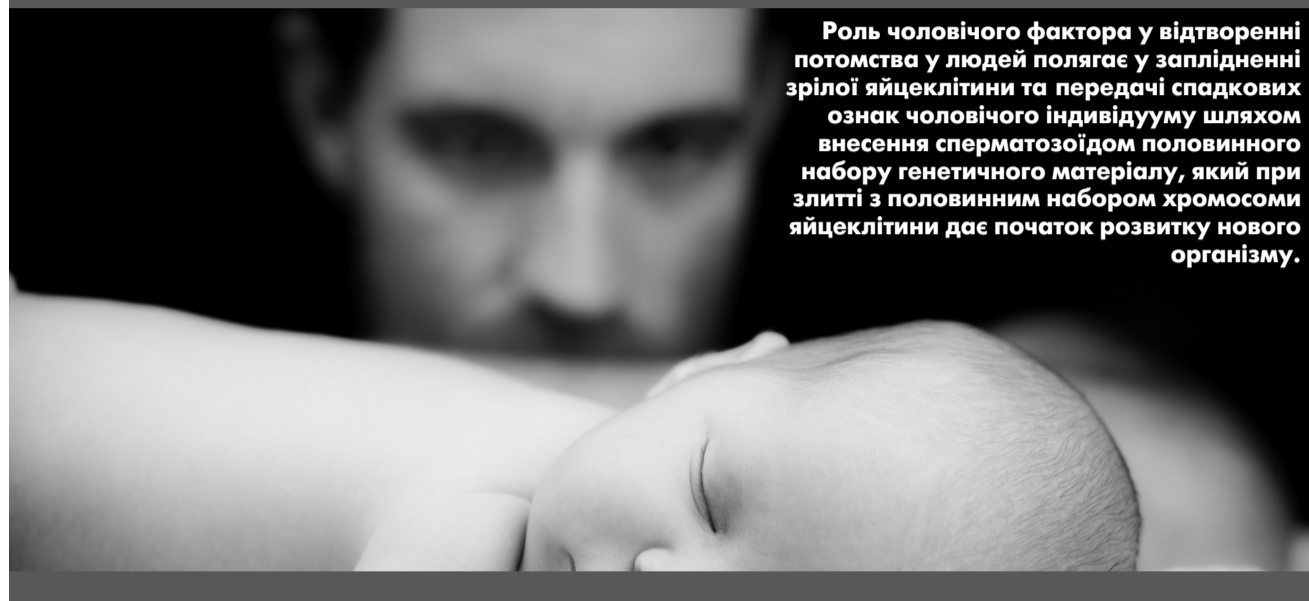


Є.В. Лучицький, д.м.н., професор, В.Є. Лучицький, к.м.н., В.М. Рибальченко, відділ патології статевих залоз
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Чоловіче безпліддя: погляд ендокринолога-андролога



Роль чоловічого фактора у відтворенні потомства у людей полягає у заплідненні зрілої яйцеклітини та передачі спадкових ознак чоловічого індивідууму шляхом внесення сперматозоїдом половинного набору генетичного матеріалу, який при злитті з половинним набором хромосоми яйцеклітини дає початок розвитку нового організму.

До цього часу критерій постановки діагнозу «безпліддя» залишається предметом дискусії. За рекомендацією ВООЗ безплідним є шлюб, в якому у жінки протягом одного року не виникає вагітності за умови регулярного статевого життя без застосування протизаплідних засобів. У той же час на семінарі ESHRE в 1992 р. декларовано, що нормальною слід вважати фертильність, коли вагітність настає у жінки дітородного віку протягом 2 років регулярного статевого життя без застосування протизаплідних засобів. Встановлено, що в загальній популяції шлюбних пар вагітність розвивається в термін до 6 міс у 70%, а через 12 міс – у 80% пар, а через 2 роки – у приблизно 86% випадків.

Ті пари, у яких вагітність не настає протягом 2 років, включають стерильних членів популяції, для яких виключена можливість мати природну вагітність, і решту, в яких має місце знижена фертильність (субфертильність). Разом вони становлять інфертильну популяцію. Термін «стерильність» стосується як чоловіків, так і жінок, а «субфертильність» – тільки шлюбної пари.

Зупинимось на демографічних термінах, які використовуються в репродуктології:

фертильність – здатність мати дітей, вказує на результат або продукт репродукції;
плодовитість – здатність досягти живого народження протягом одного циклу виношування;
здатність до плодовитості – можливість стати вагітною, яка залежить від патерну сексуальних та вагітність-попереджувачих поведінкових реакцій;
стерильність – неможливість природної вагітності;
субфертильність – знижена здатність природної вагітності;
інфертильність – знижена здатність та неможливість природної вагітності.

Безпосередні детермінанти фертильності – біологічні та поведінкові фактори, через які соціальні і економічні умови довкілля впливають на прокреацію.

Епідеміологічними дослідженнями, проведеними наприкінці ХХ століття, було встановлено зниження якості та кількості сперматозоїдів та збільшення числа безплідних пар, що, однак, не вплинуло в цілому на загальні показники відтворення людства. Проблеми безпліддя приділяється увага у високорозвинених державах, у той час як в країнах, що розвиваються, відсутня навіть належна оцінка поширеності цього стану.

Біологічна надійність відтворення потомства у чоловіків забезпечується постійно функціонуючою гіпоталамо-гіпофізарно-статевою системою і щоденною продукцією декількох десятків мільйонів сперматозоїдів. Часовий цикл розвитку чоловічої статеві клітини стабільний, має видову специфічність та не піддається дії гормонів. Однак ініціація, реініціація і підтримка сперматогенезу є гормонально обумовленими процесами, які контролюються системою гіпоталамус-гіпофіз-статеві залози.

Адекватна реакція метаболічних та інших фізіологічних процесів, які постійно змінюються, підтримання стабільності внутрішнього середовища організму залежить від стану і функціонування надзвичайно динамічної нейроендокринної системи, для якої характерний високий ступінь інтеграції окремих ланок. Взаємозв'язок нервової та ендокринної систем обумовлює подвійний захист численних функцій організму, в том числі і репродуктивної.

Чоловіча статеві клітина проходить три стадії розвитку – сперматоцитогенез (від первинного сперматогонія до сперматоциту першого порядку), сперматоцитогенез (від сперматоциту першого порядку до сперматиди) та сперматогенез (від сперматиди до сперматозоїда). Весь процес сперматогенезу у чоловіків триває 73-75 днів. Тривалість сперматогенезу та його етапів генетично запрограмована для кожного виду і не змінюється під впливом факторів організму і довкілля.

Необхідні субстрати та мікроочередження для розвитку статевих клітин створюють клітини Сертолі, які також беруть участь у створенні гематотестикулярного бар'єра.

Зрілі сперматозоїди депонуються у придатку яєчка, звідки при еякуляції викидаються в сечовивідний канал через сім'яносвідні протоки.

У сперматогенезі, транспорті та дозріванні сперматозоїдів беруть участь клітини яєчок п'яти типів:

клітини Лейдига;
міоепітеліальні клітини;
клітини Сертолі;
зародкові клітини, які розвиваються;
епітеліальні клітини еферентної системи протоків.

Кожна клітина здійснює прямий або непрямий вплив на активність інших клітин, взаємодіючи шляхом прямого клітинного контакту або через секрецію хімічних посередників.

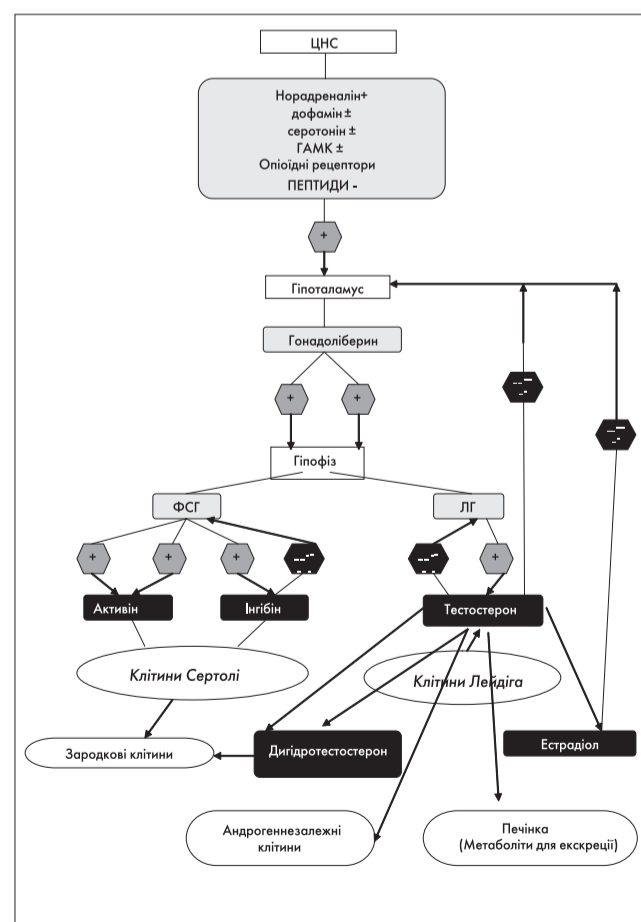


Рис. Регуляція ендокринної функції сім'яників



Є.В. Лучицький

Гіпоталамо-гіпофізарно-статева система забезпечує нейрогуморальний контроль функціонування репродуктивної системи.

Яєчка виконують подвійну функцію – продукують чоловічі статеві гормони і чоловічі зародкові клітини. Утворення гамет і стероїдів проходить в окремих морфологічних структурах, між якими здійснюється інтенсивна взаємодія. Регуляція зародкових клітин забезпечується двома механізмами: гормональними факторами гіпоталамічного, гіпофізарного і тестикулярного походження (класична ендокринна дія) і продукованими на місці факторами з локальною дією (паракринна регуляція). Регуляція ендокринної функції сім'яників представлена на рисунку.

Нормальне функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-статевої системи забезпечує:

- ініціацію сперматогенезу – вперше запускається повний хід сперматогенезу в період пубертатії;
- підтримання сперматогенезу – гормони необхідні для підтримання непошкодженого гаметогенезу у дорослих чоловіків;
- реініціацію сперматогенезу – гормони необхідні для відновлення гаметогенезу після тимчасової зупинки;
- підтримання якісно нормального сперматогенезу – гормони необхідні для існування всіх типів зародкових клітин;
- підтримання кількісно нормального сперматогенезу – гормони необхідні для забезпечення всіх зародкових клітин у нормальній кількості.

Гіпоталамус впливає на сперматогенез опосередковано через стимуляцію продукції гонадотропних гормонів і тестостерону.

Для нормального сперматогенезу необхідні як фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), так і лютеїнізуючий (ЛГ), однак дія ЛГ опосередкована тестостероном. Безпосередньо на сім'яні каналці діють ФСГ і тестостерон.

Ініціація, реініціація та підтримання сперматогенезу контролюються окремими і незалежними механізмами. Для ініціації сперматогенезу необхідні ФСГ, ЛГ і тестостерон. Для реініціації сперматогенезу необхідно вводити ФСГ і тестостерон. Підтримання сперматогенезу може здійснюватися тільки тестостероном, якщо підготовлений гермінативний епітелій.

Сперматоцитогенез регулюється в основному ФСГ, а сперматоцитогенез – ЛГ і тестостероном.

ФСГ контролює дозрівання сім'яних каналців, відіграє суттєву роль в кількісній регуляції сперматогенезу як первинний індуктор проліферації сперматогоній, що і визначає його першочерговий вплив на кількісний бік сперматогенезу. ФСГ не тільки визначає кількість клітин, здатних до ділення, але також знижує кількість клітин, які в процесі сперматогенезу дегенерують (Matsumoto et al., 1986). Він також бере участь у регуляції останнього етапу сперматогенезу, впливаючи на дозрівання спермій. ФСГ збільшує кількість андрогенних рецепторів у клітинах Сертолі та Лейдига, число рецепторів ЛГ у клітинах Лейдига, концентрацію андрогензв'язуючого білка в сім'яних каналцях, що призводить до зростання локальної концентрації тестостерону в яєчках. Однак досі питання впливу ФСГ на сперматогенез є дискусійним. На даний час незаперечним є вплив ФСГ та ЛГ на ініціацію сперматогенезу. Дослідження, проведені на препубертатних мавпах, засвідчили, що введення лише ФСГ, навіть протягом 2 років, не здатне ініціювати сперматогенез, у той час як у комбінації з тестостероном індукуює ранню появу первинних сперматоцитів через 3 міс та початок процесу сперматогенезу протягом наступних 12 міс. Аналогічний ефект у препубертатних мавп у вигляді завершеного сперматогенезу отримано після призначення обох гонадотропнів. Таким чином, експериментальними дослідженнями було встановлено, що ФСГ не має незалежного впливу на початок та підтримку сперматогенезу, однак його присутність є базовою ланкою цих процесів за умови його високої концентрації в крові. ФСГ та тестостерон мають забезпечити синергічну дію для досягнення нормальних кількісних показників сперматогенезу. Протягом фетального та неонатального періодів ФСГ активує проліферацію клітин Сертолі, а в період пубертату впливає на мітотичну активність сперматогоній

та забезпечує диференціацію до стадії круглої сперматиди під час мейозу.

Певну роль у сперматогенезі відіграє і пролактин, діючи синергічно з ЛГ і тестостероном. Він контролює в яєчках рівень попередників тестостерону, стимулює енергетичний обмін сперматозоїдів, їх метаболізм, посилює дію ЛГ на стероїдогенез у клітинах Лейдіга, кількість рецепторів андрогенів у тканині додаткових статевих залоз, здійснює стимулюючу дію на придаток яєчка.

ЛГ впливає на сперматогенез опосередковано через секрецію тестостерону.

Гермінативний епітелій не має андрогенних рецепторів, тому тестостерон, котрий виділяється клітинами Лейдіга, діє на статеві клітини через клітини Сертолі. Андрогени забезпечують кількісні показники сперматогенезу, підвищують рухливість сперматозоїдів та їх здатність проникати в зона pellucida. Тестостерон контролює практично всі стадії сперматогенезу. Андрогени необхідні для диференціювання статевих залоз та центральної нервової системи, розвитку статевих органів і додаткових статевих залоз, гаметогенезу та процесингу незрілих сперматозоїдів. Тестостерон діє через андрогенні рецептори без подальшої ароматизації (Singh, 1995). Тестостерон також відіграє суттєву роль у паракринній регуляції сперматогенезу, яка здійснюється локальними регуляторами інтратестикулярних процесів. Паракринні регулятори – це фактори, які продукуються одним клітинним типом в органі та здійснюють дію на другий клітинний тип у тому ж органі. Вважають, що рівень тестостерону є критичним для фінальних стадій сперматогенезу. Високі інтратестикулярні концентрації його (в 100 разів вищі, ніж у периферичній крові) необхідні для нормального сперматогенезу.

Слід зазначити, що окрім вищевказаних гормонів у паракринній та аутокринній регуляції сперматогенезу беруть участь низка місцевосекретованих пептидів та протеїнів (цитокіни, активін, інгібін, фолістатин), а також деякі гормони: естрогени, гормон росту, лептин, інсуліноподібний фактор росту 1 та гормони щитовидної залози. Вплив останніх на сперматогенез є наразі мало дослідженим, але в останнє десятиліття привертає увагу багатьох дослідників. Тиреоїдектомія у статевозрілих самців шурів призводить до вираженого пригнічення гаметогенезу. Існують докази погіршення рухливості сперматозоїдів при тиреоїдній дисфункції (Corgalis-Hernandez et al., 1990). У пацієнтів з клінічними проявами гіпотиреозу призначення тиреоїдних гормонів призводить до покращення більшості показників сперми (Бондаренко В.О. та ін., 2013). Епідеміологічне дослідження із залученням 380 чоловіків, партнерів безплідних пар чітко засвідчили кореляцію між T₄ та концентрацією сперматозоїдів (Meeker et al., 2007).

Пролактин справляє пряму стимулюючу дію на епідиміс, стимулює енергетичний обмін сперматозоонів, що призводить до підвищення їх виживаності та рухливості. Таким чином, пролактин стимулює обмінні процеси в сперматозоїдах, підвищуючи їх працездатність, а також посилює синтез тестостерону через вплив на ЛГ, підвищує ефект тестостерону на передміхурову залозу.

Класифікація чоловічого безпліддя

Загально визнаною класифікацією чоловічого безпліддя не існує.

Експерти ВООЗ виділяють 16 факторів чоловічого безпліддя:

- психосексуальні розлади;
- безпліддя неясного генезу;
- ізольована патологія сім'яної плазми;
- естрогенні причини;
- системні захворювання;
- вроджені аномалії;
- набуті ураження яєчок;
- варикоцеле;
- інфекції додаткових залоз;
- імунологічний фактор;
- ендокринні причини;
- ідіопатична олігозооспермія;
- ідіопатична астенозооспермія;
- ідіопатична тератозооспермія;
- обструктивна азооспермія;
- ідіопатична азооспермія.

В Україні застосовують класифікацію чоловічого безпліддя, запропоновану І.Ф. Юндою (1979):

- секреторне безпліддя;
 - а) секреторно-ендокринне
 - б) секреторно-токсичне
- екскреторне безпліддя;
 - а) екскреторно-токсичне
 - б) екскреторно-обтураційне
- поєднане безпліддя;
- імунологічне безпліддя;
- інші форми.

Ми вважаємо доцільним орієнтуватися на класифікацію чоловічого безпліддя (Y. Lipshultz, S. Howards, 1986):

I. Претестикулярні форми (вторинна тестикулярна недостатність – 8%)

A. Гіпогонадізм

1. Пубертатний розвиток
 - а) органічні порушення в або близько від гіпофіза (пухлини, кісти, травми)
 - б) генетичні дефекти секреції гонадотропнів
2. Постпубертатний розвиток
 - а) органічні порушення (пухлини гіпофіза, травми в гіпофізарній області)

B. Надлишок естрогенів

1. Ендогенний
 - а) естрогенпродукуючі пухлини (в т.ч. кори надниркових залоз)
 - б) цироз печінки
2. Екзогенний

V. Надлишок андрогенів

1. Ендогенний
 - а) аденогенітальний синдром
 - б) андрогенпродукуючі пухлини
2. Екзогенний

Г. Гіперпролактинемія

- D. Надлишок глюкокортикоїдів
 1. Ендогенний
 - а) синдром Іценко-Кушинга
 2. Екзогенний
 - а) лікування виразкових колітів
 - б) лікування бронхіальної астми

E. Гіпотиреоз

- Ж. Цукровий діабет
- З. Гіпертиреоз

II. Тестикулярні порушення (первинна тестикулярна недостатність – 80%)

A. Хромосомні порушення

1. Синдром Клайнфельтера
2. ХYY-синдром

B. Варикоцеле

- V. Орхіті
 1. епідемічний паротит
 2. інші – бактеріальний, хламідійний
- Г. Крипторхізм

D. Хімічні речовини і ліки

- E. Радіація
- Ж. Гермінативна аплазія (Сертолі-клітинний синдром), ожиріння, серповидноклітинна анемія, уремія, хронічні захворювання печінки

З. Старіння

- K. Ідіопатична олігоспермія і/або недостатність яєчок

III. Посттестикулярні порушення (обструкція сім'яних шляхів – 12%)

- A. Блокада шляхів, які ведуть від яєчок
 1. Вроджені
 - а) аплазія vas deferens
 - б) аплазія придатків
 2. Набуті
 - а) інфекції
 - б) перев'язка каналців
- B. Порушення рухливості сперматозоїдів (при нормальній концентрації і біопсії яєчок)
 1. Порушення дозрівання або порушення збереження сперматозоїдів у придатках
 2. Біохімічні ненормальності сім'яної рідини
 3. Генетичні дефекти головки сперміїв
 4. Імунологічні фактори.

Претестикулярні форми чоловічого безпліддя обумовлені ендокринними причинами, в першу чергу, вторинним гіпогонадізмом, як вродженим (синдром Каллмана, синдром Ласкуаліні, ізольована недостатність ФГС, синдром Лоуренса-Муна-Бідля, синдром Прадера-Віллі, синдром Меддока, краніофарингеома), так і набутих (у результаті деструктивних ушкоджень гіпоталамо-гіпофізарної ділянки травмами, пухлинами, інфекційно-запальними процесами, хірургічними втручаннями, гіперпролактинемічним синдромом). У патогенез ендокринного безпліддя у чоловіків залучені ЦНС, гіпофіз, яєчка, органи-мішені, інші ендокринні залози – надниркові та щитовидна залоза.

Первинний гіпогонадізм розвивається в результаті ураження яєчок. Він може бути вродженим або набутих. Розвиток клінічних симптомів гіпогонадізму залежить від віку чоловіка, в якому виник дефіцит тестостерону і ступеня недостатності статевих залоз. Якщо гіпогонадізм розвивається в препубертатному віці, то спостерігається відсутність або слабо виражений розвиток вторинних статевих ознак, недорозвинення зовнішніх статевих органів, формування євнухійного синдрому та розвиток безпліддя. Для постпубертатного гіпогонадізму характерним є зниження потенції, зникнення вторинних статевих ознак, безплідність. При біопсії яєчок виявляється гіаліноз сім'яних каналців, розростання сполучної тканини, відсутність клітин сперматогенезу. Лабораторні дослідження вказують на зниження концентрації тестостерону та підвищення рівнів ЛГ і ФГС в крові.

Вторинний гіпогонадізм розвивається в результаті ураження патологічним процесом гіпоталамо-гіпофізарної області. Він може бути вродженим і набутих. Клінічна картина у чоловіків з гіпогонадатропним гіпогонадізмом також залежить від віку і ступеня недостатності яєчок. Гістологічний аналіз сім'яних каналців виявляє недиференційований зародковий епітелій з ранніми сперматогоніями і недостатнім розвитком інтерстиціальної тканини. При лабораторному дослідженні визначаються знижені рівні тестостерону, ЛГ та ФГС.

Особливої уваги заслуговує затримка статевого розвитку у хлопчиків, частота якої становить, за даними різних авторів, 4-6%.

Нормогонадатропний гіпогонадізм розвивається у чоловіків з обтяженою спадковістю, при ураженні яєчок у пацієнтів з гіпоталамо-гіпофізарною дисфункцією. Деякі автори вважають, що у частини чоловіків з ідіопатичним безпліддям має місце нормогонадатропний гіпогонадізм, що виявляється дещо зниженими рівнями тестостерону і нормальними концентраціями ЛГ і ФГС.

Гіперпролактинемічний гіпогонадізм розвивається у чоловіків при пролактиномах, мікроаденомах, що секретують пролактин. Рівень тестостерону в крові знижений, концентрація гонадотропнів – нормальна або низька.

Тестостерондефіцитний стан (пізній гіпогонадізм), що спостерігається частіше у чоловіків у більш зрілому віці і зумовлений віковим фактором, а також іншими факторами ризику (гіподинамія, стрес, нерациональне харчування, хронічні захворювання, шкідливі звички, обтяжена спадковість), також може призводити до порушення сперматогенезу.

Причиною повного або часткового пригнічення сперматогенезу є деякі генетичні порушення (анеуплоїдія, структурні аномалії хромосом) і значно більш поширені аномалії яєчка, які обумовлені не генетичними порушеннями, а впливом фізичних, хімічних і гормональних чинників під час внутрішньоочеревинного періоду, у період статевого дозрівання і на дорослий організм чоловіка. Хімічні речовини, які у дорослих викликають транзиторні ендокринні порушення, можуть призводити до розвитку аномалій у плода. Будь-які дії на плід під час 16-го тижня розвитку пригнічують ріст кількості клітин Сертолі та зменшують кількість продукованих сперматозоїдів, що в подальшому призводить до зменшення активності сперматогенезу в репродуктивному періоді. Пренатальний вплив хімічних речовин, особливо тих, що мають естрогенну або антиандрогенну дію, призводить до підвищення частоти крипторхізму, розвитку гіпоспадії і раку яєчок. Речовини, що імітують ефекти естрогенів (фітоестрогени, антиандрогенні хімічні сполуки: поліциклічні вуглеводи, діоксини, алкіфенольні сполуки, пестициди, фунгіциди, інсектициди), здатні втручатися в природні шляхи ендокринної регуляції процесів гаметогенезу і стероїдогенезу в чоловічому організмі. Важкі метали, нейротропні отрути (фенол, толуол, бензин, аміак) спричиняють шкідливу дію на всі ланки системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчка. Токсичний вплив на сперматогенез здійснюють лікарські препарати – антигіпертензивні засоби, гормони, низка антибіотиків, сульфамідаміди, нітрофурані; седативні препарати, антидепресанти, противиражкові, гіполіпідемічні, хіміотерапевтичні засоби. За даними Vogt (2004), приблизно 30% випадків чоловічого безпліддя спричинені хромосомними абераціями або мутаціями генів, що регулюють чоловічу гермінативну лінію.

Фізичні фактори (іонізуюче випромінювання, висока температура, вібрація) також спричиняють несприятливу дію на сперматогенез. Іонізуюче випромінювання діє на сперматогенний епітелій як прямо, так і опосередковано, впливаючи на гіпоталамо-гіпофізарну регуляцію. Стійка стерильність виникає при опроміненні в дозі 600-800 рад одноразово, а доза менше 100 рад викликає тимчасову азооспермію до 9-18 міс. Тривала дія малих доз іонізуючого випромінювання також призводить до порушення сперматогенезу – оліго-, астено- і тератозооспермії, зменшення об'єму еякуляту. Статеві залози, особливо зародковий епітелій, є одними з найбільш чутливих до радіації, поступаючись у цьому плані тільки кістковому мозку.

Підвищення температури тіла, спека можуть пригнічувати сперматогенез. Навіть помірне локальне перегрівання яєчок, підвищення інтратестикулярної температури при крипторхізмі, варикоцеле шкідливо впливає на сперматогенез.

Вібраційна хвороба, що супроводжується гіперпродукцією кортикостероїдів, може призводити до оліго- і азооспермії, астено- і тератозооспермії.

Молекулярно-генетичні дослідження дали змогу істотно підвищити уявлення про роль спадкового чинника в генезі порушень репродуктивної функції у чоловіків (А.В. Коптева, 2000). До порушення статевого диференціювання та репродукції можуть призводити різні дефекти, мутації в генах, що є причиною центральних порушень ендокринної регуляції сперматогенезу та гаметогенезу

Продовження на стор. 36.

Є.В. Лучицький, д.м.н., професор, В.Є. Лучицький, к.м.н., В.М. Рибальченко, відділ патології статевих залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Чоловіче безпліддя: погляд ендокринолога-андролога

Продовження. Початок на стор. 34.

в яєчках. Аутосомні мутації за характером успадкування можуть бути як рецесивними, так і доміантними. Генетичний гетероморфізм у генах, що кодують лютропін і його рецептор, зумовлюють розвиток різних клінічних форм порушень репродукції. Ідентифіковані гени, які кодують гонадотропін, ЛГ, ФСГ та їх рецептори. В результаті мутації генів, що призводить до інактивації рецептора гонадотропіну, спостерігається недостатність пубертатного виділення і розвиток гіпогонадотропного гіпогонадизму. Інактивація рецептора ЛГ веде до розвитку псевдогермафродитизму. Активність рецептора лютропіну призводить до передчасного статевого розвитку у чоловіків. Оліго- або азооспермія розвивається, якщо β-субодиниця фолітропіну не здатна зв'язуватися з α-субодиницею, при цьому концентрація тестостерону в крові і вірилізація залишаються нормальними. У чоловіків, гомозиготних носіїв мутації в гені рецептора ФСГ, спостерігається гіпоспермія. Мутація гена, що кодує ЛГ, і його рецептора призводить до зниження активності клітин Лейдіга, що проявляється у розвитку вторинного гіпогонадизму. У хлопчиків, гомо- чи гетерозиготних носіїв альельних бета-субодиниць ЛГ, спостерігається недостатній пубертатний розвиток у вигляді затримки росту і статевого розвитку. Активуючі доміантні мутації гена рецептора ЛГ викликають передчасний статевий розвиток у хлопчиків, а інактивуючі мутації призводять до розвитку чоловічого гермафродитизму або псевдогермафродитизму. Аутосомне доміантне або рецесивне порушення генів, що кодують гонадотропін-релізінг-гормон, можуть викликати розвиток ідіопатичного гіпогонадотропного гіпогонадизму або передчасного статевого розвитку.

Спадковий характер порушень репродуктивної функції у чоловіків обґрунтовує необхідність проведення медико-генетичного обстеження та пренатальної діагностики, що може надати допомогу у визначенні прогнозу ефективності лікування. Особливої актуальності останнім часом набувають дослідження цілісності ДНК сперматозоїдів, для виключення перш за все можливості запліднення яйцеклітини дефективним генетичним матеріалом при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Порушення показника цілісності спермального ДНК часто пов'язані з мікроделеціями Y-хромосоми, генними мутаціями та епігенетичними порушеннями. Вважається, що показник фрагментації ДНК >30% є універсальним маркером чоловічого безпліддя (Чорнокульський І.С., 2014). Згідно з сучасними рекомендаціями проведення аналізу каріотипу та цитогенетичних досліджень сперматозоїдів показано всім чоловікам з вираженою пато- та олігоспермією (<1 млн/мл), оскільки в таких випадках значно зростає частота хромосомних транслокацій та делецій, які можуть мати спадковий характер і бути причиною передчасного переривання вагітності на ранніх термінах, та вроджених вад розвитку.

У випадках азооспермії або тяжких форм олігоастено-тератозооспермії дослідження каріотипу може виявити наявність делеції У хромосоми, що може в подальшому призводити до наслідування безпліддя по лінії синів, у випадку застосування ДРТ. При застосуванні методу ICSI у разі використання сперматозоїдів, отриманих хірургічним шляхом, проводять дослідження на предмет наявності мутації гена трансмембранного регулятора муковіцидозу (cystic fibrosis transmembrane regulator, CFTR), котрий пов'язаний не лише з виникненням муковіцидозу, а й несе високу вірогідність народження дитини з вродженою двобічною обструкцією сім'яносних шляхів.

Вторинна тестикулярна недостатність може бути результатом надлишку естрогенів ендогенного (естроген-продукуючі пухлини) або екзогенного (крипторхізм, епідемічний паротит, радіація, хімічні речовини, висока температура) походження, надлишку андрогенів ендогенного (адреногенітальний синдром, андрогенпродукуючі пухлини) і екзогенного (прийом андрогенів, анаболіків) походження, надлишку глюкокортикоїдів ендогенного (хвороба та синдром Іценко-Кушинга) і екзогенного (прийом глюкокортикоїдів) походження.

Цукровий діабет і захворювання щитовидної залози (гіпотиреоз, тиреотоксикоз) теж можуть призводити до розвитку претестикулярних форм чоловічого безпліддя.

Найбільш поширеною причиною чоловічого безпліддя є **тестикулярні форми**: вроджені форми гіпергонадотропного гіпогонадизму (синдром Клайнфельтера, синдром Шерешевського-Тернера, Сертолі-клітинний синдром, синдром Нунана, синдром Рейфенштейна, ХХ-синдром, ХУУ-синдром, синдром Дель Кастільйо, крипторхізм істинний і несправжній) та набуті (пошкодження яєчок запальними процесами, травмами, пухлинами, аутоімунними процесами, впливом несприятливих факторів зовнішнього середовища — іонізуючим випромінюванням, хімічними речовинами, високою температурою).

Посттестикулярні форми чоловічого безпліддя є результатом обструкції шляхів, по яких транспортуються сперматозоїди, запальних процесів у додаткових статевих залозах, біохімічних порушень у спермоплазмі, імунологічних порушень.

Порушення сперматогенезу можуть спостерігатися у чоловіків, у яких рівень тестостерону в крові знаходиться в межах нормальних коливань, причому це не виключає можливість первинної або вторинної дисфункції клітин Лейдіга (Z. Shwarstein, 1983) і, можливо, є проявом субклінічної форми гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярної недостатності, пов'язаної з дисфункцією аденогіпофізу. Вважають, що чоловіки з ідіопатичним безпліддям можуть поділятися на три підгрупи:

- з можливою гіпоталамо-гіпофізарною дисфункцією;
- з дисфункцією клітин Лейдіга;
- з первинним пошкодженням гермінативного епітелію і нормальною функцією клітин Лейдіга.

Порушення сперматогенезу у чоловіків може бути обумовлене не тільки абсолютною, а й відносною гіпоандрогенією (О.Н. Демченко і співавт., 1991). Автори вважають, що відсутність змін у хворих з перинатальною обтяженістю спричинена диспрограмним функціонуванням гіпоталамо-гіпофізарної системи. Абсолютна або відносна гіпоандрогенія виявлена у 45 з 63 чоловіків з тяжкими формами безпліддя (Pavlovich et al., 2001). Гормональні дослідження свідчать, що у значної частини хворих з тяжкими формами безпліддя спостерігається зниження рівнів тестостерону або підвищення концентрації естрадіолу в крові, що призводить до зменшення коефіцієнта тестостерон/естрадіол.

Вважають, що у чоловіків з безпліддям, зумовленим ураженням яєчок не завжди спостерігається підвищення концентрації ЛГ та ФСГ. У частини чоловіків з безпліддям має місце зниження коефіцієнта тестостерон/лютропін (Т/ЛГ) (Бондаренко В.О. та співавт., 2000), що свідчить про недостатність функції клітин Лейдіга. Подібна картина спостерігалася у чоловіків з безпліддям, в анамнезі яких мала місце операція з приводу крипторхізму і яєчко залишилося гіпоплазоване. Автори вважають, що нормальні показники коефіцієнта Т/ЛГ на тлі знижених або субнормальних рівнів ФСГ можуть свідчити про порушення продукції гонадотропінів, а зниження коефіцієнта Т/ЛГ на фоні нормальних рівнів ФСГ в крові може вказувати на гіпореалізацію дії гонадотропінів.

Деякі роки тому активно обговорювалася концепція неадекватної гормональної активності, причиною якої можуть бути:

- нерегулярна секреція (пошкодження нейротрансляції на гіпоталамічному рівні, відсутність пульсації і т.д.);
- молекулярні зміни (зменшення біологічної активності);
- блокада трансмітерів у середині яєчок.

Припускають, що ідіопатична неплідність може бути неадекватною гонадотропіновою активністю.

Діагностика неадекватної гормональної активності потребує складних діагностичних тестів, а також визначення біологічної активності ЛГ та ФСГ.

Мінімальні критерії:

- рівні ЛГ та ФСГ (RLA) низькі або нормальні;
- рівень тестостерону низький або нормальний;
- тест із введенням ХГ є нормальний;
- олігоспермія;
- відсутність тестикулярних порушень (запальних процесів, антиспермальних антитіл, обструкцій).

Діагностика чоловічої неплідності

Найбільш значним елементом визначення чоловічої неплідності є аналіз сперми. Зважаючи на те, що параметри спермограми можуть змінюватися, рекомендують проводити повторні аналізи з інтервалом 2 тиж.

Вимоги до забору біологічного матеріалу та проведення його лабораторного дослідження детально описані в керівництві ВООЗ, 2010 (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/>).

Анамнез

Анамнез фертильності: первинна чи вторинна, попереднє одруження та результат. Первинна чоловіча неплідність є причиною, коли жінка ніколи не вагітніла, вторинна — коли чоловік має жінку, яка не може завагітніти будь-який час, навіть коли жінка є партнером у даній парі. У випадку вторинної неплідності визначається час, з якого жінка не вагітніла.

Сімейний анамнез: чи були в сім'ї випадки інфертильності, спонтанні аборти, мертвородження, вроджені хвороби.

Загальний анамнез: можливий прямий або непрямий вплив захворювань на фертильність. Цукровий діабет спричинює дію через судинні, неврологічні, метаболічні зміни. Туберкульоз може впливати на сечостатевий тракт. Гіпогонадизм та гіперпролактинемія спостерігаються при нирковій недостатності та цирозі печінки. Тиреотоксикоз може супроводжуватися олігозооспермією та зниженням лібідо. Вроджена гіперплазія надниркових залоз — олігозооспермія, при синдромі Кушинга — дисфункція яєчок. Радіоактивне опромінення зони статевих органів є дозозалежним фактором ризику. Спіронолактон, нітрофурани, сульфасалазин, цитотоксичні препарати знижують якість сперми, її в'язкість. Транквілізатори, антидепресанти, деякі антигіпертензивні препарати спричинюють імпотенцію, а високі дози стероїдів та антиандрогенів — зупиняють сперматогенез.

Сечостатевий анамнез: мають значення вік і перебіг пубертатії, будь-яка патологія, яка може спричинити тестикулярні порушення. Варикоцеле, орхіт, крипторхізм, перекут можуть призводити до порушення тестикулярної функції. Захворювання, які передаються статевим шляхом, дають можливість прогнозувати і передбачати пошкодження або обструкцію статевого тракту.

Хірургічний анамнез, який стосується інфертильності, орхієктомія, орхіпексія, тестикулярна деторзія, варикоцеле-ектомія, гідроцелектомія ведуть до зниження фертильності. Операції на придатку та сім'яносних шляхах можуть призводити до утворення антиспермальних антитіл або обструкції статевого тракту. Простатектомія веде до імпотенції та ретроградної еякуляції.

Звички: дія шкідливих факторів зовнішнього середовища (радіація, хімічні агенти, препарати, травми), алкоголь, куріння, релігійна приналежність.

Сексуальний анамнез: щоденний або частіше статевий акт можуть приводити до зниження числа сперматозоїдів, нижче нормальних рівнів. Абстиненція 7 і більше днів може знижувати рухливість (підвищується кількість старих форм). Для більшості пар статевий акт протягом 36 год, до та після овуляції дає оптимальні шанси вагітності. Відсутність або пониження лібідо є не тільки причиною пониженої частоти актів, але може також бути показником ендокринного або психічного захворювання. Диспареунія вказує на органічну або психологічну проблему. Ерекційна та еякуляторна дисфункція є однією з поширених причин безпліддя.

Огляд хворого

Загальний огляд: ріст, розмах (довжина) рук та відношення верхньої частини тіла до нижньої вимірюють для виключення енухоїдизму. Визначають вагу тіла, АТ. Вторинні сексуальні ознаки (розподіл волосся, конфігурація тіла), стан пубертатії, гінекомастії мають бути уважно обстежені.

Огляд сечостатевої системи. Визначають розміри статевого члена, наявність рубців після хірургічних втручань, розміщення зовнішнього отвору уретри (гіпо- та епіспадія). Обстеження калитки полягає у визначенні наявності та патологічних змін яєчок, додатків та сім'яносних протоків, проводять пальпаторне обстеження передміхурової залози. Паралельно використовують ультразвукові методи дослідження, за необхідності — КТ та МРТ.

Лабораторні і діагностичні методи

Включають аналіз сперми і взаємодію між спермою та цервікальним слідом.

Основні параметри, які оцінюються в аналізі сперми — кількість сперматозоїдів, їх життєздатність, рухливість та морфологія.

Більшість компонентів сперми є продуктами секреції додаткових залоз (простати та сім'яних пухирців).

При визначенні рухливості сперматозоонів ручним методом класифікують такі категорії — нерухомі, локально рухливі, нелінійно- та лінійнорухливі. При комп'ютерасистованому визначенні — амплітуда латерального переміщення голови, лінійна та прямолінійна швидкість. Необхідно відмітити, що дані, отримані різними групами, складно порівняти, що обумовлено технічними відмінностями різних систем.

Морфологія — фарбування за методом Паппенгейма та за Блумом, що дозволяє провести детальну оцінку сперматозоонів та інших клітин, які є в еякуляті.

Обстеження секретів додаткових статевих залоз включає мікроскопічне та бактеріологічне дослідження, обстеження на наявність/відсутність статевих інфекцій.

Важливою ланкою в діагностиці різних форм чоловічого безпліддя та виборі методів лікування є визначення рівнів гонадотропних та статевих гормонів у крові з подальшим, за потреби, проведенням функціональних проб з метою визначення резервної функції яєчок.

Лікування

Лікування чоловічої неплідності і сьогодні залишається складною проблемою, що зумовлено відсутністю єдиного підходу до принципів лікування та критеріїв оцінки результатів. Унаслідок поліморфізму етіологічних чинників чоловічого безпліддя терапевтичні підходи до корекції цього стану є невпорядкованими.

Мета лікування чоловічої неплідності полягає в покращенні або нормалізації репродуктивної функції пацієнта для збільшення вірогідності зачаття подружньої пари. Вирішення такої надзвичайно складної проблеми ускладнюється варіабельністю морфофункціональних параметрів сперми, впливом ендогенних факторів, супутніх захворювань, інтоксикації, дії препаратів. Успіх лікування можливий при використанні етіопатологічного підходу. Тому надзвичайно важливо до початку лікування виявити у пацієнтів захворювання, при яких терапія є неперспективною (первинний гіпогонадізм, зумовлений хромосомними аномаліями, Сертолі-клітинний синдром) або показане хірургічне втручання (обструкція сім'яносних протоків, варикоцеле), а також використання допоміжних репродуктивних технологій. Безплідним парам широко пропонується застосування допоміжних репродуктивних технологій, котрі не передбачають лікування чоловічого фактору і несуть у собі певні ризики. По-перше, IVF та ICSI є досить дорогими процедурами; по-друге, їх застосування несе ризик переносу генетичних дефектів у наступні покоління (генетично неплідний чоловік дасть життя генетично безплідному нащадку) і таким чином підвищить кількість неплідних індивідів у суспільстві. По-третє, завжди існує можливість пошкодження чоловічої або жіночої репродуктивної системи під час екстракції сперматозоїдів з яєчок або протягом гіперстимуляції жіночого оваріального циклу.

Медикаментозне лікування чоловічої неплідності включає специфічне та емпіричне лікування.

Специфічне лікування є патогенетично обґрунтоване, базується на використанні гормональних препаратів або їх аналогів. Вибір препаратів залежить від локалізації походження в гіпоталамо-гіпофізарно-статевої системі.

Емпіричне лікування не вимагає строгих критеріїв відбору хворих, причому використовуються препарати, які є ефективними в будь-яких ситуаціях, або з гіпотетичним механізмом дії.

У чоловіків з неплідністю, зумовленою гіпергонадо-тропним гіпогонадізмом з підвищеним рівнем гонадотропнів, медикаментозне лікування є неефективним. В окремих випадках якісне покращення морфофункціональних показників сперми можна забезпечити використанням препаратів, які поліпшують рухливість сперматозоонів. Дозрілі сперматозоони мають значний запас енергії, який дозволяє їм активно просуватися з нижніх відділів статевого тракту жінок до червоної порожнини зі швидкістю до 3 мм/хв. Це переміщення здійснюється за допомогою рухів хвоста з частотою 14-16 ударів на хвилину. Енергію, необхідну для руху, спермі «здобувають» через метаболізм ендогенних та екзогенних субстратів. Вони забезпечені всім набором ферментів, які необхідні для проведення таких біохімічних реакцій, як окислення жирних кислот та ліпідів, трикарбоксілювання гексозного монофосфатного циклу. Одним з перспективних напрямів такої терапії є призначення високих доз L-карнітину.

Головна умова нормального запліднення – вільний пасаж статевих клітин у статевих органах чоловіка та жінки, повноцінне гаметоутворення.

Гормональне лікування чоловічої неплідності застосовують після проведення досліджень – визначення концентрації гормонів гіпофізарно-статевої системи – лютропіну, фолітропіну, пролактину, тестостерону та естрадіолу.

Якщо діагностується гіпергонадо-тропний (первинний) гіпогонадізм, то ефективна замісна терапія препаратами тестостерону можлива тільки тоді, коли гіпогонадізм розвинувся в постпубертатний період і сперматогенез є збережений, хоча і порушений. Під прямим і непрямим впливом андрогенів знаходиться транспорт сперматозоїдів через усі відділи яєчок, який триває 10-15 днів і впродовж якого вони дозрівають та набувають нормальної структури та рухливості. Крім того, тестостерон викликає стимуляцію м'язових елементів придатку яєчок, сім'яносних протоків та простати, збільшуючи кількість сперматозоїдів під час еякуляції.

Для замісної андрогенної терапії використовують пероральні препарати тестостерону ундеканоату та мesterolону.

Синтетичний аналог тестостерону – тестостерону ундеканоат – не розпадається до сполук з естрогенною активністю і не впливає на рівень гонадотропнів у крові. На відміну від метилтестостерону тестостерону ундеканоат не має негативного впливу (токсичного та канцерогенного) на печінку, відзначається високою ліпофільністю та високою тропністю до лімфатичної системи. Всмоктовуючись через лімфатичну систему тонкого кишечника,

тестостерону ундеканоат розщеплюється естеразами на тестостерон та поліненасичену ундеканову кислоту і швидко досягає фізіологічної концентрації в системному кровотоці. Крім того, тестостерону ундеканоат має повний спектр дії тестостерону і проходить ті ж метаболічні перетворення в органах-мішенях, що й ендогенний тестостерон. Концентрація тестостерону при прийомі тестостерону ундеканоату не досягає супрафізіологічних рівнів і не пригнічує секрецію гонадотропних гормонів. Препарати тестостерону ундеканоату призначають при чоловічій неплідності, зумовленій тестостерондефіцитним станом або ідіопатичною олігозооспермією (нормогонадо-тропною) (Тер-Аванесов та ін., 1991) в дозі 80-160 мг (по 40 мл 2-4 рази на день) протягом 3 міс. Таке лікування призводить до підвищення концентрації та рухливості сперматозоїдів і морфологічно нормальних форм, зниження концентрації пролактину, незначною мірою – лютропіну, рівень фолітропіну практично не змінюється. В результаті гідролізу звільняється вільний тестостерон, який має позитивний вплив на функцію придатка яєчка, сім'яносних проток, сім'яних пухирців та передміхурової залози.

Мesterolон має біологічний та лікувальний ефект тестостерону, не інактивується в шлунково-кишковому тракті та не метаболізується в печінці і не перетворюється в сполуки з естрогенною активністю. Препарат мesterolону призначають у дозі 75-150 мг на добу протягом 3-9 міс. У пацієнтів відзначається деяке підвищення концентрації сперматозоонів, рухливості їх та зростання числа морфологічно нормальних спермій, відзначається незначне пониження концентрації лютропіну та пролактину.

У той же час необхідно відмітити, що, за даними С.В. Василевской та А.В. Куренкова (1999), застосування тестостерону у чоловіків з патосперміями привело до вагітності лише у 10% подружніх пар. Автори не відзначили підвищення концентрації сперматозоонів та процента активно рухливих форм у еякуляті, однак спостерігалось збільшення кількості морфологічно нормальних форм сперматозоонів.

Подібні результати було отримано іншими дослідниками, котрі проводили лікування різних форм чоловічого безпліддя таблетованими препаратами тестостерону (табл. 1).

Таблиця 1. Терапія андрогенами (метааналіз)					
Дослідження	Доза (мг/добу)	Андрогени (вагітні/нестей/н)	Плацебо (вагітні/нестей/н)	P (95% ДІ)	
Мesterolон					
Aafjes et al. (1983)	75	4/27	2/32	2.51 (0.47-13.49)	
Gerris et al. (1991)	150	7/27	12/25	0.39 (0.13-1.20)	
Hargreave et al. (1984)	100	34/176	28/152	1.06 (0.61-1.84)	
Mauss (1974)	50	8/110	5/99	1.46 (0.48-4.48)	
Wang et al. (1983)	100	0/12	0/7		
Тестостерону ундеканоат					
Comhaire (1990)	240	1/12	1/12	1.00 (0.06-17.02)	
Comhaire et al. (1995)	120	5/30	11/34	0.44 (0.14, 1.35)	
Gregoriou et al. (1993)	120	4/25	0/25	8.42 (1.11, 63.65)	
Pusch (1989)	120	5/30	4/30	1.29 (0.32, 5.27)	

Гонадотропіни використовуються для лікування чоловічої неплідності з метою:

- стимуляції розвитку та функціонування статевих залоз при відставанні в статевому дозріванні, лікуванні гіпогонадо-тропного гіпогонадізму та крипторхізму;
- відновлення фертильності при олігозооспермії будь-якої етіології та при післяопераційному варикоцеле;
- підвищення фертильності при штучному заплідненні для чоловічого фактора інфантильності;
- покращення статевої функції.

Показання для призначення гонадотропнів з метою лікування чоловічої неплідності такі:

- гіпогонадо-тропний гіпогонадізм препубертатний та набутий у постпубертатному віці;
 - крипторхізм;
 - ідіопатична олігоастенозооспермія як результат канальної недостатності з нормальними показниками концентрації гонадотропнів у крові та нормальними або дещо зниженими рівнями тестостерону (нормогонадо-тропний гіпогонадізм).
- Розроблено гормональні та морфологічні критерії терапії гонадотропінами. Гормональні критерії такі:
- понижені або нормальні концентрації гонадотропних гормонів у крові при декількох повторних дослідженнях;
 - знижена або нормальна реакція гіпофізу (гонадо-тропні гормони) при проведенні стимулюючої проби з люліберином;
 - нормальна реакція яєчок (тестостерон) при проведенні проби з хоріонічним гонадотропіном;
 - нормальний рівень гонадотропіну в крові.

Морфологічні критерії:

- сперматогенез проходить на пізніших стадіях сперматоцитів;
- відсутнє потовщення власної оболонки сім'яних канальців;
- не виявляються запальні процеси та судинні зміни в яєчках;
- відсутні антитіла до сперматозоонів та тканини яєчок;
- кількість сперматозоонів з патологічною морфологією в спермі не перевищує 2%.

Протипоказаннями для призначення гонадотропнів для лікування чоловічої неплідності являються такі показники:

- підвищена концентрація гонадотропних гормонів (фолітропіну) в крові;
- неадекватне підвищення рівнів гонадотропних гормонів після введення ліберину;
- виражені патологічні зміни в яєчках;
- екстрагонадні причини чоловічої неплідності.

Для стимуляції розвитку та функціонування статевих залоз у хлопчиків із відставанням статевого дозрівання починаючи з 14-16 років стандартний протокол рекомендує застосовувати 1000-2000 МО хоріонічного гонадотропіну в/м 1 раз та 75 МО 2 рази на тиждень протягом декількох місяців. Необхідно відмітити, що оптимальну дозу бажано підбирати індивідуально для кожного пацієнта залежно від показників функціонального стану гіпофізарно-гонадної системи.

У пацієнтів з гіпогонадо-тропним гіпогонадізмом рекомендується прийом хоріонічного гонадотропіну в дозі 1500-5000 МО в/м протягом 4-8 тиж, а потім починають приймати і фолітропін по 75 МО в/м 2 рази на тиждень. Лікування продовжується до підвищення концентрації тестостерону в крові та появи сперматозоїдів в еякуляті (не менше 12 міс). Можливе продовження лікування в подальшому, якщо знову з'являються симптоми гіпогонадізму або планується повторна вагітність.

У чоловіків з ідіопатичною олігозооспермією за умови нормальних рівнів гонадотропних і статевих гормонів та відсутності явних етіологічних факторів неплідності призначають препарати фолітропіну по 75 МО 3 рази на тиждень і при необхідності хоріонічний гонадотропін 1500-5000 МО в/м. Лікування продовжується 12 тиж і при необхідності може бути проведений повторний курс.

Для покращення фертильності чоловіків при використанні допоміжних репродуктивних технологій можна приймати препарати фолітропіну в дозі 225-300 МО в/м (75 МО 3 рази на тиждень або 150 МО 2 рази на тиждень) упродовж 8-12 тиж до запліднення.

Для покращення статевої функції при еректильній дисфункції, зумовленій гіпогонадо-тропним гіпогонадізмом, вводять хоріонічний гонадотропін у дозі 5000 МО в/м 1 раз на тиждень протягом 4-8 тиж. Періодично контролюють рівні тестостерону та простато-специфічного антигену в крові.

Acosta et al. (1991, 1992) призначали фолітропін по 150 МО 3 рази на тиждень протягом 3 міс чоловікам із важкими формами олігоастенозооспермії на попередньому етапі перед використанням допоміжних репродуктивних технологій і встановили покращення кількісних та якісних характеристик сперми. Більше того, вони гіпотезують покращення під впливом прийому фолітропіну взаємодії сперматозоон-ооцит. У 18 подружніх пар із 50 була досягнута вагітність. Однак в інших дослідженнях показники досягнення вагітності при використанні ФСГ не відрізнялися від таких у групах, де застосовували плацебо (табл. 2).

Таблиця 2. Застосування препаратів ФСГ у терапії чоловічого безпліддя					
Дослідження	Доза ФСГ, МО 3 рази на тиждень	ФСГ вагітні/кількість пар	Плацебо вагітні/кількість пар	P (95% ДІ)	
Kamischke et al. (1998)	150 - 300	2/31	2/30	0,97 (0,13- 7,22)	
Knuth et al. (1987)	150	2/17	0/20	9,38 (0,56- 157,45)	
Matarras et al. (1997)	150	26/58	29/78	1,37 (0,69-2,73)	

У чоловіків з неплідністю, зумовленою гіпоталамічним генезом гіпогонадо-тропного гіпогонадізму (ізольована недостатність гонадотропін-релізинг-гормону), для індукції сперматогенезу рекомендують прийом гонадотропін-релізинг-гормону в пульсуючому режимі з допомогою інфузійної помпи протягом 1,5-2 років. Індивідуальна доза препарату коливається в широких межах – 25-600 нг/кг маси тіла і залежить, у першу чергу, від маси тіла пацієнта (позитивно) та початкового об'єму яєчок (негативно). Ін'єкції препарату в переривчастому режимі малими дозами дають тільки короточасний ефект.

Продовження на стор. 39.

с анти-VEGF препаратами. Лазерна коагуляція показана во всіх случаях клінічно значимого МО і дозволяє зменшити ризик зниження зору на 50%. Критеріями клінічно значимого МО являються наступні показники: утолщення сітчатки в зоні до 500 микрон (1/3 діаметра диска (ДД) зрительного нерва) від центра макули; утолщення сітчатки в зоні до 500 микрон (1/3 ДД) від центра макули з наявністю твердих ексудатів в тих же межах; отек протяженістю 1 ДД в будь-якому місці макули в зоні від 500 до 1500 микрон від центра.

Для своєчасного проведення анти-VEGF терапії і/або лазерної коагуляції сітчатки пацієнтам рекомендується проходити регулярні офтальмологічні осмотри з обов'язковим виконанням комп'ютерної томографії сітчатки для виявлення самих початкових ознак погіршення очного процесу.

Хірургічне лікування проводиться лише в випадках підтвердженої патології стекловидного тіла (дані комп'ютерної томографії сітчатки), яка сприяє погіршенню зору і підтриманню очного процесу.

Інтравітреальне введення синтетичних аналогів кортикостероїдів проводиться в випадках явного погіршення зору при недостатній ефективності лазерної коагуляції сітчатки і неможливості застосування анти-VEGF терапії.

К сожалению, повністю излечить МО не удается, как не удается вылечить диабетическую ретинопатию и СД. Поэтому особую актуальность приобретает профилактика развития макулопатии, МО и ретинопатии у всех больных диабетом. Замедлить прогрессирование

патологического процесса в сетчатке при диабете позволяет применение лютеина. Это вещество обладает доказанным антиоксидантным и нейропротекторным эффектом. Наличие двойных связей в молекуле лютеина обеспечивает нейтрализацию активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов, то есть уменьшение выраженности окислительного стресса, играющего важную роль в патогенезе диабетической ретинопатии. Кроме того, лютеин выполняет функцию естественного фильтра для коротковолновой части спектра видимого света (максимальная абсорбция 446-451 нм), оказывающую повреждающее действие на сетчатку. И наконец, лютеин обеспечивает стабильность липопротеиновых клеточных мембран, обуславливая в том числе нейропротекторный эффект (способствует повышению выживаемости нейронов сетчатки при диабете).

Наиболее известными в Украине и хорошо изученными лютеинсодержащими комплексами является Окувайт Лютеин форте и Окувайт Комплит. Соотношение лютеина и зеаксантина в нем составляет 5:1, что соответствует формуле, установленной при проведении многоцентрового рандомизированного исследования AREDS-2. Прием Окувайта (по 1-2 таблетки или капсулы в день) показан при нарушениях зрения у пациентов с СД, а также при непереносимости глютену.

Таким образом, научный и практический потенциал современной офтальмологии дает возможность с оптимизмом оценивать перспективы борьбы с осложнениями СД, в том числе с диабетической макулопатией и диабетическим МО.

Діабет. Ожиріння.
Метаболічний синдром, № 4, 2014 р.

Від усього серця – для Ваших очей

17 жовтня – Бабусин День з Окувайт®
Спеціальна пропозиція з 1 жовтня по 30 листопада

Купуючи Окувайт®
Ви маєте можливість
отримати подарунок* –
акційну упаковку
Окувайт® Компліт
10 капсул

Захистіть Ваш зір з
Окувайт®!

Подарунки до Бабусиного дня з Окувайт®

ЗАПИТУЙТЕ
В АПТЕКАХ!



Дізнайтесь більше,
як підтримати та зберегти
здоровий зір на довгі роки:
www.tikar.info/okuyavayt/



ОКУВАЙТ® – НАУКОВИЙ ПІДХІД ДО ЗБЕРЕЖЕННЯ ЗДОРОВОГО ЗОРУ!

Акція діє тільки на території України. Кількість акційних упаковок Окувайт Компліт® 10 капсул обмежена. Детальніше про умови акції можна дізнатися за телефоном: +38 044 459 04 84. Дієвоча дія обмежена на європейському ринку. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Виробник: «Др. Паркер Манн, Кен-Фарм», Фабрика ГіБК «Німеччина, філія корпорації «Байер» в м. Лейпциг, Високок державної сан-епід. експертизи МОЗ України від 16.11.2013 року № 05.03.02-03/110722, від 24.04.2012 року № 05.03.02-03/35578.

* Від подарунка не береться на увазі упаковка Окувайт® Компліт® 10 капсул, з надписом «не для продажу», грошовий еквівалент не виплачується.

BAUSCH + LOMB

ТОВ «ВАЛЕНТ ФАРМАСЬОТІКАЛЗ»
вул. Професора Підкошляка, 6-В, Київ, 01033, Україна
тел. +38 044 459 04 84

VALEANT

Є.В. Лучицький, д.м.н., професор, В.Є. Лучицький, к.м.н., В.М. Рибальченко, відділ патології статевих залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Чоловіче безпліддя: погляд ендокринолога-андролога

Продовження. Початок на стор. 34.

Для лікування чоловічої неплідності, зумовленої підвищеними рівнями естрогенів в крові та зниженням коефіцієнта тестостерон/естрадіол, використовуються антиестрогенні препарати кломіфену цитрат та тамоксифен (Haidl & Schill, 1991; Breznik & Borko, 1993; E. Nieschlag, 1993; Katoulas et al., 1994; Балабелін, Т. Р. Горохова, 1988). Антиестрогени в гіпоталамусі вступають в конкурентний зв'язок з цитоплазматичними рецепторами естрогенів, стимулюючи транслокацію антагоніст-рецепторного комплексу в ядро, де він затримується на тривалий період, не активуючи ядерні процеси. В результаті гальмування механізму зворотного зв'язку збільшується секреція гонадотропін-рилізінг-гормону і відповідно гонадотропінів та тестостерону. Кломіфену цитрат призначають у дозі 25-50 мг на добу впродовж 1-2 міс (до 4-6 міс). Тамоксифен приймають у дозі 20 мг на добу впродовж 3-6 міс (до 12 міс). Тамоксифен спричиняє менш виражену естрогенну дію та майже не викликає побічних ефектів.

Кломіфену цитрат має слабку естрогенну активність, тому не повинен застосовуватися більше 6 міс.

Повідомлення про ефективність антиестрогенової терапії суперечливі. Тамоксифен здійснював виражений ефект на концентрацію сперматозоїдів та кількість живих форм і не впливав на рухливість та морфологію (Katoulas et al., 1994; Bresnic, Bertku, 1998 та ін.). Метааналіз плацебо-контрольованих досліджень застосування антиестрогенних препаратів в якості емпіричного лікування чоловічого безпліддя не виявив вірогідної різниці в досягненні вагітностей у пар, чоловіки яких отримували антиестроген та плацебо (табл. 3).

Перспективним у лікуванні чоловічої неплідності може бути використання соматотропного гормону. В ряді робіт було показано, що введення соматотропіну протягом 3 міс (2 МО в/м на день 14 днів, 4 МО на день наступні 14 днів та 6 МО подальшого періоду) пацієнтам з оліго- та астенозооспермією призводило до підвищення кількості активних рухливих форм та менш вираженого збільшення концентрації сперматозоонів та об'єму сперми. Було встановлено, що в сім'яній плазмі пацієнтів під впливом

Таблиця 3. Антиестрогени в емпіричній терапії чоловічого безпліддя

Дослідження	Доза (мг/добу)	Антиестрогени (вагітностей/тей/п)	Плацебо (вагітностей/тей/п)	p (95% ДІ)
Кломіфен				
Abel et al. (1982)	50	15/93	10/86	1,45 (0,62-3,37)
Anonymous (1992)	25	7/70	6/71	1,20 (0,39-3,75)
Micic & Dotlic (1985)	50	7/56	0/45	6,81 (1,46-31,69)
Ronnberg (1980)	50	1/14	1/15	1,07 (0,06-18,10)
Sokol et al. (1988)	25	1/11	4/9	0,17 (0,02-1,21)
Wang et al. (1983)	25 / 50	4/29	0/7	3,89 (0,29-51,80)
Тамоксифен				
AinMelk et al. (1987)	20	2/16	0/16	7,90 (0,47-132,2)
Hargreave et al. (1986)	20	6/33	7/37	0,95 (0,29-3,16)
Krause et al. (1992)	30	5/39	3/37	1,64 (0,38-7,03)
Torok (1985)	20	9/27	5/27	2,13 (0,64-7,12)

прийому соматотропіну зростала концентрація інсулін-подібного фактора росту-1, яка спостерігалася у пацієнтів з підвищенням кількості активно рухливих спермій, що дало можливість авторам гіпотезувати про те, що системне введення соматотропіну може стимулювати інтрагонадальну секрецію інсуліноподібного фактора росту 1 і дає можливість впливати на паракринну регуляцію сперматогенезу.

Висновки

Головною метою переважної більшості виснажених методів лікування чоловічого безпліддя є досягнення природної вагітності шляхом впливу різних гормональних чинників. Досвід показує, що застосування гонадотропін-рилізінг-гормону має хороший ефект у випадках вторинного гіпогонадизму, що розвинувся на гіпоталамічному рівні. Застосування комбінації гонадотропінів ЛГ та ФСГ здійснює хороший позитивний ефект у пацієнтів з гіпогонадотропним гіпогонадизмом, спричиненим ураженням, як на гіпофізарному, так і на гіпоталамічному рівнях. Досі застосування гормональної терапії з точки зору доказової медицини є ефективним лише у випадках, коли безпліддя розвинулося на фоні гіпогонадотропного гіпогонадизму. З іншого боку, зважаючи на високий відсоток ідіопатичної форми чоловічого безпліддя (за різними даними від 50 до 70% випадків), застосування різних видів гормонотерапії залишається методом вибору при визначенні тактики лікування чоловічого безпліддя. Дані про ефективність терапії препаратами ФСГ, ЛГ, тестостерону, гормонами щитовидної залози є контраверсійними і в той же час обнадійливими в питаннях лікування ідіопатичних форм чоловічого безпліддя. Застосування антиестрогенних препаратів (блокаторів ароматази та блокаторів естрогенових рецепторів) та/або препаратів тестостерону в ряді випадків має високу ефективність у збільшенні кількості сперматозоїдів та їх рухливості. Поряд з цим не слід забувати про необхідність та ефективність застосування в комбінації з гормональними препаратами вітамінно-амінокислотних комплексів для забезпечення сперматогенезу та покращення якісних властивостей сперматозоїдів, в першу чергу – рухливості. Майбутнє в сфері лікування чоловічого безпліддя вбачається у розвитку нових технологій діагностики чоловічого безпліддя, що дасть змогу знизити частоту ідіопатичних форм та завдяки отриманню нових даних про етіопатогенез створити високоефективні методи лікування чоловічого безпліддя.