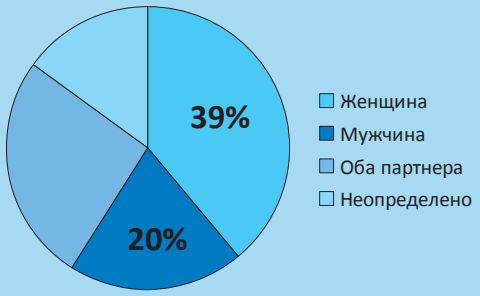
Возможности стимулирующей терапии мочевыми гонадотропинами в лечении тяжелых форм мужского бесплодия

С.Ю. Калиниченко
РУДН, Москва

Примерно у 25% семейных пар беременность не наступает в течение одного года супружеской жизни. Из них 15% лечатся по поводу бесплодия, но все же не менее 5% семейных пар так и остаются бесплодны. На долю мужского фактора, по статистике 10-летней давности (Neeschlag, 2001), приходилось примерно 40% причин бесплодного брака (рисунок 1), в настоящее время данный процент увеличился до 48-50%.

Предполагается, что данный процент будет увеличиваться, поскольку в последние десятилетия у мужчин наблюдается необъяснимое прогрессирующее снижение числа сперматозоидов в эякуляте (рисунок 2).

Очень настораживающим является снижение не только количества сперматозоидов в популяции здоровых мужчин, но и качества эякулята – уменьшение числа активно подвижных сперматозоидов, увеличение количества морфогически измененных сперматозоидов. Резкое снижение количества и качества эякулята привело к очередному пересмотру ВОЗ в 2010 г. референтных значений показателей спермограммы (таблица 1).



Nieschlag & Behre (Eds): Andrology, Springer Verlag, 2001

Рисунок 1. Распределение факторов бесплодия

Отдельные 5 пересмотров референтных значений спермограммы наглядно отражают драматический характер ухудшения сперматогенеза в популяции.

Анализ эякулята – важнейший метод оценки состояния сперматогенеза у мужчины. Он позволяет оценить фертильность (плодовитость). Если показатели спермограммы находятся в пределах нормативных, достаточно ограничиться одним подобным исследованием. При патоспермии анализ эякулята должен быть выполнен 2-3 раза с интервалом 4-12 недель (72 дня) при условии полового воздержания не менее 3 и не более 7 дней.

Способ получения спермы – мастурбация. Все манипуляции с образцом эякулята выполняются при температуре не ниже 20^0 С и не выше 36^0 С. Из полученных спермограмм оценивают лучший результат. При этом учитывают, что самым высоким дискриминационным показателем фертильности спермы является подвижность сперматозоидов.

Несмотря на длительную историю микроскопического изучения сперматозоидов, впервые методы количественного анализа были использованы в 1929 г., когда было выявлено, что пограничное количество сперматозоидов у здорового мужчины составляет 100 млн в 1 мл, в дальнейшем нижняя граница была снижена до 40 млн в 1 мл, а в последние 10-15 лет – до 20 млн в 1 мл эякулята и в 2010 году – до 15 млн.

Трудно себе представить, что мужчину с современными «условно нормальными» показателями сперматогенеза необходимо рассматривать как фертильного. Скорее всего, в скором времени мы таким «лабораторно здоровым» мужчинам будем предлагать различные варианты терапии, направленной на улучшение сперматогенеза без установления диагноза «бесплодие», поскольку диагноз мужского бесплодия выставляется на основании данных анамнеза и **данных спермограммы.**

ПРИЧИНЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Во всех случаях мужского бесплодия необходимо постараться выявить ее причину (таблица 2). Достаточно часто найти причину не удается, тогда говорят об идиопатическом бесплодии.

Гиперпролактинемия является одной из частых причин мужского бесплодия (до 15% случаев), в связи с чем у каждого мужчины абсолютно необходимо определение пролактина. В то же время гиперпролактинемия является наиболее «перспективной» патологией для медикаментозного лечения. Даже в случае наличия у мужчины азооспермии на фоне гиперпролактинемии прогноз в отношении восстановления сперм-

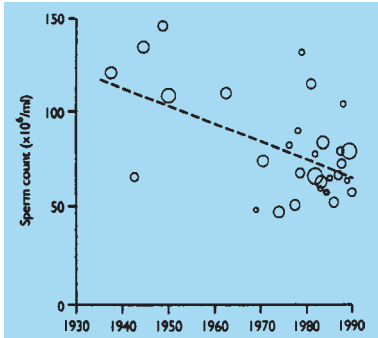


Рисунок 2. Уменьшение количества сперматозоидов у здоровых мужчин за 60 лет

матогенеза весьма хороший во всех случаях за исключением первичного бесплодия тестикулярного характера. Его лабораторным проявлением является повышение уровней гонадотропинов – ЛГ и ФСГ, – причем может отмечаться как повышение одного, так и обоих гормонов сразу.

Таким образом, при ведении пациента с мужским бесплодием во всех случаях абсолютно необходимо определение уровней ЛГ, ФСГ, пролактина. Поскольку гипотиреоз может сопровождаться и ухудшением сперматогенеза и повышением пролактина, определение ТТГ также необходимо.

СТИМУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

У всех мужчин, независимо от причины бесплодия, у которых не отмечается повышение уровня гонадотропинов возможно применение стимулирующей терапии препаратами гонадотропинов, поскольку обе функции яичек – продукция андрогенов и сперматогенез – регулируются по механизму обратной связи, и повышение гонадотропинов свидетельствует о необратимой гибели тестикул (первичный гипогонадизм) и неэффективности медикаментозной терапии. ЛГ стимулирует синтез тестостерона в клетках Лейдига, ФСГ контролирует сперматогенез, действуя на клетки Сертоли. Согласно имеющимся последним данным, ФСГ необходим в период полового созревания для инициации количественного и качественного нормального сперматогенеза. В дальнейшем для поддержания нормального сперматогенеза наиболее значимым является внутритестикулярное содержание тестостерона. Более того, описаны случаи тестостеронпродуцирующих опухолей из клеток Лейдига у мальчиков допубертатного возраста, на фоне которых отмечался полный, нормальный сперматогенез. Таким образом, тестостерон является, с одной стороны, классическим гормоном, а с другой, – локальным фактором сперматогенеза в семенных канальцах. Клетки Лейдига лишены способности запасать тестостерон, поэтому любые факторы, в том числе стрессы, сопровождающиеся гиперпролактинемией и снижением секреции ЛГ, крайне негативно влияют на сперматогенез.

Препараты, содержащие гонадотропины (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны) можно разделить на 4 большие группы:

- ***сывороточный гонадотропин*** (получают этот препарат из сыворотки крови жеребых кобыл);
- ***хорионический человеческий***

Таблица 1. Референтные значения параметров эякулята (Методические рекомендации ВОЗ, 2010)

Показатель	Нормальная характеристика
Объем (мл)	1,5 мл
pH	7,0-8,0
Цвет	Белесоватый
Разжижение	Менее 60 мин.
Концентрация сперматозоидов в 1 мл	> 15 млн / мл
Общее количество сперматозоидов в образце (млн)	> 39 млн / в эякуляте
Подвижность*	> 40% категории «a + b + c»
Морфология	> 4% нормальной конфигурации и формы
Жизнеспособность	58% от общего числа подвижных сперматозоидов
Агглютинация	Отсутствует
MAR– тест	< 50% сперматозоидов, покрытых антителами
Лейкоциты (млн\мл)	< 1 млн / 1 мл эякулята
Флора	Отсутствует или < 10^3 КОЕ / мл

*Подвижность сперматозоидов оценивают по 4 категориям: a – быстрое линейное прогрессивное движение; b – медленное линейное и нелинейное прогрессивное движение; c – прогрессивного движения нет или движение на месте; d – сперматозоиды неподвижны.

Таблица 2. Основные причины мужского бесплодия

Тестикулярные причины	Крипторхизм
	Орхит (вирусный)
	Перекрут яичка
	Цитостатическая, цитотоксическая терапия (химиотерапия)
	Радиотерапия
	Генетические причины (синдром Клайнфельтера, Y-делеция)
	Гипергонадотропный гипогонадизм
	Резистетность к андрогенам
Гипоталамо-гипофизарные причины	Гипогонадотропный гипогонадизм (вторичный)
	Гиперпролактинемия
	Болезни гипофиза (аденома, инфекции)
Посттестикулярные причины (обструкция семявыносящих путей и инфекционно-воспалительные заболевания придаточных половых желез)	Врожденная аплазия придатка яичка и/или семявыносящего протока
	Мюллеровы кисты предстательной железы
	Врожденная и приобретенная обструкция придатка яичка
	Обструкция семявыносящих протоков после операций на мошонке и в паховых областях
	Инфекционно-воспалительные процессы мочеполовой системы (простатит, генитальные инфекции)
Иммунологические причины	Антиспермальные антитела (АСАТ)
Лекарственные препараты, экологические факторы, стресс	Алкоголь
	Курение (более 20 сигарет в день)
	Алкилированные агенты (цитостатики)
	Мышьяк
	Аспирин, НПВС (большие дозы)
	Кофеин
	Циметидин
	Колхицин
	Пестициды
	Диэтилстильбэстрол
	Свинец
	Ингибиторы МАО
	Марихуана
	Прогестин
	Нитрофурантоин
	Фенитоин
	Спиронолактон
	Кетоконазол
	Сульфасалазин
	Тестостерон (в высоких концентрациях)
	Антибиотики
Варикоцелез	Варикозное расширение вен семенного канатика
Сексуальные проблемы и\или эякуляторные дисфункции	Эректильная дисфункция
	Ретроградная эякуляция
	Анэякуляторный феномен и ретардация эякуляции
Идиопатическое бесплодие	Причины не установлены

Таблица 3. Сравнительные данные по побочным эффектам (по аннотациям к препаратам мочевых гонадотропинов)

	Хорионический гонадотропин	Прегнил	Хорагон
Дозировки (МЕ)	500, 1000, 5000	500, 1000, 1500, 5000	1500, 5000
Побочные эффекты	У мальчиков и мужчин во время лечения препаратом могут наблюдаться: временное обратимое или длительное увеличение молочных желез, пролиферативные изменения в предстательной железе, задержка воды и электролитов, обыкновенные угри. Как результат повышения уровня тестостерона, индуцированного ХГ, могут наблюдаться увеличение в размере полового члена и эрекция. Лечение проводят под контролем концентрации тестостерона в сыворотке крови. Необоснованное увеличение доз или длительности приема может сопровождаться уменьшением числа сперматозоидов в эякуляте за счет атрофии семенных канальцев.Пациенты со скрытой или явной сердечной недостаточностью, нарушением функции почек, гипертензией, эпилепсией или мигренью (или наличием этих заболеваний в анамнезе) должны быть под постоянным наблюдением, так как повышение продукции андрогенов может привести к обострению или рецидиву этих заболеваний. Длительное применение хорионического гонадотропина не рекомендуется по причине возможного образования антител, снижающих эффективность лечения	Мужчины: задержка жидкости и натрия в организме из-за повышения образования андрогенов, пролиферативные изменения в ткани предстательной железы, гинекомастия, эрекция и увеличение размеров пениса за счет повышения концентрации тестостерона в крови, гиперчувствительность сосков, небольшое увеличение тестикул в паховых каналах, изменение личности, характерное для первой фазы полового созревания. У мужчин и женщин: возможны нарушения в месте инъекции, обусловленные биологическим происхождением Прегнила (боль, гиперемия, кровоподтеки, зуд, припухлость). Так же возможны реакции гиперчувствительности (лихорадка, сыпь)	Со стороны эндокринной системы у мальчиков и мужчин могут наблюдаться временное обратимое увеличение молочных желез, предстательной железы, задержка воды и электролитов, обыкновенные угри. У мальчиков, в некоторых случаях, возможны изменения поведения, аналогичные наблюдаемым во время первой фазы полового созревания, которые проходят после окончания лечения

Примечание. Выделены побочные эффекты, которые мы ни разу не наблюдали в своей практике и считаем их упоминание в инструкциях нецелесообразным, и более того, ведущим к снижению комплаентности пациентов.

гонадотропин (из мочи беременных женщин);

- ***менопаузный гонадотропин*** (из мочи женщин, находящихся в менопаузе);
- ***генно-инженерные препараты гонадотропинов (не зарегистрированы для использования у мужчин***).

Сывороточный гонадотропин в настоящее время не применяется, поскольку полипептид животного происхождения является чужеродным для человека и может вызывать как аллергические реакции, так и образование антител. Наиболее часто применяется препарат ***хорионического человеческого гонадотропина (ХГ***), получаемый из мочи беременных женщин (мочевой гонадотропин).

Хорионический гонадотропин – плацентарный гормон, – обладающий в значительной степени свойствами лютеинизирующего гормона передней доли гипофиза человека, но с более сильным действием вследствие продолжительности периода действия. Хорионический гонадотропин обладает биологическими свойствами как ЛГ, так и ФСГ, и связывается с обоими типами рецепторов к гонадотропинам, но лютеинизирующая активность у ХГ значительно преобладает над фолликулостимулирующей. Хорионический гонадотропин *стимулирует стероидогенез в половых железах* за счет биологического воздействия, сходного с действием ЛГ. У мужчин он инициирует и поддерживает сперматогенез, вызывает повышение продукции тестостерона, дигидротестостерона. У женщин ХГ вызывает овуляцию и стимулирует синтез эстрогенов, эстрадиола и в особенности прогестерона после овуляции.

Хорионический гонадотропин назначают в виде внутримышечных (реже – подкожных) инъекций. Раствор для них следует готовить непосредственно перед применением с использованием приложенного растворителя.

При бесплодии, на фоне гипо- или нормогонадотропного гипогонадизма назначают, как правило, по 1500 МЕ хорионического гонадотропина 2 раза в неделю или по 5000 – 6500 МЕ ХГ 1 раз в неделю, при необходимости, одновременно с введением **Менотропина** (Менопур 75 МЕ три раза в неделю), ***в течение не менее 4 месяцев.***

Противопоказанием к его назначению является, помимо первичного гипогонадизма, лабораторно проявляющегося повышением ЛГ, наличие или подозрение на наличие гормонозависимых опухолей, таких, как карцинома предстательной железы или молочной железы у мужчин.

В настоящее время на российском рынке фармацевтических препаратов имеется несколько препаратов мочевых гонадотропинов от разных производителей. Эффективность всех препаратов сопоставима (таблица 3), однако, мы, в последнее время, отдаем предпочтение препарату **Хорагон** компании Ferring Pharmaceuticals вследствие наиболее правильного описания действия препарата и его побочных эффектов в его аннотации. Комплаентность пациента напрямую зависит, в том числе, и от наличия или отсутствия страха развития тех или иных побочных эффектов. В аннотации к российскому препарату ХГ отмечена вероятность атрофии семенных канальцев и ухудшения сперматогенеза, что, естественно, крайне затрудняет его назначение пациентам с бесплодием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бесплодие в паре и мужское бесплодие, в том числе, становится актуальнейшей проблемой современного общества. Развитие современных репродуктивных технологий, доступность, в том числе и экономическая, искусственного оплодотворения привели к тому, что медикаментозное лечение мужского бесплодия практически не проводится. Крайне печально наблюдать, когда мужчине с азооспермией, обусловленной той или иной курабельной патологией (гиперпролактинемия, гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм, опухоли гипоталамо-гипофизарной области и т.д.), не проводится гормонального обследования и паре предлагается инсеминация спермой донора.

Современные возможности ЭКО позволяют большинству мужчин стать генетическими отцами. И задача всех специалистов, к которым обращается пара с бесплодием – гинекологов, урологов, андрологов, репродуктологов, – помимо оценки сперматогенеза, проведение гормонального обследования. Это позволит выявлять пациентов, способных ответить на стимулирующую терапию, необходимую для появления, в ряде случаев, единичных сперматозоидов, но дающую путь через искусственное оплодотворение шанс на генетическое отцовство.

FERRING PHARMACEUTICALS

С ЗАБОТОЙ И ЛЮБОВЬЮ

Менопур®

МЕНОТРОПИН

сбалансированный выбор

Менотропин - мочевой гонадотропный гликопротеин, обладающий фолликулостимулирующей (ФСГ) и лютеинизирующей (ЛГ) активностью по 75 МЕ в соотношении 1:1.

У женщин применяется для стимуляции роста фолликулов. По результатам многочисленных международных исследований Менопур обеспечивает высокое качество эмбрионов, качественную подготовку эндометрия к имплантации, высокое число родов живым плодом.

Высокая степень очистки, доступность, простота и безопасность применения, подтвержденная 40-летней практикой использования, делают Менопур препаратом выбора для программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

У мужчин применяется для стимуляция сперматогенеза при азооспермии или олигоастеноспермии обусловленных первичным или вторичным гипофизарным гипогонадизмом (в сочетании с терапией чХГ).

Хорагон®

Хорионический гонадотропин

Препарат человеческого хорионического гонадотропина (чХГ).

Имеет свойства лютеинизирующего гормона (ЛГ) передней доли гипофиза, однако обладает более выраженным действием вследствие продолжительного периода полувыведения (29-30 часов).

У женщин препарат вызывает овуляцию и стимулирует синтез эстрогенов и прогестерона.

У мужчин - стимулирует сперматогенез и продукцию половых стероидов (тестостерон, 170Н -прогестерон, эстрадиол).

Применяется у женщин в программах ВРТ, у мужчин - при задержке полового развития, гипогонадотропном гипогонадизме, крипторхизме.

Декапептил®

Трипторелин

Трипторелина ацетат - синтетический аналог гонадотропин-рилизиг гормона (ГнРГ). В отличии от природного ГнРГ имеет более выраженное сродство к рецепторам ГнРГ и более продолжительный период полураспада. Сразу после введения трипторелин вызывает повышение уровня ФСГ и ЛГ в крови, что приводит к кратковременному повышению концентрации половых гормонов. Продолжительная стимуляция гипофиза (при постоянной концентрации трипторелина в крови) приводит к блокаде гонадотропной функции, результатом этого является снижение уровня половых гормонов в крови до посткастрационного или менопаузного уровня.

Описанные эффекты являются обратимыми.

В дозе 0.1 мг/мл используется в лечении бесплодия с применением ВРТ для контролируемой индукции овуляции. Депо форма 3,75 мг/мл применяется для лечения эндометриоза, миомы матки, а также при лечении гормонозависимого рака предстательной железы у мужчин.

ООО "Ферринг Фармасетикалз", 115054,Москва,Космодамианская наб., д.52, стр.4
Тел.(495)287-03-43,факс(495)287-03-42, e-mail:info@ferring.ru;www.ferring.ru

F/011/10/06v1 Для специалистов здравоохранения