

# СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ СТИМУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ СПЕРМАТОГЕНЕЗА У МУЖЧИН

Н.С. Кравцова, Р.В. Роживанов, Д.Г. Курбатов

ФГУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ (дир. - акад. РАН и РАМН И.И.Дедов), Москва

Распространённость мужского бесплодия в настоящее время в различных регионах мира прогрессивно увеличивается, при этом нижняя граница нормы содержания сперматозоидов по рекомендациям ВОЗ снизилась с 40 до 20 млн/мл [1,2]. Среди Европейских стран наибольшая распространённость бесплодия отмечена в Великобритании, а наименьшая - в Финляндии [3 - 6]. В Германии примерная распространённость бесплодия превышает 15% всех пар репродуктивного возраста [7,8]. При этом мужское бесплодие обнаруживается у половины бесплодных пар, т.е. примерно 7% всех мужчин на протяжении жизни сталкиваются с проблемами нарушенной фертильности [9]. Следовательно, частота встречаемости нарушений репродуктивной функции у женщин и мужчин приблизительно одинакова [10]. Данные, полученные за последние 20 лет, показывают, что приблизительно в 30% случаев возникновения проблем с зачатием играет роль только мужской фактор, и примерно в 20% нарушения обнаруживаются как у мужа, так и у жены [11]. Таким образом, мужской фактор, хотя бы частично, по данным разных авторов, играет роль в 30 - 50% случаев бесплодия [10 - 12].

В Российской Федерации на долю мужского бесплодия отводится от 15 до 30% случаев, а частота бесплодных браков, по данным неполных эпидемиологических исследований, колеблется от 10 до 19% [9,13,14]. При этом в большинстве случаев мужское бесплодие связано со снижением количества и качества сперматозоидов, но у 25 - 40% мужчин с бесплодием ставится диагноз идиопатического мужского бесплодия, когда причину установить не удается [15,16].

В основе патогенеза бесплодия у большинства пациентов лежит снижение сперматогенеза, что часто сопровождается олигоспермией и азооспермией [15]. У пациентов с тяжелой олигоспермией и азооспермией в настоящее время широко используются различные вспомогательные репродуктивные технологии, например интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ) [17]. Однако для успешного проведения оплодотворения необходимо наличие зрелого сперматозоида в эякуляте или яичке. Поэтому еще в начале 90-х годов П.Г. Морозовым было высказано предложение о целесообразности проведения гормональной стимуляции сперматогенеза в процессе подготовки супружеских пар в программах вспомогательной репродукции [18].

В настоящий момент из препаратов для гормональной стимулирующей терапии используются антиэстрогены и гонадотропины - хорионический гонадотропин и рекомбинантные препараты лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [15]. Кломифен, тамоксифен или гонадотропины могут

быть эффективны, только когда уровни ФСГ и ЛГ низкие или находятся в пределах нормы [19]. Поскольку такие состояния в сочетании с олигоспермией широко распространены, на практике использовались различные методы гормональной стимуляции в попытке улучшить показатели спермограммы и повысить фертильность [20].

Одним из таких методов лечения является применение антиэстрогенов, так как антиэстрогены встраиваются в отрицательную обратную связь половых стероидов на уровне гипоталамуса и гипофиза и повышают секрецию ФСГ и ЛГ [21]. В свою очередь ФСГ и ЛГ стимулируют сперматогенез с возможным улучшением фертильности.

Так, А. Hussein и соавт. (2005 г.) доказали эффективность применения кломифена цитрата при подготовке пациентов к процедуре ИКСИ: 42 пациентам в возрасте от 25 до 39 лет с задержкой созревания сперматозоидов (42,9%) и сниженным сперматогенезом (57,1%), по данным биопсии яичка, был назначен кломифен цитрат 50 мг в день, с последующим титрованием доз в зависимости от уровня тестостерона. После терапии кломифеном от 3 до 9 мес у 64,3% пациентов концентрация сперматозоидов увеличилась от 1 до 16 млн/мл, средняя величина составила 3,8 млн/мл. Достаточное количество сперматозоидов для проведения ИКСИ появилось у всех пациентов. К тому же назначение кломифена цитрата вызвало статистически значимое повышение количества более успешных случаев получения сперматозоидов путем их экстракции из яичка [22].

S. Patankar и соавт. (2000 г.) исследовали влияние кломифена цитрата на повышение концентрации сперматозоидов у мужчин с выраженной (группа 1) и умеренной (группа 2) олигоспермией. Кломифен назначали в дозе 25 мг/день в течение 25 дней с 5-дневным перерывом циклами по 3 мес. В группе 1 средняя концентрация сперматозоидов увеличилась с 3,84 +/- 0,32 до 8,2 +/- 1,58 (p < 0,05), в группе 2 - от 13,05 +/- 0,48 до 24,55 +/- 1,73 (p < 0,001). Средние значения подвижности сперматозоидов увеличились от 1,74 +/- 0,25 до 3,92 +/- 0,83 (p < 0,05) в группе 1 от 8,27 +/- 0,40 до 10,05 +/- 0,56 (p < 0,01) и в группе 2. Таким образом, терапия кломифеном увеличивала как количество, так и подвижность сперматозоидов [23].

M. Hammami (1996 г.) в своем исследовании также изучал влияние терапии кломифеном цитратом на количество сперматозоидов у мужчин с частичной утратой фертильности при идиопатической олигозооспермией. Так, 17 пациентов с идиопатической олигозооспермией (средняя концентрация сперматозоидов 7,3 +/- 1,2 \* 10(6) /мл, среднее значение ФСГ 5 +/- 0,5 МЕ/л) были включены в исследование. Оценку параметров спермы



проводили в среднем через 7,2 +/- 0,6 мес терапии кломифеном. Терапия кломифена цитратом привела к значительному повышению общего числа сперматозоидов (среднее процентное изменение 261 +/- 117,  $p = 0,02$ ) и их подвижности (370 +/- 216,  $p = 0,03$ ) [24].

Следует отметить, что, по данным литературы, среди мужчин с бесплодием при гипогонадотропном гипогонадизме и олиго азооспермии лучше всего отвечают на терапию кломифена цитратом пациенты с идиопатической формой гипогонадотропного гипогонадизма [25].

Исходя из того, что концентрация подвижных сперматозоидов коррелирует с концентрацией фруктозы в секрете семенных пузырьков, G. Gonzales (2001 г.) провел исследование, в котором 42 пациента с астеноспермией и бесплодием получали кломифен в дозе 100 мг в день в течение 5 дней. Подвижность сперматозоидов улучшалась после лечения кломифеном, если увеличивалась концентрация фруктозы семенной жидкости. У мужчин, у которых функция семенных пузырьков улучшилась, выраженность астеноспермии уменьшилась от 50,0 до 28,6% ( $p < 0,002$ ), тогда как у пациентов, не ответивших на лечение кломифеном, астенозооспермия не уменьшилась [26].

С другой стороны, в литературе описаны исследования, в которых продемонстрировано отсутствие позитивного влияния кломифена на сперматогенез. Так, K. Matsumiya и соавт. (1998 г.) проводили исследование по сравнению эффективности и безопасности терапии кломифеном и аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) у мужчин с идиопатической нормогонадотропной олигоастенозооспермией (ИНОА). Из них 36 пациентов получали аналог ГнРГ (15 мг бусерелина ацетата 1 раз в день интраназально) и 23 пациента получали кломифена цитрат 50 мг в день перорально. Отмечено повышение среднего показателя концентрации сперматозоидов от  $13,7 * 10(6)/мл$  до  $22,1 * 10(6)/мл$  ( $p < 0,01$ ) и увеличения их подвижности от 35,9 до 43,9% ( $p < 0,05$ ) в группе, получавшей ГнРГ-аналог, тогда как в группе, получавшей кломифен цитрат, не получено значительных изменений этих показателей [27].

W. Krause и соавт. (1992 г.) изучали применение другого антиэстрогена - тамоксифена - при идиопатической олигоспермии. Были включены в исследование 76 мужчин, имевших концентрацию сперматозоидов в сперме  $2 - 20 * 10(6)/мл$ , подвижность сперматозоидов 20 - 50% и количество патологических форм между 50 - 80%. Из них 39 пациентов получали тамоксифен в дозе 30 мг в день и 37 пациентов - плацебо. Концентрация сперматозоидов в процессе лечения увеличилась от  $9,3 +/- 11,7$  до  $11,4 +/- 13,7 * 10(6)$  в группе тамоксифена, и от  $9,1 +/- 7,1$  до  $9,3 +/- 8,8 * 10(6)$  в группе плацебо. Однако эти различия не были статистически значимыми, процент подвижных сперматозоидов и патологических форм не различался в обеих группах [28].

D. Adamopoulos и соавт. (1997 г.) изучали влияние терапии тестостерона ундеканоатом в комбинации с тамоксифена цитратом и каждого по отдельности на параметры спермы при идиопатической олигоспермии. В исследование были включены 80 пациентов. Пациентов рандомизировали в группу плацебо, группу получающих тестостерон ундеканоат 40 мг 3 раза в день, группу получающих тамоксифен цитрат 10 мг 2 раза в день и группу комбинированной терапии. В группе комбинированной терапии получено улучшение общего числа

сперматозоидов и их подвижности через 3 и 6 мес. В сравнении с другими группами, получавшими терапию, обнаружено значительное увеличение объема подвижных сперматозоидов и их функциональных форм [29].

В другом исследовании D. Adamopoulos и соавт. (2003 г.) также изучали эффективность комбинированной терапии тамоксифена цитратом и тестостерона ундеканоатом у мужчин с олигоспермией. В исследовании были включены 212 мужчин с идиопатической олигозооспермией и 82 с нормозооспермией. Пациенты с олигоспермией были разделены на 2 группы, группа 1 ( $n = 106$ ) получала тамоксифен 20 мг/день в сочетании с тестостероном ундеканоатом 120 мг/день, группа 2 ( $n = 106$ ) - плацебо в течение 6 мес. В группе, мужчин, получающих активное лечение, были зафиксированы: увеличение концентрации (исходно  $9,4 - 54,0 * 10(6) /мл$ , и  $28,2 - 119,6 * 10(6) /мл$  через 6 мес), увеличение подвижности ( $29,7% +/- 12,0%$  исходно и  $41,6% +/- 13,1%$  через 6 мес) и числа сперматозоидов с нормальной морфологией ( $41,2% +/- 14,0%$  исходно и  $56,6% +/- 11,5%$  через 6 мес). В группе плацебо и у пациентов с нормозооспермией не отмечено значимых изменений. Спонтанная беременность наступила в 33,9% случаев в группе, мужчин, получающих активное лечение, по сравнению с 10,3% в группе плацебо. Таким образом, комбинированная терапия тамоксифеном и тестостероном у пациентов с идиопатической олигоспермией улучшала показатели спермы и увеличивала количество случаев спонтанной беременности [30,31].

Отечественные ученые С.Е. Василевская и А.В. Куренков (1999 г.) также проводили оценку терапии тестостерона ундеканоатом и тамоксифена цитратом мужчин в бесплодных парах. В исследование был включен 21 мужчина в возрасте от 25 до 42 лет с нормальным физическим развитием и с нормальным содержанием гормонов в крови. Пациентам был назначен курс лечения тамоксифена цитратом (20 мг в сутки, 30 дней) в сочетании с тестостерона ундеканоатом (120 мг в сутки, 90 дней). Значимых различий концентрации сперматозоидов и процента активно подвижных форм до и после лечения не наблюдали, но увеличение процента морфологически нормальных форм сперматозоидов являлось статистически значимым ( $p < 0,05$ ). После лечения жены у 2 пациентов забеременели. У 1 мужчины после лечения появилась устойчивая азооспермия. По медицинским показаниям 9 супружеским парам были рекомендовано процедура экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [32].

I. Kotoulas и соавт. (1994 г.) также изучали эффективность монотерапии тамоксифеном нарушений сперматогенеза. В их исследовании мужчинам с бесплодием был назначен тамоксифен 10 мг дважды в день в течение 3 мес - группа А ( $n=122$ ) и плацебо терапия - группа В ( $n=117$ ). Через 3 мес после окончания лечения оценивали концентрацию, подвижность, жизнеспособность и морфологию сперматозоидов. Средние показатели количества сперматозоидов значительно улучшились в группе А от исходного уровня, что было особенно заметно у мужчин с выраженной олигоспермией, а также в сравнении с группой В. Количество мертвых сперматозоидов после терапии тамоксифеном значительно уменьшилось в группе А, также было установлено значительное снижение этого показателя по сравнению с группой В. Однако не было выявлено влияния тамокси-

фена на улучшение подвижности и морфологии сперматозоидов [33].

T. Kadioglu и соавт. (1999 г.) изучали эффективность тамоксифена при мужском бесплодии у пациентов с нормогонадотропной и гипергонадотропной олигоспермией, а также идиопатической олигоспермией (136 пациентов) или после оперативного лечения варикоцеле (84 пациента). Всем пациентам был назначен тамоксифен цитрат 10 мг 2 раза в день. Уровни ФСГ, ЛГ и тестостерона увеличились во всех группах, получающих тамоксифена цитрат. У нормогонадотропных пациентов отмечено значительное повышение числа сперматозоидов и их концентрация, тогда как незначительное повышение у гипергонадотропных пациентов было статистически незначимым. Исследователи пришли к выводу, что применение тамоксифена является экономической и практической альтернативой у пациентов с нормогонадотропной олигоспермией до применения вспомогательных репродуктивных технологий [34].

D. Farmakiotis и соавт. (2007 г.) изучали влияние еще одного препарата из группы антиэстрогенов - торемифена - на показатели сперматогенеза при идиопатической олигозооспермии. У 100 пациентов с утратой фертильности и олигозооспермией применяли торемифен 60 мг в сутки в течение 3 мес. Назначение торемифена привело к увеличению оцениваемых показателей спермограммы у всех пациентов. В 22% случаев беременность наступила в течение 2 мес после окончания лечения. В конце 3-го месяца уровень сывороточного ФСГ был значительно выше у пациентов (78%), у которых партнерши не достигли беременности, при этом общее количество сперматозоидов и количество нормальных морфологических форм было значительно ниже у этих пациентов по сравнению с теми, у которых партнерши забеременели [35]. Таким образом, авторы сделали вывод об эффективности торемифена в терапии олигозооспермии.

Следует отметить, что за рубежом проводились неоднократные рандомизированные исследования по применению антиэстрогенов в течение 3 мес и более в сравнении или без сравнения с плацебо-терапией у мужчин с олиго- и/или астеноспермией, в бесплодных парах с мужским фактором бесплодия, не продемонстрировавшие положительного влияния терапии на количество беременностей [36]. Всего оценено 10 исследований по применению кломифена или тамоксифена, в которые были включены 738 мужчин [36]. В 5 из этих исследований не было специфических методов отбора. Установлено, что антиэстрогены оказывают положительный эффект на эндокринные показатели, в частности на уровень тестостерона, ЛГ и ФСГ, а также показатели сперматогенеза. Однако не было разницы в количестве беременностей между группами, получавшими антиэстрогены, и контрольных группах (относительный риск 1,26, 95% доверительный интервал (ДИ) - 0,99 - 1,56). Количество беременностей в этих 5 исследованиях составило 15,4% в сравнении с 12,5% в контрольной группе [36].

Наряду с изучением эффективности антиэстрогенов в терапии мужского бесплодия проведены исследования, направленные на изучение эффекта терапии гонадотропинами. Так, исследовали влияния рекомбинантного человеческого ФСГ на параметры спермы и количество спонтанных беременностей в парах с мужским

фактором бесплодия [37]. Пациентам с идиопатической олигоспермией был назначен рекомбинантный ФСГ 100 МЕ через день в течение 3 мес. В группе пациентов, хорошо ответивших на лечение (48,4%), отмечена значительное повышение числа сперматозоидов. В течение 3 мес после отмены ФСГ в группе хорошо реагирующих пациентов отмечено увеличение количества спонтанных беременностей (16,7%) по сравнению с группами, не отвечающими на лечение (3,1%) и не получавших ФСГ (4,0%) [37].

V. Vaccetti и соавт. (2004 г.) оценивали влияние терапии ФСГ на качество сперматозоидов, а также исследовали их структуру и функцию у бесплодных мужчин. Из 81 пациента, включенного в исследование, 15 получали плацебо, у 19 терапия оказалась неэффективной. У остальных 47 пациентов было достигнуто улучшение изучаемых параметров, при этом 9 достигли улучшения показателей спермы, приближенного к порогу фертильности [38]. В другом исследовании установлено положительное влияние терапии ФСГ на структуру и функцию сперматозоидов (увеличивалось количество сперматозоидов с нормальной морфологией) в дозе 150 МЕ в течение 12 нед [39].

J. Ashkenazi и соавт. (1999 г.) изучали роль ФСГ в терапии бесплодия у мужчин при подготовке к ИКСИ [40]: 79 пациентов основной и 39 пациентов контрольной группы получали терапию ФСГ в дозе 75 МЕ в сутки в течение 50 дней и более. Количество успешных процедур оплодотворения и беременностей было больше в основной группе (68,0 и 35,9% соответственно), по сравнению с контрольной (59,0 и 17,9% соответственно) однако статистически значимой разницы не достигнуто. В основной группе число успешных случаев имплантации было значимо выше: 15,5% против 6,5% в контрольной. Таким образом, терапия ФСГ у бесплодных мужчин перед ИКСИ значительно увеличивала вероятность имплантации эмбриона и количество беременностей [40,41].

В другом исследовании также был установлен положительный эффект применения рекомбинантного ФСГ в дозе 150 МЕ в течение 3 мес при подготовке к ИКСИ, который проявлялся в виде улучшения тестикулярного объема и параметров спермы [42]. Кроме того, было отмечено, что длительное применение очищенного ФСГ 150 МЕ 3 раза в неделю в течение 6 мес при идиопатической олигоспермии с нормальными уровнями сывороточных гормонов увеличивает концентрацию сперматозоидов и их подвижность [43].

Наряду с препаратами ФСГ изучали влияние на сперматогенез и других гонадотропинов. Так, M. Depenbusch и соавт. (2002 г.) исследовали эффективность монотерапии хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) для стимуляции и поддержания сперматогенеза у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом. У 13 пациентов вначале для индукции сперматогенеза были назначены ХГЧ/ХМГ (n=12) и ГнРГ (n=1). После достижения индукции сперматогенеза пациенты получали только ХГЧ для поддержания сперматогенеза и вторичных половых признаков. После успешной индукции сперматогенеза монотерапию ХГЧ проводили от 3 до 24 мес. Через 12 мес концентрации сперматозоидов снизились, однако оставались в пределах нормы у всех пациентов, кроме 1 пациента с азооспермией. Тестикулярный объем снизился незначительно и составил 87% от объе-



ма, достигнутого терапией ХГЧ/ХМГ. Во время монотерапии ХГЧ уровни ЛГ и ФСГ были подавлены и оставались в пределах, заданных исследованием. Таким образом, авторами сделан вывод о том, что однажды индуцированный сперматогенез у пациентов с вторичным гипогонадизмом может поддерживаться монотерапией ХГЧ на качественном уровне у большинства пациентов в течение длительного периода [44,45].

Н. Fuse и соавт. (1996 г.) также изучали применение гонадотропинов для индукции сперматогенеза у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом. У 16 пациентов применяли заместительную гормональную терапию гонадотропинами. Из них 2 пациента получали только ХГЧ и достигли улучшения сперматогенеза через 2 и 12 мес после начала лечения, 3 пациента, получавшие комбинированную терапию гонадотропинами, достигли улучшения сперматогенеза через 6 - 28 мес. Пациенты, которые имели объем яичек 4 мл и более, достигли высокой концентрации сперматозоидов и оплодотворили своих партнерш, хотя не было установлено связи между тестикулярным объемом до лечения и появлением сперматогенеза [46].

Е. Vicari и соавт. (1992 г.) изучали эффекты длительной терапии ХГЧ (14 - 120 мес) у 17 пациентов с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом на тестикулярный объем, уровень тестостерона в плазме и концентрацию сперматозоидов. В среднем объем яичек увеличился от 3,8 +/- 0,2 до 14,9 +/- 1,1 мл после 22,2 +/- 2,3 мес терапии ХГЧ. Кроме того, для оценки тестикулярного объема пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от исходного объема яичек: меньше 4 мл (1-я группа) и больше 4 мл (2-я группа). Уровни тестостерона на протяжении всей терапии были в пределах возрастной нормы и значительно не различались в обеих группах. У 13 пациентов (70%) было достигнуто улучшение сперматогенеза во время монотерапии ХГЧ, у 5 (60%) из 9 1-й группы и у 8 (90%) из 9 2-й. К тому же пациенты 2-й группы имели лучшие показатели сперматогенеза, чем 1-й. Концентрация сперматозоидов положительно коррелировала с достигнутым объемом яичек и не зависела от возраста, продолжительности лечения и первоначального тестикулярного объема. Дополнительное назначение менопаузального гонадотропина у 9 пациентам привело к увеличению у них объема яичек, однако средний объем яичек не отличался от среднего объема при окончании монотерапии ХГЧ, а также у этих пациентов не было выявлено различий в концентрации сперматозоидов по сравнению с таковой на фоне терапии ХГЧ. Только 1 пациент достиг улучшения сперматогенеза после назначения менопаузального гонадотропина. Среди пациентов с улучшением сперматогенеза при попытке зачатия 7 из 10 достигли успеха, 2 из них были из 1-й группы. Это исследование продемонстрировало эффективность монотерапии ХГЧ для индукции сперматогенеза у пациентов с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом независимо от первоначального тестикулярного объема. Тем не менее, определенному числу пациентов показано назначение менопаузального гонадотропина для увеличения тестикулярного объема, продукции спермы и достижения фертильности [47].

Г. Veretta и соавт. (2005 г.) в своем исследовании использовали менопаузальный гонадотропин для стимуляции сперматогенеза при идиопатической олигоас-

тенотератоспермии. У 18 пациентов с олигоастенотератоспермией и объемом яичек 12-15 мл проводили терапию менопаузальным гонадотропином (75 МЕ ФСГ и 75 МЕ ЛГ) 3 раза в неделю в течение 90 дней, по окончании терапии оценивали параметры спермы и объем яичек в сравнении с контрольной группой из 13 мужчин, ожидающих ИКСИ и не получающих какой-либо медикаментозной терапии. В результате лечения получено статистически значимое увеличение концентрации сперматозоидов ( $p = 0,016$ ) и уменьшение их атипичных форм ( $p = 0,040$ ). Также были получены данные, что терапия менопаузальным гонадотропином положительно влияет на качество эмбрионов, полученных в ходе последующих ИКСИ [48].

Р. Liu и соавт. (2008 г.) определяли предикторы успешной индукции сперматогенеза и восстановления фертильности у пациентов с гипогонадизмом и бесплодием в ответ на лечение гонадотропинами: у 75 мужчин, 72 из которых желали достигнуть фертильности, применяли различные препараты гонадотропинов по 16 курсов с 1981 по 2008 г. Оценку показателей спермы проводили каждые 3 мес. Стали отцами 39 мужчин. Среднее время достижения появления первых сперматозоидов было 7,1 (95% ДИ 6,3 - 10,1) мес, а время достижения зачатия 28,2 (95% ДИ 21,6 - 38,5) мес. Средний показатель концентрации сперматозоидов для достижения спонтанной беременности составлял 8,0 (95% ДИ 0,2 - 59,5) млн/мл. При этом больший объем яичек до лечения гонадотропинами являлся независимым предиктором более быстрого ответа на терапию [49].

Другие исследователи также изучали возможность комбинированной терапии мужского бесплодия препаратами гонадотропинов. Так, 100 пациентов с идиопатическим и приобретенным гипогонадотропным гипогонадизмом получали терапию ХГЧ в течение 3 - 6 мес, а затем комбинированную терапию ХГЧ и ФСГ 150 МЕ трижды в неделю в течение 18 мес. У 81 мужчины после терапии ХГЧ сохранялась азооспермия, однако были достигнуты нормальные уровни тестостерона. А после комбинированной терапии у 68 (84%) из них в эякуляте появились сперматозоиды и у 56 (69,1%) пациентов была достигнута концентрация сперматозоидов 1,5 и более \* 10(6)/мл. Большой исходный объем яичек, низкий индекс массы тела и достижение половой зрелости были предикторами хорошего ответа на терапию. Таким образом, терапия рекомбинантным человеческим ФСГ в сочетании с ХГЧ являлась эффективной для восстановления фертильности у большинства мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом [50].

М. Vakircioglu и соавт. (2007 г.) в своем исследовании использовали комбинированную терапию гонадотропинами для стимуляции сперматогенеза перед ИКСИ. У 25 пациентов с азооспермией был установлен диагноз гипогонадотропный гипогонадизм. Все пациенты получали ХГЧ в течение 1 мес, в сочетании с рекомбинантным ФСГ в последующие месяцы терапии. Уровень общего тестостерона и объем яичек значительно увеличились после терапии гонадотропинами ( $p < 0,001$ ). Сперматозоиды стали определяться в эякуляте в среднем через 10 мес. Спонтанная беременность наступила у 4 пар. У 18 пар проведено 22 процедуры ИКСИ с использованием сперматозоидов из эякулята или яичка, в результате было получено 12 (54,5%) беременностей. Данные результаты, по мнению авторов, свидетельству-

ют об успешном лечении бесплодия при гипогонадотропном гипогонадизме комбинированной терапией гонадотропинами в сочетании с ИКСИ [51].

Подобная эффективность комбинированной терапии была продемонстрирована и в других исследованиях [52,53]. Так, применение монотерапии ХГЧ в течение 16 нед у 61% пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом приводило к нормализации уровня тестостерона в крови, однако у пациентов оставалась азооспермия. После добавления рекомбинантного ФСГ в дозе 225 МЕ 2 раза в неделю и 150 МЕ 3 раза в неделю индукция сперматогенеза была достигнута в 47% случаев, в среднем через 5,5 мес терапии [53].

Э.М. Китаев и соавт. (1999 г.) в своем исследовании проводили краткосрочную гормональную стимуляцию сперматогенеза у 19 мужчин в возрасте  $36,3 \pm 0,8$  года. Гормональная стимуляция сперматогенеза состояла из 2 инъекций препарата, содержащего по 150 МЕ ФСГ и 150 МЕ ЛГ и назначаемого на 5 и 10-й дни менструального цикла партнерши, находящейся на стимуляции супероуляции, либо из 2 инъекций препарата с интервалом 5 дней. На фоне терапии достоверное улучшение показате-

телей сперматогенеза было достигнуто у 73,6% мужчин [54].

В итоге в 2007 г. был проведен анализ 4 рандомизированных контролируемых исследований по эффективности применения гонадотропинов при идиопатическом мужском бесплодии. В анализ были включены 278 пациентов. По сравнению с плацебо или отсутствием лечения на фоне терапии гонадотропинами было продемонстрировано более высокое количество беременностей (относительный риск (ОР) 4,17, 95% ДИ 1,30 - 7,09). Но, по мнению авторов, количество проведенных исследований является недостаточным для формирования окончательных выводов [55].

Таким образом, приведенные в литературе сведения отечественных и зарубежных исследователей по применению методов гормональной стимулирующей терапии нарушений сперматогенеза свидетельствуют о значительном прогрессе в изучении данной проблемы. Однако в литературе отсутствуют детальные данные об эффективности стимулирующей терапии в различных группах пациентов с патоспермией и бесплодием, что требует дальнейшего изучения.

## Литература

1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Руководство по лабораторному исследованию спермы человека и взаимодействию спермы с цервикальной слизью. Тбилиси, 1988.
2. Гоголевский П.А. ИКСИ: существует ли риск возрастания частоты врожденных пороков развития? Пробл. репрод. 1998; 6: 9–13.
3. Ginsburg J, Okolo S, Prelevic G, Hardman P. Residence in the London area and sperm density. Lancet. 1994; 343: 230.
4. Irvine S, Cawood E, Richardson D et al. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in Scotland over 11 years. Brit Med J. 1996; 312: 467-70.
5. Jensen T K, Giwermann A, Carlsen E et al. Semen quality among members of organic food associations in Zealand, Denmark. Lancet. 1996; 347: 1844.
6. Vierula M, Niemi M, Keiski A, Saaranen M, Saarikoski S., Suominen J. High and unchanged sperm counts of Finnish men. Int J Androl. 1996; 19: 11-7.
7. Bruckert E. How frequent is unintentional childlessness in Germany? Androl. 1991; 23: 245-50.
8. Juul S, Karmaus W, Olsen J. and The European Infertility and Subfecundity Study Group. Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. Hum Reprod. 1999; 14: 1250-4.
9. Тер-Аванесов Г.В. Андрологические аспекты бесплодного брака. Дис. докт. мед. наук. М., 2002.
10. Кулаков В.И., Назаренко Т.А., Тер-Аванесов Г.В. Бесплодный брак: достижения, проблемы, перспективы. Тезисы конференции «Мужское здоровье», 2003 (Web-репринт).
11. Morell V. Basic infertility assessment. Prim Care. 1997; 24: 195.
12. Тер-Аванесов Г.В. Андрологические аспекты бесплодного брака. Бол. органов репродукт. системы. 2004; 3 (Web-репринт).
13. Селезнева И.Ю. Бесплодный брак. Эпидемиологическое исследование. Дис. канд. мед. наук. М., 1999: 33-49.
14. Филиппов О.С. Бесплодный брак в Западной Сибири. Дис. докт. мед. наук. М., 1999: 27–48.
15. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. Под ред. Э Нишлага, Г.М. Бере. М., 2005.
16. Артифесов С. Б. Андрологические аспекты бесплодного брака. Урол. и нефрол. 1996; 4: 39.
17. Palermo G, Joris H, Devroey P et al. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet. 1993; 240: 17.
18. Морозов П.Г. Новые перспективы клинического применения гонадотропинов в андрологии. Androl. reproductol. sexol. 1993; 2 (3): 29-33.
19. Check J H Treatment of male infertility. Clin Exp Obstet Gynecol. 2007; 34(4): 201-6.
20. Sokol R Z. Medical and endocrine therapy of male factor infertility. Infertil Reprod Med Clin North Am. 1992; 3: 389.
21. Ioannidou-Kadis S, Wright PJ, Neely RD, Quinton R. Complete reversal of adult-onset isolated hypogonadotropic hypogonadism with clomiphene citrate. Fertil Steril 2006; 86(5): 1513.e5-9.
22. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Niederberger C. Clomiphene Administration for Cases of Nonobstructive Azoospermia: A Multicenter Study. J Androl 2005; 26(6): 787-91.

*Полный список литературы можно получить в редакции.*