



Бесплодие у мужчин с гипергонадотропным гипогонадизмом

О.Б. Жуков¹, Л.И. Астафьева², С.В. Блинова¹

¹ Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4;

² ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

Контакты: Олег Борисович Жуков ob.zhukov@yandex.ru

В настоящей работе мы провели анализ данных об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении бесплодия у мужчин с гипергонадотропным гипогонадизмом. Ведение пациента с данной нозологией требует внимания со стороны урологов, андрологов, эндокринологов, нейрохирургов, медицинских генетиков. Клинический пример, описанный в данной статье, показывает необходимость разработки единого алгоритма работы с такими пациентами и поиска эффективной и безопасной тактики лечения пациентов с гипергонадотропным гипогонадизмом.

Ключевые слова: мужское бесплодие, азооспермия, гипергонадотропный гипогонадизм, образование гипофиза, синдром Клайнфельтера, заместительная андрогенная гормональная терапия

DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-1-00-00

Infertility in men with primary hypogonadotropic hypogonadism

O. B. Zhukov¹, L. I. Astafieva², S. V. Blinova¹

¹ N. A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology, Branch of National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; Build. 4, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

² N. N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16, 4th Tverskaya, Moscow 125047, Russia

In this study, an analysis data on the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of male sterility with hypogonadotropic hypogonadism. Examination of the patients requires attention of urologist, andrologist, endocrinologist, neurosurgeon, medical geneticist. Clinical case, described by us, shows the necessity of development of a unified algorithm for working with these patients and search for effective and safe treatment of patients with hypogonadotropic hypogonadism.

Key words: male infertility, azoospermia, hypogonadotropic hypogonadism, neoplasm of the pituitary, Klinefelter syndrome, hormone replacement therapy

Введение

В современном мире каждая 6-я семейная пара сталкивается с нарушением репродуктивной функции. В половине случаев бесплодного брака установлена значимость мужского фактора среди причин отсутствия беременности. Мужская инфертильность — полиэтиологическое состояние, заслуживающее внимание специалистов разных разделов медицины. С учетом широкого спектра этиологических факторов диагностический поиск причины мужской инфертильности достаточно трудоемок, однако уже на этапе исследования эякулята могут быть выявлены серьезные нарушения, позволяющие врачу определить дальнейшую тактику обследования пациента [1, 2].

Азооспермия — патологическое изменение эякулята, характеризующееся полным отсутствием сперматозоидов с возможным сохранением промежуточных клеток сперматогенеза. В зависимости от этиологии

различают обструктивный (эксcretорный), связанный с непроходимостью семявыносящих путей, и необструктивный (секреторный) типы азооспермии. Среди причин, вызывающих секреторную азооспермию, может быть нарушение на любом этапе сперматогенеза. Являясь гормонозависимым процессом, сперматогенез регулируется гипоталамо-гипофизарно-гонадной осью. В пульсирующем режиме гипоталамусом секретируется гонадотропин-рилизинг-гормон, стимулирующий выработку в аденогипофизе лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормона. ФСГ также стимулирует выработку ЛГ и, как следствие, дополнительно влияет на сперматогенез. Следующим уровнем на данной оси являются специфические рецепторы в тканях яичек. Под действием ЛГ в интерстициальных клетках Лейдига семенников происходит синтез тестостерона. Под действием ФСГ клетки Сертоли семенных канальцев вырабатывают ингибин.

Тестостерон и его метаболиты, действуя на клетки-мишени, выполняют множество функций, направленных на вирилизацию мальчиков, инициацию и поддержку сперматогенеза, поддержание сексуальной активности мужчин. Помимо этого, тестостерон уменьшает выработку ЛГ и гонадотропин-рилизинг-гормона по механизму отрицательной обратной связи. Увеличение количества ингибина путем отрицательной обратной связи подавляет синтез ФСГ.

При нарушении синтеза половых гормонов возникает синдром гипогонадизма. Характерные проявления данного синдрома коррелируют со степенью андрогенодефицита и временем его развития. В состав симптомокомплекса входят гипоплазия и гипофункция наружных и внутренних половых органов, нарушение белкового и жирового обмена. При возникновении данной патологии в препубертате и пубертате характерны рост волос на лобке горизонтальной линией, уменьшенный рост волос на лице, евнухоидные пропорции тела, остеопороз, анемия легкой степени, недоразвитость скелетной мускулатуры, гипоплазия предстательной железы, инфантильный половой член, неопущение яичек и/или их маленький объем, отсутствие инициации сперматогенеза, нарушение потенции. В случае возникновения гипогонадизма в постпубертатном периоде наблюдается уменьшение вторичного оволосения на теле, остеопороз, анемия легкой степени, гипотрофия скелетных мышц и предстательной железы, снижение объема яичек при нормальных размерах пениса, инволюция сперматогенеза и снижение потенции. Классификация, основанная на этиологических различиях данной нозологии, выделяет гипергонадотропный (первичный), гипогонадотропный (вторичный) и нормогонадотропный (связанный с резистентностью органов-мишеней к андрогенам) гипогонадизм. В данной статье мы представляем особенности клинического течения гипергонадотропного гипогонадизма. Это состояние обусловлено снижением или полным отсутствием андрогенсекретирующей функции яичек и диагностируется у 2–3 % мужского населения. При более специфичной клинической картине эта цифра была бы существенно выше, однако частая смазанность проявлений и возможность их маскировки другими соматическими заболеваниями обуславливают низкий процент выявляемости данной патологии. Наиболее статистически значимыми причинами развития гипергонадотропного гипогонадизма могут быть анорхизм, крипторхизм, эктопия яичек, синдром Клайнфельтера, Шерешевского – Тернера, ложный мужской гермафродитизм, травмы яичек. У таких пациентов гормональный фон имеет характерные особенности: снижение уровня тестостерона и его метаболитов на фоне повышенных цифр ЛГ и ФСГ.

Снижение уровней тестостерона и ингибина при первичном гипогонадизме по типу обратной отрица-

тельной связи вызывает хроническую гиперпродукцию ЛГ и ФСГ. У пациентов с длительным некомпенсированным первичным гипогонадизмом может развиваться гиперплазия гонадотрофных клеток гипофиза, в редких случаях – с образованием аденомы гипофиза, что затрудняет дифференциальную диагностику между первичной опухолью гипофиза и вторичной гиперплазией [3, 4].

При диагностике гипогонадизма доплеровское ультразвуковое исследование (УЗИ) направлено на оценку состояния яичек, можно провести биопсию яичка, определить кариотип пациента для верификации генетически обусловленной патологии, проконтролировать количество ингибина В (для определения уровня нарушения сперматогенеза), сделать магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга для оценки состояния центральных уровней гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [5–7].

Клинический случай

Пациент С., 20 лет, в ноябре 2016 г. обратился в НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина с целью улучшить качество эрекции. В связи с низким качеством эрекции больной обратился к урологу по месту жительства в октябре 2016 г., во время консультации получил направление к эндокринологу. В гормональном анализе крови выявлены высокие уровни гонадотропинов крови, что послужило поводом провести МРТ головного мозга, выявлено образование гипофиза (гиперплазия). Пациент был направлен на консультацию к нейрохирургу с рекомендациями удалить образование гипофиза хирургически. При обследовании в Национальном научно-практическом центре нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко у пациента подтверждено образование гипофиза (гиперплазия) на фоне первичного гипогонадизма. Показаний к оперативному лечению не выявлено. Для коррекции андрогенодефицита больной направлен в НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина с жалобами на боли в бедре и мошонке, низкое качество эрекции, малый объем эякулята (однократный опыт мастурбации), маленький размер яичек.

Из анамнеза известно, что пациент является седьмым ребенком в семье. Мать с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (на момент родов матери 38 лет, 5-я беременность, 5-е роды). Все 3 триместра беременности протекали нормально. Срочные роды состоялись в начале 41-й недели. При осмотре новорожденного выявлен врожденный порок развития – заячья губа (операция в возрасте 3 дней). Рос и развивался нормально, в 8 лет перенес травму брюшной полости с разрывом печени, в 14 лет – сотрясение головного мозга. При осмотре соматический статус удовлетворительный. Яички расположены в мошонке, уменьшенные в размере, дряблой консистенции (рис. 1, 2). При клинико-лабораторном обследовании выявлены признаки двусторонней гипоплазии яичек максимальным объемом 1,2 см³ (рис. 3). УЗИ показало признаки уменьшения размеров предстательной



Рис. 1. Внешний вид полового члена. Больной С., 20 лет



Рис. 2. Внешний вид мошонки



Рис. 3. УЗИ органов мошонки

железы. Суммарный объем — $4,6 \text{ см}^3$ (рис. 4). При ультразвуковой доплерографии сосудов полового члена выявлено снижение пиковой систолической скорости кровотока — $3,98 \text{ см/с}$. Индекс периферического сопротивления — $0,74$ (рис. 5). Высокий уровень гонадотропинов (ФСГ — $73,3 \text{ мЕд/л}$, ЛГ — $41,5 \text{ мЕд/л}$) сочетается со сниженным уровнем тестостерона до $5,1 \text{ нмоль/л}$. В дважды сданной спермограмме азооспермия. Ингибин В меньше $2,6 \text{ нг/мл}$.

Собраны данные лабораторно-инструментальных методов обследования (см. рис. 3, табл. 1–4). МРТ головного мозга показало признаки поражения белого вещества головного мозга. Не исключается состояние после перенесенного гипоксически-ишемического поражения головного мозга. Имеется образование гипофиза, более вероятно гиперплазия гипофиза (рис. 6).

По данным доплерографии сосудов яичек и УЗИ паренхимы яичек (см. рис. 3, табл. 1) сделано заключение: ультразвуковые признаки гипогонадизма (гипоплазия яичек). Данные исследования гормонов представлены в таблице 2. По данным дважды проведенного



Рис. 4. УЗИ предстательной железы

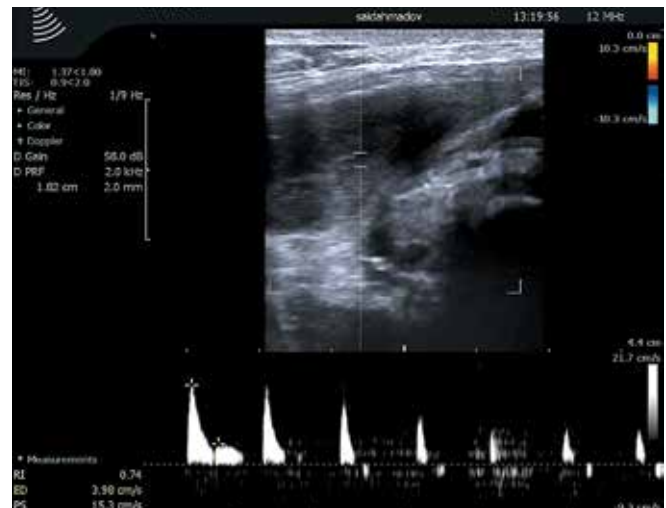


Рис. 5. Триплексное ультразвуковое исследование полового члена

Таблица 1. Допплерография сосудов яичек и УЗИ паренхимы яичек

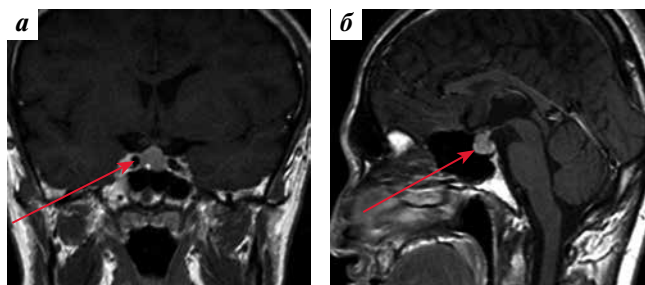
Показатель	Справа	Слева
Артериальный кровоток	Сниженный адекватный	Сниженный адекватный
Скорость кровотока, см/с: норма в артериях семенного канатика в паренхиме яичка	> 14,0 14,1 5,1	> 14,0 13,8 4,8
Пульсационный индекс (N= 1,0)	0,7	0,71
Индекс резистентности (N= 0,6)	0,41	0,45
Венозный рефлюкс	–	–
Венозный застой	–	–
Дилатация венозных сплетений семенных канатиков	–	–
Дилатация в сплетении оболочек яичка	–	–
Состояние паренхимы яичка	Неоднородная	Неоднородная
Объем яичка, см ³	1,2	1,1
Состояние придатка яичка	Контур ровный	Контур ровный

Таблица 2. Исследование гормонов 16 ноября 2016 г.

Тест	Результат	Референсный интервал
Пролактин, мМЕ/мл	338	45–375
Тиротропин, мМЕ/л	1,35	0,40–4,00
Лютропин, Ед/л	41,5	1,5–9,3 ↑
Фоллитропин, мЕ/л	73,3	1,4–18,1 ↑
Инсулиноподобный фактор роста, нг/мл	264,0	127,0–424,0
Свободный тироксин, пмоль/л	15,7	11,5–22,7
Тестостерон, нмоль/л	5,1	8,4–28,7 ↓
Кортизол, нмоль/л	403	119–618

исследования спермограммы выявлена азооспермия (табл. 3). Уровень ингибина В < 2,6 нг/мл при референсных значениях 25,0–325,0.

По данным цитогенетического исследования (в декабре 2016 г.) выявлен кариотип 47, ХХУ. Больной получил консультацию у медицинского генетика, который пришел к заключению, что у пациента синдром Клайнфельтера, первичный гипергонадотропный гипогонадизм. После консультации медицинский генетик дал рекомендации: наблюдение у эндокринолога, уролога, андролога, решение вопроса о целесообразности заместительной гормональной терапии, целесообразности биопсии яичка с поиском сперматозоидов, пригодных для вспомогательных репро-


Рис. 6. МРТ головного мозга пациента (фронтальная (а) и аксиальная (б) проекции): эндосупраселлярное образование гипофиза, более вероятно гиперплазия. Стрелка указывает на эндосупраселлярное образование гипофиза

дуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) / интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ)). При использовании ЭКО/ИКСИ будет необходима консультация врача-генетика с целью обсудить риск повтора синдрома Клайнфельтера и возможные пути его профилактики. С больным обсуждены все возможные варианты его лечения. От предложенной биопсии яичка временно воздержался в связи с низкой вероятностью получения материала, достаточного для ЭКО/ИКСИ. По согласованию с эндокринологом назначен тестостерон 50 мг/сут в виде назальной аппликации. При последующем клинико-лабораторном контроле состояние больного улучшилось, уровень тестостерона стабилизировался на уровне 3,08 нг/мл. Через 6 мес андрогензаместительной терапии планируется проведение МРТ головного мозга.

Таблица 3. Спермограмма (период воздержания – 30 дней)

Показатель	Результат	Референтные значения (ВОЗ, 2010 г.)
Макроскопическое исследование		
Объем, мл	1,6	≥ 1,5
Цвет	Полупрозрачный, сероватый	Серый, серо-белый
Срок разжижения, мин	40	60
pH	7,5	7,2–7,8
Вязкость (длина нити), см	0,1	≤ 2
Микроскопическое исследование		
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	abs	≥ 15
Общее количество сперматозоидов в эякуляте, млн	0,00	> 40
Лейкоциты, млн/мл	Единичные в поле зрения	< 1 (0–1 в поле зрения)
Эритроциты	0	Отсутствуют
Эпителий	0–1	Отсутствуют

Обсуждение

В доступной нам литературе обсуждаются принципиально отличающиеся друг от друга варианты ведения больных с гипергонадотропным гипогонадизмом:

- заместительная гормональная терапия с последующим контролем за состоянием и размерами гипофиза и уровнем гонадотропинов;
- биопсия с последующей андрогензаместительной терапией.

Сложность выбора тактики лечения обусловлена наличием существенных недостатков каждого варианта. Заместительная гормональная терапия может привести к возможному подавлению собственного сперматогенеза, в связи с чем назначена терапия с ежедневным трансдермальным введением андрогенов, которые в меньшей степени приводят к нарушению фертильности и в любой момент могут быть отменены.

Биопсия яичка при ИКСИ широко обсуждается в зарубежной литературе. Вероятность положительного поиска «нормального» сперматозоида — не более 50 %. Возможность развития хромосомной мутации у плода высокая, тем более узнать об этом мы можем только на стадии предимплантационной генетической диагностики эмбрионов [8, 9].

Сегодня в литературе представлены спорные данные: кратковременная терапия тестостероном при синдроме Клайнфельтера не приводит к ухудшению репродуктивной функции и влияет на результат биопсии яичка [10].

Синдром Клайнфельтера относится к генетическим заболеваниям, не передающимся по наследству. Больные, за редким исключением, бесплодны. Первичная андрогенная недостаточность при синдроме Клайнфельтера связана с постепенной атрофией яичек, что приводит к резкому снижению синтеза мужских половых гормонов. Так что симптомы андрогенной недостаточности разной степени выраженности есть практически у всех пациентов с синдромом Клайнфельтера. У пациентов с классическим синдромом Клайнфельтера прогноз для жизни и трудовой деятельности благопри-

ятен. Раннее проведение заместительной терапии, психологическая работа с пациентами и их родителями позволяют больным полностью адаптироваться в современном обществе. Прогноз относительно восстановления способности к оплодотворению крайне неблагоприятный. Однако в последнее время появились сведения о появлении у пациентов с синдромом Клайнфельтера здоровых детей, рожденных с помощью технологии ЭКО [11].

Кроме того, представленный случай имеет особенность — эндосупраселлярное образование гипофиза у пациента. Сложность дифференциального диагноза между гиперплазией гипофиза и опухолью гипофиза может привести к неоправданному риску хирургического лечения.

Однородность контрастирования этого образования на МРТ, высокие уровни гонадотропинов крови дают основание предполагать развитие гиперплазии гипофиза на фоне длительного андрогенодефицита. Тем не менее целесообразно провести контрольные МРТ головного мозга для оценки динамики эндосупраселлярного образования.

Заключение

Гипергонадотропный гипогонадизм — междисциплинарное заболевание, находящееся на стыке урологии, андрологии, эндокринологии и нейрохирургии. При синдроме Клайнфельтера (кариотип XXY) важна роль медицинской генетической консультации. В настоящее время нет единого алгоритма эффективного лечения пациентов с данной патологией. В курации этих больных целесообразно учитывать уровни гонадотропина и ингибина В для принятия решения о первоочередности проведения биопсии яичка с последующим назначением гормонозаместительной терапии под контролем уровня тестостерона и динамическим МРТ головного мозга. Необходимо междисциплинарное сотрудничество специалистов всех заинтересованных областей медицины с целью сохранить фертильность и определить эффективную гормонозаместительную терапию больных с данной нозологией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 480 с. [Alyayev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar' D.Yu. Urology. Russian Clinical Recommendations. Moscow: GEOTAR- Media, 2015. 480 p. (In Russ.).]
2. Андрология. Клинические рекомендации. Под ред. П.А. Щеплева. М., АБВ-пресс, 2012. 156 с. [Andrology. Russian Clinical Recommendations. By ed. P.A. Shcheplev. Moscow: ABV-press, 2012. 156 p. (In Russ.).]
3. Samaan N.A., Stepanas A.V., Danziger J., Trujillo J. Reactive pituitary abnormalities in patients with Klinefelter's and Turner's syndromes. Arch Intern Med 1979;139(2):198–201.
4. Scheithauer B.W., Moschopoulos M., Kovacs K. et al. The pituitary in klinefelter syndrome. Endocr Pathol 2005;16(2):133–8.
5. Jan S.Z., Hamer G., Repping S. et al. Molecular control of rodent spermatogenesis. Biochim Acta 2012;1822(12):1838–50.
6. Гамидов С.И., Попова А.Ю., Овчинников Р.И. Необструктивная азооспермия — клинические рекомендации. Русский медицинский журнал 2015;11(23):595–601. [Gamidov S.I., Popova A.Yu., Ovchinnikov R.I. Non-obstructive azoospermia — clinical recommendations. Russkiy meditsinskiy



- zhurnal = Russian Medical Journal 2015;11(23):595–601. (In Russ.)].
7. Евдокимов В.В., Жуков О.Б., Бабушкина Е.В. Анализ параметров эякулята у мужчин в различных возрастных группах. Андрология и генитальная хирургия 2016;17(2):65–67 [Evdokimov V.V., Zhukov O.B., Babushkina E.V. Analysis of ejaculate parameters in different age groups. *Andrology and Genital Surgery*. 2016;17(2):65–7. (In Russ.)].
 8. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. М.: МИА, 2010. 576 с. [Tiktinsky O.L., Kalinina S.N., Mikhaylichenko V.V. *Andrology*. Moscow: MIA, 2010. 576 p. (In Russ.)].
 9. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чалый М.Е. Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин. М.: Литтерра, 2006. С. 52–96. [Alyev Yu.G., Grigoryan V.A., Chalyu M.E. *Sexual and reproductive dysfunction in men*. Moscow: Litterra, 2006. P. 52–96. (In Russ.)].
 10. Plotton I., d’Estaing S.G., Cuzin B. et al. Preliminary Results of a Prospective Study of Testicular Sperm Extraction in Young Versus Adult Patients With Nonmosaic 47, XXY Klinefelter Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(3):961–7.
 11. Ramasamy R., Ricci J.A., Palermo G.D. et al. Successful fertility treatment for Klinefelter’s syndrome. *J Urol* 2009;182(3):1108–13.
 12. Schiff J.D., Palermo G.D., Veeck L.L. et al. Success of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):6263–7.
 13. Синдром Клайнфельтера – причины, симптомы, диагностика, лечение. [Klinefelter syndrome: Causes, symptoms, diagnosis, treatment. (In Russ.)]. URL: <http://www.tiensmed.ru/news/klinefelters-s1a.html>.