



Прогнозирование эффективности применения хорионического гонадотропина человека для лечения бесплодия и гипогонадизма у мужчин

Д.Г. Почерников¹, А.И. Стрельников¹, Н.Т. Постовойтенко¹, Д.И. Болдин²

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 153012 Иваново, Шереметевский просп., 8;

²ОБУЗ «Городская клиническая больница № 7»; Россия, 153032 Иваново, ул. Воронина, 11

Контакты: Денис Геннадьевич Почерников urologkmp@mail.ru

Введение. Большинство урологов-андрологов для начальной терапии гипогонадизма используют хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), но не всегда результаты лечения удовлетворяют специалистов.

Цель исследования — изучить эффективность лечения бесплодия и гипогонадизма у мужчин с помощью ХГЧ в зависимости от значения тестостерон-эстрадиолового индекса.

Материалы и методы. Проведено лечение препаратами ХГЧ 60 мужчин с бесплодием и гипогонадизмом. До начала терапии у всех пациентов проведены 3-дневная проба с ХГЧ, определение уровней тестостерона и эстрадиола. Исследована динамика показателей спермограммы на фоне лечения.

Результаты. Улучшение показателей спермограммы после курса ХГЧ регистрировалось только у тех пациентов, у которых при проведении функциональной пробы с ХГЧ уровень тестостерона повысился в большей степени, чем уровень эстрадиола, т.е. зафиксировано повышение тестостерон-эстрадиолового индекса.

Заключение. Для прогнозирования эффективности предстоящего лечения препаратами ХГЧ необходимо проведение пробы с определением тестостерон-эстрадиолового индекса, что позволяет выделить пациентов, у которых этот вид терапии приведет к улучшению основных показателей спермограммы.

Ключевые слова: бесплодие, гипогонадизм, хорионический гонадотропин человека, функциональная проба, тестостерон-эстрадиоловый индекс

Для цитирования: Почерников Д.Г., Стрельников А.И., Постовойтенко Н.Т., Болдин Д.И. Прогнозирование эффективности применения хорионического гонадотропина человека для лечения бесплодия и гипогонадизма у мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(1):61–5.

DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-1-61-65

Predicting the effectiveness of human chorionic gonadotropin in the treatment of infertility and hypogonadism in men

D.G. Pochernikov¹, A.I. Strel'nikov¹, N.T. Postovoytenko¹, D.I. Boldin²

¹Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 8 Sheremetevskiy Ave., Ivanovo 153012, Russia;

²City Clinical Hospital No. 7; 11 Voronina St., Ivanovo 153032, Russia

Introduction. Most urologists and andrologists for the initial therapy of hypogonadism use human chorionic gonadotropin (HCG), but not always the results of treatment satisfy specialists.

Objective is to study the effectiveness of infertility and hypogonadism treatment in men with HCG therapy depending on the level of testosterone-estradiol index.

Materials and methods. HCG treatment of 60 male patients with infertility and hypogonadism was carried out. Prior to the start of therapy, all patients underwent 3-day HCG test, with the determination of testosterone and estradiol levels. The analysis of semen indices was carried out.

Results. Improvement of semen indices was registered only in those patients, in which during the functional HCG test the level of testosterone increased to a greater extent than estradiol level, that is, an increase in the testosterone-estradiol index was recorded.

Conclusion. In order to predict the effectiveness of the upcoming treatment with HCG drugs, it is necessary to conduct a test with the definition of testosterone-estradiol index, which allows to identify patients in whom this type of therapy will lead to improvement of the main semen indices.

Key words: infertility, hypogonadism, human chorionic gonadotropin, functional test, testosterone-estradiol index

For citation: Pochernikov D.G., Strel'nikov A.I., Postovoytenko N.T., Boldin D.I. Predicting the effectiveness of human chorionic gonadotropin in the treatment of infertility and hypogonadism in men. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2018;19(1):61–5.

Введение

Гипогонадизм часто является причиной бесплодия и эректильной дисфункции. Для лечения гипогонадотропного и нормогонадотропного гипогонадизма рекомендовано применение препаратов хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) [1–4].

Перед назначением лечения при гипогонадизме проводят пробу: пациенту ежедневно в течение 3 дней внутримышечно вводят ХГЧ по 1000–2000 ЕД и через 24 ч после последней инъекции определяют уровень тестостерона крови. Результат считается положительным и свидетельствует о хорошей резервной функции яичек при повышении уровня тестостерона крови на 50 % и более [1, 3, 5]. При положительном результате пробы возможно назначение ХГЧ по 1000–2500 ЕД 2–3 раза в неделю [1–6].

В научной литературе мы не нашли сведений об определении уровня эстрадиола при проведении пробы с ХГЧ, однако общеизвестно, что ХГЧ вызывает его повышение, а соотношение уровней тестостерона и эстрадиола ниже 300:1 вызывает гинекомастию, эректильную дисфункцию и нарушение качественных и количественных показателей спермограммы [1, 7–9].

Цель исследования — изучить эффективность лечения ХГЧ в зависимости от уровня тестостерон-эстрадиолового индекса (ТЭИ), рассчитанного при проведении 3-дневной пробы с ХГЧ.

Материалы и методы

На базе кафедры урологии и факультетской хирургии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России проведено ретроспективное исследование с участием 60 мужчин, обратившихся по поводу бесплодия и сопутствующего гипогонадизма. При первичном обследовании возраст пациентов составлял 24–50 лет. С января 2012 г. по январь 2015 г. у всех пациентов был выявлен гипогонадизм, при этом уровни фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов и пролактина у них не выходили за границы нормы. Все пациенты получали стандартное лечение — ХГЧ внутримышечно по 1000 ЕД утром через день в течение 2 мес.

Перед назначением лечения проводилась функциональная проба: пациенту ежедневно в течение 3 дней внутримышечно вводили ХГЧ по 1500 ЕД и через 24 ч после 3-й инъекции определяли уровень тестостерона и эстрадиола в крови. Уровень гормонов измеряли радиоиммунным методом с использованием метки J¹²⁵ как тест-системы (Immunotech, Чехия) на установке для радиоиммунологических исследований «Микрогамма 9.10» (Россия). Забор крови производился натощак с 8 до 10 утра, накануне были исключены половые контакты. Рассчитывали ТЭИ до и после проведения пробы. Спермограммы до и после лечения выполнены на анализаторе SQA-V (Medical Electronic System Ltd., Израиль). Оценивались качественные и количествен-

ные показатели спермограмм по нормам Всемирной организации здравоохранения 2010 г.

Статистический анализ проводили с использованием пакетов прикладных программ Statistica 8.0, Excel 2010. Статистическую значимость различий полученных данных анализировали с использованием критерия знаков. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Результаты и обсуждение

Уровень тестостерона в крови до проведения пробы с ХГЧ составил $12,12 \pm 3,04$ нмоль/л, после проведения — $34,65 \pm 10,809$ нмоль/л. Зарегистрированы статистически значимые изменения показателя ($p < 0,05$) (рис. 1). Исходный уровень эстрадиола составлял $86,20 \pm 52,42$ пмоль/л, а на фоне пробы с ХГЧ он достиг $255,50 \pm 115,30$ пмоль/л, различия были статистически значимыми ($p < 0,05$) (рис. 2).

До пробы с ХГЧ ТЭИ составил $157,96 \pm 81,77$, а после нее он снизился до $132,59 \pm 45,34$ (рис. 3), причем различия с исходным уровнем были статистически значимыми ($p < 0,05$). Несмотря на тенденции к снижению ТЭИ, эффект отмечался разнонаправленный: у 15 (25 %) пациентов ТЭИ повысился, у 22 (36,7 %) — не изменился, так как равномерно повысился уровень и тестостерона, и эстрадиола, а у 23 (38,3 %) ТЭИ снизился, так как уровень эстрадиола повысился в большей степени, чем уровень тестостерона ($p < 0,05$).

Полученные нами данные об изменении ТЭИ при проведении 3-дневной пробы с ХГЧ тесно коррелировали с изменениями спермограмм после 2-месячного курса лечения ХГЧ. У пациентов с повышением ТЭИ отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение количественных показателей спермограмм. У мужчин со снижением ТЭИ в контрольных спермограммах

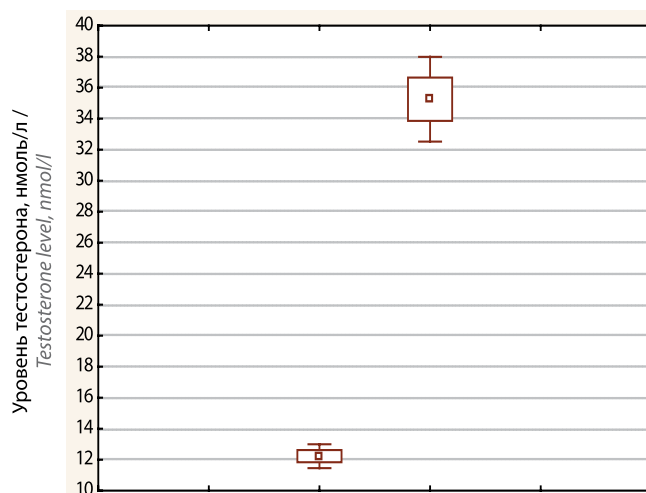


Рис. 1. Сравнение уровня тестостерона до (слева) и после (справа) пробы с хорионическим гонадотропином человека

Fig. 1. Comparison of testosterone level before (left) and after (right) test with human chorionic gonadotropin

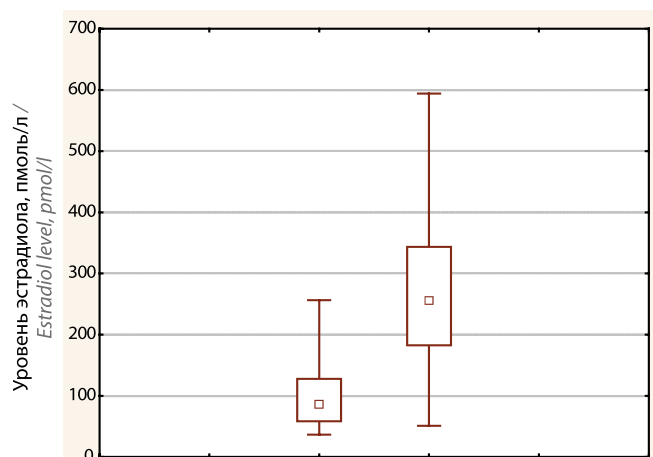


Рис. 2. Сравнение уровня эстрадиола до (слева) и после (справа) пробы с хорионическим гонадотропином человека

Fig. 2. Comparison of estradiol level before (left) and after (right) test with human chorionic gonadotropin

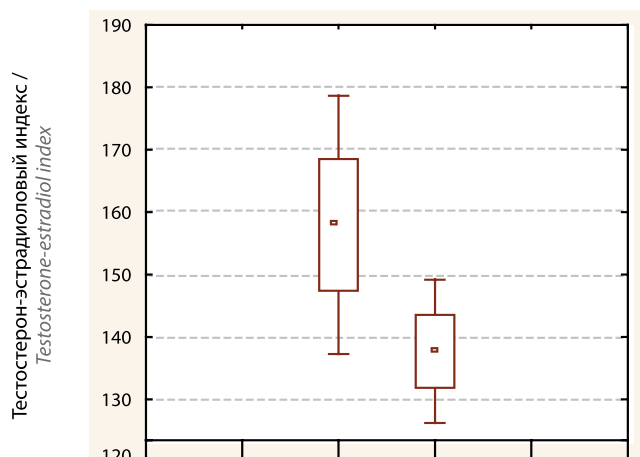


Рис. 3. Сравнение тестостерон-эстрадиолового индекса до (слева) и после (справа) пробы с хорионическим гонадотропином человека

Fig. 3. Comparison of testosterone-estradiol index before (left) and after (right) test with human chorionic gonadotropin

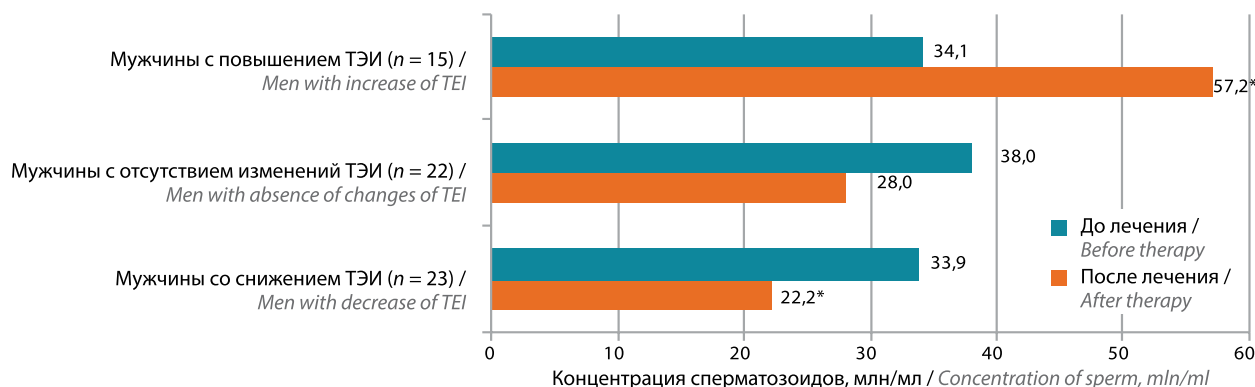


Рис. 4. Концентрация сперматозоидов до и после курса лечения хорионическим гонадотропином человека у мужчин с повышением, отсутствием изменений и снижением тестостерон-эстрадиолового индекса (ТЭИ)

*Различия между показателями до и после лечения статистически значимы ($p < 0,05$)

Fig. 4. Concentration of sperm before and after therapy with human chorionic gonadotropin in men with increase, absence of changes and decrease of testosterone-estradiol index (TEI)

*Differences between pre and post therapy indicators are statistically significant ($p < 0.05$)

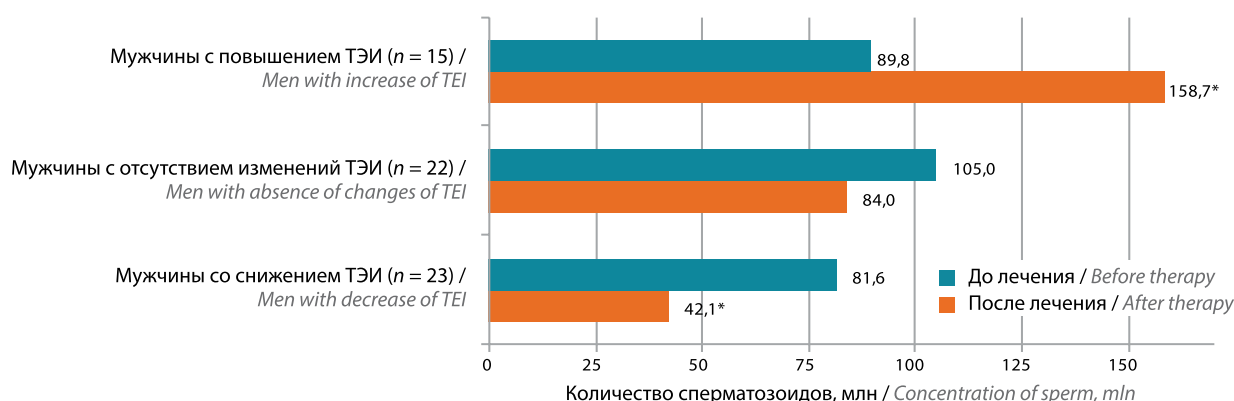


Рис. 5. Количество сперматозоидов до и после курса лечения хорионическим гонадотропином человека у мужчин с повышением, отсутствием изменений и снижением тестостерон-эстрадиолового индекса (ТЭИ)

*Различия между показателями до и после лечения статистически значимы ($p < 0,05$)

Fig. 5. Number of sperm before and after therapy with human chorionic gonadotropin in men with increase, absence of changes and decrease of testosterone-estradiol index (TEI)

*Differences between pre and post therapy indicators are statistically significant ($p < 0.05$)

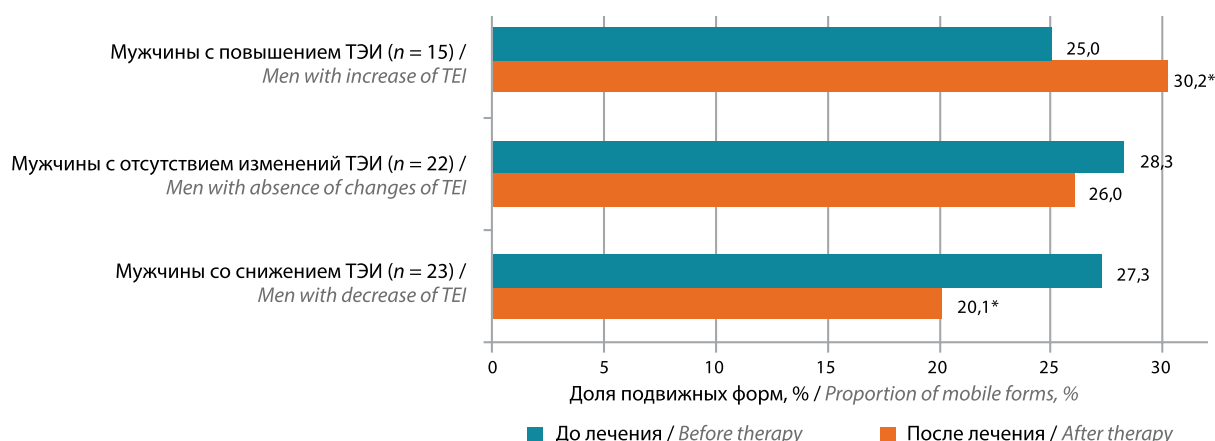


Рис. 6. Доля подвижных форм сперматозоидов (A + B) до и после курса лечения хорионическим гонадотропином человека у мужчин с повышением, отсутствием изменений и снижением тестостерон-эстрадиолового индекса (ТЭИ)

*Различия между показателями до и после лечения статистически значимы ($p < 0,05$)

Fig. 6. Proportion of mobile forms of sperm (A + B) before and after therapy with human chorionic gonadotropin in men with increase, absence of changes and decrease of testosterone-estradiol index (TEI)

*Differences between pre and post therapy indicators are statistically significant ($p < 0.05$)

наблюдалось снижение концентрации и подвижности сперматозоидов, что также оказалось статистически значимым ($p < 0,05$). У пациентов с отсутствием изменений ТЭИ не происходило статистически значимого изменения основных показателей спермограмм (рис. 4–6).

Исходя из полученных данных, мы установили, что монотерапия ХГЧ вызывает улучшение основных показателей спермограммы не у всех пациентов, а только у тех мужчин, у которых происходило увеличение ТЭИ после пробы. Это дало возможность разработать способ прогнозирования эффективности лечения ХГЧ

гипогонадотропного и нормогонадотропного гипогонадизма, что подтверждено соответствующим патентом на изобретение [10].

Заключение

Наш опыт демонстрирует необходимость проведения 3-дневной пробы ХГЧ с определением ТЭИ для прогнозирования эффективности предстоящего лечения, что позволяет выделить группу пациентов, у которых монотерапия ХГЧ приведет к улучшению основных показателей спермограммы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология. СПб.: Медиа Пресс, 1999. 464 с. [Tiktinskiy O.L., Mikhaylichenko V.V. Andrology. Saint Petersburg: Media Press, 1999. 464 p. (In Russ.)].
2. Андрология: клинические рекомендации. Под ред. П.А. Щеплева. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Медпрактика-М, 2012. 156 с. [Andrology: clinical recommendations. Ed. by P.A. Scheplev. 2nd ed., revised and supplemented. Moscow: Medpraktika-M, 2012. 156 p. (In Russ.)].
3. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство. Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 784 с. [Sterile marriage. Modern approaches to diagnosis and treatment: a guide. Ed. by G.T. Sukhikh, T.A. Nazarenko. 2nd ed., revised and supplemented. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 784 p. (In Russ.)].
4. 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 случаях неэффективности монотерапии хорионическим гонадотропином или антиэстрогеном. Андрология и генитальная хирургия 2016; 17(2):29–33. [Kravtsova N.S., Rozhivanov R.V., Kurbatov D.G. Stimulation of spermatogenesis by combined therapy with follicle-stimulating hormone and chorionic gonadotropin for azoospermia and infertility in cases of previous ineffective monotherapy with chorionic gonadotropin and antiestrogen. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2016; 17(2):29–33. (In Russ.)].
5. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006. 240 с. [Dedov I.I., Kalinchenko S.Yu. Age-related androgen deficiency in men. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2006. 240 p. (In Russ.)].
6. 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):11–8. [Kurbatov D.G., Parfenova N.S., Rozhivanov R.V. Hormonal spermatogenesis stimulating therapy methods among men with infertility. A review. Andrologiya i genital'naya khirurgiya =



- Andrology and Genital Surgery 2009;(2):11–8. (In Russ.)].
7. Itoh N., Tsukamoto T., Nanbu A. et al. Changes in the endocrinological milieu after clomiphene citrate treatment for oligozoospermia: the clinical significance of the estradiol/testosterone ratio as a prognostic value. *J Androl* 1994;15(5):449–55. PMID: 7860425.
8. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Роль эстрогенов в мужском организме. Ч. 2. Частная клиническая эндокринология и патофизиология эстрогенов у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия* 2015;16(1):23–30. [Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Tishova Yu.A. The role of estrogens at men. Part 2. Private clinical endocrinology and pathophysiology of estrogens at men. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2015;16(1):23–30. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-23-30.
9. Яшина Ю.Н., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Современные представления об эпидемиологии, этиологии и патогенезе гинекомастии. *Андрология и генитальная хирургия* 2014;15(3):8–15. [Yashina Yu.N., Rozhivanov R.V., Kurbatov D.G. Modern views on the epidemiology, etiology and pathogenesis of gynecomastia. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2014;15(3):8–15. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2014-3-8-15.
10. Патент РФ на изобретение № 2519743/20.06.2014. Бюл. № 17. Почерников Д.Г., Стрельников А.И., Болдин Д.И., Исакова А.А. Способ прогнозирования эффективности лечения человеческим хорионическим гонадотропином гипогонадотропного и нормогонадотропного гипогонадизма. [Patent RUS № 2519743/20.06.2014. Bul. № 17. Pochernikov D.G., Strel'nikov A.I., Boldin D.I., Isakova A.A. A predicting method of the treatment effectiveness of human chorionic gonadotropin of hypogonadotropic and normogonadotropic hypogonadism. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.freepatent.ru/patents/2519743>. Ссылка активна на 20.02.2018.

Вклад авторов

Д.Г. Почерников: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
А.И. Стрельников: анализ полученных данных, написание текста статьи;
Н.Т. Постовойтенко: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Д.И. Болдин: анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

D.G. Pochernikov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
A.I. Strel'nikov: analysis of the obtained data, article writing;
N.T. Postovoytenko: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
D.I. Boldin: analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов

Д.Г. Почерников: <https://orcid.org/0000-0002-8944-75-24>
А.И. Стрельников: <https://orcid.org/0000-0001-7237-3437>
Н.Т. Постовойтенко: <https://orcid.org/0000-0001-7573-6942>
Д.И. Болдин: <https://orcid.org/0000-0002-3389-6523>

ORCID of authors

D.G. Pochernikov: <https://orcid.org/0000-0002-8944-75-24>
A.I. Strel'nikov: <https://orcid.org/0000-0001-7237-3437>
N.T. Postovoytenko: <https://orcid.org/0000-0001-7573-6942>
D.I. Boldin: <https://orcid.org/0000-0002-3389-6523>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (грант № 511ГУ1/2013).

Financing. The study was conducted with financial support of the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises (FASIE) (grant No. 511ГУ1/2013).

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 10.12.2017. **Принята к публикации:** 16.01.2018.

Article received: 10.12.2017. **Accepted for publication:** 16.01.2018.