в том числе гормональной стимулирующей терапии. Для такой терапии в настоящее время применяют хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), антиэстрогены, рекомбинантные препараты фолликулостимулирующего гормона (рФСГ), а также комбинации этих средств [2].

Цель исследования — исследование эффективности и безопасности разных видов стимулирующей терапии у пациентов с патоспермией и бесплодием на фоне нормальной или сниженной секреции гонадотропинов.

Материал и методы

В проспективное когортное исследование были включены 80 бесплодных мужчин с олигоастенотератозооспермией на фоне нормальных или сниженных уровней ЛГ и ФСГ. Все участники добровольно подписали информированное согласие; протокол исследования утвержден локальным этическим ко-

Сведения об авторах:

Кравцова Наталья Сергеевна — асп. отд. урологии и андрологии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, e-mail: drnot@mail.ru. Тел. +7(925)4636787

Роживанов Роман Викторович — д.м.н., гл.н.с. отд. урологии и андрологии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, e-mail: trozhivanov@mail.ru;

Курбатов Дмитрий Геннадьевич — д.м.н., проф., зав. отд. урологии и андрологии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: kurbatov.d@mail.ru

митетом ФГУ ЭНЦ МЗ РФ 22.09.09 (протокол №19). Критериями исключения являлись травмы или хирургические вмешательства на половых органах в анамнезе, криптозооспермия, азооспермия, любые формы обструктивного бесплодия, гипергонадо-тропный гипогонадизм, гипотиреоз, гиперпролактинемия, гиперкортицизм, нарушения кариотипа, делеции AZF, опухоли яичек, опухоли гипофиза, варикоцеле, урогенитальные инфекции, воспалительные заболевания половых желез, бактериоспермия, лейкоспермия, носительство антиспермальных антител. Проводилась стратифицированная рандомизация пациентов в группы (**табл. 1**).

Мы не планировали формирование контрольной группы, так как неэтично было бы отказывать мужчинам в репродуктивной реабилитации. Однако такую группу все же удалось сформировать из 10 пациентов, отказавшихся от предложенных терапевтических рекомендаций.

Пациенты 1-й группы получали кломифена цитрат (кlostилбегит, «Эгис», Венгрия) по 50 мг внутрь утром ежедневно. Пациентам 2-й группы внутримышечно вводили ХГЧ (гонадотропин хорионический, «Московский эндокринный завод», РФ) в индивидуально подобранной дозе (от 1000 до 3000 ЕД 1 раз в 3 дня). Эта группа была наиболее малочисленной, поскольку уже предварительная оценка выявила наименьшую эффективность соответствующей терапии и продолжение набора пациентов в данную группу представлялось нецелесообразным. Пациенты 3-й группы получали комбинированную терапию ХГЧ (от 1000 до 3000 ЕД 1 раз в 3 дня) и рФСГ (гонал-Ф, «Мерк Сероно», Швейцария) в дозе 75 ЕД подкожно через день. Дозу ХГЧ подбирали индивидуально, исходя из уровня общего тестостерона в сыворотке крови утром натощак после инъекции препарата (целевым значением являлось 20—33 нмоль/л).

Для оценки объема яичек использовали УЗИ на аппарате Aloka ProSound SSD-α 10 (линейный датчик с частотой 10 МГц). У всех пациентов оценивали уровни ЛГ, ФСГ, общего тестостерона (Т) и ингибина В в трех аликвотах сыворотки. Концентрацию ЛГ (норма 2,5—11,0 ЕД/л), ФСГ (норма 1,6—9,7 ЕД/л) и Т (норма 12,0—33,3 нмоль/л) определяли на автоматическом анализаторе Vitros Eci («Johnson and Johnson», Великобритания) методом усиленной хемилюминесценции, а уровень ингибина В (норма 25—325 пг/мл) — методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы DSL (США). Кровь для исследования отбирали из локтевой вены в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак.

Оценка качества эякулята осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2010) путем световой микроскопии с помощью микроскопа Olimpus 41 CX (Япония) и камеры Маклера того же производителя. Учитывая, что на параметры спермограммы

может влиять множество различных факторов, анализ проводили двукратно; оценивали наиболее «стабильные» показатели: количество сперматозоидов в 1 мл эякулята (норма ≥ 15 млн), количество морфологически нормальных форм (норма $\geq 4\%$, критерий Крюгера), подвижность А+В (норма $\geq 40\%$). Забор эякулята осуществлялся в стерильные контейнеры путем мастурбации после полового воздержания в течение 3—5 сут.

Эффективность лечения оценивали через 3 мес, понимая под эффективностью возможность зачатия и/или устранение олиготератозооспермии. Мужчины, от которых зачатие на фоне лечения в этот срок не наступило, но устранялась олиготератозооспермия, продолжили получать терапию еще 3 мес с последующей оценкой ее эффективности.

Обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica («StatSoft Inc.», США, версия 8.0). Сравнение количественных признаков осуществляли непараметрическим методом с использованием теста Краскела—Уоллиса для независимых групп, а также теста Вилкоксона для зависимых групп. Сравнение качественных признаков проводили путем анализа таблиц сопряженности с использованием точного критерия Фишера для независимых групп. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Как и следовало ожидать, в контрольной группе в период исследования ни один из показателей статистически значимо не изменился (**табл. 2**).

Всем пациентам контрольной группы было настоятельно рекомендовано приступить к репродуктивной реабилитации, в том числе с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Проводимая терапия оказывала разный эффект в зависимости от выбранного препарата. Худшая эффективность отмечалась при использовании монотерапии ХГЧ (**табл. 3**).

Терапия ХГЧ, наряду с повышением уровня Т, увеличивала лишь число сперматозоидов в 1 мл эякулята, не влияя на другие параметры. ХГЧ устранял олигозооспермию у 60% пациентов ($n=6$), но тератозооспермия купировалась только у одного. До лечения процент морфологически нормальных форм у этого пациента составлял 3%, а через 3 мес — 4% (нижняя граница нормы). От этого мужчины на 3-м месяце лечения наступило зачатие. Беременность окончилась естественными родами здорового ребенка мужского пола. Следует отметить, что у этого пациента в анамнезе имеется здоровый ребенок женского пола от другой партнерши.

Таким образом, эффективность монотерапии ХГЧ в нашем исследовании составила 10% (1 чело-

Таблица 1. Распределение пациентов по группам [n=80]

Параметр	Кломифен [n=30]	ХГЧ [n=10]	ХГЧ+ФСГ [n=30]	Контроль [n=10]	p
Возраст, годы	29 [26; 32]	27 [24; 32]	25 [22; 32]	26 [24; 3]	0,55
ИМТ, кг/м ²	24,8 [23,2; 28,9]	24,8 [23,7; 27,1]	23,3 [21,8; 24,9]	23,9 [22,4; 26,8]	0,19
Наличие детей в анамнезе, %	43	40	40	40	1,0
Объем яичек, мл	19 [16; 20]	17 [9; 18]	17 [15; 20]	18 [14; 20]	0,15
Тестостерон, нмоль/л	16,3 [13,2; 17,3]	13,0 [11,2; 15,7]	15,0 [14,8; 16,3]	14,3 [13,6; 17,1]	0,22
ЛГ, ЕД/мл	3,8 [3,4; 4,5]	3,6 [2,8; 4,1]	3,9 [3,6; 4,2]	3,7 [2,9; 4,4]	0,32
ФСГ, ЕД/мл	4,6 [4,1; 5,3]	5,1 [4,1; 5,9]	4,7 [4,3; 5,1]	4,8 [4,3; 5,5]	0,66
Ингибин В, пг/мл	58 [23; 94]	55 [24; 101]	52 [19; 86]	63 [24; 109]	0,86
Количество сперматозоидов, млн/мл	10 [8; 12]	7 [6; 11]	9 [7; 10]	9 [6; 11]	0,49
Подвижность А+В, %	18 [14; 19]	16 [14; 24]	18 [17; 26]	18 [13; 26]	0,47
Морфологически нормальные формы, %	2 [1; 3]	1 [0; 3]	2 [0; 2]	2 [0; 3]	0,32

Таблица 2. Динамика показателей в контрольной группе

Параметр	Исходно [n=10]	3 мес [n=10]	p
Объем яичек, мл	18 [14; 20]	18 [14; 20]	1,0
Тестостерон, нмоль/л	14,3 [13,6; 17,1]	15,1 [13,3; 17,4]	0,96
Ингибин В, пг/мл	63 [24; 109]	67 [24; 112]	0,84
Количество сперматозоидов, млн/мл	9 [6; 11]	9 [5; 12]	0,84
Подвижность А+В, %	18 [13; 26]	17 [14; 25]	0,78
Морфологически нормальные формы, %	2 [0; 3]	2 [0; 3]	1,0

Таблица 3. Эффективность стимулирующей терапии ХГЧ

Параметр	Исходно (n=10)	3 мес (n=10)	p
Объем яичек, мл	17 [9; 18]	17 [10; 18]	0,10
Тестостерон, нмоль/л	13,0 [11,2; 15,7]	24,3 [22,9; 27,3]	0,005
Ингибин В, пг/мл	55 [24; 101]	62 [26; 110]	0,11
Количество сперматозоидов, млн/мл	7 [6; 11]	15 [8; 17]	0,005
Подвижность А+В, %	16 [14; 24]	18 [13; 22]	1,0
Морфологически нормальные формы, %	1 [0; 3]	2 [1; 3]	0,11

Таблица 4. Эффективность стимулирующей терапии кломифеном

Параметр	Исходно [n=30]	3 мес [n=30]	p	6 мес [n=20]	p
Объем яичек, мл	19 [16; 20]	19 [16; 20]	1,0	19 [16; 20]	1,0
Тестостерон, нмоль/л	16,3 [13,2; 17,3]	24,5 [23,1; 25,7]	<0,001	25,1 [24,0; 26,7]	0,11
ЛГ, ЕД/мл	3,8 [3,4; 4,5]	6,1 [4,9; 6,8]	<0,001	6,7 [5,2; 7,1]	0,007
ФСГ, ЕД/мл	4,6 [4,1; 5,3]	6,0 [5,6; 7,1]	<0,001	6,5 [5,4; 7,2]	0,008
Ингибин В, пг/мл	58 [23; 94]	89 [66; 203]	<0,001	102 [93; 207]	<0,001
Количество сперматозоидов, млн/мл	10 [8; 12]	17 [14; 19]	<0,001	18 [13; 24]	0,39
Подвижность А+В, %	18 [14; 19]	19 [17; 20]	0,07	20 [18; 25]	0,049
Морфологически нормальные формы, %	2 [1; 3]	4 [3; 5]	0,002	4 [3; 6]	0,53

век). Мы не отмечали побочных эффектов такой терапии, кроме нерезких тянущих болей в области яичек, на которые жаловались 3 пациента. Боли отмечались в начале лечения, купировались самостоятельно, не требовали отмены препарата и были связаны с увеличением объема яичек.

Монотерапия кломифеном оказалась более эффективной (табл. 4).

Наряду с увеличением уровня тестостерона, гонадотропинов и ингибина В такая терапия не только

увеличивала число сперматозоидов в 1 мл эякулята, но и улучшала их морфологию. При этом отмечалась тенденция к улучшению подвижности, хотя и не достигшая статистической значимости. Кломифен устранял олиготератозооспермию у 22 (73%) пациентов. От 2 мужчин этой группы на 3-м месяце лечения наступило зачатие. Беременность окончилась естественными родами здоровых детей женского пола. Следует отметить, что у этих пациентов в анамнезе имелись здоровые дети женского и муж-

Таблица 5. Эффективность стимулирующей терапии ХГЧ+рФСГ

Параметр	Исходно (n=30]	3 мес (n=30]	p	6 мес (n=27]	p
Объем яичек, мл	17 [15; 20]	18 [16; 21]	0,012	19 [16; 21]	1,0
Тестостерон, нмоль/л	15,0 [14,8; 16,3]	26,2 [24,5; 27,0]	0,005	25,8 [24,6; 26,5]	0,86
Ингибин В, пг/мл	52 [19; 86]	98 [71; 115]	<0,001	114 [79; 141]	0,005
Количество сперматозоидов, млн/мл	9 [7; 10]	17 [13; 20]	0,005	24 [21; 27]	0,012
Подвижность А+В, %	18 [17; 26]	20 [17; 25]	0,63	21 [20; 25]	0,018
Морфологически нормальные формы, %	2 [0; 2]	4 [2; 7]	0,011	4 [4; 7]	0,06

ского пола от других партнерш. Остальные пациенты (n=20), у которых отмечалось устранение олиготератозооспермии, продолжили терапию кломифеном в прежнем режиме. В табл. 5 приведены результаты их обследования еще через 3 мес.

На фоне продолжающейся терапии кломифена цитратом было выявлено дальнейшее увеличение уровней гонадотропинов и ингибина В и тенденция к повышению уровня Т, что сопровождалось улучшением подвижности сперматозоидов без значимых дальнейших изменений их концентрации или морфологии. Тем не менее на фоне 6-месячного лечения кломифеном зачатие наступило еще от 4 пациентов. Беременности окончились естественными родами здоровых детей. Следует отметить, что у 3 из этих пациентов в анамнезе имелись здоровые дети от других партнерш.

Из 13 пациентов, у которых была устранена олиготератозооспермия, зачатия достигнуто не было; у 4 из них в анамнезе имелись дети. Таким образом, суммарная эффективность терапии кломифеном составила 20% (6 человек) в отношении зачатия, и 63% (19 человек) в отношении устранения олиготератозооспермии. Пациентам с устраненной олиготератозооспермией, но не достигшим зачатия, было рекомендовано использование ВРТ. При терапии кломифеном нами не было выявлено побочных эффектов, однако у 3 пациентов на фоне продолжающейся терапии отмечалось ухудшение достигнутых ранее показателей. Этим пациентам была рекомендована криоконсервация эякулята и использование методов ВРТ.

Хорошие результаты лечения также отмечались при комбинированной терапии ХГЧ с рФСГ (табл. 5).

Комбинированная терапия гонадотропинами, наряду с увеличением уровня Т и ингибина В, увеличивала как число сперматозоидов в 1 мл эякулята, так и их морфологию. На подвижность сперматозоидов лечение не повлияло. Олиготератозооспермия была устранена у 70% пациентов (n=21). От 3 из них на 3-м месяце лечения наступило зачатие. Беременности окончились естественными родами здоровых детей мужского пола. В анамнезе у одного из пациентов детей не было, а у 2 — здоровые дети женского пола. Пациенты с ненаступившим зачатием продол-

жили терапию гонадотропинами в прежнем режиме и были повторно обследованы еще через 3 мес (см. табл. 5).

На фоне продолжающейся комбинированной терапии гонадотропинами от 9 мужчин наступило зачатие, закончившееся рождением здоровых детей (5 женского и 4 мужского пола); у 6 из этих мужчин в анамнезе имелись дети. Еще у 5 мужчин было отмечено устранение олиготератозооспермии, но зачатия не наступило (у 3 из них в анамнезе также имелись дети). У 4 пациентов олиготератозооспермия сохранялась. Таким образом, суммарная эффективность комбинированной терапии гонадотропинами составила 40% (12 человек) в отношении зачатия и 87% (26 человек) в отношении олиготератозооспермии. Пациентам, не достигшим зачатия, было рекомендовано использование ВРТ.

При комбинированной терапии гонадотропинами нами не было выявлено побочных эффектов, кроме нерезких тянущих болей в области яичек, на которые жаловались 4 пациента. Боли отмечались в начале лечения, купировались самостоятельно, не требовали отмены препаратов и были связаны с увеличением объема яичек.

Обсуждение

При использовании монотерапии ХГЧ для стимуляции сперматогенеза были получены результаты, сходные с продемонстрированными в данном исследовании. Так, L.Yang и соавт. [3] показали, что, несмотря на возможность наступления спонтанной беременности на фоне монотерапии ХГЧ, для полноценной стимуляции сперматогенеза необходима комбинированная терапия в сочетании с ФСГ [3]. М. Amirzargar и соавт. [4] нашли, что комбинированная терапия ХГЧ с ФСГ приводит к большему числу беременностей (57%), чем монотерапия ХГЧ (32%). К подобному выводу пришли и также А. Sinisi и соавт. [5], показавшие, что у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, получающим ХГЧ, добавление рФСГ способствует лучшей индукции сперматогенеза.

Метаанализ результатов использования антиэстрогенов для стимуляции сперматогенеза [6] показал, что эти препараты значимо повышают часто-

ту наступления беременности, увеличивают концентрацию сперматозоидов и их подвижность на фоне возрастания уровней ФСГ и Т в сыворотке при низком риске легких побочных эффектов.

Заключение

Все исследованные виды стимулирующей терапии повышают уровни Т и ингибина В в сыворотке, а также увеличивают концентрацию сперматозоидов в эякуляте. Однако в отношении устранения олиготератозооспермии и достижения спонтанного зачатия эффективны только терапия кломифена цитратом и комбинированная терапия ХГЧ с рФСГ. Длительность лечения должна составлять 3–6 мес. Комбинированная терапия гонадотропинами наиболее эффективна. Все исследованные виды стиму-

лирующей терапии являются безопасными и не приводят к развитию побочных эффектов.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Финансирование проведенных лабораторно-инструментальных исследований проведено при поддержке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Н.С. Кравцова, Р.В. Роживанов; сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста — Н.С. Кравцова; редактирование рукописи — Р.В. Роживанов, Д.Г. Курбатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Руководство по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью. 4-е изд. — М.; 2001. — 144 с. [Who. Rukovodstvo po laboratornomu issledovaniyu eyakulyata cheloveka i vzaimodeystviya spermatozoidov s tservikal'noy sliz'y. 4th edition. Moscow; 2001. 144 p. (In Russ.)].
2. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / Под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере. — М.; 2005. — 554 с. [Andrology. Man's health and reproductive system dysfunction. Ed by E. Nishlag, G.M. Bere. Moscow; 2005. 554 p. (In Russ.)].
3. Yang L, Zhang SX, Dong Q, et al. Application of hormonal treatment in hypogonadotropic hypogonadism: more than ten years experience. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(2):393-399. doi: 10.1007/s11255-011-0065-0.
4. Amirzargar MA, Eavangi M, Basiri A, et al. Comparison of recombinant human follicle stimulating hormone (RHFSH), human chorionic gonadotropin (HCG) and human menopausal gonadotropin (HMG) on semen parameters after varicocelelectomy: a randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med*. 2012;10(5):441-452. PMC4169682.
5. Sinisi AA, Esposito D, Bellastella G, et al. Efficacy of recombinant human follicle stimulating hormone at low doses in inducing spermatogenesis and fertility in hypogonadotropic hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(9):618-623. doi: 10.1007/bf03346659.
6. Chua ME, Escusa KG, Luna S, et al. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology*. 2013;1(5):749-757. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00107.x.