

МАТЕРИАЛЫ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
СЕКСОЛОГОВ, АНДРОЛОГОВ И УРОЛОГОВ УКРАИНЫ«Фармакотерапия
в сексологии, андрологии
и урологии»

20–21 сентября 2012 года, г. Киев

Гормонотерапия в комплексном лечении
мужского бесплодия*Л.П. Имшинецкая, К.Р. Нуриманов, Л.И. Добровольская*
Украинский институт сексологии и андрологии, г. Киев

Бесплодный брак в мире и, в частности, в Украине ввиду высокой встречаемости (15–20%) представляет одну из важнейших медико-социальных проблем. При этом мужской фактор в структуре семейного бесплодия составляет 45% [8, 25].

Трудности и неудачи в лечении мужского бесплодия общеизвестны. Последнее связано с многообразием его причин, механизмов патогенеза и клинического течения. Современная классификация, учитывающая эти факторы [19, 23, 25], позволяет дифференцированно подходить к лечению различных форм бесплодия, в том числе к применению гормонотерапии. При этом следует учесть, что гормональный фактор играет главную роль как в становлении, так и в поддержании репродуктивной функции человека.

Эта роль принадлежит гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе (ГГГС), функционирующей у мужчин в тоническом режиме по принципу прямых и обратных связей [1, 9, 14, 19]. У мужского плода с 10 нед беременности начинается секреция тестостерона (Т), оказывающего непосредственное влияние на митотическую и мейотическую фазы созревания сперматозоидов. Под влиянием Т в сроке 19–28 нед беременности у генетически запрограммированного мужского плода первоначальный циклический тип синтеза гонадолиберина гипоталамуса, стимулирующих секрецию гонадотропинов гипофизом, сменяется на тонический (мужской) тип функционирования. При этом Т непосредственно стимулирует и секрецию гонадотропинов. В рамках прямой связи лютеинизирующий гормон гипофиза (ЛГ) стимулирует синтез Т и эстрогенов в яичке, а фолликулостимулирующий (ФСГ) – развитие сперматоцитов I порядка и дальнейшее созревание до сперматиды, ускоряет рост семенных канальцев, развитие клеток Сертоли (суспендоцитов) и «отвечает», таким образом, за концентрацию сперматозоидов в сперме.

В настоящее время важное значение в регуляции генеративной и половой функции придают гипофизарному гормону пролактину (ПРЛ), который считается «ночным» регулятором секреции Т. ПРЛ повышает чувствительность гонад к действию гонадотропинов путем увеличения количества рецепторов на клеточных мембранах клеток-мишеней, считается одним из основных компонентов эякулята, способствует созреванию сперматозоидов в придатках яичек и обеспечивает их подвижность. При олигозооспермии его содержание уменьшается в 4, а при азооспермии – в 10 раз [2, 22].

Роль Т в мужском организме многообразна. Помимо активного влияния на репродуктивные процессы, он является одним из важнейших метаболических компонентов [19, 26, 27, 30]. Наряду с Т стероидный гормон эстрадиол (Э2), вырабатываемый яичками, так же, как и Т, обладая анаболическим действием, повышает активность эндокриноцитов (клеток Лейдига), стимулирует (менее интенсивно) белковый обмен, принимает участие в регуляции сперматогенеза. Сопоставление характера спермограммы и уровня половых гормонов выявило отрицательную корреляцию уровня Э2 с объемом эякулята, процентом подвижных форм сперматозоидов и положительную корреляцию с количеством тератоидных форм, что свидетельствует о патогенетической роли гиперэстрогемии у бесплодных мужчин [1, 2, 27]. Для осуществления эндокринной и репродуктивной функции важен андрогенно-эстрогенный баланс. Если Т, будучи в избытке, ингибирует преимущественно секрецию люлиберина гипоталамусом, чем снижает уровень ЛГ в крови, то эстрогены – угнетают секрецию фоллиберина и как следствие – ФСГ.

В клетках Сертоли (суспендоцитах) вырабатывается белковый гормон эстрогеноподобного действия – ингибин, который, являясь ингибитором выработки ЛГ и ФСГ, также участвует в регуляции сперматогенеза.

Механизмы обратной связи в ГГС функционируют благодаря участию специфических рецепторных белков, которые обеспечивают прием гормонального сигнала в клетках-мишенях и образование гормонорецепторного комплекса, предохраняющего гормон от дальнейших превращений, доставляя его в ядро для осуществления действия на генетическом уровне [3, 6].

Окончательное становление гонадостата и его функционирование достигается к 16–18 годам. До начала мейоза и окончания формирования гематотестикулярного барьера к 12–13 годам (то есть, в период эмбриогенеза и *пренубертата*) яички уязвимы для вредных воздействий, ведущих к развитию секреторного бесплодия, которое клинически протекает по типу врожденной формы первичного гипогонадизма.

Учитывая сложный механизм взаимодействия гормональных факторов в регуляции сперматогенеза, одним из важнейших моментов гормонотерапии (ГТ) мужского бесплодия является проведение *динамического контроля* уровня гормонов в крови.

В структуре комплексного клинико-лабораторного обследования [15, 23], проводимого с целью уточнения клинической формы мужского бесплодия, обязательна оценка изменения половых органов относительно состояния вторичных половых признаков, сексуальности, антропометрических показателей, изменений со стороны других органов и систем [4, 23].

В клинике сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» обобщен отечественный и мировой опыт диагностики различных вариантов мужского бесплодия и разработана его классификация [18, 22, 24].

Из всех клинических форм мужского бесплодия наиболее часто в ГТ нуждается секреторная (обусловленная гипогонадизмом), реже – экскреторно-токсическая и сочетанная формы, когда имеют место значительные нарушения андрогенно-эстрогенного баланса, метаболизма Т в предстательной железе в результате хронического воспаления последней.

При проведении ГТ мужского бесплодия и половых расстройств следует придерживаться строгих *критериев* [3, 4, 23]. Главным показанием к ГТ является наличие клинико-лабораторных показателей функциональных нарушений ГГС.

ГТ должна предшествовать гормоноредуцированная терапия (ГРТ), направленная на санацию органов, участвующих в обмене андрогенов (гепатотропные препараты, витамины, микроэлементы, анаболики, диета, нормализация образа жизни) [15, 23].

ГТ назначают при отсутствии или недостаточной стимуляции гормонопоза после применения ГРТ. Ее проводят по *стимулирующему* (низкие дозы, короткие курсы 1–1,5 мес) или по *заместительному* принципу в зависимости от характера резервной функции органов ГГС, для чего используют специальные пробы (проба с антиэстрогенами, хорионическая проба). Отсутствие увеличения секреции гонадотропинов после 5-дневного приема пациентом антиэстрогенов (кломифена цитрата, клостильбегита), растормаживающих секрецию гонадолиберинов, свидетельствует о сниженной функциональной активности гипоталамуса. В клинике чаще используют хориогониновую пробу (ХП): определение уровня Т до и после 3–5-дневного введения препарата хорионического гонадотропина. Положительная ХП свидетельствует о сохраненных резервах яичек, снижении функциональной активности гипофиза и о перспективности лечения бесплодия препаратами гонадотропинов.

Таким образом, отрицательная проба с антиэстрогенами и положительная ХП – свидетельство центрального (вторичного) характера гипогонадизма. Отсутствие увеличения Т после введения гонадотропина (отрицательная проба) свидетельствует о снижении резервных возможностей яичек и является признаком первичного гипогонадизма. *Первичный врожденный и допубертатный* гипогонадизм, как правило, сопровождается сниженной или отсутствующей резервной функцией яичек и нуждается в заместительной андрогенотерапии с целью поддержания мужского фенотипа и половой функции. Лечение проводят 2–3-месячными курсами в индивидуальном режиме.

Медикаментозное лечение секреторного бесплодия при первичном врожденном гипогонадизме, особенно при азооспермии (синдром Клайнфельтера, дисгенезии яичек), неэффективно [21, 22, 23]. При врожденной изолированной дегенерации сперматогенных структур яичек и сохранности клеток Лейдига (синдром del Castillo) – андрогенотерапия естественного происхождения [23]. В таких случаях рекомендуют методы искусственного оплодотворения [10].

При *первичном постпубертатном гипогонадизме* (после перенесенных орхита, травм яичек, при варикоцеле) с угнетенным, но сохраненным сперматогенезом резервная функция яичек, как правило, сохранена [15, 16, 32, 33]. Такие пациенты после (или одновременно) с ГРТ нуждаются в стимулирующей терапии гонадотропинами в сочетании с антиэстрогенами или стимулирующими дозами андрогенов (1–1,5 мес, 2–3 курса в год не более 2–3 лет). При отрицательной ХП у таких пациентов применяют андрогенотерапию с учетом уровня половых гормонов и клинических признаков андрогендефицита [7, 15, 23, 29].

При *вторичном гипогонадизме* и стимулирующая, и заместительная ГТ, – основная патогенетически обоснованная альтернатива [3, 6, 23, 24]. Не исключена необходимость на первых этапах применения андрогенов и антиэстрогенов в низких дозах для стимуляции гормональной функции гипоталамуса и гипофиза. При отсутствии эффекта необходима заместительная терапия гонадотропными препаратами (1–2 курса в год не более 2–3 лет). При отсутствии положительных результатов и наличии выраженной андрогенной недостаточности используется пробный трехмесячный курс заместительной андрогенотерапии [7, 23].

При *экскреторно-токсическом* бесплодии (ЭТБ) в результате хронического воспаления предстательной железы нередко нарушается обмен половых гормонов в ней, что ведет к дисбалансу андрогенно-эстрогенной активности. При длительном течении хронического простатита ухудшаются качественные и количественные показатели спермы [23]. Резервная функция яичек, как правило, сохраняется. После проведения противовоспалительной и гормоноредуцированной терапии таким пациентам показана стимулирующая ГТ гонадотропинами одновременно или последовательно со стимулирующей андрогенотерапией.

При *сочетанном бесплодии* особенности проведения на втором этапе (после ГРТ) ГТ зависят от сопутствующего гипогонадизма и характера выраженности гормональных нарушений [11].

Более подробно характеристика гормональных препаратов и схемы их лечения отражены в современной литературе [3, 4, 6, 7, 24, 31].

Результаты комплексного лечения мужского бесплодия, включающего ГТ, обычно оценивают по достоверным различиям сперматологических показателей. Отдаленные результаты по наличию беременностей и родов по понятным объек-

тивными причинами далеко не полны, а поэтому не учитываются. По нашим данным [13, 23], у больных с первичным постпубертатным приобретенным гипогонадизмом и у больных с экскреторно-токсическим бесплодием при олигоспермии I–II степени положительная динамика наблюдалась у 30–60% больных, при олигозооспермии III–IV степени – в 20–40%. При вторичном гипогонадизме на фоне I–III и даже IV степени олигозооспермии улучшение спермограммы наблюдалось в 60–80%.

Трудности и неудачи в лечении мужского бесплодия, особенно его секреторной и сочетанной форм, с превалированием тестикулярного фактора в патогенезе последней, объясняются ранним формированием гематотестикулярного барьера (до 11–12 лет), а, следовательно, малодоступностью медикаментозного влияния на яичко. В связи с этим перед репродуктологами, эндокринологами, педиатрами, урологами остро стоит проблема профилактики возможных нарушений плодovitости в будущем, то есть раннего выявления и своевременного лечения ГГГС (врожденной патологии яичек, крипторхизма, орхита, варикоцеле, диспубертатогенеза и пр.) [5, 11, 12, 16, 17].

Перспектива развития этой проблемы состоит в поиске новых физиологически адаптированных медикаментозных регуляторов функционирования ГГГС, в совершенствовании и внедрении в практику на государственном уровне новых репродуктивных биотехнологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гладкова А.И. Эндокринная и паракринная регуляция тестикулярных функций. Материалы научно-практической конференции: Актуальные проблемы эндокринологии. – Харьков. – 2004. – С. 75–81.
2. Гладкова А.И., Бондаренко В.А. Влияние гипострогемии на формирование патоспермии у мужчин // Здоровье мужчины. – 2003. – № 2 (5). – С. 95–99.
3. Горпинченко И.И. Основные направления в использовании гонадотропинов для лечения мужского бесплодия // Здоровье мужчины. – 2002. – № 1. – С. 74–81.
4. Горпинченко И.И., Имшинецкая Л.П. Гормонотерапия половых расстройств у мужчин и другие методы медикаментозного лечения. – К.: – Космополис. – 2001. – 47 с.
5. Горпинченко И.И., Имшинецкая Л.П. Неотложные вопросы детской андрологии // Здоровье мужчины – 2003. – №1. – С. 80–82.
6. Горпинченко И.И., Имшинецкая Л.П. Хорионический гонадотропин (чХГ) в андрологической практике // Здоровье мужчины – 2004. – № 3 – С. 37–41.
7. Горпинченко И.И., Никитин О.Д. Бесплодный брак в Украине. Новые реальности // Здоровье мужчины – 2010. – № 3 – С. 184–190.
8. Дедов И.И., Калинин С.Ю. – Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. – М., 2006. – 239 с.
9. Зукин В.Д., Зинченко В.М. Современные методы вспомогательных репродуктивных репродуктивных технологий в лечении мужского бесплодия // Здоровье мужчины – 2002. – № 2 – С. 97–99.
10. Имшинецкая Л.П., Соколова М.Н., Туник Т.Н. Гормонально-сперматологические предпосылки лечения и профилактики сочетанного бесплодия у мужчин: Тез. докладов респ. науч. конф. «Профилактика сексуальной патологии и супружеских дисгармоний». – Киев–Ворошиловград. – 1988. – С. 31–33.

11. Имшинецкая Л.П. Профилактика мужского бесплодия: Тез. докладов респ. науч. конф. «Профилактика сексуальной патологии и супружеских дисгармоний». – Киев–Ворошиловград. – 1988. – С. 27–29.
12. Имшинецкая Л.П. Возможности и перспективы консервативного лечения мужского бесплодия: Сб. «Сексология и андрология». – К., 1998. – В.4. – С. 7–12.
13. Имшинецкая Л.П. Эндокринологические факторы бесплодия: В кн. Бесплодие в супружестве / Под ред. И.Ф. Юнды. – К.: Здоров'я. – 1990. – С. 151–180.
14. Имшинецкая Л.П. Секреторное бесплодие. Особенности диагностики и возможности терапии // Здоровье мужчины – 2008. – № 2 – С. 224–229.
15. Имшинецкая Л.П. Эпидемический паротит и мужское бесплодие. Проблемы профилактики // Здоровье мужчины – 2004. – № 1 – С. 117–120.
16. Имшинецкая Л.П. К вопросу о лечении крипторхизма // Сексология и андрология. / Под ред. А.Ф. Возианова, И.И. Горпинченко. – К., 2002. – Вып. 6. – С. 115–119.
17. Имшинецкая Л.П., Горпинченко И.И., Бойко Н.И. – Диагностическая и лечебная тактика при азооспермии: информационное письмо. – К.: РЦНМИ МЗ УССР; 1990.
18. Клінічна сексологія та андрологія / За ред. А.Ф. Возіанова, І.І. Горпинченка. – К.: Здоров'я. – 1997. – С. 870.
19. Никитин О.Д. Бесплодный брак в Украине: перспективы и тенденции // Здоровье мужчины. – 2009. – № 4 – С. 211–215.
20. Нуриманов К.Р. Аналіз ефективності та безпечності методик діагностики чоловічої безплідності при азооспермії // Здоровье мужчины – 2006. – № 3 – С. 105–112.
21. Нуриманов К.Р. Эффективность стимулирующей гормонотерапии при мужском бесплодии // Здоровье мужчины. – 2005. – № 4. – С. 122–124.
22. Сапсай В.И., Имшинецкая Л.П., Сапсай В.В. Мужское бесплодие. – К.: «Аврора плюс». – 2005. – 84 с.
23. Эффективность и безопасность применения хорошо очищенного фолликулостимулирующего гормона мочи в сочетании с человеческим хорионическим гонадотропином для лечения мужчин с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом // Здоровье мужчины. – 2002. – № 2. – С. 91–96.
24. Юнда И.Ф. Болезни мужских половых органов. – К.: Здоров'я. – 1989. – 270 с.
25. Barret-Connor E., Goodman-Gruen D., Patay B. Endogenous sex hormones and cognitive in older men // J. Clin. Endocrinol. Metab., – 1999. – N. 84. – P. 3681–3686.
26. Ferrini R.L., Barret-Connor E. Sex hormones and age: a cross-section study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men // Am. J. Epidemiol. – 1998. – N. 177. – P. 750–754.
27. Foresta C., Betella A., Merico M., Carolla A. et al. FSH in the treatment of oligozoospermia // Mol. Gell. Endocrinol. – 2000. – N. 161. – P. 89–97.
28. Isidori A. Hormonal therapy of male infertility. In: Andology and human reproduction. Negro-Vilar A. et al. Eds New York: Raven Press. – 1988. – P. 236–247.
29. Imshinetskaja L.P. The endocrine changes in various form of male infertility. Andrologia – Sofia. – 1977. – N. 2. – P. 10–15.
30. Kung A.W.S., Zhong Y.Y., Lam K.S.L., Wang C. Induction of spermatogenesis with gonadotropins in Chinese men with hypohadism // Int. J. Androl. – 1994. – N. 17. – P. 1335–1341.
31. Saal W., Happ J., Cordes U., Baum R.P., Schmidt M. Subcutaneous gonadotropin therapy on male patients with hypohadotropic hypohadism // Fertil. Steril. – 1991. – N. 56. – P. 319–324.
32. Цветкова П. Постпаротитен орхит и инфертилитет. – София: Научна фондация «Андрология». – 2000. – С. 60.