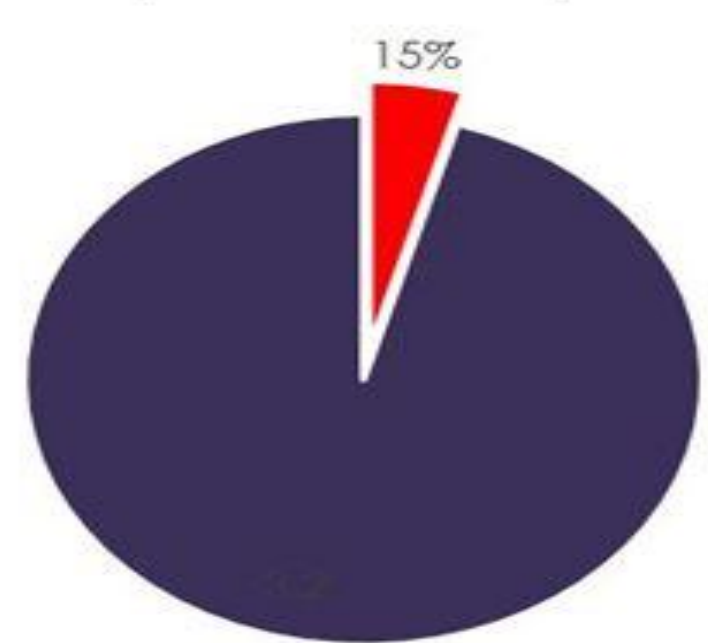




Общее число браков



■ бесплодные браки

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ

О.Б.Жуков^{1,2,4}, Астафьева Л.И.^{3,4}, Е.В.Бабушкина^{2,4}.

1 НИИ урологии и интервенционной радиологии

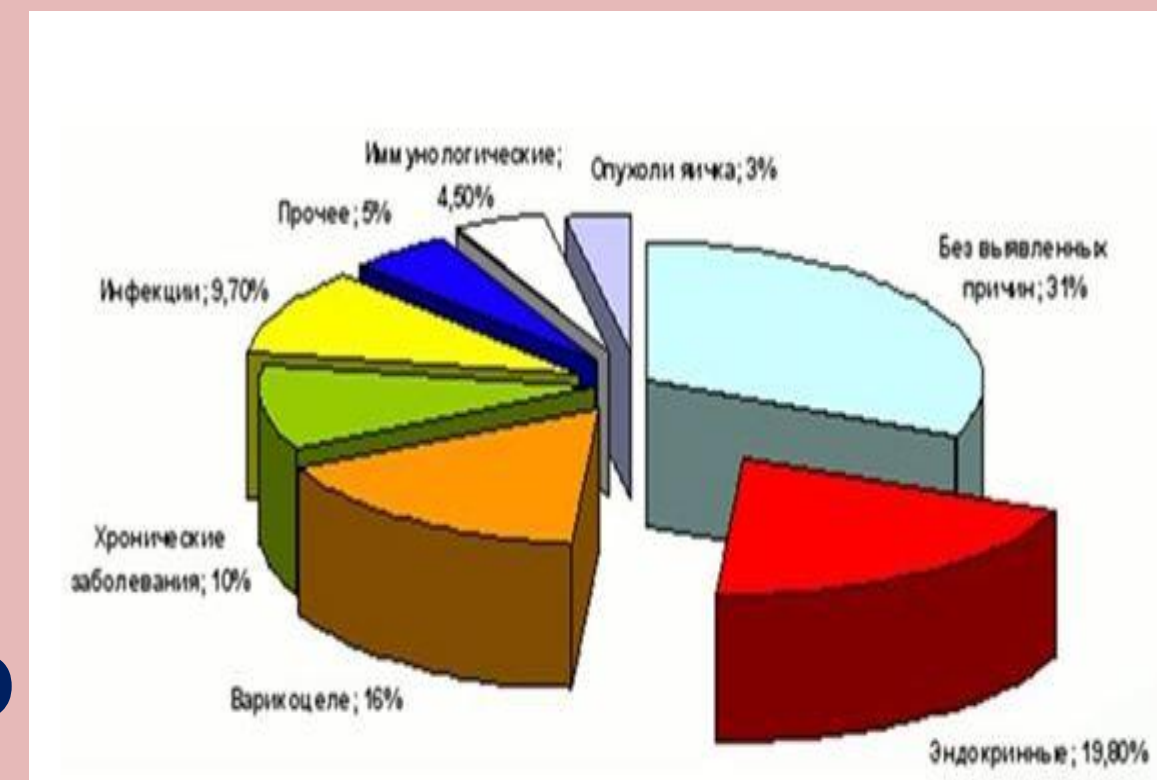
им.Н.А.Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗРФ

2 Российский университет Дружбы народов ФПКМР

Кафедра эндоскопической урологии

3 ФГАУ «ННПЦ Нейрохирургии им. Акад. Н. Н. БУРДЕНКО» МЗРФ

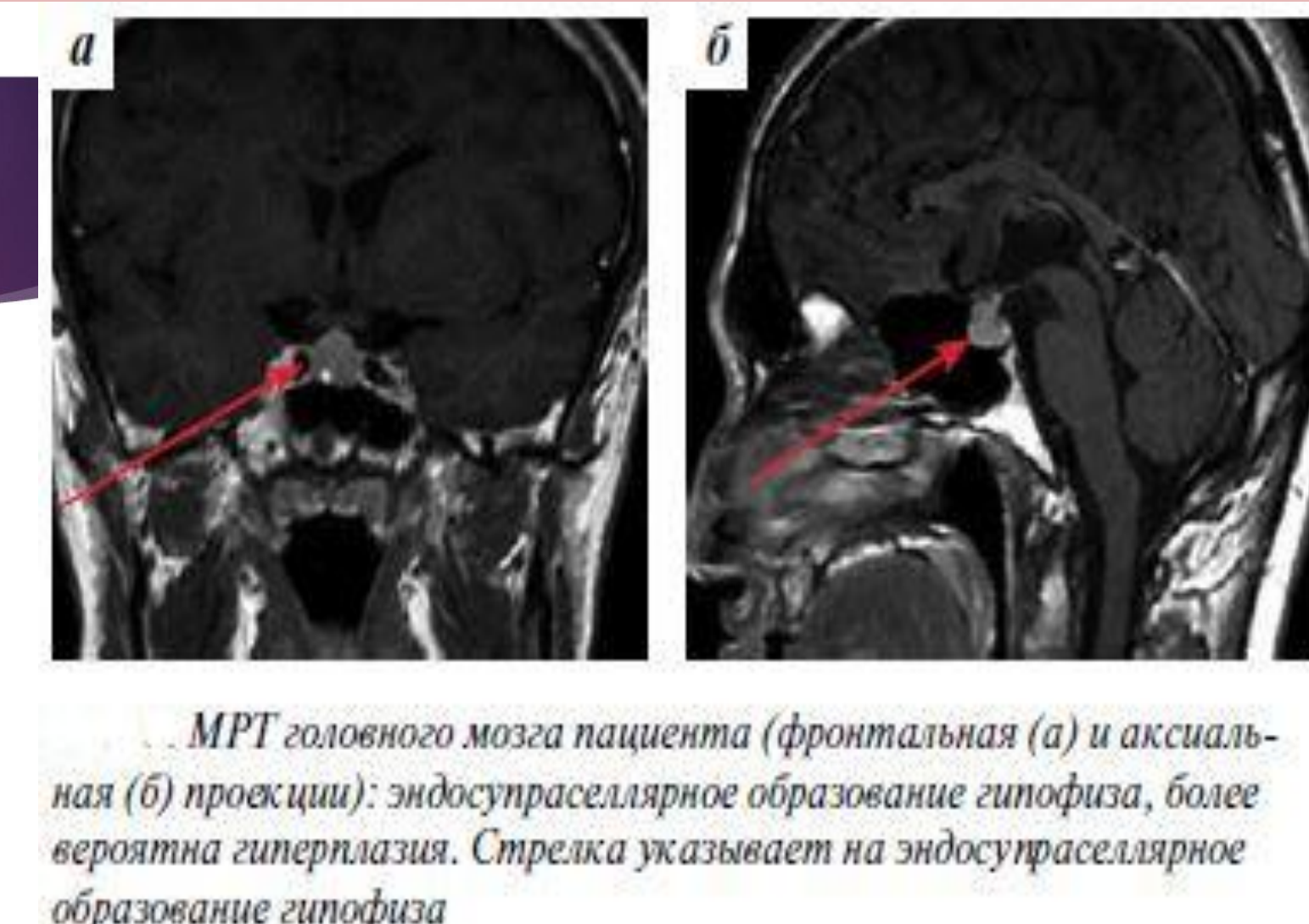
4 Ассоциация сосудистых урологов и репродуктологов



Введение. В современном мире каждая шестая семейная пара сталкивается с нарушением репродуктивной функции. В половине случаев бесплодного брака установлена значимость мужского фактора среди причин выделяют нарушения синтеза половых гормонов с возникновением синдрома гипогонадизма, коррелирующего 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 инфантильный половой член, неопущение яичек и/или их маленький объем, а в постпубертатном периоде наблюдается снижение объема яичек при нормальных размерах пениса. Причинами развития гипергонадотропного гипогонадизма могут быть анорхизм, крипторхизм, эктопия яичек, синдром Клайнфельтера, Шерешевского – Тернера, ложный мужской гермафродитизм, травмы яичек. Синдром Клайнфельтера-редкое генетическое заболевание мужчины, с низкой вероятностью реализацией репродуктивной функции и сложной междисциплинарной медицинской курацией заболевания.

Цель. Составление алгоритма диагностики и лечения бесплодия при гипергонадотропном гипогонадизме

Материалы и методы. Клинический пример. Пациент С., 20 лет, в ноябре 2016 г. обратился в НИИ урологии им. Н. А. Лопаткина с целью улучшения качества эрекции, 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 ННПЦ 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 с врожденным пороком развития – заячья губа (операция в возрасте 3 дней). При осмотре соматический статус удовлетворительный. Яички расположены в мошонке, уменьшенные в размере, дряблой консистенции. При клинико-лабораторном обследовании выявлены признаки двусторонней гипоплазии яичек максимальным объемом 1,2 см³. УЗИ показало признаки уменьшения размеров предстательной железы. Суммарный объем – 4,6 см³. При ультразвуковой доплерографии сосудов полового члена выявлено снижение пиковой систолической скорости кровотока – 3,98 см/с. Высокий уровень гонадотропинов сочетается со сниженным уровнем тестостерона до 5,1 нмоль/л. В дважды сданной спермограмме азооспермия. Ингибин В меньше 2,6 нг/мл. МРТ головного мозга имеется образование гипофиза, более вероятно гиперплазия гипофиза. По данным цитогенетического исследования (в декабре 2016 г.) выявлен кариотип 47, XXY. Заключение генетика- у пациента синдром Клайнфельтера, первичный гипергонадотропный гипогонадизм, рекомендовано решение вопроса о целесообразности заместительной гормональной терапии, целесообразности биопсии яичка с поиском сперматозоидов, пригодных для вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО /ИКСИ) с возможными путями профилактики повторения синдрома Клайнфельтера. 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 накожной аппликации. При последующем клинико-лабораторном контроле состояние больного улучшилось, уровень тестостерона стабилизировался на уровне 3,08 нг/мл. Биопсия яичка была проведена 20.02.17- сперматозоидов не найдено. Через 6 мес андрогензаместительной терапии планируется проведение МРТ головного мозга. 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 преемплантационной генетической диагностики эмбрионов. Сегодня в литературе представлены спорные данные: кратковременная терапия тестостероном при синдроме Клайнфельтера не приводит к ухудшению репродуктивной функции и влияет на результат биопсии яичка. 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. 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. 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.



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

Таблица 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
Макроскопическое 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

Таблица 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
Пулсационный 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

Уровень ингибина В в крови пациента

Исследуемые показатели	Результат	Референтные значения
Ингибин В	<2,6 нг/мл	25,0-325,0

Тест	Результат	Референтный диапазон
Пролактин, мкМЕ/мл	338	45–375
Тиротропин, мМЕ/л	1,35	0,40–4,00
Лютронин, Ед/л	41,5	1,5–9,3 ↑
Фоллитронин, 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



Выводы. 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 гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) 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 через 6 месяцев от начала лечения андрогензаместительной терапией. Необходимо междисциплинарное сотрудничество специалистов всех заинтересованных областей медицины с целью сохранить фертильность и определить эффективную гормонозаместительную терапию больных с данной нозологией.