

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-100-107>

Результаты мультицентровой наблюдательной программы по изучению эффективности и безопасности многодозового менотропина у пациентов с мужским бесплодием

МНОГОЦЕНТРОВОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О.И. Аполихин¹, С.В. Боголюбов², Е.А. Ефремов³, Г.Ж. Мсхалая⁴, С.С. Красняк¹

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 51, 3-я Парковая ул, Москва, 105425, Россия

² ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; д. 11, ул. Дмитрия Ульянова, Москва, 115478, Россия

³ ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; д. 1, ул. Островитянова, Москва, 117997, Россия

⁴ АО «Европейский медицинский центр»; д. 35, ул. Щепкина, Москва, 129090, Россия

Контакт: Красняк Степан Сергеевич, krasnyakss@mail.ru

Аннотация:

Введение. В настоящее время менотропины широко используются для лечения мужского бесплодия как для стимуляции сперматогенеза, так и для компенсации гормонального дисбаланса. Но реальная практика использования менотропинов может отличаться от рекомендаций, данных производителем. Поэтому особенно важны наблюдательные программы, позволяющие оценить эффективность лекарственного средства в рутинной практике.

Цель. Установить прогностические критерии ответа на короткие и стандартные курсы терапии многодозовым менотропином у мужчин с патоспермией.

Материалы и методы. В исследование было включено 1120 пациентов с жалобами на отсутствие наступления беременности в браке в течение 12 месяцев. Средняя длительность бесплодия составила 20,6 месяцев. В качестве лечения мужчины получали многодозовый менотропин в дозировке 75МЕ, 112,5 МЕ или 150 МЕ и выше через день + гонадотропин хорионический по 2000 МЕ 2-3 раза в неделю. Параметры эякулята и гормональный профиль (общий тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны ГСПГ, лютеинизирующий гормон – ЛГ, фолликулостимулирующий гормон – ФСГ, ингибин В, эстрадиол) оценивали до лечения и в течение 12 месяцев после начала терапии.

Результаты. При сравнении параметров спермограммы было отмечено, что без дифференцировки по назначенной дозе через 3 месяца приема концентрация сперматозоидов увеличилась на 32,6%, общее количество сперматозоидов в эякуляте увеличилось на 32,3%, прогрессивная подвижность выросла на 20,7%, доля морфологически нормальных форм выросла морфология по Крюгеру выросла на 34,8%. Уровень общего тестостерона после 3 месяцев применения многодозового менотропина вырос на 33,6%. Уровни ингибина В и эстрадиола достоверно не изменились. При применении многодозового менотропина в течение 12 месяцев концентрация сперматозоидов увеличилась на 88,5%, общее количество сперматозоидов в эякуляте увеличилось на 55,3%, прогрессивная подвижность выросла на 42%, доля морфологически нормальных форм выросла морфология по Крюгеру выросла на 64,3%.

Выводы. Эффективность менотропинов усиливается с увеличением применяемой дозировки и длительности курса лечения.

Ключевые слова: мужское бесплодие; гипогонадизм; олигозооспермия; менотропины; менопаузальный гонадотропин.

Для цитирования: Аполихин О.И., Боголюбов С.В., Ефремов Е.А., Мсхалая Г.Ж., Красняк С.С. Результаты мультицентровой наблюдательной программы по изучению эффективности и безопасности многодозового менотропина у пациентов с мужским бесплодием. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):100-107; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-100-107>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-100-107>

Results of a multicentre observational program to study the efficacy and safety of multidose menotropin in patients with male infertility

MULTICENTER CLINICAL STUDY

O.I. Apolikhin¹, S.V. Bogolubov², E.A. Efremov³, G.J. Mskhalaya⁴, S.S. Krasnyak¹

¹ N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; 51, 3rd Parkovaya str., Moscow, 105425, Russia

² National Medical Research Center of Endocrinology of Ministry of Health of the Russian Federation; 11, str. Dmitry Ulyanov, Moscow, 115478, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, str. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia

⁴ European Medical Center; 35, str. Shchepkina, Moscow, 129090, Russia

Contacts: Stepan S. Krasnyak, krasnyakss@mail.ru

Summary:

Introduction. Currently, menotropins are widely used to treat male infertility, both to stimulate spermatogenesis and to compensate for hormonal imbalance. But the actual practice of using menotropins may differ from the recommendations given by the manufacturer. Therefore, observational programs are particularly important, which allow assessing the effectiveness of a drug in routine practice.

Purpose. To establish prognostic criteria for response to short and standard course of multidose menotropin therapy in men with pathospermia.

Materials and methods. The study was designed as a multicentre, prospective, observational cohort study. The study included 1120 men with infertility enrolled between January 2020 and April 2021. The study included men with the absence of pregnancy during 12 months of regular unprotected sexual activity. The average duration of infertility was 20.6 months. As a treatment, men received multidose menotropin at a dosage of 75 IU, 112.5 IU or 150 IU every other day with hCG 2000 IU 2-3 times a week. Sperm parameters and hormones (total testosterone, Sex hormone-binding globulin - SHBG, luteinizing hormone - LH, follicle stimulating 12 months - FSH, Inhibin B, estradiol) were evaluated before treatment and for 12 months.

Results. When comparing the parameters of the spermogram, it was noted that without differentiation according to the prescribed dose, after 3 months of administration, the concentration of spermatozoa increased by 32.6%, the total number of spermatozoa in the ejaculate increased by 32.3%, progressive mobility increased by 20.7%, the proportion of morphologically normal forms increased by 34.8%. The level of total testosterone after 3 months of use of multidose menotropin increased by 33.6%. The levels of inhibin B and estradiol did not change significantly. When using multi-dose menotropin for 12 months, sperm concentration increased by 88.5%, the total number of spermatozoa in the ejaculate increased by 55.3%, progressive mobility increased by 42%, the proportion of morphologically normal forms increased by 64.3%.

Conclusions. We found the increase of the effectiveness of menotropins with an increase in the duration of their use and an increase in dosage.

Key words: male infertility; hypogonadism; oligozoospermia; menotropins; menopausal gonadotropin.

For citation: Apolikhin O.I., Bogolubov S.V., Efremov E.A. Mskhalaya G.J. Krasnyak S.S. Results of a multicentre observational program to study the efficacy and safety of multidose menotropin in patients with male infertility. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):100-107; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-100-107>

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения определяет «репродуктивное здоровье» как отсутствие патологии и нарушений репродуктивных функций у мужчины и женщины, рассматривая пару как единое целое. Бесплодие – отсутствие беременности в течение одного года при регулярной половой жизни без использования средств контрацепции. Согласно статистике, у 50% бездетных пар, ключевую роль играет мужской фактор. Причинами мужского бесплодия могут быть повреждения органов и систем на разных уровнях организма (повреждения яичек, нарушения семяизвержения, нарушения эндокринной регуляции и генетические дефекты) [1]. К сожалению, многие случаи мужского бесплодия относят к идиопатическому бесплодию, т.е. не имеющему известной выявляемой причины. Центр репродуктивной медицины и андрологии Вестфальского университета имени Вильгельма в Мюнстере проанализировал различные диагнозы у 10 469 пациентов с мужским бесплодием, и выявил, что на долю идиопатического бесплодия приходится 31,1% всех случаев [2]. Согласно другим исследованиям, частота идиопатического бесплодия составляет от 30 до 75% [3, 4].

При идиопатическом бесплодии у пациентов не обнаруживаются изменений при физикальном, лабораторном и инструментальном обследовании. Но в анализе эякулята могут отмечаться различные патологические отклонения [3, 4].

Различные исследователи предлагают множество возможных причинных факторов мужского бесплодия, это и загрязнение окружающей среды, стресс, вредные привычки, повреждения ДНК сперматозоидов и генетические аномалии [1].

Одной из групп препаратов для лечения бесплодия являются гонадотропины, пептидные гормоны, которые регулируют функцию яичек и необходимы для нормальной репродуктивной функции. К гонадотропинам относят два гормона передней доли гипофиза: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ), которые секретируются под контролем гонадорпин-релизинг гормона (ГнРГ), а также выделяемый плацентой хорионический гонадотропин человека (хГЧ) [5].

При гипогонадотропном гипогонадизме терапия гонадотропинами эффективна в 75% случаев [6]. Даже монотерапия хГЧ является успешной, хотя при совместном введении хГЧ и ФСГ положительный результат достигается быстрее. Вероятность зачатия увеличивается даже при неполном восстановлении параметров эякулята [7, 8, 9].

Однако существующие исследования эффективности применения гонадотропинов при нормогонадотропном гипогонадизме являются противоречивыми. В клинических рекомендациях не описано положительного влияния терапии человеческим менопаузальным гонадотропином (чМГ) при олигоастенотератозооспермии в сочетании с нормогонадотропным гипогонадизмом ни на параметры эякулята, ни на вероятность наступления беременности. Таким образом целесообразность и эффективность применения чМГ при патоспермии и эугонадном состоянии или при нормогонадотропном гипогонадизме до сих пор остается неясной [10].

Терапия чМГ при мужском идиопатическом бесплодии в настоящее время обсуждается, но убедительных доказательств ее эффективности нет [2, 11]. Но есть исследования, доказавшие эффективность применения чМГ при варикоцеле [12]. ■

На сегодня в России доступны не только лекарственные формы для однократного применения, но и многодозовые формы (600 МЕ ФСГ/ЛГ и 1200 МЕ ФСГ/ЛГ), позволяющие повысить комплаентность к лечению). В литературе на сегодняшний день недостаточно информации об эффективности многодозовых форм менотропинов в лечении мужского бесплодия. Для устранения этого пробела и было предпринято настоящее исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью оценки эффективности и безопасности многодозового менотропина у пациентов с мужским бесплодием в условиях реальной клинической практики, а также установления прогностических клинических критериев ответа на терапию было проведено проспективное многоцентровое наблюдательное исследование. Для этого был проведен анализ результатов применения многодозового менотропина у пациентов, обратившихся в период с января по декабрь 2020 года к врачу-урологу с жалобами на бесплодие в браке. Всего в исследовании принимали участие 19 центров на территории РФ.

Всем пациентам выполнялся сбор анамнеза, осмотр, физикальное исследование, спермограмма в соответствии с 5-м изданием Руководства ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека, анализ крови с определением уровня общего тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), ингибина В, для исключения обструктивного характера бесплодия пациентам выполнялось ультразвуковое исследование органов мошонки с доплерографией вен семенного канатика.

Исследуемая популяция

В анализ включались случаи назначения изучаемого препарата пациентам с врожденным/приобретенным гипогонадотропным гипогонадизмом, пациентам со снижением уровня гонадотропинов на фоне приема анаболических стероидов, пациентам с нормогонадотропным гипогонадизмом и пациентам с идиопатической нормогонадотропной олигозооспермией. Из исследования исключались пациенты с гипергонадотропным гипогонадизмом, обструктивным бесплодием, верифицированными генетическими причинами бесплодия, нелеченным варикоцеле.

Исследуемая терапия

В качестве исследуемого, рассматривался препарат чМГ высокой степени очистки. Препарат относится к группе менотропинов, содержит ФСГ и ЛГ в соотношении 1:1. Препарат получают экстрагированием ФСГ и ЛГ из мочи женщин в период постменопаузы. В одной упаковке препарата содержалось либо 600 МЕ ЛГ + 600

МЕ ФСГ, либо 1200 МЕ ЛГ + 1200 МЕ ФСГ. Участникам наблюдательной программы проводили назначение в соответствии с рекомендованными режимами: менотропин 75МЕ, 112,5 МЕ или 150 МЕ и выше через день совместно с человеческим хорионическим гонадотропином (чХГ) от 1000 МЕ 2-3 раза в неделю в течение не менее 3 месяцев или меньше в случае достижения беременности у супруги/партнерши.

Учитывая наблюдательный характер исследования, окончательная дозировка и длительность применения препарата определяется лечащим врачом в соответствии с клинической ситуацией и клиническими рекомендациями.

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета PS ClementinePro™1.8 (Predictive Solution) на базе платформы IBM SPSS Modeler™ 18 (IBM Corporation).

Поскольку это открытая нерандомизированная наблюдательная программа, при анализе в первую очередь применялись методы описательной сводной статистики. Для оценки характера распределения нами применялся одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилефорса. Количественные переменные представлены в виде количества пациентов (N), среднего значения (Mean), стандартного отклонения (SD), медианы (Median), 1-го квартиля, 3-го квартиля, минимального (Min) и максимального значений (Max). При анализе изменений в каждой группе с течением времени применялся двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фрийдмана для связанных выборок. Оценку наличия статистически значимых отличий между сравниваемыми группами проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA)

В случае сравнения долевых признаков в двух независимых группах объектов исследования использовали точный критерий Фишера. Для оценки вероятности справедливости нулевой гипотезы использовали порог $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязи и взаимовлияния различных факторов был использован метод ранговой корреляции по Спирмену.

С целью определения характера взаимного стохастического влияния изменения двух случайных метрических величин применялся коэффициент корреляции Пирсона. При описании результатов в группах используется среднее с указанием стандартного отклонения. В связи с тем, что группы неравнозначны по числу участников, для описания достоверности использовался непарный t-тест.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В итоговый анализ исследование были включены результаты обследования 1120 мужчин. Возраст паци-

ентов колебался от 18 до 65 лет ($33,6 \pm 7,0$ лет). Более подробная информация о демографических и антропометрических характеристиках исследованной популяции указана в таблице 1.

Абдоминальное ожирение (окружность живота ≥ 94 см) имели 58,4% мужчин. Нормальную массу тела, определяемую по индексу массы тела (ИМТ) в соответствии с критериями ВОЗ, имели 25,4% пациентов, избыточную массу тела – 58,5%, ожирение I, II степени имели 13,3 и 2,9% соответственно. Абсолютное большинство пациентов были женаты (95,8%), 1,1% – были разведены, 3,1% мужчин никогда не состояли в браке.

В отношении первичного/вторичного характера бесплодия было отмечено, что у 30% мужчин ранее не было детей с предыдущими партнершами, у 73,5% мужчин не было детей с настоящими партнершами. При изучении статуса курения оказалось, что никогда не курили 56,1% мужчин, курили, но бросили – 12,8% пациентов, курили на момент включения в исследование – 31,1%. Регулярность половой жизни может оказывать влияние на успешность зачатия. Распределение данного фактора половой жизни представлено на рисунке 1, при этом показано, что 90% пациентов имели от 1 до 3-4 половых контактов в неделю.

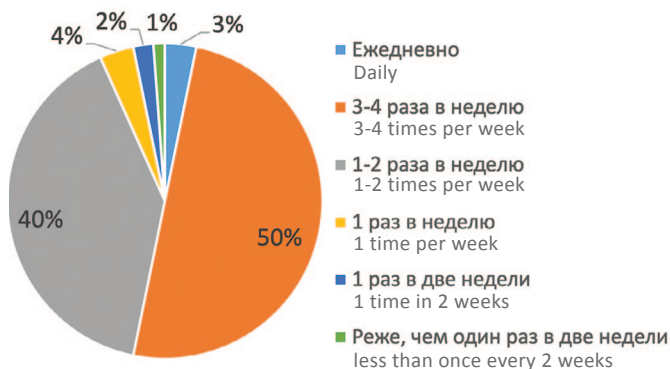


Рис. 1. Распределение регулярности половой жизни
Fig. 1. Distribution of the regularity of sexual activity

Ни у одного из включенных пациентов не было обнаружено инфекций, передаваемых половым путем. Семейный анамнез бесплодия был у 0,3% мужчин.

Только 6,6% мужчин до включения в исследование получали какое-либо лечение по поводу мужского бесплодия. Получаемая предшествующая терапия указана на рисунке 2. Наибольшее число пациентов (60%) лечи-

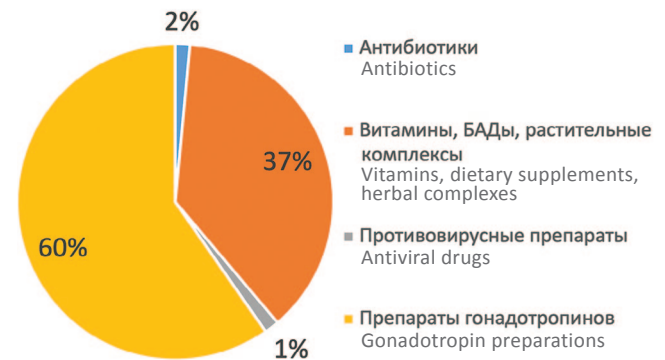


Рис. 2. Препараты предшествующей медикаментозной терапии
Fig. 2. Previously used medical therapy

лись препаратами гонадотропинов, 37% принимали витамины, БАДы, растительные комплексы.

Средняя длительность бесплодия на момент включения в исследование составила $20,6 \pm 30,4$ мес. (медиана 12 мес., 0-300 мес.).

Почти четверть (24,4%) мужчин вышли из исследования ввиду наступления беременности во время лечения.

Для удобства клинической интерпретации данных динамика параметров эякулята и гормонального анализ крови представлена отдельно для пациентов, находившихся на лечении в течение 3 месяцев, и, отдельно, в течение 12 месяцев, поскольку число пациентов, в каждой из этих групп отличается. Первую контрольную точку, 3 месяца, прошли 1102 мужчин, а последнюю, 12 месяцев – 137 пациентов.

При сравнении параметров спермограммы было отмечено, что без дифференцировки по назначенной дозе через 3 месяца приема концентрация сперматозоидов увеличилась на 32,6%, общее количество сперматозоидов в эякуляте увеличилось на 32,3%, прогрессивная подвижность выросла на 20,7%, доля морфологически нормальных форм выросла морфология по Крюгеру

Таблица 1. Демографические данные пациентов, включенных в финальный анализ.
Table 1. Demographic data of patients included in the final analysis

Показатели Indicators	Стандартное отклонение M±σ / Standard deviation	Медиана median	Минимум min	Максимум max
Возраст, лет / Age, years	$33,6 \pm 7$	33	18	65
Рост, см / Height, sm	$180 \pm 7,1$	180	163	205
Вес, кг / Weight, kg	$88,2 \pm 14,2$	87	53	184
ИМТ / BMI	$27,1 \pm 3,7$	26,84	17,7	56,2
Окружность живота, см / Waist circumference, sm	$94 \pm 16,6$	90	60	140

выросла на 34,8%. Подробная динамика параметров эякулята у пациентов через 3 месяца приема менопаузальных гонадотропинов указана в таблице 2.

При применении многодозового менотропина в течение 12 месяцев концентрация сперматозоидов увеличилась на 88,5%, общее количество сперматозоидов в эякуляте увеличилось на 55,3%, прогрессивная подвиж-

ность выросла на 42%, доля морфологически нормальных форм выросла морфология по Крюгеру выросла на 64,3% (табл. 3).

При изучении гормонального профиля выявлено, что уровень общего тестостерона после 3 месяцев применения многодозового гонадотропина вырос на 33,6%. Уровни ингибина В и эстрадиола достоверно не изменились (табл. 4).

Таблица 2. Динамика параметров эякулята у пациентов через 3 месяца приема менопаузальных гонадотропинов
Table 2. Dynamics of semen parameters in patients after 3 months of taking menopausal gonadotropins

Показатели Indicators	Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, mln / ml		Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count / mln		Прогрессивная подвижность сперматозоидов, % Progressive sperm motility, %		Нормальная морфология по Крюгеру, % Normal Kruger morphology, %	
	0 мес	3 мес	0 мес	3 мес	0 мес	3 мес	0 мес	3 мес
Среднее значение / Mean	17,5	23,2	39,6	52,4	26,6	32,1	2,3	3,1
Стандартное отклонение Standard deviation	17,4	19,4	39,9	44,7	16,1	16,3	2,4	2,7
Медиана / median	12	18	26,3	42	31	38	2	3
Минимум / min	0	0	0	0	0	0	0	0
Максимум / max	187	204	311,75	421,2	77	74	19	17
P (Wilcoxon test)	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	

Таблица 3. Динамика параметров эякулята у пациентов через 12 месяцев приема менопаузальных гонадотропинов
Table 3. Dynamics of ejaculate parameters in patients after 12 months of taking menopausal gonadotropins

Показатели Indicators	Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm concentration, mln / ml		Общее количество сперматозоидов, млн Total sperm count / mln		Прогрессивная подвижность сперматозоидов, % Progressive sperm motility, %		Нормальная морфология по Крюгеру, % Normal Kruger morphology, %	
	0 мес	12 мес	0 мес	12 мес	0 мес	12 мес	0 мес	12 мес
Среднее значение / Mean	13,0	24,5	38,9	60,4	18,8	26,7	1,4	2,3
Стандартное отклонение Standard deviation	15,5	25,3	51,8	65,5	16,0	18,5	2,0	2,2
Медиана / median	9	16	26,3	46	17	24	1	2
Минимум / min	0	0	0	0	0	0	0	0
Максимум / max	95	154	307	418,2	77	80	19	12
P (Wilcoxon test)	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	

Таблица 4. Динамика гормонального профиля у пациентов через 3 месяца приема менопаузальных гонадотропинов
Table 4. Dynamics of the hormonal profile in patients after 3 months of taking menopausal gonadotropins

Показатели Indicators	Общий тестостерон, нмоль Total testosterone, nmol/l		Ингибин В Inhibin B		Эстрадиол пг/мл Estradiol pg / ml	
	0 мес	3 мес	0 мес	3 мес	0 мес	3 мес
Среднее значение / Mean	11,0	14,7	126,1	117,7	35,8	43,2
Стандартное отклонение Standard deviation	4,4	5,9	72,3	66,0	30,6	48,2
Медиана / median	10,9	14,1	125	107,5	25,1	29,35
Минимум / min	0	0,69	8,2	12,1	5	9,81
Максимум / max	42	52	400	312	173	362
P (Wilcoxon test)	<0,001		не значимо		не значимо	

В ходе наблюдательной программы исследователями применялись различные дозировки чМГ в зависимости от клинической ситуации. В связи в этом представляет особый интерес оценка эффективности различных дозировок препарата (75 МЕ, 112,5 МЕ, 150 МЕ, 225 МЕ) в отношении параметров эякулята и уровня тестостерона через 4 недели после начала лечения во всех группах.

При оценке влияния дозировки на концентрацию оказалось, что эффективность достоверно отличается, причем данные отличия носят нелинейный характер. Самой эффективной оказалась дозировка 112,5 МЕ 3 раза в неделю. При этом концентрация сперматозоидов в эякуляте увеличилась на 85,6% (табл. 5).

В отношении общего числа сперматозоидов отмечалась схожая схема зависимости эффекта от дози-

ровки. Схожими по эффективности также оказались дозировки 112,5 МЕ и 225 МЕ 3 раза в неделю (увеличение концентрации на 46,4% и 48,4%, соответственно).

Прогрессивная подвижность сперматозоидов показала самую высокую динамику при использовании дозировки 112,5 МЕ. Данный показатель увеличился на 152,5% через 4 недели.

Влияние дозировки «Менопура мультидозы» на морфологию сперматозоидов показало меньшую вариабельность. Все дозировки, превышающие 75 МЕ, показали схожую эффективность: 41,1-45,5% (табл. 5).

Нежелательных явлений в ходе исследования зафиксировано не было. О серьезных нежелательных явлениях в процессе исследования также сообщений не поступало. ❏

Таблица 5. Динамика параметров спермограммы в зависимости от дозировки исследуемого препарата
Table 5. Dependence of the dynamics of sperm concentration on the dosage of the study drug

Концентрация сперматозоидов, млн/мл / Sperm concentration, mln / ml			
	До лечения / Before treatment	4 недели / 4 weeks	Динамика / Dynamics
75 ME / IU	11,7	15,4	32,1%*
112,5 ME / IU	15,7	29,2	85,6%*
150 ME / IU	22,5	29,4	30,6%*
225 ME / IU	8,2	13,4	64,1%
Общее количество сперматозоидов, млн / Total sperm count, mln			
75 ME / IU	25,2	35,0	38,8%*
112,5 ME / IU	45,2	66,2	46,4%*
150 ME / IU	51,3	66,5	29,7%*
225 ME / IU	19,5	28,9	48,4%
Прогрессивная подвижность сперматозоидов, % / Sperm progressive motility, %			
75 ME / IU	25,8	29,5	14,3%*
112,5 ME / IU	13,1	33,0	152,5%*
150 ME / IU	27,9	34,2	22,6%*
225 ME / IU	27,0	33,0	22,2%
Нормальная морфология сперматозоидов, % / Normal sperm morphology, %			
75 ME / IU	2,8	3,4	20,1%*
112,5 ME / IU	2,0	2,8	41,1%*
150 ME / IU	1,9	2,8	44,7%*
225 ME / IU	1,8	2,7	45,5%

* Различие статистически значимо (p<0,001)

* The difference is statistically significant (p<0.001)

ОБСУЖДЕНИЕ

Менопаузальные гонадотропины рекомендованы Европейской ассоциацией урологов и Российским обществом урологов к применению у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом в качестве средства для индукции сперматогенеза. Вместе с этим клинические рекомендации РОУ упоминают гонадотропины в качестве возможного варианта эмпирической терапии также и идиопатического мужского бесплодия, в том числе для повышения вероятности спонтанного наступления беременности [3, 13]. В ходе проведенного исследования были получены уникальные данные достаточно длительного наблюдения за эффективностью применения многодозового менотропина у бесплодных мужчин с различной степенью нарушений параметров эякулята и гормонального профиля. Оказалось, что уже четырехнедельный курс лечения позволяет добиться эффекта и достоверно улучшить характеристики (концентрацию, общее количество, прогрессивную подвижность, морфологию). Вероятно, это связано с влиянием на поздние стадии созревания сперматозоидов и улучшения их функциональных характеристик.

Это частично согласуется с данными U.A. Knuth и соавт., которые в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 39 мужчин с идиопатическим мужским бесплодием, (150 МЕ менотропинов 3 р/нед. + 2500 МЕ ХГЧ 2 р/нед. в течение 4-12 недель) показали, что уже через четыре недели процент подвижных сперматозоидов достоверно превышал группу плацебо. Однако, в отличие от упомянутого исследования, наши данные говорят о нарастании эффекта в отношении подвижности сперматозоидов с течением времени. Поэтому на наш взгляд целесообразно при недостаточной эффективности короткого курса (1 месяцев) целесообразно, продолжить лечение в течение, как минимум 3 месяцев, и далее вплоть до 12 месяцев подряд [14].

Кроме того, менотропины показали свое влияние на результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий. Так, G. Veretta и соавт. показали, что применение 75 МЕ менотропина при идиопатической олигоастенотератозооспермии (ОАТ-синдром) приводит к статистически значимому улучшению кон-

центрации сперматозоидов ($p=0,016$) и снижению атипичных форм ($p=0,040$). Более того, лечение менотропином улучшило качество эмбрионов при проведении ИКСИ [15].

Также до сих пор открытым оставался вопрос о влиянии индивидуального подбора дозы менотропина при мужском бесплодии. Не существует четких рекомендаций по выбору режима лечения, причем как длительности лечения, так и выбора конкретной дозировки.

Существуют различные мнения относительно старта терапии гонадотропинами. В то время как одни авторы рассматривают монотерапию чМГ или ФСГ, другие предлагают одновременное назначение ХГЧ и чМГ, так же есть отдельные работы, показавшие эффективность последовательного назначения данных препаратов (3-6 месяцев ХГЧ, затем добавляется ФСГ общей длительностью 16 месяцев) [5, 16-18].

В инструкции по применению менотропинов решается использование дозировок 75–150 МЕ менотропина 2-3 раза в неделю в сочетании с 1000-2000 МЕ ХГЧ 2 раза в неделю, врач в своей реальной клинической практике выбирает дозировку и кратность применения исходя из тяжести состояния и результатов обследования. Также врач в зависимости от наблюдаемого эффекта может изменить применяемую схему лечения. В приведенных выше исследованиях используются различные фиксированные дозировки, что затрудняет их сравнение.

Пациенты с идиопатическим бесплодием имеют множество клинических особенностей, отличающих их друг от друга. Поэтому терапия должна быть индивидуальной для каждого пациента. Кроме того, научные исследования должны исследовать патофизиологические механизмы, лежащие в основе бесплодия; только таким образом могут быть разработаны новые таргетные методы лечения [19].

ВЫВОДЫ

Применение многодозового менотропина как в коротких (1 месяц), так и в стандартных курсах (3-4 месяца) позволяет добиться улучшения репродуктивных исходов, а в ряде случаев и избежать хирургической экстракции сперматозоидов. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, Arafat M, Panner Selvam MK, Shah R. Male infertility. *Lancet* 2021;397(10271):319-333. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32667-2).
2. Andrology. Male Reproductive Health and Dysfunction, Ed. Nieschlag E, Behre HM. 3-rd edition. Springer 2010;455 p.
3. Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, et al. European association of urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2021

- update on male infertility. *Eur Urol* 2021;80(5):603-620. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.014>.
4. WHO Manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple (Cambridge, 2000). Ed. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AMA. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9780521774741>.
5. Cocci A, Cito G, Russo GI, Falcone M, Capece M, Timpano M, et al. Effectiveness of highly purified urofollitropin treatment in patients with idiopathic azoospermia

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

before testicular sperm extraction. *Urologia* 2018;85(1):19-21. <https://doi.org/10.5301/uj.5000253>.

6. Hao M, Nie M, Yu BQ, Gao YJ, Wang X, Ma WL, et al. Gonadotropin treatment for male partial congenital hypogonadotropic hypogonadism in Chinese patients. *Asian J Androl* 2020;22(4):390-395. https://doi.org/10.4103/aja.aja_88_19.

7. Matsumoto AM, Snyder PJ, Bhasin S, Martin K, Weber T, Winters S. Stimulation of spermatogenesis with recombinant human follicle-stimulating hormone (folitropin alfa; GONAL-f): long-term treatment in azoospermic men with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 2009;92(3):979-990.

8. Stamatides GA, Kaiser UB. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: Signaling and gene expression. *Mol Cell Endocrinol* 2018;463:131-141. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.10.015>.

9. La Vignera S, Condorelli RA, Duca Y, Cannarella R, Giaccone F, Calogero AE. FSH treatment for normogonadotropic male infertility: a synergistic role for metformin? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23(13):5994-5998. https://doi.org/10.26355/eur-rev_201907_18346.

10. Schill WB, Jünger D, Unterburger P, Braun S. Combined hMG/hCG treatment in subfertile men with idiopathic normogonadotropic oligozoospermia. *Int J Androl* 1982;5(5):467-77. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.1982.tb00278.x>.

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

12. De Rose AF, Gallo F, Giglio M, Parisini B, Carmignani G. Early use of menotropin in the treatment of varicocele. *Arch Ital Urol Androl* 2003;75(1):53-7.

13. Ахвледиани Н.Д., Аполихин О.И., Бабенко А.Ю., Боголюбов С.В., Божедомов В.А., Виноградов И.В. Клинические рекомендации. Мужское бесплодие. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ; М., 2021;41 с. [Akhvlediani N.D., Apolikhin O.I., Babenko A.Yu., Bogolyubov S.V., Bozhedomov V.A., Vиноградов I.V. Clinical guidelines. Male infertility. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation; M., 2021;41 p. (in Russian)].

14. Knuth UA, Hönigl W, Bals-Pratsch M, Schleicher G, Nieschlag E. Treatment of severe oligospermia with human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin: a placebo-controlled, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65(6):1081-7. <https://doi.org/10.1210/jcem-65-6-1081>.

15. Beretta G, Fino E, Sibilio L, Dilella M. Menotropin (hMG) and idiopathic oligoasthenoteratozoospermia (OAT): effects on seminal fluid parameters and on results in ICSI cycles. *Arch Ital Urol Androl* 2005;77(1):18-21.

16. Casarini L, Crépieux P, Reiter E, Lazzaretti C, Paradiso E, Rochira V, et al. FSH for the treatment of male infertility. *Int J Mol Sci* 2020;21(7):2270. <https://doi.org/10.3390/ijms21072270>.

17. Yasukawa A, Nakahara M, Kume T, Muromoto T, Mizutani H. Combined administration of human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin in idiopathic male infertility. *Hinyokika Kyo* 1984;30(2):279-84.

18. Liu PY, Turner L, Rushford D, McDonald J, Baker HW, Conway AJ, Handelsman DJ. Efficacy and safety of recombinant human follicle stimulating hormone (Gonal-F) with urinary human chorionic gonadotrophin for induction of spermatogenesis and fertility in gonadotrophin-deficient men. *Hum Reprod* 1999;14(6):1540-5. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.6.1540>.

19. Duca Y, Calogero AE, Cannarella R, Condorelli RA, La Vignera S. Current and emerging medical therapeutic agents for idiopathic male infertility. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20(1):55-67. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1543405>.

Сведения об авторах:

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 683661 <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Боголюбов С.В. – к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ эндокринологии Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 584198

Ефремов Е.А. – д.м.н., профессор кафедры урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 688858, <https://orcid.org/0000-0001-7193-7413>

Мсхалая Г.Ж. – Зав. отделением превентивной медицины, Европейский Медицинский Центр, РИНЦ Author ID 565305

Красняк С.С. – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 641107; <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>

Вклад авторов:

Аполихин О.И. – разработка дизайна исследования, 10%
 Боголюбов С.В. – сбор, анализ и интерпретация данных, 20%
 Ефремов Е.А. – написание и редактирование текста статьи, 25%
 Мсхалая Г.Ж. – сбор, анализ и интерпретация данных, 20%
 Красняк С.С. – статистическая обработка результатов, написание текста статьи, 25%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 20.01.23

Результаты рецензирования: 23.02.23

Исправления получены: 28.02.23

Принята к публикации: 02.03.23

Information about authors:

Apolikhin O.I. – Dr. Sci, professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 683661; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Bogolyubov S.V. – PhD, Leading Researcher, National Research Center for Endocrinology of Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 584198

Efremov E.A. – Dr. Sci., Professor of the Department of Urology, Andrology and Oncourology of Pirogov National Research Medical University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 688858, <https://orcid.org/0000-0001-7193-7413>

Mskhalaya G.Zh. – Head of the department of preventive medicine, European Medical Centre, RSCI Author ID 565305

Krasnyak S.S. – PhD, leading researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 641107; <https://orcid.org/0000-0001-9819-6299>

Authors' contributions:

Apolikhin O.I. – research design development, 10%
 Bogolyubov S.V. – collection, analysis and interpretation of data, 20%
 Efremov E.A. – writing and editing the text of the article, 25%
 Mskhalaya G.Zh. – collection, analysis and interpretation of data, 20%
 Krasnyak S.S. – statistical processing of the results, writing the text of the article, 25%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 20.01.23

Peer review: 23.02.23

Corrections received: 28.02.23

Accepted for publication: 02.03.23