

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КРАВЦОВА

Наталья Сергеевна

**СТИМУЛЯЦИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА ГОНАДОТРОПИНАМИ
И АНТИЭСТРОГЕНАМИ ПРИ ПАТОЗОСПЕРМИИ
И БЕСПЛОДИИ**

14.01.02. – эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Роживанов Р. В.

Москва - 2020 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

Актуальность работы.....	4
Цель и задачи исследования.....	5
Научная новизна.....	6
Практическая значимость.....	6
Внедрение результатов исследования в практику.....	7
Положения, выносимые на защиту.....	8
Степень достоверности и апробация работы.....	8
Публикации.....	9
Объем и структура диссертации.....	11

Глава I. Обзор литературы.

Современные представления об эпидемиологии, этиологии и патогенезе, и методах гормональной стимулирующей терапии мужского бесплодия.....	12
1.1 Эпидемиология мужского бесплодия.....	12
1.2 Этиология и патогенез мужского бесплодия.....	13
1.3 Методы гормональной стимулирующей терапии сперматогенеза.....	19

Глава II. Материалы и методы

2.1 Планирование и дизайн.....	33
2.2 Характеристики выборки больных.....	35

2.3 Методы исследования.....	41
2.4 Статистические методы анализа данных.....	42
Глава III. Результаты собственных исследований	
3.1 Характеристика основных факторов бесплодия.....	44
3.2 Результаты применения стимулирующей терапии при патозооспермии и мужском бесплодии.....	48
3.3 Аспекты эффективности стимулирующей терапии при патозооспермии и мужском бесплодии.....	54
3.4 Эффективность стимулирующей терапии при использовании методов экстракорпорального оплодотворения.....	60
Глава IV. Обсуждение результатов.....	64
Заключение.....	74
Выводы.....	75
Практические рекомендации	76
Список сокращений.....	77
Список литературы.....	78

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

На протяжении последних десятилетий проблема бесплодия остается одной из ведущих в современной медицине и приобретает медико-социальное значение [13]. Это связано с увеличением частоты распространения бесплодия в парах, что приводит к снижению рождаемости, и как следствие, к снижению численности населения.

В мире распределение бесплодия из-за мужского фактора варьируется от 20% до 70%, а процент бесплодных мужчин варьируется от 2,5 до 12%. Согласно исследованиям, показатели бесплодия самые высокие в Африке и Центральной/Восточной Европе: показатели мужского бесплодия в Северной Америке, Австралии и Центральной и Восточной Европе варьировались от 4,5-6%, 9% и 8-12% соответственно [1,25].

В России от 8 до 17% пар признаются бесплодными. За последние 20 лет наметилась стойкая тенденция к росту числа мужчин, страдающих бесплодием: их количество увеличилось до 50% (среди бесплодных пар) [7,73].

При этом в большинстве случаев мужское бесплодие связано со снижением количества и качества сперматозоидов. В связи с этим часто возникает вопрос о необходимости применения методов лечения, направленных на улучшение качества эякулята, в частности, увеличение концентрации сперматозоидов.

На сегодняшний день для гормональной стимуляции сперматогенеза применяют: хорионический гонадотропин, ингибиторы ароматазы, антиэстрогены, к которым относится кломифена цитрат, и препараты рекомбинантного гонадотропина ФСГ (р-ФСГ) [77]. Терапия препаратами рекомбинантного гонадотропина является дорогостоящей, в связи с чем особую распространенность получила терапия хорионическим гонадотропином и антиэстрогенами. При этом недостаточно данных о возможности нормализации сперматогенеза с целью достижения спонтанной беременности на фоне разных видов стимулирующей терапии в раз-

личных группах пациентов с патоспермией и бесплодием, сочетающихся с нормальной или сниженной секрецией гонадотропинов. Изучение эффективности стимулирующей терапии как самой по себе, так и как одного из этапов подготовки пациентов к использованию вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), недостаток и противоречивость данных по изучаемым проблемам, является обоснованием предпринимаемой нами работы.

Цель и задачи исследования

Целью работы является оценка эффективности применения кломифена цитрата и комбинированного использования хорионического гонадотропина в сочетании с препаратом рекомбинантного ФСГ у мужчин с патозооспермией и бесплодием с пониженными или нормальными показателями уровней гонадотропинов.

В соответствии с поставленной целью были сформулированы следующие задачи исследования:

1. Оценить частоту и патогенетические факторы мужского бесплодия.
2. Оценить эффективность использования кломифена цитрата в сравнении с конкурирующим вмешательством - комбинированным использованием хорионического гонадотропина в сочетании с препаратом р-ФСГ у мужчин с олиготератозооспермией в отношении влияния на семиологические показатели эякулята и восстановление фертильности.
3. Установить факторы, обуславливающие эффективность стимулирующей терапии.
4. Оценить эффективность комбинированной терапии гонадотропинами, в сравнении с отсутствием вмешательства в качестве подготовительного этапа перед вступлением в программу ВРТ.

Научная новизна

Впервые в РФ на большой выборке оценена частота мужского фактора бесплодия, детально изучены его причины и патогенетические факторы. Установлено, что частота мужского бесплодия составляет 77,1 (95%ДИ 75,3-91,1)%, при этом если рассматривать эндокринный фактор в целом (как основную и сопутствующую причину бесплодия), то он является доминирующим и часто сопровождается олиготератозооспермией.

Проведено открытое проспективное когортное исследование в параллельных группах с целью оценки эффективности кломифена цитрата и комбинированного использования хорионического гонадотропина в сочетании с препаратом рекомбинантного ФСГ для стимуляции сперматогенеза у мужчин с бесплодием с исходно нормальными или пониженными уровнями ЛГ и ФСГ. Установлено, что все исследованные виды стимулирующей терапии приводят как к повышению уровня тестостерона, так и к увеличению концентрации и качества сперматозоидов. Однако в отношении устранения главного фактора бесплодия - олиготератозооспермии и достижения спонтанного зачатия наиболее эффективна комбинированная терапия гонадотропинами (ХГЧ в сочетании с р-ФСГ). Разработаны рекомендации по лечению вышеуказанными препаратами.

Установлено, что комбинированная терапия гонадотропинами может быть с успехом использована в случаях предшествующего неэффективного лечения кломифена цитратом.

Установлено, что основным фактором, обуславливающим эффективность лечения является устранение тератозооспермии, при этом позитивные изменения морфологии сперматозоидов на фоне лечения объясняются эффектом как экзогенного, так и индуцированного ФСГ - улучшением конденсации хроматина.

Установлено, что использование стимулирующей сперматогенез терапии гонадотропинами на этапе подготовки к методам ВРТ повышает их эффективность - увеличивается частота формирования бластоцист высокого качества и

наступивших беременностей.

Практическая значимость

На основании результатов исследования при диагностике причин мужского бесплодия рекомендовано комплексное обследование с обязательной оценкой эндокринного аспекта.

Оценена эффективность и разработаны рекомендации по назначению кломифена цитрата и комбинированного использования хорионического гонадотропина в сочетании с препаратом рекомбинантного ФСГ для стимуляции сперматогенеза у мужчин, имеющих исходно нормальные или пониженные уровни гонадотропинов. Как терапия старта рекомендуется лечение антиэстрогеном кломифена цитратом, учитывая ее достаточно высокую эффективность, дешевизну и простоту использования, особенно в случаях не резко выраженной олиготератозооспермии. В случаях выраженной олиготератозооспермии (тотальная тератозооспермия), а также при предшествующей неэффективности других видов стимуляции сперматогенеза, рекомендуется использование комбинированной терапии гонадотропинами (ХГЧ в сочетании с р-ФСГ). Используемая стимулирующая терапия должна проводиться 6 месяцев и включать обязательную оценку морфологии сперматозоидов высокоточными методами.

Рекомендуется использовать стимулирующую терапию гонадотропинами при подготовке к применению ВРТ, что повышает их эффективность.

Установлено, что исследованные виды стимулирующей терапии не приводят к развитию нежелательных явлений (НЯ) и могут быть рекомендованы к использованию в амбулаторной практике.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанные рекомендации по применению стимулирующей терапии у мужчин с патоспермией и бесплодием внедрены в практику отделения андрологии и урологии; стационарозамещающих технологий; вспомогательных репро-

дуктивных технологий ФГБУ НМИЦ Эндокринологии Минздрава РФ.

Материалы диссертации использованы при подготовке методических пособий для врачей андрологов, эндокринологов и урологов, а так же глав в монографиях и руководствах для врачей.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота мужского бесплодия высока, а ведущими в патогенезе являются эндокринный и инфекционно-воспалительный факторы, сопровождающиеся олигоастенотератозооспермией.

2. Терапия олиготератозооспермии гонадотропинами эффективнее по сравнению с терапией кломифена цитратом.

3. Комбинированная терапия гонадотропинами может быть с успехом использована в случаях предшествующего неэффективного лечения кломифена цитратом.

4. При применении стимулирующей терапии позитивными изменениями морфологии сперматозоидов являются улучшение конденсации хроматина и уменьшение деградировавших форм сперматозоидов.

5. Применение стимулирующей терапии при подготовке к использованию ВРТ, повышает частоту образования бластоцист высокого качества и наступивших беременностей.

Степень достоверности и апробация работы

Основные положения диссертации доложены на:

1. Всероссийском конгрессе «Современные технологии в эндокринологии» (РФ, Москва, 23-26 ноября 2009);

2. VI Российском конгрессе «Мужское здоровье» с международным участием (РФ, Москва, 16-18 июня 2010);

3. VII Всероссийском конгрессе эндокринологов "Достижения персонализированной медицины сегодня – результаты практического здравоохранения зав-

тра" - РФ, Москва, 2-5 марта 2016.

4. III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием "Инновационные технологии в эндокринологии", -РФ, Москва, 1-4 марта 2017.

5. II Всероссийской конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин», - РФ, Москва, 8-9 апреля 2017.

6. Межотделенческой научной конференции сотрудников кафедры эндокринологии и научных сотрудников ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России 18 ноября 2019 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 7 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ.

1. Парфенова Н. С., Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Гормональная стимуляционная терапия олигоспермии у мужчин с бесплодием // Сборник тезисов. Всероссийский конгресс «Современные технологии в эндокринологии». - Российская Федерация, Москва, 23-26 ноября 2009.- с. 197.

2. Курбатов Д. Г., Парфенова Н. С., Роживанов Р. В. Современные представления о методах гормональной стимулирующей терапии сперматогенеза у мужчин с бесплодием. Обзор литературы // Андрология и генитальная хирургия.- 2009.-№2.-с. 11-18.

3. Роживанов Р. В., Парфенова Н. С., Курбатов Д. Г. Лечение олигоспермии у мужчин с бесплодием // Проблемы эндокринологии.-2010.-№1, том 56.-с. 31-34.

4. Роживанов Р. В., Мельниченко Г. А., Парфенова Н. С., Курбатов Д. Г. Использование андрогенной стимулирующей терапии для улучшения фертильности мужчин с опухолями гипофиза // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2010. - №2. – с. 62-64.

5. Роживанов Р. В., Парфенова Н. С., Курбатов Д. Г. Использование андро-

генной стимулирующей терапии для улучшения фертильности мужчин с опухолями гипофиза // Материалы VI Российского конгресса «Мужское здоровье» с международным участием – Российская Федерация, Москва, 16-18 июня 2010 – с. 214.

6. Кравцова Н. С., Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Современные методы гормональной стимулирующей терапии нарушений сперматогенеза у мужчин // Вестник репродуктивного здоровья.-2010.-№3-4.-с.9-13.

7. Роживанов Р. В., Кравцова Н. С., Тишова Ю. А., Курбатов Д. Г. Применение хорионического гонадотропина для стимуляции сперматогенеза у мужчин // Вестник репродуктивного здоровья.-2010.-№3-4.-с.34-35.

8. Кравцова Н. С., Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Стимуляция сперматогенеза у мужчин гонадотропинами и антиэстрогеном при патоспермии и бесплодии // Материалы VII Всероссийского конгресса эндокринологов "Достижения персонализированной медицины сегодня – результаты практического здравоохранения завтра" - РФ, Москва, 2-5 марта 2016 – с.364.

9. Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г., Кравцова Н. С. Дифференциально-диагностическое, прогностическое и терапевтическое значение пробы с кломифеном у мужчин с гипогонадизмом // Проблемы эндокринологии. 2016;62(1):35-37.

10. Роживанов Р.В., Кравцова Н.С., Курбатов Д.Г. Стимуляция сперматогенеза у мужчин при патоспермии и бесплодии // Урология. 2016;1(приложение 1):54–58.

11. Кравцова Н. С., Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Стимуляция сперматогенеза гонадотропинами и антиэстрогеном при патоспермии и бесплодии мужчин // Проблемы эндокринологии. 2016;62(2):37-41

12. Кравцова Н. С., Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Стимуляция сперматогенеза у мужчин комбинированной терапией фолликулостимулирующим гормоном и хорионическим гонадотропином при патозооспермии и бесплодии в случа-

ях неэффективности монотерапии хорионическим гонадотропином или антиэстрогеном // Андрология и генитальная хирургия. 2016;17(2):29-32.

13. Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г., Кравцова Н. С. Дифференциально-диагностическое, прогностическое и терапевтическое значение пробы с кломифеном у мужчин с гипогонадизмом // Материалы III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием "Инновационные технологии в эндокринологии", - РФ, Москва, 1-4 марта, 2017 с. 464.

14. Кравцова Н. С., Роживанов Р.В., Витязева И.И., Курбатов Д.Г. Стимуляция сперматогенеза у мужчин комбинированной терапией препаратом ФСГ и хорионическим гонадотропином при патоспермии и бесплодии в случаях предшествующей неэффективности других видов лечения // Материалы III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием "Инновационные технологии в эндокринологии", - РФ, Москва, 1-4 марта, 2017 с. 509.

15. Кравцова Н. С., Витязева И. И., Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Распространенность и необходимость коррекции олиготератозооспермии у мужчин с бесплодием // Материалы II Всероссийской конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин», - РФ, Москва, 8-9 апреля, 2017 с. 25.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 91 странице машинописного текста, состоит из введения, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и указателя литературы, включающего 23 отечественных и 82 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 3 рисунками, и 18 таблицами.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ, И МЕТОДАХ ГОРМОНАЛЬНОЙ СТИМУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

1.1 Эпидемиология мужского бесплодия

На протяжении последних десятилетий проблема бесплодия остается одной из ведущих в современной медицине и обществе [13]. Это связано с увеличением частоты распространения бесплодия, что приводит к снижению рождаемости, и как следствие, к снижению численности населения.

Частота бесплодных браков в РФ по данным некоторых эпидемиологических исследований колеблется от 10 до 19%, и в ряде регионов превышает критический уровень ВОЗ [19,22]. Основные формы бесплодия: трубно-перитонеальное (69,5%), маточное (53,7%), другие формы (48%), мужское (37,9%), эндокринное (25%), цервикальное (0,3%), неясного генеза (0,1%) [20]. Данные, полученные за последние 20 лет, показывают, что более 30% случаев бесплодия обусловлено только мужским фактором и примерно в 20% нарушения обнаруживаются у обоих партнеров [48]. Таким образом, мужской фактор присутствует не менее чем в 50% случаев бесплодия, в том числе и в РФ [7,13,63,73,89].

1.2 Этиология и патогенез мужского бесплодия

Причины мужского бесплодия по этиологии условно можно разделить на претестикулярные, тестикулярные и посттестикулярные [77].

К претестикулярным относятся:

1. Изолированный дефицит гонадотропинов (синдром Каллмана)
2. Изолированный дефицит лютеинизирующего гормона (синдром "фертильного евнуха")

3. Изолированный дефицит ФСГ
4. Врожденный гипогонадотропный синдром
5. Гипофизарная недостаточность (опухоли, инфильтративные процессы, операции, облучение)
6. Гиперпролактинемия
7. Гемохроматоз
8. Влияние экзогенных гормонов (избыток эстрогенов и андрогенов, избыток глюкокортикоидов, гипер- и гипотиреоз)

Тестикулярные причины бесплодия:

1. Хромосомные нарушения (Синдром Клайнфельтера, XX синдром (синдром сексуальной реверсии), XYY синдром, синдром Нуна).
2. Структурные аномалии хромосом.
3. Миотоническая дистрофия.
4. Билатеральная анорхия (синдром отсутствия яичек).
5. Синдром наличия только клеток Сертоли (аплазия герминогенного эпителия).
6. Влияние гонадотоксинов (лекарства, радиация).
7. Орхит.
8. Травма.
9. Крипторхизм.
10. Варикоцеле

Посттестикулярные причины бесплодия:

1. Нарушения транспорта спермы
2. Нарушения подвижности или функции сперматозоидов
3. Иммунологические нарушения
4. Инфекции

Ряд аномалий в структуре соматических хромосом связан с мужским бесплодием. В группе мужчин с олигозооспермией процент выявляемости хромо-

сомных нарушений доходит до 11%, а у мужчин с азооспермией частота хромосомных нарушений доходит до 21% [56]. Однако только в единичных случаях подтвердилась взаимосвязь бесплодия со специфическими хромосомными нарушениями такими как D-D транслокация, кольцевые хромосомы, реципрокные транслокации и ряд других aberrаций. Тем не менее, для исключения аномалий соматических и половых хромосом у мужчин с тяжелыми нарушениями сперматогенеза должно проводиться цитогенетическое обследование [77].

Распространенность синдрома Клайнфельтера с кариотипом 47, XXY составляет приблизительно 1:500 [6]. Приблизительно 10% таких пациентов имеет хромосомный мозаицизм. В этих случаях характерные признаки синдрома Клайнфельтера менее выражены и мужчины могут быть фертильными в том случае, если в яичках присутствует клон клеток, содержащий нормальный набор хромосом [6]. У таких пациентов может быть проведено микро-ТЕСЕ с последующим ВРТ методом ИКСИ [6].

46, XX - нарушение или синдром половой реверсии - вариант синдрома Клайнфельтера. Мужчины имеют кариотип 46,XX. Такой парадокс объясняется экспрессией на клетках H-Y антигена и предположительно наличием в составе генома структур Y-хромосомы [50]. Лечение бесплодия у таких пациентов на современном этапе невозможно.

Распространенность синдрома 47,XYU примерно равна частоте синдрома Клайнфельтера [9]. Показатели спермограммы у этих мужчин варьируют от нормальных до азооспермии. Уровень ЛГ и тестостерона у большинства пациентов имеют нормальные значения, а уровень ФСГ зависит от степени повреждения герминогенных клеток. В настоящее время для преодоления бесплодия используют методы ВРТ с предимплантационной генетической диагностикой эмбрионов (ПГД).

У большинства мужчин с синдромом Нуна наблюдается крипторхизм, снижение сперматогенеза вплоть до азооспермии и бесплодия [74]. При сниже-

нии функции яичек уровни ЛГ и ФСГ в крови повышены. Проведение цитогенетического обследования обнаруживает нарушения половых хромосом такие, как мозаицизм ХО/ХУ. В настоящее время лечения не существует.

У пациентов с миотонической дистрофией заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и его проявления вариабельны. У 80% пациентов развивается атрофия яичек. Период полового созревания, как правило, протекает без особенностей, а повреждение яичек развивается позже во взрослом возрасте. При этом функция клеток Лейдига остается нормальной [16].

Двусторонняя анорхия или синдром отсутствия яичек встречается очень редко, приблизительно 1:20000 мужчин [9, 21]. Во внутриутробном периоде развития яички могут быть утрачены как функционирующий орган вследствие травмы, скручивания, повреждения сосудов или инфекции. Уровни ЛГ и ФСГ у таких пациентов повышены, а уровень тестостерона очень низкий. В процессе лечения возможна только коррекция дефицита тестостерона. Методов лечения бесплодия у этих пациентов на современном этапе не существует.

Синдром наличия только клеток Сертоли или аплазия герминогенного эпителия, может возникать вследствие разных причин: врожденное отсутствие герминогенного эпителия, генетические дефекты, резистентность к андрогенам [18]. При полной аплазии полностью отсутствует герминогенный эпителий и лечения пациентов не существует. При очаговой форме СКС для лечения бесплодия используют процедуру микроТЕСЕ с последующей интраплазматической инъекцией сперматозоида (ИКСИ).

Гонадотоксины, которыми могут быть лекарственные препараты или радиационное излучение, могут оказывать повреждающий эффект на герминогенный эпителий. Так, алкилирующие препараты, применяемые в химиотерапии, такие как циклофосфамид, обладают токсическим повреждающим действием на яички [18,23]. Ципротерон, кетоконазол, спиронолактон, способствуют нарушению синтеза тестостерона вследствие чего развивается олигоспермия [23]. Наркотические

препараты, такие как марихуана, героин, метадон приводят к более низкому уровню тестостерона в плазме без сопутствующего повышения уровня ЛГ. Это указывает как на нарушения центрального генеза, так и нарушения на уровне яичек [77]. Радиационное облучение так же приводит к обратимому повреждению клеток яичек [77]. Восстановление сперматогенеза может занять два-три года даже у мужчин, подвергшимся низким дозам облучения. Повышенный уровень ФСГ отражает ослабление сперматогенеза. При восстановлении функции яичка уровни ФСГ возвращаются к норме.

У 15-20% взрослых мужчин заболевание эпидемическим паротитом может привести к развитию орхита, как правило, одностороннего. Двусторонний орхит встречается приблизительно в 10% случаев. В течение от одного до 6 месяцев, либо в течение нескольких лет после заболевания, может развиться атрофия яичек. Нормальные показатели эякулята восстанавливаются менее, чем у одной трети мужчин [14].

Особенность анатомического расположения яичек ставит их в положение легко травмируемых органов с последующим возможным развитием гипотрофии. Повреждение ятрогенного характера возможно при нарушении кровотока в яичках, либо повреждении семявыносящего протока при проведении операций в паховой области [15].

Крипторхизм встречается у 0,8% взрослых мужчин. Морфологические изменения в неопустившихся яичках начинают развиваться после двухлетнего возраста [18]. Несмотря на профилактическое проведение орхидопексии, пациенты, страдающие односторонним крипторхизмом имеют сниженный потенциал фертильности. Особенно сильно качество спермы нарушено у мужчин с двусторонним неопущением яичек. Хотя базальные уровни гонадотропинов и тестостерона могут быть нормальными, ответ ЛГ и ФСГ на стимуляцию ГнРГ повышен, что может отражать нарушение тестикулярной функции.

Варикоцеле - одна из наиболее частых причин снижения фертильности у мужчин [15,18]. Исследования с использованием современных диагностических методов показывают встречаемость двустороннего варикоцеле более, чем в 40% случаев. Среди взрослых мужчин распространенность варикоцеле составляет около 21%, а в группе мужчин, страдающих бесплодием, эта цифра возрастает до 40%. Примерно у 50% мужчин с варикоцеле обнаруживается ухудшение качества спермы, хотя у многих мужчин фертильность спермы сохранена [29].

Нарушение транспорта спермы связано с нарушением проходимости семенных протоков на уровне придатков яичек и семявыносящих протоков [18]. Кроме врожденной аплазии семявыносящего протока, к обструкции могут приводить острый и хронический эпидидимит, воспалительные изменения семенных пузырьков и предстательной железы. Грыжесечение (особенно у детей), оперативные вмешательства в области эякуляторных каналов и вазография семенных путей с использованием раздражающих контрастных средств могут осложниться ятрогенной обструкцией этих протоков. К ятрогенной обструкции также может приводить хирургическое извлечение спермы из придатка яичка, или биопсия придатка. Полная обструкция семенных протоков приводит к азооспермии и, следовательно, к бесплодию. Частичная двусторонняя обструкция в зависимости от ее степени может существенно ухудшать параметры эякулята и сопровождается олиго-, астено-, криптозооспермией [77].

Нарушение иннервации мочеполовых органов так же может являться причиной бесплодия, вследствие недостаточного сокращения семявыносящего протока с последующей недостаточностью эмиссии, а также нарушением сокращения шейки мочевого пузыря в период эякуляции и, как следствие, - ретроградной эякуляции, что встречается, например, при сахарном диабете [8].

Иммунологическое бесплодие характеризуется выработкой антител к сперматозоидам, которые содержатся как в крови, так и в эякуляте. Последние нарушают подвижность мужских гамет и их способность проникать в цервикаль-

ную слизь [45]. Кроме того антитела препятствуют акросомной реакции и взаимодействию сперматозоидов с прозрачной зоной яйцеклетки [3,52,59,100]. Выработка антиспермальных антител может возникать при нарушении целостности гематотестикулярного барьера, например, вследствие травмы, инфекции или оперативных вмешательств [11]. При таком характере бесплодия методом выбора лечения является использование ВРТ [105].

Инфекции мочевых путей могут приводить к одно- и двусторонней обструкции семявыносящих путей, появлению антител к сперматозоидам и нарушению эякуляторной функции [32]. Чаще всего урогенитальные инфекции вызываются такими микроорганизмами, как *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealiticum*, а так же грамотрицательной флорой и нередко протекает бессимптомно, приводя к патозооспермии [12, 70, 99]. Кроме того, повышенное образование свободных радикалов кислорода при воспалении может снижать оплодотворяющую способность сперматозоидов за счет повреждения мембраны сперматозоидов или их ДНК [27,70].

Следует отметить, что у мужчин с бесплодием отмечается и половая дисфункция. Снижение полового влечения и эректильная дисфункция - потенциально корригируемые причины репродуктивных неудач, которые зависят, в том числе и от выработки гонадотропных гормонов и тестостерона [1].

У 25-40% мужчин с бесплодием установить причину бесплодия не удастся [2, 77]. Это так называемая идиопатическая форма мужского бесплодия. Однако, по мере совершенствования наших знаний об этиологии и патогенезе нарушения функций мужской репродуктивной системы, число пациентов с идиопатическим бесплодием постепенно уменьшается [84].

В основе патогенеза бесплодия у большинства пациентов лежит снижение сперматогенеза, что часто сопровождается снижением концентрации, подвижности и нарушением морфологии сперматозоидов (олигоастенотератозооспермией). В ряде случаев, у молодых пациентов при нетяжелых нарушениях сперматогенеза

возможно применение методов лечения, направленных на увеличение количества сперматозоидов в эякуляте. При тяжелых нарушениях сперматогенеза необходимо применение различных методов ВРТ. Одним из видов стимуляции сперматогенеза является гормональная терапия, которая может применяться как самостоятельный вид лечения, так и при подготовке к ВРТ.

1.3 Методы гормональной стимулирующей терапии сперматогенеза.

При первичном гипогонадизме стимулирующая сперматогенез терапия не эффективна [1,77]. В других случаях мужского бесплодия возможно ее применение [48].

В настоящий момент из препаратов для гормональной стимулирующей терапии используются: хорионический гонадотропин (Прегнил (МСД, США), Хорагон (Ферринг, Германия), антиэстрогены (Клостилбегит (Эгис, Венгрия), менотропины (Менопур, Феринг ГмбХ, Германия) и рекомбинантные препараты ЛГ (Люверис (Мерк Сероно, Швейцария) и ФСГ (Гонал Ф (Мерк Сероно, Швейцария), Пурегон (МСД, США), Элонва - корифоллитропина альфа (МСД, США)). Терапия кломифена цитратом или гонадотропинами может быть эффективна только когда уровни ФСГ и ЛГ низкие или находятся в пределах нормы [92]. Поскольку такие состояния в сочетании с олигоастенотератоспермией широко распространены, на практике использовались различные эмпирические и неспецифические методы лечения в попытке улучшить показатели сперматогенеза и повысить фертильность пациентов [62, 83].

- **Антиэстрогены**

Одним из распространенных методов лечения олиготератозооспермии является применение антиэстрогенов, так как антиэстрогены встраиваются в отрицательную обратную связь половых стероидов на уровне гипоталамуса и гипофиза, повышая эндогенную секрецию гонадотропин - релизинг гормона гипоталамусом и соответственно ФСГ и ЛГ гипофизом [42]. В свою очередь, ФСГ и ЛГ стимулируют клетки Лейдига в яичках, что ведет к повышению местной продук-

ции тестостерона, таким образом, происходит стимуляция сперматогенеза с возможным улучшением фертильности.

Успешное применение кломифена цитрата на восстановление мужской фертильности при ее снижении было описано Ross и др. еще в 1980 году [87]. Широкое распространение терапия антиэстрогенами за рубежом получила в начале двухтысячных годов. Так Patankar S. S. и соавт. (2007) исследовали влияние кломифена цитрата на концентрацию сперматозоидов у мужчин в бесплодных парах с выраженной и умеренной олигозооспермией. Исследователи получили статистически значимые данные в обеих группах пациентов и сделали вывод, что эффекты кломифена цитрата проявляются в улучшении количества сперматозоидов, подвижности сперматозоидов и в определенной степени их морфологии [82].

В другом, рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Ghanem H. и соавт. (2010) изучали эффекты сочетанной терапии кломифена цитрата и витамина E на частоту наступления спонтанной беременности и параметры спермы у мужчин с олигозооспермией. Пациенты были распределены в две группы: группу, получающую комбинацию кломифена цитрата (25 мг в сутки) и витамина E (400 мг в сут; N = 30), и контрольную группу (n = 30). Лечение проводилось в течение 6 месяцев. В исследовании было установлено, что комбинированная терапия кломифена цитратом и витамином E эффективна в отношении частоты наступления спонтанной беременности, повышения концентрации сперматозоидов и их прогрессивной подвижности в случаях идиопатической олигоастенозооспермии [55].

В исследовании Adamopoulos D. A. и соавт. (2003) изучали эффективность комбинированной терапии еще одним антиэстрогеном - тамоксифена цитратом, а также тестостерона ундеканоатом у мужчин с олигозооспермией. Спонтанная беременность наступила в 33,9% в группе, получающих активное лечение, по сравнению с 10,3% в группе плацебо. Комбинированная терапия тамоксифеном и те-

стостероном у пациентов с идиопатической олигозооспермией улучшила показатели спермограммы и увеличила количество случаев спонтанной беременности [24].

Kadioglu T. C. и соавт. (2009) изучали эффективность тамоксифена у 120 пациентов с идиопатической олигозооспермией и нормальными или сниженными уровнями ФСГ в течение 6 месяцев. По данным семиологического исследования, пациенты со сниженными показателями ФСГ имели большее увеличение концентрации сперматозоидов по сравнению с пациентами с относительно более высоким уровнем ФСГ. Авторы предположили, что уровень ФСГ может быть маркером успешного лечения тамоксифеном при идиопатической олигозооспермии. Однако, по мнению авторов, необходимо проведение плацебо-контролируемых рандомизированных исследований для подтверждения этих данных [64].

Ряд исследований по применению кломифена цитрата показали эффективность препарата у пациентов с необструктивными формами азооспермии при подготовке к ВРТ. Так, Hussein A и соавт. (2005) доказали эффективность применения кломифена цитрата при подготовке пациентов к процедуре ИКСИ. После терапии кломифеном от 3 до 9 месяцев у 64,3% пациентов концентрация сперматозоидов увеличилась. К тому же назначение кломифена цитрата вызвало статистически значимое повышение количества более успешных случаев получения сперматозоидов при экстракции у пациентов с НОА [60].

В более позднем исследовании Hussein A. и соавт. (2013) проводили стимуляцию сперматогенеза при НОА с целью получения сперматозоидов для ИКСИ. 496 пациентам был назначен кломифена цитрат в индивидуальной дозе (от 50 мг в день, до 50 мг один раз в 3 дня), 116 человек составили контрольную группу, их сперматозоиды были получены путем микрохирургического извлечения тестикулярных сперматозоидов и они не получали медикаментозного лечения. Пациенты были разделены на четыре группы в соответствии с их ответом на лечение кломифена цитрат. Группа 1: пациенты с очевидным ростом уровней ФСГ и об-

щего тестостерона ($n = 372$). Группа 2: пациенты, демонстрирующие увеличение уровня ФСГ при отсутствии или незначительном увеличении уровня ЛГ и общего тестостерона ($n = 62$). Этим пациентам продолжили терапию кломифена цитрат и добавили ХГЧ. Группа 3: пациенты без увеличения уровня всех исследуемых гормонов ($n = 46$). Группа 4: включены пациенты с постоянно сниженным уровнем тестостерона в сыворотке крови в ответ на растущую дозу кломифена цитрат ($n = 16$). Соответственно, в группах 3 и 4 была прекращена терапия кломифена цитратом и начата терапия ХГЧ и чМГ. Авторы пришли к выводу, о том, что при подготовке к микрохирургическому извлечению тестикулярных сперматозоидов могут с успехом использоваться все виды представленного лечения, с небольшой разницей в их эффективности в отношении достигнутой концентрации сперматозоидов [61].

В обзоре Willets A.E. и соавт. (2013) по эффективности и безопасности применения кломифена цитрата при мужском бесплодии было продемонстрировано увеличение концентрации сперматозоидов на фоне лечения, однако только в одном исследовании применение кломифена цитрата статистически значимо увеличило частоту наступления беременности. Авторами было отмечено, что при дозах, используемых для лечения мужского бесплодия, кломифена цитрата хорошо переносится без каких-либо выявленных серьезных НЯ [102].

Мета-анализ Chua M.E. и соавт. (2013) по применению блокаторов эстрогеновых рецепторов с целью обобщения данных, касающиеся применения этих препаратов в качестве эмпирической терапии идиопатического мужского бесплодия с олиго- и / или астенотератозооспермией показал, что использование антагонистов эстрогена было связано со статистически значимым увеличением концентрации сперматозоидов, доли их подвижности и увеличением частоты наступления спонтанной беременности по сравнению с контрольной группой [43].

В мета-анализе, проведенном Bridges и соавт. (2015), было установлено, что назначение кломифена цитрата статистически значимо приводит к увеличению

концентрации сперматозоидов по сравнению с контрольной группой. При этом не было выявлено статистически значимого увеличения числа наступивших спонтанных беременностей у партнерш пациентов, получавших кломифена цитрата, хотя применение препарата увеличивало количество успешных исходов при ВРТ [39].

Несмотря на то, что кломифена цитрат хорошо переносится пациентами, описаны случаи, когда его применение вызывало ухудшение сперматогенеза [42]. Это связано с тем, что кломифена цитрат представляет собой комбинацию двух изоформ - энкломифен и зукломифен, и проявляет как агонистические, так и антагонистические свойства. Однако в настоящее время проводятся исследования с выделенным транс-изомером энкломифеном, который действует как чистый антагонист эстрогенов, и повышает уровни тестостерона в сыворотке крови, повышая уровень ЛГ и ФСГ без отрицательного влияния на показатели спермы [86,102].

- **Препараты рекомбинантного ФСГ**

Наряду с изучением эффективности антиэстрогенов в терапии мужского бесплодия, проводились исследования, направленные на изучение эффекта терапии гонадотропинами. В исследовании по изучению влияния р-ФСГ на параметры спермы и количество спонтанных беременностей в парах с идиопатической олигозооспермией пациентам был назначен р-ФСГ 100 МЕ через день в течение 3-х месяцев. В группе пациентов, хорошо ответивших на лечение (48,4%) отмечалось значительное повышение числа сперматозоидов. В течение 3-х месяцев после отмены р-ФСГ в группе хорошо реагирующих пациентов отмечалось увеличение количества спонтанных беременностей (16,7%) по сравнению с группами, не отвечающими на лечение (3,1%) и не получавших ФСГ (4,0%) [79].

В другом исследовании было установлено положительное влияние терапии препаратами р-ФСГ на структуру и функцию сперматозоидов (увеличивает коли-

чество сперматозоидов с нормальной морфологией) в дозе 150 МЕ в течение 12 недель [97].

Farrag A. и др. (2015г.) использовали терапию препаратом р-ФСГ в дозе 150 МЕ 3 раза в неделю в течение 3-х месяцев при подготовке к ИКСИ. Исследование показало, что частота клинической беременности в группе р-ФСГ была значительно выше (42%) по сравнению с контрольной группой (20%) ($p < 0,02$). Кроме того, частота имплантации была значительно выше в группе лечения (26%) по сравнению с контролем (15%) ($p < 0,04$). Частота выкидышей была ниже (15,7%) в группе лечения, чем в группе контроля (43,7%), и эта разница была статистически значимой ($p < 0,05$). Авторы сделали вывод, что лечение идиопатического мужского бесплодия препаратами р-ФСГ перед ИКСИ увеличивает частоту наступления клинической беременности, увеличивает частоту имплантации и снижает частоту самопроизвольного прерывания беременности на раннем сроке [51].

Отмечалось также положительное влияние терапии препаратами р-ФСГ на увеличение числа сперматозоидов и подвижности (оба $p < 0,001$), а также увеличилась частота наступления беременности ($p = 0,002$) [53].

В обзоре Valenti D. и соавт. (2013), посвященном применению р-ФСГ у нормогонадотропных мужчин с олигозооспермией и бесплодием, исследователи отмечали нормализацию ультраструктурной морфологии сперматозоидов, а также снижение фрагментации ДНК, продукции активных форм кислорода и анеуплоидии. Авторы считают, что ответ на лечение р-ФСГ при олигозооспермии у пациентов может, по крайней мере, частично отражать полиморфизм гена рецептора ФСГ. Таким образом, введение р-ФСГ при олигозооспермии у мужчин с нормальным уровнем ФСГ в сыворотке крови, может быть эффективным только у отдельных пациентов [98]. Применение высоких доз р-ФСГ (300 МЕ) у данной группы мужчин также эффективно [31].

Назначение синтетического р-ФСГ оказывает положительный эффект на сперматогенез у мужчин с повышенным уровнем ДНК-фрагментации сперматозоидов [54]. Важно отметить, что наилучший ответ на данный вид терапии отмечается у пациентов с изначально невысокими показателями фолликулостимулирующего гормона сыворотки крови и ДНК-фрагментации и напрямую коррелирует с наличием рецепторного полиморфизма ФСГ [95]. Таким образом, терапия р-ФСГ может быть рациональной и полезной при лечении мужского фактора бесплодия [31, 80].

- **Препараты хорионического гонадотропина**

Хорионический гонадотропин человека (hCG) представляет собой аналог ЛГ, который стимулируют выработку тестостерона в интратестикулярных клетках Лейдига. Таким образом, ХГЧ повышает уровни интратестикулярного и сывороточного тестостерона и улучшает сперматогенез [66].

Однако еще в начале века Derenbusch M и соавт. (2002) своим исследованием показали неспособность ХГЧ в качестве монотерапии длительно поддерживать сперматогенез. В конечном итоге через 12 месяцев терапии ХГЧ у пациентов снижалось количество сперматозоидов в эякуляте [47].

Несмотря на то, что ХГЧ как монотерапию для стимуляции сперматогенеза использует редко, некоторые исследования показали положительные результаты. Так, был описан случай успешной беременности с помощью применения ИКСИ у мужчины с азооспермией, получавшего в качестве подготовки монотерапию ХГЧ. До лечения сперматозоиды не определялись ни в эякуляте, ни в ткани яичка. После курса терапии ХГЧ, назначенного для стимуляции сперматогенеза - в образце ткани яичка было обнаружено небольшое количество сперматозоидов, которые использовали для ИКСИ, в результате которого наступила беременность [41].

Успешным оказалось применение ХГЧ при необструктивной азооспермии в качестве подготовки к микро-ТЕСЕ. 48 мужчин с НОА и неудачными попытками получения сперматозоидов с помощью микро-ТЕСЕ были включены в иссле-

дование. 28 пациентов получали ХГЧ. Кроме того, была сформирована контрольная группа из 20 пациентов, не получающих медикаментозной терапии. В результате исследования сперматозоиды были получены у 6 пациентов (21%), получавших терапию. В группе контроля, при повторной процедуре, сперматозоиды получены не были. По мнению авторов, используемая терапия ХГЧ для подготовки к микро-ТЕСЕ является эффективной [91].

- **Комбинированная терапия препаратами гонадотропинов**

Комбинацию гонадотропинов для стимуляции сперматогенеза применяют последние 30 лет [67,71]. Так Veretta G и соавт. (2005) использовали менопаузальный гонадотропин 3 раза в неделю в течение 90 дней для стимуляции сперматогенеза у 18 пациентов с идиопатической олигоастенотератозооспермией. В результате лечения было 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 [35]. В дальнейшем менотропины вытеснили препараты чистого (рекомбинантного) ФСГ (Пурегон, Гонал-Ф).

Liu P. Y. и соавт (2008) проводили исследование по определению предикторов успешной индукции сперматогенеза и восстановления фертильности у пациентов с гипогонадизмом и бесплодием в ответ на лечение гонадотропинами. В исследовании были проанализированы данные по бесплодным мужчинам с дефицитом гонадотропинов ($n=75$), получавшим терапию гонадотропинами в период с 1981 г. до 2008 г. 72 мужчины получили 116 курсов терапии гонадотропинами, которые включали 64 первичных цикла, 39 повторных циклов и 13 третичных или последующих циклов терапии. В общей сложности 38 мужчин стали отцами, из них у 5 пар беременность была достигнута путем ВРТ. В целом, половина всех циклов лечения привела к беременности: 58 беременностей из 116 курсов терапии, в том числе 7 ВРТ-беременностей. Среднее время достижения появления

первых сперматозоидов было 7,1 (95% ДИ 6,3 – 10,1) месяцев, а время достижения зачатия 28,2 (95% ДИ 21,6 – 38,5) месяцев. 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 [72].

Другими исследователями так же изучалась возможность комбинированной терапии мужского бесплодия препаратами гонадотропинов. Так, в исследовании Warne D.W. и соавт. (2009) 100 пациентов с идиопатическим и приобретенным гипогонадотропным гипогонадизмом получали терапию ХГЧ в течение 3-6 месяцев, а затем комбинированную терапию ХГЧ и р-ФСГ 150 МЕ трижды в неделю в течение 18 месяцев. У 81 мужчины сохранялась азооспермия, однако были достигнуты нормальные уровни тестостерона после терапии ХГЧ. У 68 (84%) мужчин в эякуляте появились сперматозоиды и у 56 (69,1%) пациентов была достигнута концентрация сперматозоидов $1,5 \times 10^6$ / мл и более. Большой исходный объем яичек и низкий индекс массы тела были предикторами хорошего ответа на терапию. Таким образом, терапия р-ФСГ в сочетании с ХГЧ являлась эффективной для восстановления фертильности у большинства мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом [101].

Более поздние исследования, направленные на изучение эффектов комбинированной терапии гонадотропинами при мужском факторе бесплодия, сообщают о ее положительном влиянии на фертильность. Так Matsumoto A.M. и соавт. (2009) оценивали эффективность и безопасность препарата Фоллитропин альфа (Гонал-Ф) в отношении сперматогенеза у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом и азооспермией, получающих терапию ХГЧ. Пациенты получали ХГЧ в индивидуально подобранной дозе до нормализации тестостерона, затем к лечению добавляли препарат Фоллитропин альфа 150 МЕ 3 раза в неделю. Комбинированная терапия продолжалась 18 месяцев, приводя к увеличению концентрации

сперматозоидов. Медиана концентрации сперматозоидов составила $5,2 \times 10^6$ / мл. Были достигнуты пять клинических беременностей. Из нежелательных эффектов такой долгосрочной терапии, чаще всего были зарегистрированы акне (52% больных) и гинекомастия (10% пациентов). Авторы сделали вывод, что долгосрочное лечение азооспермии у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом с использованием Фоллитропина альфа и ХГЧ является эффективным для стимулирования сперматогенеза и хорошо переносится [75].

Широкое распространение терапия гонадотропинами получила при подготовке мужчин к ВРТ. Еще в 1999 году Китаев Э.М. и соавт. в своем исследовании проводили краткосрочную гормональную стимуляцию сперматогенеза препаратом Хумегон («Органон») у 12 мужчин из супружеских пар, находящихся в программе лечения бесплодия ВРТ. У 73,6% мужчин после двукратной инъекции Хумегона наблюдалось статистически значимое улучшение показателей сперматогенеза [10].

Beretta G и соавт. (2005) для стимуляции сперматогенеза при идиопатической олигоастенотератоспермии использовали менопаузальный гонадотропин (ЧМГ). 18 пациентам с олигоастенотератоспермией с объемом яичек 12-15 мл проводилась терапия ЧМГ (75 МЕ ФСГ и 75 МЕ ЛГ) 3 раза в неделю в течение 90 дней. По окончании терапии оценивались параметры эякулята и объем яичек. Контрольной группа состояла из 13 мужчин, эти пациенты не получали медикаментозной терапии. В результате лечения было получено статистически значимое увеличение концентрации сперматозоидов ($p = 0,016$) и уменьшение патологических форм ($p = 0,040$). Также были получены данные, что терапия ЧМГ положительно влияет на качество эмбрионов, полученных в ходе программы ВРТ [35].

Bakircioglu M. E. и соавт (2007) в своем исследовании использовали комбинированную терапию гонадотропинами для стимуляции сперматогенеза перед ИКСИ. 25 пациентов с азооспермией и гипогонадотропным гипогонадизмом получали ХГЧ в течение месяца, а затем, в сочетании с р-ФСГ. Уровень общего те-

тестостерона и объем яичек значительно увеличились после терапии гонадотропинами ($p < 0,001$). Сперматозоиды стали определяться в эякуляте в среднем через 10 месяцев. Спонтанная беременность наступила у 4-х пар, 12 беременностей (54,5%) было получено в результате ВРТ, что позволило авторам сделать вывод, что терапия бесплодия при гипогонадотропном гипогонадизме в сочетании с ИКСИ является успешной [33].

Существуют работы, демонстрирующие не только положительное влияние комбинированной терапии гонадотропинами на стимуляцию сперматогенеза, но и на его индукцию [37,38,65]. Так, применение монотерапии ХГЧ в течение 16 недель у 61% пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом приводило к нормализации уровня тестостерона крови, однако у пациентов оставалась азооспермия. После дополнительного применения р-ФСГ в дозе 225 МЕ x 2 в неделю и 150 МЕ x 3 раза в неделю индукции сперматогенеза была достигнута в 47% случаев, в среднем через 5,5 месяцев терапии [38]. Также была продемонстрирована эффективность применения комбинированной терапии гонадотропинами в качестве подготовки пациентов к ИКСИ [36].

Nieschlag E. и соавт. (2017) исследовали эффективность и безопасность корифолитропина альфа в сочетании с ХГЧ у мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом и азооспермией мужчин в возрасте от 18 до 50 лет. Корифолитропин альфа 150 мкг раз в две недели в сочетании с ХГЧ дважды в неделю в течение 52 недель, значительно увеличивал объем яичек ($8,6 (\pm 6,09)$ мл до $17,8 (\pm 8,93)$ мл) и индуцировал сперматогенез (количество сперматозоидов $\geq 1 \times 10^6 / \text{мл}$) у > 75% мужчин с ГГ, у которых оставалась азооспермия после монотерапии ХГЧ [78]. Другая группа авторов во главе с Zacharin M. (2012) в своей работе также показали преимущество комбинированной терапии для индукции сперматогенеза у пациентов с азооспермией [104].

В мета-анализе 4-х рандомизированных контролируемых исследований по эффективности применения гонадотропинов при идиопатическом мужском бес-

плодии, включившем 278 пациентов, на фоне терапии гонадотропинами отмечалась более высокая частота наступления беременностей (ОР 4,17, 95% ДИ 1,30 - 7,09), по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Но мнению авторов, количество проведенных исследований является недостаточным для формирования окончательных выводов [26].

Таким образом, приведённые литературные сведения отечественных и зарубежных исследователей по эпидемиологии, этиологии и патогенезе, методах гормональной стимулирующей терапии мужского бесплодия свидетельствуют о значительном прогрессе в плане изучения данной проблемы. Использование современных лечебных алгоритмов позволяет значительно повысить вероятность наступления беременности.

- **Терапия ингибиторами ароматазы**

Еще одна группа препаратов, которую используют в качестве эмпирической терапии мужского бесплодия - это ингибиторы ароматазы (ИА). Ароматаза, фермент цитохрома р450, присутствует в семенниках, предстательной железе, головном мозге, кости и жировой ткани мужчин. Он превращает тестостерон и андростендион в эстрадиол и эстрон соответственно [93,94]. Эстрадиол по принципу отрицательной обратной связи уменьшает гонадотропную секрецию гипоталамуса и гипофиза. Препараты, блокируя ароматазу, стимулируют выброс эндогенного ЛГ и Тестостерона, тем самым улучшая сперматогенез. Поскольку ИА повышают уровни тестостерона, не влияя на уровни эстрогенов, в отличие от КЛОМИФЕНА ЦИТРАТ, они являются лучшими препаратами для мужчин с гиперэстрогенией. Основные ИА используемыми для бесплодия, являются Летрозол (ФЕМАРА® новартис) и Анастрозол (Аримидекс, "AstraZeneca") [94].

Sayalam et al. (2011) использовали летрозол 2,5 мг один раз в день в течение 6 месяцев для лечения пациентов с олигоспермией и с низким уровнем тестостерона и соотношением Т / Е меньше 10. У 10 мужчин с олигоспермией было отмечено повышение концентрации сперматозоидов, их подвижности и морфо-

логии, при этом у двух из них (10 %) наступила спонтанная беременность у партнерш. У 4 из 17 мужчин с азооспермией (24%) был получен эякулят, что связано с увеличением уровня тестостерона в сыворотке для всех пациентов, получавших лечение [90].

В исследовании Gregoriou et al. (2012) также наблюдали увеличение уровня общего тестостерона и снижение эстрадиола в сыворотке, увеличение концентрации сперматозоидов, подвижности и морфологически нормальных сперматозоидов и эякулята наблюдалось у пациентов, получавших либо летрозол, либо анастрозол. Авторы отметили, что величина увеличения концентрации сперматозоидов была численно выше у пациентов, получавших анастрозол, но преимущество не было статистически значимым [58].

В обзоре Ribeiro M.A. и соавт. (2016) по применению ИА для лечения мужского бесплодия, авторы пришли к выводу, что лечение мужчин с низким уровнем тестостерона в сыворотке с использованием ИА является рациональным, и связано с улучшением параметров эякулята, с увеличением уровня общего тестостерона в сыворотке, а также с подавленным эстрадиолом. Также было выявлено, что Анастрозол дает больше преимуществ по сравнению с Летрозолом в отношении сывороточного ЛГ и концентрации сперматозоидов. Однако необходимы дальнейшие контролируемые исследования для подтверждения этих результатов [85].

Как наиболее технически простатая, для стимуляции сперматогенеза, особую распространенность получила терапия антиэстрогенами, из которых в Российской Федерации зарегистрирован кломифена цитрат. При этом недостаточно данных о возможности нормализации сперматогенеза с целью достижения спонтанной беременности на фоне как терапии кломифена цитратом, так и гонадотропинами в различных группах пациентов с патоспермией и бесплодием, сочетающихся с нормальной или сниженной секрецией гонадотропинов, что открывает для специалистов в изучении данной проблемы новые рубежи для научной дея-

тельности. Кроме того, требует оценки эффективности использования гонадотропинов, в случаях предшествующей неэффективности терапии антиэстрогенами, а так же влияние стимулирующей терапии на успешность попыток оплодотворения при использовании вспомогательных репродуктивных технологий.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 ПЛАНИРОВАНИЕ И ДИЗАЙН

Исследование предполагало 3 этапа:

Этап 1 – одномоментное сплошное исследование бесплодных пар с целью определения частоты и основных патогенетических факторов мужского бесплодия.

Этап 2 - проспективное исследование с целью оценки эффективности кломифена цитрата по сравнению с конкурирующим вмешательством - комбинированным использованием препарата ХГ в сочетании с препаратом р-ФСГ у мужчин с олиготератозооспермией. Гипотеза исследования – эффективность вмешательств будет отличаться. При выполнении этого этапа ряд результатов был получен в ретроспективном исследовании, где группы были сформированы по результатам терапии.

Этап 3 - проспективное исследование с целью оценки эффективности комбинированной терапии препаратами ХГ и р-ФСГ по сравнению с отсутствием вмешательства в отношении увеличения частоты успешных попыток ВРТ. Гипотеза исследования – вмешательство по сравнению с его отсутствием повысит эффективность ВРТ.

На первом этапе не предполагалось формирование контрольной группы, в исследование были включены все бесплодные пары, обратившиеся за медицинской помощью. Второй этап исследования не предполагал формирование контрольной группы, так как препараты, используемые в исследовании, применялись в соответствии с официально зарегистрированными показаниями. Однако, поскольку третий этап исследования требовал наличие контрольной группы, которая была сформирована из пациентов с олиготератозооспермией, не получавших стимулирующей терапии перед ВРТ, а мы имели возможность наблюдать этих пациентов в 6 месячной динамике за время документальной подготовки к ВРТ,

данные обследования этих мужчин представлены для сравнения и при описании результатов второго этапа исследования.

План обследования включал общеклинические и андрологические методы обследования, включая методы оценки качества эякулята проводимые исходно и в динамике. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

1 этап



Рисунок 1. Дизайн исследования

2.2 Характеристики выборки больных

Было обследовано 2140 супружеских пар, обратившихся первично в ФГБУ ЭНЦ Минздрава РФ в период с 2009 по 2018 год по поводу бесплодия, и прошедших клиническое обследование в отделении андрологии и урологии (зав. отд. проф., д. м. н. Курбатов Д. Г.); отделе стационарозамещающих технологий (зав. отд. к. м. н. Ульянова И. Н.); отделении вспомогательных репродуктивных технологий (зав. отд. к. м. н. Витязева И.И.) ФГБУ НМИЦ Эндокринологии Минздрава РФ. Способ формирования выборки – сплошной. Выборка является репрезентативной для российской популяции мужчин по основным параметрам – возрасту обращаемости по поводу бесплодия (для российской популяции – 30-40 лет), ИМТ пациентов (для российской популяции 22-32 кг/м²), длительности бесплодия до обращения (для российской популяции 2-5 лет), распространенности эндокринопатий [14]. Так как, формирование выборки проводилось из мужчин, наблюдавшихся в крупном федеральном медицинском центре возможно искажение репрезентативности в отношении российской популяции по уровню образования и доходов пациентов.

Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании. ЛЭК ФГБУ ЭНЦ Минздрава РФ постановил, что рассматриваемая работа соответствует требованиям этических стандартов добросовестной клинической практики, протокол № 19 от 22.09.2009 г. Авторы работы декларируют полное отсутствие конфликта интересов.

Клинические характеристики выборки пациентов (n=2140) представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристики выборки (n=2140)

Параметр	n	Значение
Возраст, лет	2140	34[20;48]*
ИМТ, кг/м ²	2140	27[21;35]*
Дети в анамнезе, %	449	21,0
Бесплодие в браке, лет	2140	3[1;5]*
Наличие попыток ВРТ в анамнезе, %	321	15,0
Ожирение, %	471	22,0
НТГ, %	128	6,0
Сахарный диабет, %	107	5,0
Первичный гипогонадизм, %	43	2,0
Вторичный гипогонадизм, %	280	13,1
Гиперпролактинемия, %	81	3,8
Хромосомные аномалии, %	66	3,0
Хирургические вмешательства на половых органах, %	43	2,0
Патозооспермия, %	1650	77,1

Примечание: *Me[Q1;Q3]

Из представленной выборки были отобраны мужчины, соответствующие критериям включения и не имевших состояний, расцениваемых как критерии исключения.

Критерии включения мужчин:

1. Отсутствие наступления беременности в паре в течение 1 года и более при регулярной половой жизни без использования средств и методов контрацепции.
2. Возраст 19 до 35 лет.
3. Олиготератозооспермия.

4. Наличие у партнерши условий для наступления спонтанной беременности.

Критерии исключения мужчин:

1. Недееспособные субъекты.
2. Подозрение на серьезное психическое заболевание, наркоманию, алкоголизм согласно анамнезу и/или клиническому обследованию.
3. Наличие в анамнезе травм или хирургических вмешательств на половых органах.
4. Криптозооспермия, азооспермия (любая форма).
6. Гипергонадотропный гипогонадизм, гипотиреоз, гиперпролактинемия, гиперкортицизм, сахарный диабет 1 и 2 типов, ожирение.
7. Нарушения кариотипа и половых хромосом.
8. Одновременное участие в другом клиническом исследовании.
9. Опухолевые заболевания, включая в анамнезе.
10. Варикоцеле.
11. Урогенитальные инфекции, воспалительные заболевания половых желез, бактериоспермия, лейкоспермия.
12. Носительство антиспермальных антител.
13. Подозрение на то, что пациент не готов следовать рекомендациям исследователя или медицинского персонала.
14. Использование не предусмотренных протоколом исследования методов половой реабилитации.

Пациенты, имеющие урогенитальные инфекции, воспалительные заболевания половых желез, бактериоспермию, лейкоспермию на момент первичного обследования получили соответствующее антибактериальное, противовирусное и противовоспалительное лечение, после чего были включены в исследование.

Несмотря на то, что дальнейшее исследование предполагало включение пациентов только мужского пола, для исключения женского фактора бесплодия,

препятствующего наступлению спонтанной беременности, партнерши мужчин также были обследованы в отделении вспомогательных репродуктивных технологий.

Критерии исключения женщин:

1. Наружный генитальный эндометриоз тяжелой формы, включая эндометриомы яичников.
2. Двусторонняя резекция яичников или единственного яичника.
3. Множественная миома матки с нарушением питания или деформацией полости матки.
4. Аномалия развития матки.
5. Толщина эндометрия менее 8мм на 19-21 день менструального цикла.
6. Невынашивание беременности в анамнезе.
7. Множественные неудачные попытки ВРТ.
8. Опухолевые заболевания, включая в анамнезе.
9. Эндокринные заболевания: гипотиреоз, гиперпролактинемия, гиперкортицизм, СД 1 и 2 типов, ожирение, синдром поликистозных яичников.

Таким образом, 150 мужчин, в результате обследования, не имели состояний, расцениваемых, как критерии исключения и соответствовали критериям включения. Однако, после обследования женщин, лишь 120 пар из них были включены в исследование, таблица 2.

Таблица 2. Характеристики выборки мужчин, включенных в дальнейшее исследование (n=120)

Параметр	Значение
Возраст, лет	27[24;32]*
ИМТ, кг/м ²	24,2[23,2;27,1]*
Дети в анамнезе, %	41
Объем яичек, мл	18[15;19]*
Тестостерон, нмоль/л	15,1[12,9;17,1]*
ЛГ, ЕД/мл	3,9[3,3;4,1]*
ФСГ, ЕД/мл	4,7[4,2;5,3]*
Ингибин В, пг/мл	55[23;109]*
Количество сперматозоидов, млн/мл	10[7;11]*
Подвижность А+В, %	18[14;23]*
% морфологически нормальных форм	2[0;3]*

Примечание: *Me[Q1;Q3]

Поскольку больные поступали на исследование не одновременно, а в течение длительного периода времени, при этом назначение каждого из видов исследуемой терапии или ВРТ как с предшествующей стимуляцией, так и без таковой было допустимо любому из пациентов, группы формировались произвольно. Тем не менее при формировании групп учитывался возраст пациента и наличие детей в анамнезе, что позволило сформировать группы сопоставимые по этим параметрам. Несмотря на то, что исследование проводилось на протяжении 8 лет, проблема исторического смещения представилась малоактуальной, поскольку за это время не было изменений ни в диагностических критериях, ни в лечебных подходах, группы пациентов были гомогенны по возрасту, ИМТ, основному диагнозу; данные об изменении российской популяции мужчин с бесплодием за приводимый срок также отсутствуют в литературе.

Пациенты первой группы (группа кломифена цитрата, n=40) получали кломифена цитрат в дозе 50 мг перорально утром ежедневно. Пациенты второй группы (группа ХГ+рФСГ, n=40) получали комбинированную терапию препаратами Хорионического гонадотропина в индивидуально подобранной дозе, которая составила от 1000 до 3000 ЕД 1 раз в 3 дня внутримышечно и препарат р-ФСГ в дозе 75 ЕД подкожно через день. Доза ХГЧ определялась путем оценки уровня общего тестостерона утром натощак после инъекции препарата (целевым значением являлось 20-33 нмоль/л). Эффективность лечения оценивалась через 6 месяцев. Под эффективностью терапии понималось наступление беременности у партнерши и/или устранение олиготератозооспермии. Пациенты, у которых наступило зачатие в дальнейшем исследовании не включались. Больным с отсутствием зачатия после использования кломифена была назначена комбинированная терапия препаратами Хорионическим гонадотропином в индивидуально подобранной дозе, которая составила от 1000 до 3000 ЕД 1 раз в 3 дня внутримышечно и рекомбинантный препарат ФСГ в дозе 75 ЕД подкожно через день на 6 мес. с дальнейшей оценкой эффективности лечения. Далее был проведен ретроспективный анализ данных в группах пациентов, сформированных по результатам терапии – группы эффективного и неэффективного лечения.

Всем больным с отсутствием зачатия на фоне комбинированной терапии гонадотропинами лечение бесплодия осуществлялось с использованием ВРТ. 40 человек составили группу контроля, не получавшую стимулирующей терапии перед ВРТ. Плацебо в группе контроля не применялось.

Лечение бесплодия проводилось методом экстракорпорального оплодотворения с использованием техники микрохирургического оплодотворения ИКСИ. Все этапы подготовки и ведения пациентов в протоколе осуществлялись в соответствии с Приказом Минздрава России №107н от 12 февраля 2013 года " О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению".

Для оценки эффективности экстракорпорального оплодотворения оценивались следующие показатели:

1. Частота оплодотворения
2. Частота формирования бластоцисты высокого качества
3. Частота наступления клинической беременности.
4. Частота родов живыми детьми

За время проведения исследования никто из пациентов не выбыл, все закончили полный курс планируемой терапии.

2.3 Методы исследования

Все включенные в исследование пациенты были обследованы по стандартной единой схеме, включающей сбор жалоб, данных анамнеза, анализ медицинской документации, клиническое обследование.

Регистрировались следующие результаты обследования: рост, вес, индекс массы тела, объем яичек, показатели уровней ЛГ, ФСГ, тестостерона, ингибина В, спермограммы.

Физикальное обследование включало общий осмотр с определением характеристик оволосения, в том числе и лобкового, типа телосложения, состояния грудных желез, а также оценку состояния и степени развития наружных половых органов.

С целью оценки объема яичек проводилась ультразвуковое исследование на аппарате GE Logiq 3 с использованием линейного датчика с частотой 10 МГц.

При лабораторном обследовании проводилось определение уровней ЛГ, ФСГ, общего тестостерона и ингибина В в трех аликвотах сыворотки крови. Уровни ЛГ (норма 2,5-11,0 ЕД/л), ФСГ (норма 1,6-9,7 ЕД/л) и тестостерона (норма 12,0-33,3 нмоль/л) определялись на автоматическом анализаторе Vitros 3600 (Johnson and Johnson (США) методом усиленной хемилюминесценции, а уровни ингибина В (норма 25-325 пг/мл) методом иммуноферментного анализа с исполь-

зованием наборов Beckman Coulter (США). Кровь для исследования забиралась в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натошак из локтевой вены.

Оценка качества эякулята осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 2010 г. путем световой микроскопии с помощью микроскопа Olympus 41 CX (Япония) и камеры Маклера того же производителя. Спермограмму анализировали двукратно (ориентировались на лучший результат), оценивались следующие показатели: количество сперматозоидов в 1 млн. эякулята (норма 15 млн. и более), количество морфологически нормальных форм (норма 4% и более (критерий Крюгера)), подвижность А+В (норма 40% и более). Забор эякулятата осуществлялся в одноразовые стерильные контейнеры Sarstedt (Австралия) путем мастурбации при половом воздержании 3-5 суток.

Кроме того, на базе медико-биологической лаборатории МГУ, при окончательной оценке эффективности лечения проводилось Электронно-микроскопическое исследование эякулята (ЭМИС) путем центрифугирования, этаноловой, далее эпоксидной фиксации клеток эякулята с дальнейшим электронным микроскопированием $\times 16000-18000$ для исследования органоидов и $\times 20000-25000$ для исследования жгутиков [4]. Оценивались: число интактных головок (норма $> 4\%$), содержание сперматозоидов с недостаточно конденсированным хроматином (норма $< 30\%$), содержание деградировавших сперматозоидов.

2.4 Статистические методы анализа данных

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (Stat Soft Inc. США, версия 8.0) [17]. Поскольку объемы выборок были не большими, а распределения признаков не являлись нормальными, сравнение по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна-Уитни для 2-х независимых групп, а так же теста Вилкоксона – для 2-х зависимых групп. Сравнение групп по качественным признакам осуществлялось непа-

раметрическим методом путем анализа таблиц сопряженности с использованием двухстороннего точного критерия Фишера для независимых групп. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, а наличие статистической тенденции при $p < 0,1$. При множественных сравнениях проводился перерасчет уровня значимости p с применением поправки Бонферрони (перерасчитывались достигнутые уровни значимости). Результаты исследований представлены в виде медиан параметров, интерквартильного отрезка для количественных признаков (возраст, ИМТ, объем яичек, уровни тестостерона, ЛГ, ФСГ, Ингибина В, количество сперматозоидов в мл эякулята, процентное содержание подвижных сперматозоидов А+В, процентное содержание морфологически нормальных форм сперматозоидов, процентное содержание сперматозоидов с интактными головками, неконденсированным хроматином, деградировавших сперматозоидов, количество полученных у пациентки яйцеклеток, число перенесенных эмбрионов, частота оплодотворения, частота формирования бластоцисты высокого качества), а так же абсолютных чисел и процентов с указанием 95%ДИ для бинарных признаков (наличие детей в анамнезе, устранение олиготератозооспермии, наступление беременности, показатель родов живыми детьми по отношению к числу наступивших беременностей). 95% ДИ рассчитывался с использованием программного обеспечения ресурса www.graphpad.com/quickcalcs/confinterval1/ «Exact» confidence intervals (метод Clopper и Pearson, Biometrika 26:404-413, 1934).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Характеристика основных факторов бесплодия

Согласно результатам обследования пациентов, были выявлены женский, мужской и сочетанные факторы бесплодия, таблица 3.

Таблица 3. Частота видов бесплодия в парах (n=2140)

Фактор бесплодия	n	%
Изолированный фактор мужского бесплодия	306	14
Изолированный фактор женского бесплодия	447	21
Сочетанный фактор бесплодия	1344	63
Бесплодные пары с неустановленным фактором	43	2

Таким образом, на долю мужского бесплодия суммарно приходится 77,1 (95%ДИ 75,3-91,1), на долю женского – 83,7 (95%ДИ 82,1-91,4)%. 2,0 (95%ДИ 1,5-2,7)% составляют пары с отсутствием беременности менее года и невыявленными факторами бесплодия.

Причины мужского бесплодия представлены в таблице 4.

Таблица 4. Причины мужского бесплодия (n=1650)

Причина	%
Урогенитальные инфекции в сочетании с заболеваниями орхо-эпидидимо-простатовезикулярного комплекса	18,0
Варикоцеле изолированное	12,0
Ожирение, сопровождающееся патозооспермией без гипогонадизма	11,0
Ожирение с гипогонадизмом	9,0
Обструкция семявыносящих путей	6,0
Носительство урогенитальных инфекций	5,0
Гиперпролактинемия	5,0
Урогенитальные инфекции в сочетании с заболеваниями орхо-эпидидимо-простатовезикулярного комплекса и гипогонадизмом	3,0
Ретроградная эякуляция при СД	3,0
Урогенитальные инфекции в сочетании с заболеваниями орхо-эпидидимо-простатовезикулярного комплекса с носительством антиспермальных антител	2,0
Урогенитальные инфекции в сочетании с варикоцеле	2,0
Гиперпролактинемия в сочетании с гипогонадизмом	2,0
Эректильная дисфункция при СД	2,0
Носительство антиспермальных антител изолированное	2,0
Синдром Клайнфельтера с гипогонадизмом	2,0
Варикоцеле в сочетании с гипогонадизмом	2,0
Крипторхизм без исхода гипогонадизм	2,0
Вирусный паротит	1,2

Варикоцеле с носительством антиспермальных антител	1,0
Ожирение, гиперкортицизм в сочетании с гипогонадизмом	1,0
Делеции AZF	1,0
Синдром Клайнфельтера без гипогонадизма	0,6
Крипторхизм с исходом гипогонадизм	0,6
Хроническая почечная недостаточность	0,6
Травмы половых органов без исхода гипогонадизм	0,6
Последствия комбинированного лечения семиномы	0,6
Урогенитальные инфекции в сочетании с заболеваниями орхо-эпидидимо-простатовезикулярного комплекса, ожирением, гипогонадизмом и гиперкортицизмом	0,5
Урогенитальные инфекции в сочетании с заболеваниями орхо-эпидидимо-простатовезикулярного комплекса и гиперпролактинемией	0,5
Синдром Каллмана	0,4
Гипоспадия	0,4
Травмы половых органов с исходом гипогонадизм	0,4
Последствия химиотерапии лимфомы	0,3
Цирроз печени	0,2
Последствия химиотерапии лейкоза	0,1
Причина не установлена	2,0

На основании выявленных причин мужского бесплодия можно выделить основные факторы патогенеза, таблица 5.

Таблица 5. Факторы патогенеза мужского бесплодия (n=1650)

Патогенетический фактор	%
Инфекционно-воспалительный фактор	31
Эндокринный фактор как основное заболевание	28
Эндокринный фактор как сопутствующее заболевание	15
Варикоцеле	17
Обструктивная азооспермия	6
Сексуальные и эякуляторные нарушения	5
Иммунный фактор	5
Генетический фактор	4
Врожденные аномалии половой сферы	3
Системные заболевания	2
Посттравматическая патология половой сферы	1
Ятрогенный фактор	1
Идиопатическая патозооспермия	2

Анализ структуры мужского бесплодия показал, что основными патогенетическими факторами его развития являются инфекционно-воспалительный и эндокринный факторы. При этом если рассматривать эндокринный фактор в целом (как основную и сопутствующую причину бесплодия), то он является доминирующим. Из эндокринных факторов мужского бесплодия наибольшую частоту демонстрирует гипогонадизм – 20,5 (95%ДИ 11,1-22,5)%. Однако мужская infertility является полиэтиологичной. Сочетание двух и более факторов бесплодия у пациентов выявлено в 44 (95%ДИ 41,6-67,0)% случаев.

По данным семиологического анализа пациенты распределились следующим образом, таблица 6.

Таблица 6. Результаты семиологического анализа (n= 2140)

Заключение	n	%
Нормозооспермия	490	22,9
Тератозооспермия	479	22,4
Астенотератозооспермия	406	19,0
Олигоастенотератозооспермия	378	17,7
Астенозооспермия	141	6,6
Олиготератозооспермия	51	2,4
Азооспермия	132	6,2
Криптозооспермия	36	1,7
Олигозооспермия	27	1,3

У 77,1(95%ДИ 75,3-91,1)% пациентов были выявлены нарушения сперматогенеза, наибольшая доля пациентов имела изолированную тератозооспермию (22,4 (95%ДИ 20,6-24,2)%), также часто встречается олигоастенотератозооспермия (17,7 (95%ДИ 8,7-19,4)%) и астенотератозооспермия (19 (95%ДИ 4,3-20,7)%). Таким образом, олиготератозооспермия (в сочетании с астенозооспермией или без таковой) встречается практически у каждого пятого мужчины в бесплодной паре, что требует применения стимулирующей сперматогенез терапии.

3.2 Результаты применения различных методов стимулирующей терапии при патозооспермии и мужском бесплодии

Результаты исходного обследования пациентов представлены в таблице 7.

Таблица 7. Результаты исходного обследования пациентов

Параметр	Группа кломифена (n=40)	Группа гонадотропинов (n=40)	p
Возраст, лет	29[26;32]	25[22;32]	0,47*
ИМТ, кг/м ²	24,8 [23,2;28,9]	23,3 [21,8;24,9]	0,17*
Наличие детей в анамнезе, %	43,0 (95%ДИ 27,0- 59,1)	40,0 (95%ДИ 22,9- 56,7)	1,0**
Объем яичек, мл	19[16;20]	17[15;20]	0,13*
Тестостерон, нмоль/л	16,3 [13,2;17,3]	15,0 [14,8;16,3]	0,21*
ЛГ, ЕД/мл	3,8[3,4;4,5]	3,9[3,6;4,2]	0,27*
ФСГ, ЕД/мл	4,6[4,1;5,3]	4,7[4,3;5,1]	0,61*
Ингибин В, пг/мл	58[23;94]	52[19;86]	0,79*
Количество сперматозоидов, млн/мл	10[8;12]	9[7;10]	0,42*
Подвижность А+В, %	18[14;19]	18[17;26]	0,43*
Морфологиче- ски нормальные формы, %	2[1;3]	2[0;2]	0,28*

Примечание: * Me[Q1;Q3], U-критерий Манна-Уитни; ** Me(95%ДИ), точный двухсторонний критерий Фишера (p=1,0 для всех пар сравнений)

Таким образом, группы пациентов на момент включения в исследование были сопоставимы по исходным параметрам.

При одинаковых исходных данных пациентов проводимая стимулирующая терапия оказывала разный эффект в зависимости от выбранного препарата. Результаты терапии препаратом кломифена цитрата представлены в таблице 8.

Таблица 8. Показатели эффективности стимулирующей терапии кломифеном цитратом

Параметр	Исходно (n=40)	6 мес (n=40)	p
Объем яичек, мл	19[16;20]	19[16;20]	1,0
Тестостерон, нмоль/л	16,3[13,2;17,3]	24,5[23,1;25,7]	<0,001*
ЛГ, ЕД/мл	3,8[3,4;4,5]	6,1[4,9;6,8]	<0,001*
ФСГ, ЕД/мл	4,6[4,1;5,3]	6,0[5,6;7,1]	<0,001*
Ингибин В, пг/мл	58[23;94]	89[66;203]	<0,001*
Количество сперматозоидов, млн/мл	10[8;12]	17[14;19]	<0,001
Подвижность А+В, %	18[14;19]	19[17;20]	0,56*
Морфологически нормальные формы, %	2[1;3]	4[3;5]	0,002

Примечание: Me[Q1;Q3], тест Вилкоксона; *применялась поправка Бонферрони.

Терапия кломифеном, наряду с увеличением уровня тестостерона, гонадотропинов и ингибина В, приводила не только к статистически значимому увеличению числа сперматозоидов в 1 мл эякулята, но и статистически значимому улучшению их морфологии. Препарат устранил олиготератозооспермию у 57,5 (95%ДИ 40,1-73,0)% пациентов (23 человек). Из них от 3-х мужчин наступила беременность, которая закончилась естественными родами здоровых детей (2 жен-

ского, 1 мужского пола). Следует отметить, что у этих пациентов в анамнезе имелись дети (женского пола). Эффективность терапии кломифеном в отношении наступления беременности составила 7,5 (95%ДИ 1,6-20,4)%. Оставшиеся 37 пациентов были переведены на комбинированную терапию гонадотропинами (ХГЧ в сочетании с р-ФСГ). Терапия кломифена цитратом не сопровождалась НЯ.

Лучшие результаты лечения отмечались при использовании комбинированной терапии гонадотропинами, таблица 9.

Таблица 9. Показатели эффективности стимулирующей терапии гонадотропинами

Параметр	Исходно (n=40)	6 мес (n=40)	p
Объем яичек, мл	17[15;20]	19[16;21]	0,072*
Тестостерон, нмоль/л	15,0[14,8;16,3]	25,8[24,6;26,5]	0,030*
Ингибин В, пг/мл	52[19;86]	114[79;141]	<0,001*
Количество сперматозоидов, млн/мл	9[7;10]	24[21;27]	0,005
Подвижность А+В, %	18[17;26]	21[20;25]	0,108*
Морфологически нормальные формы, %	2[0;2]	4[4;7]	0,011

Примечание: Me[Q1;Q3], тест Вилкоксона; *применялась поправка Бонферрони.

Комбинированная терапия гонадотропинами, наряду с увеличением уровня тестостерона и ингибина В, приводила к статистически значимому увеличению числа сперматозоидов в 1 мл эякулята и статистически значимому улучшению их морфологии. Препараты устранили олиготератозооспермию у 85 (95%ДИ 70,2-94,3)% пациентов (34 человека). Из них от 5-ти мужчин наступила беременность, которая закончилась естественными родами здоровых детей (3 женского, 2 мужского пола). В анамнезе у 4-х из этих пациентов были дети (3 женского, 1 муж-

ского пола). Эффективность комбинированной терапии гонадотропинами в отношении наступления беременности составила – 12,5 (95%ДИ 4,2-26,8)%. Остальным пациентам (n=35), было рекомендовано использование ВРТ. Комбинированная терапия гонадотропинами не сопровождалась НЯ.

По окончании 6 мес лечения было проведено поперечное сравнение результатов обследования пациентов получавших кломифена цитрат или гонадотропины, таблица 10.

Таблица 10. Результаты после 6 мес терапии

Параметр	Кломифена цитрат (n=40)	Гонадотропины (n=40)	p
Объем яичек, мл	19[16;20]	19[16;21]	1,0
Тестостерон, нмоль/л	24,5[23,1;25,7]	25,8[24,6;26,5]	0,84
Ингибин В, пг/мл	89[66;203]	114[79;141]	0,37
Количество сперматозоидов, млн/мл	17[14;19]	24[21;27]	<0,001
Подвижность А+В, %	19[17;20]	21[20;25]	0,23
Морфологически нормальные формы, %	4[3;5]	4[4;7]	0,14

Примечание: Me[Q1;Q3], U-тест Манна-Уитни.

При исходной сопоставимости групп через 6 мес терапии отмечались статистически значимые различия в количестве сперматозоидов в мл эякулята, которое было большим в группе гонадотропинов.

Результаты обследования пациентов с первичной неэффективностью кломифена цитрата на фоне лечения комбинацией гонадотропинов представлены в таблице 11.

Таблица 11. Результаты обследования пациентов с первичной неэффективностью кломифена цитрата на фоне лечения комбинацией гонадотропинов

Параметр	После стимуляции кломифеном (n=37)	После стимуляции гонадотропинами (n=37)	p
Объем яичек, мл	16[9;17]	16[9;17]	1,0
Тестостерон, нмоль/л	24,6[23,9;26,3]	24,7[24,0;27,1]	0,13
Ингибин В, пг/мл	97[47;161]	109[56;175]	0,018*
Количество сперматозоидов, млн/мл	14[8;15]	16[12;19]	0,003
Подвижность А+В, %	17[14;22]	16[14;22]	0,31
Морфологически нормальные формы, %	2[0;3]	4[1;5]	0,011

Примечание: Me[Q1;Q3], тест Вилкоксона; *применялась поправка Бонферрони.

Комбинированная терапия гонадотропинами, назначенная после использования кломифена, привела к статистически значимому увеличению уровня ингибина В, числа сперматозоидов в 1 мл эякулята, а также к улучшению их морфологии. При этом смена стимулирующей терапии с кломифена на гонадотропины позволила дополнительно устранить олиготератозооспермию у 9 человек. Кроме того, от 1 из мужчин с устраненной олиготератозооспермией на фоне предшествующего лечения кломифеном, наступила беременность, которая окончилась естественными родами здорового ребенка женского пола. В анамнезе у этого пациента был ребенок мужского пола. Всем пациентам с не наступившей беремен-

ностью было рекомендовано использование ВРТ. НЯ при смене стимулирующей терапии не отмечалось.

3.3 Аспекты эффективности стимулирующей терапии при патозооспермии и мужском бесплодии

В целом по выборке на момент завершения исследования стимулирующая терапия в отношении наступления беременности являлась эффективной в 11,2 (95%ДИ 5,3-20,3)% случаев (рождение 9 детей: 3 – мужского, 6 – женского пола у 80 пациентов), а в отношении устранения олиготератозооспермии – 82,5 (95%ДИ 72,4-90,1)% (66 из 80 пациентов).

Первичная эффективность различных видов стимулирующей терапии представлена на рисунке 2.



Рисунок 2. Эффективность стимулирующей терапии

Эффективность комбинированной терапии гонадотропинами в отношении устранения олиготератозооспермии являлась статистически значимо более высокой, чем эффективность кломифена ($p=0,013$), при отсутствии статистически значимых различий в отношении наступления беременностей ($p=0,71$).

Частота изучаемого суррогатного эффекта – устранение олиготератозооспермии в группе кломифена составила 0,575 (95%ДИ 0,401-0,730), а истинного эффекта – наступление беременности составила 0,075 (95%ДИ 0,160-0,204). В

группе гонадотропинов 0,850 (95%ДИ 0,702-0,943) и 0,125 (95%ДИ 0,420-0,268), соответственно. Относительный риск (кломифен/гонадотропины) для устранения олиготератозооспермии - 0,676 (95%ДИ 0,503-0,910), а для наступления беременности – 0,600 (95%ДИ 0,154-2,344). Снижение относительного риска при использовании кломифена по сравнению с гонадотропинами для устранения олиготератозооспермии составило 0,324, а для наступления беременности 0,400.

При этом назначение комбинированной терапии гонадотропинами после персистенции олиготератозооспермии на фоне лечения кломифена цитратом позволило в итоге устранить ее у большей части пациентов (у 9 из 17), хотя и сам по себе кломифен цитрат демонстрировал удовлетворительные результаты в отношении улучшения сперматогенеза.

Результаты стимулирующей терапии представлены на рисунке 3.

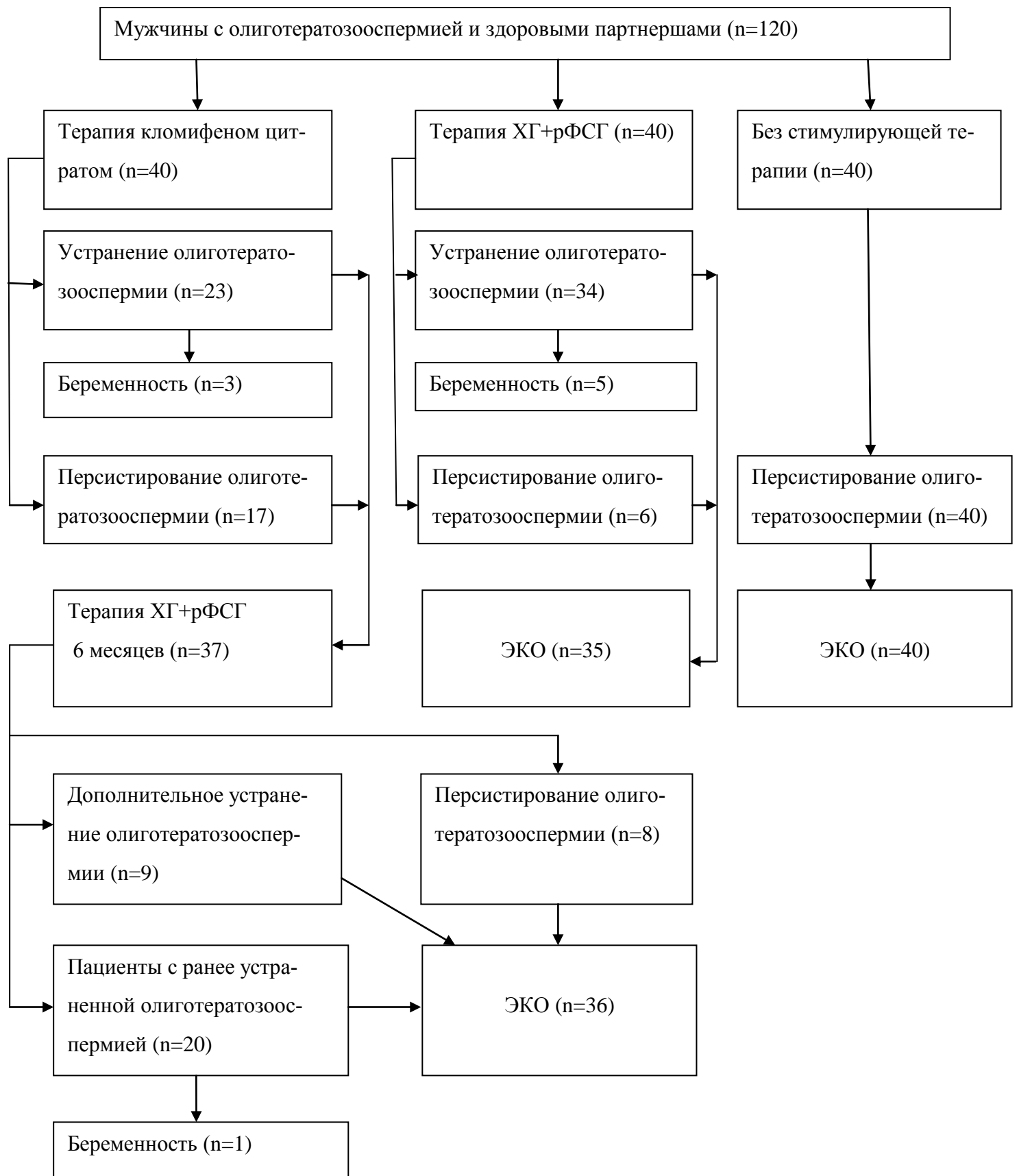


Рисунок 3. Результаты стимулирующей терапии

С целью уточнения эффективности используемой терапии в отношении ее влияния на сперматогенез, проведено сравнение исходных данных обследования мужчин с достигнутым эффектом от лечения (устранение олиготератозооспермии) и без такового, таблица 12.

Таблица 12. Анализ результатов исследования в зависимости от эффективности лечения

Параметр	Лечение эффективно (n=66)	Лечение не эффективно (n=14)	p
Возраст, лет	26[24;31]	30[27;32]	0,19*
ИМТ, кг/м ²	24,5[23,0;26,7]	24,2[23,7;28,1]	0,82*
Наличие детей в анамнезе, %	47,0 (95%ДИ 34,6-59,7)	14,3 (95%ДИ 1,8-42,8)	0,385** ***
Объем яичек, мл	18[16;20]	9[8;18]	0,044* ***
Тестостерон, нмоль/л	15,9[14,6;17,1]	13,3[11,2;15,1]	0,396* ***
ЛГ, ЕД/мл	3,9[3,3;4,1]	3,8[3,6;4,1]	0,98*
ФСГ, ЕД/мл	4,6[4,2;5,1]	5,2[4,4;5,8]	0,27*
Ингибин В, пг/мл	69[24;86]	43[18;64]	0,077* ***
Количество сперматозоидов, млн/мл	10[9;11]	6[5;8]	0,077* ***
Подвижность А+В, %	19[16;25]	15[14;18]	0,22* ***
Морфологически нормальные формы, %	2[1;3]	0[0;2]	0,06*

Примечание: * Me[Q1;Q3], U-критерий Манна-Уитни; ** Me(95%ДИ), точный двухсторонний критерий Фишера; ***применялась поправка Бонферрони.

Были выявлены статистически значимые различия в объеме яичек, который был меньше в группе пациентов с недостигнутым эффектом от лечения. Несмотря

на то, что статистически значимых различий в количестве и морфологии сперматозоидов выявлено не было, а отмечалась лишь статистически значимая тенденция, следует отметить, что у пациентов с недостигнутым эффектом в большинстве случаев отмечалась тотальная тератозооспермия (0% нормальных форм сперматозоидов), которая является наиболее тяжелым фактором патоспермии.

С целью изучения деталей морфологии сперматозоидов на фоне проведенного лечения были проанализированы результаты ЭМИС до и после терапии в зависимости от наличия эффекта. Проведенный анализ подтвердил полученные ранее результаты. Так, детальное изучение морфологии сперматозоидов показало, что у пациентов с отсутствием эффекта от стимулирующей терапии отмечается статистическая тенденция к ухудшению исходных показателей конденсации хроматина по сравнению с больными, у которых лечение было эффективным. Исходные данные обследования пациентов представлены в таблице 13.

Таблица 13. Исходные данные обследования пациентов

Параметр	Лечение эффективно (n=66)	Лечение не эффективно (n=14)	P
Интактные головки	2[1;2]	0[0;2]	0,141*
Неконденсированный хроматин	48[40;63]	68[59;73]	0,057*
Деградивовавшие сперматозоиды	10[8;12]	10[8;16]	0,52

Примечание: Me[Q1;Q3], U-критерий Манна-Уитни; * применялась поправка Бонферрони

Результаты ЭМИС пациентов с положительным эффектом от стимулирующей терапии в динамике представлены в таблице 14.

Таблица 14. Результаты ЭМИС пациентов с положительным эффектом от стимулирующей терапии в динамике

Параметр	Исходно (n=66)	Динамика (n=66)	P
Интактные головки	2[1;2]	5[4;6]	<0,001*
Неконденсированный хроматин	48[40;63]	31[26;37]	<0,001*
Деградировавшие сперматозоиды	10[8;12]	9[7;11]	0,054*

Примечание: Me[Q1;Q3], тест Вилкоксона; * применялась поправка Бонферрони

Проведенная терапия статистически значимо увеличила число интактных головок сперматозоидов в сочетании с улучшением качества хроматина. В группе с отсутствием эффекта от лечения показатели ЭМИС статистически значимо не изменились, таблица 15.

Таблица 15. Результаты ЭМИС пациентов с отсутствием эффекта от стимулирующей терапии в динамике

Параметр	Исходно (n=14)	Динамика (n=14)	p
Интактные головки	0[0;2]	1[0;2]	0,11
Неконденсированный хроматин	68[59;73]	64[58;81]	0,65
Деградировавшие сперматозоиды	10[8;16]	10[8;15]	0,22

Примечание: Me[Q1;Q3], тест Вилкоксона

Таким образом, ЭМИС демонстрирует, что улучшение морфологии сперматозоидов на фоне стимулирующей терапии выражается в увеличении числа интактных головок сперматозоидов в сочетании с улучшением качества (конденсации) хроматина.

Как и следовало ожидать, в группе контроля за время наблюдения никаких изменений отмечено не было. Ни один из показателей статистически значимо не изменился, таблица 16.

Таблица 16. Показатели группы контроля в динамике

Параметр	Исходно (n=40)	6 мес (n=40)	p
Объем яичек, мл	18[14;20]	18[14;20]	1,0
ЛГ, ЕД/мл	3,7[2,9;4,4]	3,6[2,7;4,9]	0,87
ФСГ, ЕД/мл	4,8 [4,3;5,5]	4,9 [4,4;5,9]	0,79
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

Примечание: Me[Q1;Q3], тест Вилкоксона

3.4 Эффективность стимулирующей терапии при использовании методов экстракорпорального оплодотворения

В связи с отсутствием беременности на фоне терапии гонадотропинами 71 пациентам (основная группа) было рекомендовано лечение бесплодия путем использования ВРТ. Пациентам контрольной группы (n=40) так же был рекомендован этот метод лечения. На момент проведения ВРТ пациенты, основной и кон-

трольной группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, объему яичек и наличию детей в анамнезе. Показатели сперматогенеза в основной группе являлись статистически значимо лучше таковых в контрольной группе, что было обусловлено предшествующей терапией стимулирующей сперматогенез (количество сперматозоидов после стимуляции в основной группе 20 [12;27] млн/мл в контрольной – 9 [5;12] млн/мл, $p < 0,001$, морфологически нормальных форм 5 [3;7] %, в контрольной – 2 [0;3] %, $p < 0,001$, U-критерий Манна-Уитни). Исходные характеристики сперматогенеза у пациентов основной (до стимуляции) и контрольной групп не различались, таблица 17.

Таблица 17. Результаты обследования пациентов на момент включения

Параметр	Основная группа (n=71)	Группа контроля (n=40)	p
Возраст, лет	28[22;32]	26[24;33]	0,64*
ИМТ, кг/м²	24,7 [21,8;28,9]	23,9 [22,4;26,8]	0,78*
Наличие детей в анамнезе, %	35,2 (95%ДИ 24,2-47,5)	40 (95%ДИ 24,9-56,7)	0,68**
Объем яичек, мл	18[15;20]	18[14;20]	0,97*
Количество сперматозоидов, млн/мл	10[7;12]	9[6;11]	0,53*
Подвижность А+В, %	18[14;26]	18 [13;26]	0,47*
Морфологически нормальные формы, %	2[0;3]	2[0;3]	0,98*

Примечание: * Me[Q1;Q3], U-критерий Манна-Уитни; ** Me(95%ДИ), точный двухсторонний критерий Фишера

Результаты лечения методом ВРТ представлены в таблице 18.

Таблица 18. Результаты лечения пациентов путем ВРТ

Параметр	Основная группа (n=71)			Группа контроля (n=40)			р ИКСИ	р ЭКО	р Общее
	ИКСИ (n=30)	ЭКО (n=41)	Общее (n=71)	ИКСИ (n=14)	ЭКО (n=26)	Общее (n=40)			
Количество яйцеклеток	9[8;11]	10[8;11]	9[8;11]	9[8;11]	10[7;12]	9[7;12]	0,53*	0,71*	0,99*
Число перенесенных эмбрионов	2[1;2]	2[1;2]	2[1;2]	2[1;2]	2[1;2]	2[1;2]	0,89*	0,68*	0,81*
Частота оплодотворения, %	67 [60;75]	70 [60;79]	69 [60;78]	63 [47;80]	62 [50;79]	62 [48;79]	0,71*	0,27*	0,28*
Частота формирования blastocysts высокого качества, %	18 [0;25]	20 [0;28]	20 [0;27]	8 [0;11]	10 [0;17]	8 [0;15]	0,075* ***	0,129* ***	0,012* ***
Частота наступления беременности, %	23,3 (95%ДИ 9,9-42,3) n=7	31,7 (95%ДИ 18,1-48,1) n=13	28,2 (95%ДИ 18,1-40,1) n=20	7,1 (95%ДИ 0,2-33,9) n=1	11,5 (95%ДИ 2,5-30,1) n=3	10 (95%ДИ 2,8-23,7) n=4	0,40**	0,08**	0,031*
Показатель родов живыми детьми по отношению к числу наступивших беременностей, %	85,7 (95% ДИ 42,1-99,6) n=6	84,6 (95% ДИ 54,6-98,1) n=11	85,0 (95% ДИ 62,1-96,8) n=17	100,0 (95% ДИ 2,5-100,0) n=1	66,6 (95% ДИ 9,4-99,2) n=2	75 (95% ДИ 19,4-99,4) n=3	1,0**	0,49**	0,54**

Примечание: * Me[Q1;Q3], U-критерий Манна-Уитни; ** Me(95%ДИ), точный двухсторонний критерий Фишера; *** применялась поправка Бонферрони

Поскольку женский фактор бесплодия был исключен, нами не было выявлено статистически значимых различий между группами в числе полученных ооцитов. Не было выявлено статистически значимых различий в частоте оплодотворения, однако такие различия выявлялись в отношении формирования blastocyst высокого качества, число которых оказалось выше в группе пациентов, получавших стимулирующую терапию гонадотропинами перед ВРТ. Это повлияло и на частоту наступления беременностей - отмечалась статистически значимое увеличение их числа в основной группе пациентов. На момент родов все беременности являлись одноплодными. В отношении частоты родов, рассчитанной от числа наступивших беременностей, статистически значимых различий выявлено не было.

Частота наступления беременности в группе контроля составила 0,100 (95%ДИ 0,028-0,237), а в группе, получавшей терапию гонадотропинами – 0,282 (95%ДИ 0,181-0,401). Относительный риск (контроль/гонадотропины) – 0,355 (95%ДИ 0,130-0,966). Снижение относительного риска наступления беременности при отказе от стимуляции гонадотропинами - 0,645.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Мужское бесплодие обнаруживается у половины бесплодных пар, т.е. примерно 7% всех мужчин на протяжении жизни сталкиваются с проблемами нарушенной фертильности. При этом в большинстве случаев мужское бесплодие связано со снижением количества и качества сперматозоидов [5,6,17]. В связи с вышесказанным часто возникает вопрос о необходимости применения методов лечения, направленных на увеличение количества сперматозоидов в эякуляте, в том числе и гормональной стимулирующей терапии. В настоящий момент из препаратов для гормональной стимулирующей терапии используются: хорионический гонадотропин, антиэстрогены и рекомбинантные препараты ЛГ и ФСГ. Терапия препаратами рекомбинантных ЛГ и ФСГ является дорогостоящей, в связи с чем особую распространенность получила терапия хорионическим гонадотропином в сочетании с рекомбинантным ФСГ, а так же антиэстрогенами. Однако, в настоящее время, в литературе отсутствуют детальные данные об эффективности данных видов стимулирующей терапии в различных группах пациентов с патоспермией и бесплодием, сочетающихся с нормальной или сниженной секрецией гонадотропинов, как самостоятельной терапии, так и при подготовке к ВРТ. Вышеизложенное явилось обоснованием работы, цель которой - сравнительная оценка эффективности и безопасности применения препаратов кломифена цитрата, а так же хорионического гонадотропина в комбинации с препаратом рекомбинантного ФСГ у мужчин с патоспермией и бесплодием с пониженными или нормальными показателями уровней гонадотропинов.

Для реализации поставленной цели было проведено 3 этапа исследования, включившие всего 2140 бесплодных пар:

Этап 1 – одномоментное сплошное исследование бесплодных пар с целью определения частоты и основных патогенетических факторов мужского бесплодия.

Этап 2 - проспективное исследование с целью оценки эффективности кломифена цитрата по сравнению с конкурирующим вмешательством - комбинированным использованием хорионического гонадотропина в сочетании с препаратом рекомбинантного ФСГ у мужчин с олиготератозооспермией. При выполнении этого этапа ряд результатов был получен в ретроспективном исследовании, где группы были сформированы по результатам терапии.

Этап 3 - проспективное исследование с целью оценки эффективности комбинированной терапии хорионическим гонадотропином и препаратом рекомбинантного ФСГ по сравнению с отсутствием вмешательства в отношении улучшения результатов ВРТ.

Все больные были обследованы с использованием методов исследования, приводимых в главе «Материалы и методы исследования». Полученные результаты были подвергнуты статистическому анализу.

Согласно результатам обследования пациентов, были выявлены женский (21%), мужской (14%) и сочетанные факторы бесплодия (63%), у 2% установить фактор бесплодия не удалось. Таким образом, на долю мужского бесплодия приходится 77,1 (95%ДИ 75,3-91,1)% суммарно, на долю женского - 83,7 (95%ДИ 82,1-91,4)%.

Анализ структуры мужского бесплодия показал, что основными патогенетическими факторами его развития являются инфекционно-воспалительный и эндокринный, что согласуется с данными других исследователей [20]. При этом если рассматривать эндокринный фактор в целом (как основную и сопутствующую причину бесплодия), то он является доминирующим. Из эндокринных факторов мужского бесплодия наибольшую частоту демонстрирует гипогонадизм – 20,5 (95%ДИ 11,1-22,5)%, что логично, так как именно гипогонадизм оказывает наиболее негативное влияние на мужскую репродукцию [84]. Однако мужская инфертильность является полиэтиологичной. Сочетание двух и более факторов бесплодия у пациентов выявлено в 44 (95%ДИ 41,6-67,0)% случаев, что требует

комплексного обследования с обязательной оценкой эндокринного аспекта для обнаружения причин бесплодия в конкретной ситуации.

У большинства пациентов из бесплодных пар отмечалась нормозооспермия, тем не менее у значительной части пациентов была выявлена изолированная тератозооспермия 22,4 (95%ДИ 20,6-24,2)%, также часто встречается олигоастенотератозооспермия 17,7 (95%ДИ 8,7-19,4)% и астенотератозооспермия 19 (95%ДИ 4,3-20,7)%. Другие исследователи в своих работах отмечают сходную частоту патозооспермии [77]. Таким образом, олиготератозооспермия встречается практически у пятой части мужчин в бесплодных парах, что требует применения стимулирующей сперматогенез терапии, которая в том числе способствует устранению одного из патологических факторов бесплодия – гипогонадизма (за исключением его гипергонадотропной формы) [28,84].

В нашем исследовании стимулирующая терапия была назначена 80 пациентам, а 40 человек составили группу контроля. Проводимая стимулирующая терапия оказывала разный эффект в зависимости от выбранного препарата. На фоне терапии кломифеном отмечалось статистически значимое увеличение уровня тестостерона, гонадотропинов, ингибина В, числа сперматозоидов в 1 мл эякулята, числа морфологически нормальных форм сперматозоидов. Препарат устранил олиготератозооспермию у 57,5 (95%ДИ 40,1-73,0)% пациентов (23 человек). Из них от 3-х мужчин наступила беременность, которая закончилась естественными родами здоровых детей (2 женского, 1 мужского пола). Следует отметить, что у этих пациентов в анамнезе имелись дети (женского пола). Таким образом, эффективность терапии кломифеном в отношении наступления беременности составила 7,5 (95%ДИ 1,6-20,4)%. Оставшиеся 37 пациентов были переведены на комбинированную терапию гонадотропинами. Нами не было выявлено НЯ терапии кломифеном.

Исследования других авторов, использовавших антиэстрогены для стимуляции сперматогенеза были объединены в мета-анализе, проведенном в 2013 г. В

этот мета-анализ было включено 11 качественно выполненных рандомизированных клинических исследований. В результате было показано, что использование антиэстрогенов приводило к статистически значимому повышению частоты наступления беременности по сравнению с контрольной группой. При этом отмечалось значительное увеличение концентрации сперматозоидов и их подвижности. Данные изменения сопровождались повышением сывороточных концентраций ФСГ и тестостерона. Не было отмечено существенной разницы в количестве нежелательных эффектов между группами, получавшими терапию антиэстрогенами и группами контроля [43]. Таким образом, как результаты проведенного исследования, так и приводимый мета-анализ, свидетельствуют о том, что антиэстрогены в качестве медицинской эмпирической терапии идиопатического мужского бесплодия могут приводить к наступлению спонтанной беременности, увеличить концентрацию сперматозоидов и их морфологию с низким риском НЯ.

Лучшие результаты лечения отмечались при использовании комбинированной терапии ХГЧ в сочетании с рекомбинантным ФСГ. Это лечение наряду с увеличением уровня тестостерона и ингибина В, приводило к статистически значимому увеличению числа сперматозоидов в 1 мл эякулята и улучшению их морфологии. На подвижность сперматозоидов лечение не повлияло. Препараты устранили олиготератозооспермию у 85 (95%ДИ 70,2-94,3)% пациентов (34 человека). Из них от 5-ти мужчин наступила беременность, которая закончилась естественными родами здоровых детей (3 женского, 2 мужского пола). В анамнезе у 4-х из этих пациентов были дети (3 женского, 1 мужского пола). Таким образом, эффективность комбинированной терапии гонадотропинами в отношении наступления беременности составила – 12,5 (95%ДИ 4,2-26,8)%. Остальным пациентам было рекомендовано использование ВРТ. Нами не было выявлено НЯ на фоне комбинированной терапии.

По окончании 6 мес лечения было проведено поперечное сравнение результатов обследования пациентов получавших кломифена цитрат или гонадотропи-

ны. При исходной сопоставимости групп после терапии отмечались статистически значимые различия в количестве сперматозоидов в мл эякулята, которое было больше в группе гонадотропинов, что свидетельствует об их большей эффективности. Этот вид терапии может применяться и при неэффективности предыдущего использования кломифена. В нашем исследовании комбинированная терапия гонадотропинами, назначенная после использования кломифена, привела как к статистически значимому увеличению уровня ингибина В, так и числа сперматозоидов в 1 мл эякулята, а так же к статистически значимому улучшению их морфологии. На подвижность сперматозоидов лечение не повлияло. При этом замена стимулирующей терапии кломифеном на терапию гонадотропинами позволила дополнительно устранить олиготератозооспермию у 9 человек, из которых от 1-го из мужчин наступила беременность, которая окончилась естественными родами здорового ребенка женского пола. В анамнезе у этого пациента был ребенок мужского пола. Всем пациентам с не наступившей беременностью было рекомендовано использование ВРТ. НЯ при смене стимулирующей терапии не отмечалось.

Другие исследователи, использовавшие комбинированную терапию ХГЧ и ФСГ для стимуляции сперматогенеза, так же продемонстрировали хорошие результаты [26,31,96,98]. Так, в исследовании Amirzargar M.A. и др. (2012) было показано, что комбинированная терапия препаратами ХГЧ в сочетании с ФСГ демонстрирует большую частоту наступления беременности – 57%, по сравнению с монотерапией ХГЧ - 32% [26]. К подобному выводу пришли и Sinisi A.A. и др. (2010), в исследовании которых было установлено, что использование низких доз рекомбинантного ФСГ у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, получающих монотерапию ХГЧ, способствует лучшей индукции сперматогенеза [96].

В целом по выборке на момент завершения исследования стимулирующая терапия в отношении наступления беременности являлась эффективной в 11,2 (95%ДИ 5,3-20,3)% случаев (рождение 9 детей: 3 – мужского, 6 – женского пола у 80 пациентов), а в отношении устранения олиготератозооспермии – 82,5 (95%ДИ

72,4-90,1)% (66 из 80 пациентов). Эффективность комбинированной терапии гонадотропинами в отношении устранения олиготератозооспермии являлась статистически значимо более высокой, чем эффективность кломифена ($p=0,013$), при отсутствии статистически значимых различий в отношении наступления беременностей ($p=0,71$), хотя и отмечалась их большее число в группе гонадотропинов. Частота изучаемого суррогатного эффекта – устранение олиготератозооспермии в группе кломифена составила 0,575 (95%ДИ 0,401-0,730), а истинного эффекта – наступление беременности составила 0,075 (95%ДИ 0,160-0,204). В группе гонадотропинов 0,850 (95%ДИ 0,702-0,943) и 0,125 (95%ДИ 0,420-0,268), соответственно. Относительный риск (кломифен/гонадотропины) для устранения олиготератозооспермии - 0,676 (95%ДИ 0,503-0,910), а для наступления беременности – 0,600 (95%ДИ 0,154-2,344). Снижение относительного риска при использовании кломифена по сравнению с гонадотропинами для устранения олиготератозооспермии составило 0,324, а для наступления беременности 0,400. Таким образом, использование терапии кломифеном менее эффективно, чем использование терапии гонадотропинами.

При этом назначение комбинированной терапии гонадотропинами после персистирования олиготератозооспермии на фоне лечения кломифена цитратом позволило устранить ее у большей части пациентов (у 9 из 17), хотя и сам по себе кломифен цитрат демонстрировал удовлетворительные результаты в отношении улучшения сперматогенеза. Таким образом оба вида терапии могут быть рекомендованы, но терапия гонадотропинами является более эффективной, что согласуется с данными других авторов [68]. Тем не менее ограничением исследования является то, что результаты исследования могли бы быть смещены из за влияния неспецифических факторов – образа жизни пациентов, региона проживания, характера отношений с партнершей.

С целью уточнения эффективности используемой терапии в отношении ее влияния на сперматогенез, проведено сравнение результатов обследования муж-

чин с достигнутым эффектом от лечения и без такового. Были выявлены статистически значимые различия в объеме яичек, который был меньше в группе пациентов с недостигнутым эффектом от лечения. Несмотря на то, что статистически значимых различий в морфологии сперматозоидов выявлено не было, а отмечалась лишь статистически значимая тенденция, следует отметить, что у пациентов с недостигнутым эффектом в большинстве случаев отмечалась тотальная тератозооспермия (0% нормальных форм сперматозоидов), что является наиболее тяжелым фактором патоспермии. Полученные нами результаты согласуются с результатами других исследователей. Так, Belloc S. и соавт. (2014) в своем исследовании, посвященном изучению факторов риска и нарушению сперматогенеза при мужском бесплодии, пришли к выводу о том, что тератозооспермия является одним из наиболее негативных факторов, приводящих не только к невозможности спонтанной беременности, но и значительно затрудняющих проведение ИКСИ [34]. С ними согласны Krausz C. и Giachini C (2007), которые также считают тератозооспермию одним из основных факторов риска мужского бесплодия [69]. Учитывая, что тератозооспермия является одним из наиболее неблагоприятных факторов обуславливающих мужское бесплодие, с целью изучения деталей морфологии сперматозоидов на фоне проведенного лечения были проанализированы результаты ЭМИС до и после терапии в зависимости от наличия эффекта. Проведенный анализ подтвердил полученные ранее результаты. Детальное изучение морфологии сперматозоидов показало, что у пациентов с отсутствием эффекта от стимулирующей терапии отмечается статистическая тенденция к ухудшению исходных показателей конденсации хроматина по сравнению с больными, у которых лечение было эффективным. Проведенная терапия статистически значимо увеличила число интактных головок сперматозоидов в сочетании с улучшением качества хроматина. Позитивные изменения морфологии сперматозоидов на фоне лечения обусловлены эффектами ФСГ, экзогенно вводимого в случаях использования рекомбинантных гонадотропинов, или эндогенного в случаях использова-

ния антиэстрогенов, что демонстрируется как в нашей работе, так и подтверждается зарубежными исследователями отметившими в своих работах положительное влияние ФСГ на ДНК сперматозоидов [88,97,98].

Механизмы, с помощью которых ФСГ влияет на фрагментацию ДНК до конца не изучены, однако выделены следующие эффекты [30,40,57,76,81,103]. ФСГ может регулировать пролиферацию и развитие мужских половых клеток как косвенно, воздействуя на клетки Сертоли, так и непосредственно путем активизации антиапоптотических путей в половых клетках. Антиапоптотический эффект ФСГ в клетках Сертоли и в половых клетках возможен как до так и после мейоза - в клетках Сертоли ФСГ стимулирует антиапоптотический пути, предположительно, через активацию протеинкиназы В/АКТ белка [57]. Также имеются данные о влиянии ФСГ на процесс созревания сперматозоидов: было установлено, что качество спермы и ультраструктурные характеристики сперматозоидов у мужчин с высоким уровнем апоптоза и незрелости сперматозоидов улучшилось при использовании препаратов ФСГ, что подтверждает его протекторную роль в яичке [30]. Установлено, что ФСГ увеличивает как взаимодействие сперматозоидов с гиалуроновой кислотой [40], так и приводит к более высокой плотности упаковки хроматина и снижению фрагментации ДНК [81, 103].

Так, в исследовании проведенном Paloma S и др. (2011 г) было изучено влияние высоко очищенного ФСГ на базовые параметры спермы, окислительного стресса сперматозоидов, и структуры хроматина сперматозоидов и фрагментации ДНК. В это проспективное исследование было включено 36 пациентов с идиопатическим бесплодием, которые получали лечение ФСГ в течение 3-х месяцев. В результате наблюдалось значительное улучшение показателей основных семенных параметров по сравнению с исходными. Наблюдалось значимое снижение как маркеров окислительного стресса, так и фрагментаций ДНК сперматозоидов. При этом были установлены статистически значимые корреляции изменением семенных параметров и степенью фрагментаций ДНК [79].

В исследовании Ruvolo G. и др. (2013), включившем 53 мужчины с неклассической формой гипогонадотропного гипогонадизма и идиопатический олигоастенотератозооспермией, было установлено, что средний показатель фрагментации ДНК на фоне терапии ФСГ значительно снизился (21,15 против 15,2, $p < 0,05$) [88]. В нашем исследовании фрагментации ДНК не изучались, однако мы наблюдали улучшение состояния (конденсации) хроматина, оцениваемого путем ЭМИС, на фоне лечения с использованием как экзогенного р-ФСГ, так и на фоне стимуляции его выработки кломифеном.

В другом проспективном рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном Colacurci N. и др. (2012), включившем 109 мужчин с олигоастенотератозооспермией, была установлена эффективность препаратов ФСГ не только в отношении уменьшения фрагментаций ДНК, но и в отношении улучшения морфологии сперматозоидов в целом [44]. Сходные результаты получены Efesoу O. и др. (2009) продемонстрировавшими, что терапия с использованием ФСГ может быть эффективно применена для улучшения параметров спермы у бесплодных мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом и изолированным дефицитом ФСГ. Кроме того, это лечение может повлиять как на улучшение качества сперматозоидов в эякуляте, так и на увеличение количества успешных интрацитоплазматических инъекций сперматозоида у бесплодных мужчин с нарушением созревания сперматозоидов [49].

Как и следовало ожидать, в группе контроля за время наблюдения и подготовки к ВРТ (6 мес) никаких статистически значимых изменений показателей сперматогенеза отмечено не было. При оценке эффективности стимулирующей сперматогенез терапии на этапе подготовке к методам экстракорпорального оплодотворения были выявлены статистически значимые различия в результатах ВРТ между группами пациентов, получавших комбинированную терапию препаратами гонадотропинов и контрольной группой.

Были выявлены статистически значимые различия в частоте формирования

бластоцист высокого качества, которая оказалась выше в группе пациентов, получавших стимулирующую терапию гонадотропинами перед использованием ВРТ (основная группа – 20 [0;27]%, контроль – 8 [0;15]%, $p=0,012$) и увеличении частоты наступления беременностей в этой группе (основная группа - 28,2 (95%ДИ 18,1-40,1)%, контроль – 10 (95%ДИ 2,8-23,7)%, $p=0,031$). Полученные результаты объясняются тем, что для этапа оплодотворения и имплантации качество сперматозоида является принципиальным фактором успеха, а на дальнейших этапах развития беременности доминируют женские факторы. Частота наступления беременности в группе контроля составила 0,100 (95%ДИ 0,028-0,237), а в группе, получавшей терапию гонадотропинами – 0,282 (95%ДИ 0,181-0,401). Относительный риск (контроль/гонадотропины) – 0,355 (95%ДИ 0,130-0,966). Снижение относительного риска наступления беременности при отказе от стимуляции гонадотропинами - 0,645. Следовательно отказ от стимулирующей терапии перед ВРТ приведет к снижению вероятности наступления беременности. А использование стимулирующей сперматогенез терапии на этапе подготовки к ВРТ повышает их эффективность путем формирования более качественных эмбрионов.

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей. Так, эффективность использования кломифена цитрата при подготовке пациентов к ВРТ была доказана в исследовании Hussein A. и соавт. [60,61]. К тому же назначение кломифена цитрата вызвало статистически значимое повышение количества более успешных случаев получения сперматозоидов при экстракции микрохирургическим методом [60]. В мета-анализе проведенного Bridges и соавт. (2015) было установлено, что назначение кломифена цитрата увеличивает количество успешных исходов при искусственном оплодотворении [39].

В исследовании Veretta G и соавт. (2005) было показано, что терапия менопаузальным гонадотропином положительно влияет на качество эмбрионов, полученных в ходе последующих ИКСИ [35]. В других исследованиях авторы так же

рекомендуют использовать комбинированную терапию гонадотропинами для стимуляции сперматогенеза перед применением ВРТ [33, 41, 91].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало, что все исследованные виды стимулирующей терапии приводят к повышению уровня тестостерона, ингибина В, концентрации сперматозоидов и улучшению их морфологии. Однако в отношении устранения олиготератозооспермии и достижения спонтанного зачатия наиболее эффективна комбинированная терапия гонадотропинами (ХГЧ в сочетании с рекомбинантным ФСГ), при этом длительность лечения должна составлять 6 мес. Комбинированная терапия гонадотропинами может быть с успехом использована в случаях предшествующего неэффективного лечения антиэстрогенами. Стимулирующая терапия наряду с увеличением общего числа сперматозоидов приводит к позитивным изменениям их морфологии, которые включают улучшение «конденсации» хроматина и увеличение числа интактных головок сперматозоидов. Кроме того, использование стимулирующей сперматогенез терапии на этапе подготовки к ВРТ повышает их эффективность. При этом исследованные виды стимулирующей терапии не приводят к развитию НЯ.

ВЫВОДЫ

1. У бесплодных пар, обратившихся в ЭНЦ, частота мужского фактора составляет 77,1 (95%ДИ 75,3-91,1)%, и ведущими в его патогенезе являются эндокринный и инфекционно-воспалительный факторы. У 17,7 (95%ДИ 8,7-19,4)% бесплодных мужчин выявляется олигоастенотератозооспермия.

2. Терапия олиготератозооспермии гонадотропинами (ХГЧ в сочетании с р-ФСГ) является более эффективной по сравнению с кломифена цитратом.

3. При сравнении показателей до и после лечения бесплодия как кломифена цитратом так и гонадотропинами наблюдается увеличение общего числа сперматозоидов, улучшение конденсации хроматина и уменьшение их деградировавших форм.

4. У мужчин с олиготератозооспермией использование стимулирующей терапии гонадотропинами на этапе подготовки к ВРТ увеличивает частоту образования бластоцисты высокого качества и наступивших беременностей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая сочетание двух и более факторов бесплодия в 44 (95%ДИ 41,6-67,0)% случаев, при диагностике его причин требуется комплексное обследование с обязательной оценкой эндокринного аспекта.

2. При мужском бесплодии, обусловленном олиготератозооспермией, для терапии старта возможно использование антиэстрогена кломифена цитрата, учитывая достаточно высокую эффективность, дешевизну и простоту применения. Но в случаях выраженной олиготератозооспермии, а так же при предшествующей неэффективности других видов стимуляции сперматогенеза рекомендуется использование комбинированной терапии гонадотропинами (ХГЧ в сочетании с р-ФСГ). Используемая стимулирующая терапия должна включать обязательную оценку морфологии сперматозоидов высокоточными методами.

3. При подготовке к ВРТ мужчин с олиготератозооспермией рекомендуется использовать стимулирующую сперматогенез терапию гонадотропинами длительностью 6 мес.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ЭНЦ – эндокринологический научный центр
- ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
- ГнРГ - гонадотропин-рилизинг гормон
- ДИ - доверительный интервал
- ИМТ - индекс массы тела
- ЛГ - лютеинизирующий гормон
- МГ - менопаузальный гонадотропин
- МЕ - международные единицы
- НОА-необструктивная азооспермия
- НЯ – нежелательные явления
- ФСГ - фолликулостимулирующий гормон
- ХГЧ - хорионический гонадотропин человека
- ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение
- ЭМИС - электронно-микроскопическое исследование спермы
- ИКСИ -интраплазматическая инъекция сперматозоида
- микро-ТЕСЕ - микрохирургическая экстракция сперматозоидов из яичка

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абоян И.А., Грачев С.В., Павлов С.В. и др. Структура и корреляция мужского бесплодия. // Материалы 8-го Конгресса «Мужское здоровье», Ереван, - 2012.-С.10.
2. Артифексов С. Б. Андрологические аспекты бесплодного брака // Урол. и нефрол.- 1996.-№4.-С.39.
3. Божедомов В.А., Николаева М.А., Спориш Е.А., Рохликов И.М., Липатова Н.А., Ушакова И.В., Логинова Н.С., Сухих Г.Т. Этиопатогенез аутоиммунных реакломифена цитратий против сперматозоидов. // Андрология и генитальная хирургия. -2012.-№13(4),-с.45-53.
4. Брагина Е. Е., Абдумаликов Р. А. Руководство по сперматологии. – М., 2002.- 108 с.
5. Василевская С.Е., Куренков А.В. Роль комбинации тестостерона ундеcanoата с тамоксифена цитратом в лечении идиопатической олигозооспермии. // Проблемы репродукломифена цитратии. -1999.-№3.- с.41-42.
6. Витязева И.И., Боголюбов С.В., Брагина Е.Е., Арифудин Е.А. Возможность получения сперматозоидов у мужчин с немозаичной формой синдрома Клайнфельтера в программах экстракорпорального оплодотворения. Обзор литературы и описание случая. //Андрология и генитальная хирургия.-2014.-№3.-с.16-25.
7. Витязева И.И., Алташина М.В., Мун Т.В., Трошина Е.А. Влияние ожирения на индекс фрагментации ДНК сперматозоидов и исходы программы ЭКО // Проблемы эндокринологии. 2015. – Т. 61. – № 5. – С. 48-55
8. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология.- ГЕОТАР-Медиа, 2012. - 432 с.

9. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. - М., 2002. – 232 с.
10. Китаев Э.М., Никитин А.И., Молчанов А.А., Стажков Н.В. Короткая схема стимуляции сперматогенеза гонадотропинами в процедурах вспомогательной репродукции с применением цитратии. // Проблемы репродукции - 1999.- №1-с с.32-34.
11. Князькин И. В., Кветной И. М., Зезюлин П. Н., Филиппов С.В. Нейроиммуноэндокринология мужской половой системы, плаценты и эндометрия. - Санкт-Петербург., 2005.- 192 с.
12. Козлова В. И., Пухнер А. Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий.-Предтеча, 2010. - 792 с.
13. Кулаков В.И., Назаренко Т.А., Тер-Аванесов Г.В. Бесплодный брак: достижения, проблемы, перспективы. // Тезисы конференции «Мужское здоровье», 2003 (Web-репринт).
14. Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичев Л.Н. Лечение женского и мужского бесплодия.- МИА, 2010. - 592 с.
15. Курбатов Д.Г. Избранные вопросы эндокринной урологии и генитоуринарной хирургии.-М.: ИД "Медпрактика М", 2016-200с.
16. Курбатов Д. Очерки консервативной андрологии. // Сборник научных трудов. LAP Lambert Academic publishing ru, 2016-206с.
17. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.- М.: МедиаСфера, 2002. - 312 с.
18. Сагалов А. В. Амбулаторно-поликлиническая андрология.-Н. Новгород., 2003 - 240 с.
19. Селезнева И.Ю. Бесплодный брак. Эпидемиологическое исследование. // Дисс. канд. мед. наук.– М., 1999.– С. 33–49.

20. Тер-Аванесов Г.В. Андрологические аспекты бесплодного брака. // Болезни органов репродуктивной системы. – 2004.-№3 (Web-репринт).
21. Тиктинский О. Л., Михайличенко В. В. Андрология. - МИА, 2010.- 576 с.
22. Филиппов О.С. Бесплодный брак в Западной Сибири. // Дисс. докт. мед. наук.– М., 1999.– С. 27–48.
23. Эндокринология // под ред. Лавина Н. - М., 1999.- 1128 с.
24. Adamopoulos D.A., Pappa A., Billa E., Nicopoulou S., Koukkou E., Michopoulos J. Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in men with idiopathic oligozoospermia. // Fertil Steril.- 2003.- Vol.80(4).- P.914-20.
25. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe // Reprod Biol Endocrinol.- 2015, Vol.26(4).- p.13-37.
26. Amirzargar M.A., Yavangi M., Basiri A., Babbolhavaeji H., Amirzargar N., Moadabshoar L. Comparison of recombinant human follicle stimulating hormone (rhFSH), human chorionic gonadotropin (HCG) and human menopausal gonadotropin (HMG) on semen parameters after varicocelectomy: a randomized clinical trial // Iran J Reprod Med.- 2012.- Vol.10(5).-P.441-452.
27. Azenabor A., Ekun A.O., Akinloye O. Impact of Inflammation on Male Reproductive Tract.// J Reprod Infertil.- 2015.- Vol.16(3).-P.123-129.
28. Boehm U., Bouloux P.M., Dattani M.T., de Roux N., Dode C., Dunkel L., et al. Expert consensus document: European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. // Nat Rev Endocrinol. - 2015,-Vol.11(9)-P.547–564.
29. Baazeem A., Belzile E., Ciampi A., Dohle G., Jarvi K., Salonia A., Weidner W., Zini A. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair.// Eur Urol. - 2011.-Vol.60(4).-P.796-808.

30. Baccetti B, Strehler E, Capitani S, Collodel G, De Santo M, Moretti E, et al. . The effect of follicle stimulating hormone therapy on human sperm structure. // *Hum Reprod.* -1997-Vol.12-P.1955–1968.

31. Baccetti B., Piomboni P., Bruni E., Capitani S., Gambera L., Moretti E., Sterzik K., Strehler E. Effect of follicle-stimulating hormone on sperm quality and pregnancy rate. // *Asian J Androl.*- 2004.-Vol.6(2).-P.133-137.

32. Bachir B.G., Jarvi K. Infectious, inflammatory, and immunologic conditions resulting in male infertility.// *Urol Clin North Am.* - 2014.- Vol.41(1).-P.67-81.

33. Bakircioglu M.E., Erden H.F., Ciray H.N., Bayazit N., Bahçeci M. Gonadotrophin therapy in combination with ICSI in men with hypogonadotropic hypogonadism. // *Reprod Biomed Online.*- 2007.-Vol.15(2).-P.156-160.

34. Belloc S., Benkhalifa M., Cohen-Bacrie M., Dalleac A., Chahine H., Amar E., Zini A. Which isolated sperm abnormality is most related to sperm DNA damage in men presenting for infertility evaluation. // *J Assist Reprod Genet.*- 2014.-Vol.31(5).-P.527-532.

35. Beretta G., Fino E., Sibilio L., Dilena M. Menotropin (hMG) and idiopathic oligoastenoteratozoospermia (OAT): effects on seminal fluid parameters and on results in ICSI cycles. // *Arch Ital Urol Androl.*- 2005.- Vol.77(1).-P.18-21.

36. Bertrand-Delepine J., Leroy C., Rigot J.M., Catteau-Jonard S., Dewailly D., Robin G. Stimulation of spermatogenesis: For whom? Why? How? // *Gynecol Obstet Fertil.*- 2016,-Vol.44(9).-P.505-516.

37. Bouloux P., Warne D.W., Loumaye E.; FSH Study Group in Men's Infertility. Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. // *Fertil Steril.*- 2002.-Vol.77(2).-P.270-273.

38. Bouloux P.M., Nieschlag E., Burger H.G., Skakkebaek N.E., Wu F.C., Handelsman D.J., Baker G.H., Ochsenkuehn R., Syska A., McLachlan R.I., Giwercman A., Conway A.J., Turner L., van Kuijk J.H., Voortman G. Induction of spermatogenesis by recombinant follicle-stimulating hormone (puregon) in hypogonadotropic azoospermic

men who failed to respond to human chorionic gonadotropin alone. // *J Androl.*- 2003.- Vol.24(4).-P.604-611.

39. Bridges N., Trofimenko V., Fields S., Carrell D., Aston K. Male factor infertility and clomiphene citrate: a meta-analysis – The effect of clomiphene citrate on oligospermia. // *Urol Pract.*- 2015.-Vol.2.-P.199–205.

40. Casamonti E., Vinci S., Serra E., Fino M.G., Brilli S., Lotti F., et al. Short-term FSH treatment and sperm maturation: a prospective study in idiopathic infertile men. // *Andrology.*-2017.-Vol. 5.- P.414–422.

41. Cao Y.X., Zhang Z.G. A successful pregnancy outcome using testicular sperm from an infertile male pretreated with HCG. // *Arch Androl.*-2007.- Vol.53(1).- P.1-3.

42. Chehab M, Madala A, Trussell JC. On-label and off-label drugs used in the treatment of male infertility. // *Fertil Steril.* -2015.-Vol.103.-P.595–604.

43. Chua M.E., Escusa K.G., Luna S., Tapia L.C., Dofitas B., Morales M. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis // *Andrology.*- 2013.- Vol.1(5).-P.749-757.

44. Colacurci N., Monti M.G., Fornaro F., Izzo G., Izzo P., Trotta C. Recombinant human FSH reduces sperm DNA fragmentation in men with idiopathic oligoasthenozoospermia. // *J Androl.* - 2012.- Vol.33(4).-P.-588-593.

45. Cui D., Han G., Shang Y., Liu C., Xia L., Li L., Yi S. Antisperm antibodies in infertile men and their effect on semen parameters: a systematic review and meta-analysis. // *Clin Chim Acta.*-2015.-Vol.15(444).-P.29-36.

46. Datta J., Palmer M.J., Tanton C., Gibson L.J., Jones K.G., Macdowall W., Glasier A. Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men.// *Hum Reprod.* -2016.- Vol.31(9).-P.2108-2118.

47. Depenbusch M., von Eckardstein S., Simoni M., Nieschlag E. Maintenance of spermatogenesis in hypogonadotropic hypogonadal men with human chorionic gonadotropin alone. // *Eur J Endocrinol.* -2002.- Vol.147(5).-P.617-24.

48. Duca Y., Calogero A.E., Cannarella R., Condorelli R.A., La Vignera S. Current and emerging medical therapeutic agents for idiopathic male infertility.// *Expert Opin Pharmacother.* -2019.- Vol.20(1).-P.55-67.

49. Efesoy O., Cayan S., Akbay E. The efficacy of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of various types of male-factor infertility at a single university hospital. // *J Androl.* - 2009.- Vol.30(6).-P.679-684.

50. Ergun-Longmire B., Vinci G., Alonso L., Matthew S., Tansil S., Lin-Su K., McElreavey K., New MI. Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46,XX males and review of the literature. // *J Pediatr Endocrinol Metab.* - 2005.- Vol.18(8).- P739-748.

51. Farrag A., Sagnella F., Pappalardo S., Costantini A., Lisi F., Carfagna P., Manna C. The use of r-hFSH in treatment of idiopathic male factor infertility before ICSI. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* -2015.- Vol.19(12).-P2162-2167.

52. Francavilla F., Romano R., Santucci R., Marrone V., Properzi G., Ruvolo G. Interferens of antisperm antibodies with the induction of the acrosome reaction by zona pellucida (ZP) and its relationship with the inhibition of ZP binding. // *Fertil Steril.* -1997.-Vol.67.-P.1128-1133.

53. Garolla A, Selice R, Engl B, Bertoldo A, Menegazzo M, Finos L, Lenzi A, Foresta C. Sperm count as a predictor of response to FSH therapy. *Urol J.* 2014 Sep 6;11(4):1825-8.

54. Garolla A. et al. FSH treatment in infertile males candidate to assisted reproduction improved sperm DNA fragmentation and pregnancy rate. // *Endocrine.* - 2017.- Vol.56(2).-P.416-425.

55. Ghanem H., Shaer O., El-Segini A. Combination clomiphene citrate and antioxidant therapy for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial. // *Fertil Steril.* - 2010.-Vol.93(7).-P.2232-2235.

56. Ghorbel M., Gargouri Baklouti S., Ben Abdallah F., Zribi N., Cherif M., Keskes R., Chakroun N., Sellami A., Belguith N., Kamoun H., Fakhfakh F., Ammar-Keskes L. Chromosomal defects in infertile men with poor semen quality. // *J Assist Reprod Genet.* -2012.- Vol. 29(5).-P451-456.

57. Gonzalez-Robayna IJ, Falender AE, Ochsner S, Firestone GL, Richards JS. Follicle-Stimulating hormone (FSH) stimulates phosphorylation and activation of protein kinase B (PKB/Akt) and serum and glucocorticoid-Induced kinase (Sgk): evidence for A kinase-independent signaling by FSH in granulosa cells. // *Mol Endocrinol.* -2000.- Vol.14.-P.1283–1300.

58. Gregoriou, O., Bakas, P., Grigoriadis, C., Creatsa, M., Hassiakos, D., and Creatsas, G. Changes in hormonal profile and seminal parameters with use of aromatase inhibitors in management of infertile men with low testosterone to estradiol ratios. // *Fertil Steril.* -2012.-Vol.98.-P. 48–51.

59. Harrison S., Hull G., Pillai. Sperm acrosom status and sperm antibodies in infertility. // *J Urol.*-1998.-Vol.159.-P.1554-1558.

60. Hussein A., Ozgok Y., Ross L., Niederberger C. Clomiphene Administration for Cases of Nonobstructive Azoospermia: A Multicenter Study. // *J Androl.* – 2005. - Vol.26(6).-P.787-791.

61. Hussein A., Ozgok Y., Ross L., Rao P., Niederberger C. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: a multicentre study. // *Pol Med J.*-2018.- XLV (267).- P.126-130.

62. Joshua D. Ring, Aye A. Lwin, and Tobias S Köhler . Current medical management of endocrine-related male infertility. // *Asian J Androl.* -2016.- Vol.18(3).-P. 357–363.

63. Jungwirth A., Giwercman A., Tournaye H., Diemer T., Kopa Z., Dohle G., Krausz C. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. // *Eur Urol.* - 2012.- Vol.62(2).-P324-332.
64. Kadioglu T.C. Oral tamoxifen citrate treatment is more effective in normogonadotropic patients who have follicle-stimulating hormone levels within the lower half of normal. // *Int Urol Nephrol.* - 2009.- Vol.41(4).-P.773-776.
65. Kato Y., Shiraishi K., Matsuyama H. Expression of testicular androgen receptor in non-obstructive azoospermia and its change after hormonal therapy. // *Andrology.* -2014.-Vol.2(5).-P.734-740.
66. Kim ED, Crosnoe L, Bar-Chama N, Khera M, Lipshultz LI. The treatment of hypogonadism in men of reproductive age. // *Fertil Steril.* -2013.-Vol.99.-P.718–724.
67. Kirk J.M., Savage M.O., Grant D.B., Bouloux P.M., Besser G.M. Gonadal function and response to human chorionic and menopausal gonadotrophin therapy in male patients with idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism. // *Clin Endocrinol.* -1994.-Vol.41(1).-P57-63.
68. Ko E.Y., Siddiqi K., Brannigan R.E., Sabanegh E.S. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. // *J Urol.* - 2012.-Vol.187.-P.973–978.
69. Krausz C., Giachini C. Genetic risk factors in male infertility.// *Arch Androl.* -2007.- Vol.53(3).-P.125-133.
70. La Vignera S., Vicari E., Condorelli R.A., D'Agata R., Calogero A.E. Male accessory gland infection and sperm parameters (review). // *Int J Androl.* 2011.- Vol.34(5 Pt 2).-P.330-347.
71. Ley S.B., Leonard J.M. Male hypogonadotropic hypogonadism: factors influencing response to human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin, including prior exogenous androgens. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2017.- Vol.61(4).-P746-752.

72. Liu P.Y., Gordon Baker H.W., Jayadev V., Zacharin M., Conway A.J., Handelsman D.J. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin deficient infertile men: predictors of fertility outcome. // *J Clin Endocrinol Metab.*- 2009.-Vol.94(3).-P.801.

73. Mascarenhas M.N., Flaxman S.R., Boerma T., Vanderpoel S., Stevens G.A. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. // *PLoS Med.*-2012.-Vol.9(12):e1001356.

74. Marcus K.A., Sweep C.G., van der Burgt I., Noordam C. Impaired Sertoli cell function in males diagnosed with Noonan syndrome. // *J Pediatr Endocrinol Metab.*- 2008.- Vol.21(11).-P.1079-1084.

75. Matsumoto A.M., Snyder P.J., Bhasin S., Martin K., Weber T., Winters S. Stimulation of spermatogenesis with recombinant human follicle-stimulating hormone (follitropin alfa; GONAL-f): long-term treatment in azoospermic men with hypogonadotropic hypogonadism. // *Fertil Steril.*- 2009.- Vol.92(3).-P.979-990.

76. Monica Muratori, Elisabetta Baldi. Effects of FSH on Sperm DNA Fragmentation: Review of Clinical Studies and Possible Mechanisms of Action. // *Front Endocrinol (Lausanne).* -2018.-Vol.9.-P.734.

77. Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S., eds. *Andrology – male reproductive health and dysfunction.* Berlin: Springer, 2010. -629 p.

78. Nieschlag E., Bouloux P.G., Stegmann B.J., Shankar R.R., Guan Y., Tzontcheva A., McCrary Sisk C., Behre H.M. An open-label clinical trial to investigate the efficacy and safety of corifollitropin alfa combined with hCG in adult men with hypogonadotropic hypogonadism. // *Reprod Biol Endocrinol.*- 2017.-Vol.15(1).-P.17.

79. Palomba S., Falbo A., Espinola S., Rocca M., Capasso S., Cappiello F., Zullo F. Effects of highly purified follicle-stimulating hormone on sperm DNA damage in men with male idiopathic subfertility: a pilot study. // *J Endocrinol Invest.* - 2011.- Vol.34(10).-P.747-752.

80. Paradisi R., Natali F., Fabbri R., Battaglia C., Seracchioli R., Venturoli S. Evidence for a stimulatory role of high doses of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of male-factor infertility. // *Andrologia*. 2014.-Vol.46(9).-P.1067-1072.

81. Parmegiani L., Cognigni G.E., Bernardi S., Troilo E., Ciampaglia W., Filicori M. "Physiologic ICSI": hyaluronic acid (HA) favors selection of spermatozoa without DNA fragmentation and with normal nucleus, resulting in improvement of embryo quality. // *Fertil Steril*. -2010.-Vol.93.-P.598–604.

82. Patankar S.S., Kaore S.B., Sawane M.V., Mishra N.V., Deshkar A.M. Effect of clomiphene citrate on sperm density in male partners of infertile couples. // *Indian J Physiol Pharmacol*.- 2007.-Vol.- 51(2).P.195-198.

83. Patel D.P., Chandrapal J.C., Hotaling J.M. Hormone-Based Treatments in Subfertile Males.// *Curr Urol Rep*. -2016.- Vol.17(8).-P.56.

84. Punab M., Poolamets O., Paju P., Vihljajev V., Pomm K., Ladva R., Korrovits P., Laan M. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. // *Hum Reprod*. -2017.- Vol.32(1).-P.18-31.

85. Ribeiro M.A., Gameiro L.F., Scarano W.R., Briton-Jones C., Kapoor A., Rosa M.B., El Dib R. Aromatase inhibitors in the treatment of oligozoospermic or azoospermic men: a systematic review of randomized controlled trials. // *JBRA Assist Reprod*.-2016.- Vol.20(2).-P.82-88.

86. Rodriguez KM, Pastuszak AW, Lipshultz LI. Enclomiphene citrate for the treatment of secondary male hypogonadism *Expert Opin Pharmacother*.-2016.- Vol.17(11).-P.1561-1567.

87. Ross L.S., Kandel G.L., Prinz L.M., Auletta F. Clomiphene treatment of the idiopathic hypofertile male: high-dose, alternate-day therapy. // *Fertil Steril*. -2015.- Vol.33.-P.618–623.

88. Ruvolo G., Roccheri M.C., Brucculeri A.M., Longobardi S., Cittadini E., Bosco L. Lower sperm DNA fragmentation after r-FSH administration in functional hypogonadotropic hypogonadism. // *J Assist Reprod Genet.*- 2013.- Vol.30(4).- P.497-503.

89. Sabanegh E.J., Agarwal A. Male infertility. *Campbell-Walsh urology*. 10th ed. - Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012.- P. 616–647.

90. Saylam, B., Efesoy, O., and Cayan, S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. *Fertil Steril.* -2011.- Vol.95.-P. 809–811.

91. Shiraishi K., Ohmi C., Shimabukuro T., Matsuyama H. Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. // *Hum Reprod.* -2012.-Vol.27(2).-P.331-339.

92. Shiraishi K., Matsuyama H. Gonadotropin actions on spermatogenesis and hormonal therapies for spermatogenic disorders [Review]. // *Endocr J.*- 2017.- Vol.64(2).-P.123-131.

93. Schlegel P.N. Aromatase inhibitors for male infertility. // *Fertil Steril.* -2012.- Vol.98.-P.1359–1362.

94. Stephens S.M., Polotsky A.J. Big enough for an aromatase inhibitor? How adiposity affects male fertility. // *Semin Reprod Med.* -2013.-Vol.31.P.251–257.

95. Simoni M. et al. Treatment with human, recombinant FSH improves sperm DNA fragmentation in idiopathic infertile men depending on the FSH receptor polymorphism p.N680S: a pharmacogenetic study. // *Hum Reprod.*- 2016.- Vol.31(9).-P. 1960-1969.

96. Sinisi A.A., Esposito D., Bellastella G., Maione L., Palumbo V., Gandini L., Lombardo F., De Bellis A., Lenzi A., Bellastella A. Efficacy of recombinant human follicle stimulating hormone at low doses in inducing spermatogenesis and fertility in hypogonadotropic hypogonadism. // *J Endocrinol Invest.*- 2010.- Vol.33(9).-P.618-623.

97. Strehler E., Sterzik K., De Santo M., Abt M., Wiedemann R., Bellati U., Colodel G., Piomboni P., Baccetti B. The effect of follicle-stimulating hormone therapy on sperm quality: an ultrastructural mathematical evaluation. // *J Androl.* –1997.- Vol.18(4).-P.439-447.

98. Valenti D., La Vignera S., Condorelli R.A., Rago R., Barone N., Vicari E., Calogero A.E. Follicle-stimulating hormone treatment in normogonadotropic infertile men. // *Nat Rev Urol.* - 2013.- Vol.10(1).-P.55-62.

99. Veličko I., Ploner A., Sparén P., Marions L., Herrmann B., Kühlmann-Berenzon S. Sexual and testing behaviour associated with *Chlamydia trachomatis* infection: a cohort study in an STI clinic in Sweden. // *BMJ Open.*- 2016.- Vol. 6(8).- e011312.

100. Verón GL, Molina RI, Tissera AD, Estofan GM, Marín-Briggiler CI, Vazquez-Levin MH1. Incidence of Sperm Surface Autoantibodies and Relationship with Routine Semen Parameters and Sperm Kinematics. // *Am J Reprod Immunol.*- 2016.-Vol.76(1).-P.59-69.

101. Warne D.W., Decosterd G., Okada H., Yano Y., Koide N., Howles C.M. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. // *Fertil Steril.*- 2008. - Vol.16.-P.132-136.

102. Willets A.E., Corbo J.M., Brown J.N. Clomiphene for the treatment of male infertility. // *Reprod Sci.*- 2013.-Vol.20(7).-P.739-744.

103. Yagci A., Murk W., Stronk J., Huszar G. Spermatozoa bound to solid state hyaluronic acid show chromatin structure with high DNA chain integrity: an acridine orange fluorescence study. *J Androl.*(2010) 31:566–72.

104. Zacharin M., Sabin M.A., Nair V.V., Dabadghao P. Addition of recombinant follicle-stimulating hormone to human chorionic gonadotropin treatment in adolescents and young adults with hypogonadotropic hypogonadism promotes normal tes-

ticular growth and may promote early spermatogenesis. // Fertil Steril.- 2012.- Vol.98(4).-P.836-842.

105. Zini A., Fahmy N., Belzile E., Ciampi A., Al-Hathal N., Kotb A. Anti-sperm antibodies are not associated with pregnancy rates after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. // Hum Reprod.- 2011.-Vol. 26(6).-P.1288-1295.