



НАРУШЕНИЕ СПЕРМАТОГЕНЕЗА И ИСХОДЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ГИПОГОНАДИЗМА

© С.Х. Аль-Шукри, С.Ю. Боровец, В.А. Торопов

Кафедра урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Дата поступления: 28.01.2016

Статья принята к печати: 15.03.2016

⊗ *В статье представлен обзор отечественной и зарубежной литературы о гормональной регуляции сперматогенеза, эндокринных нарушениях, приводящих к гипогонадизму, результативности вспомогательных репродуктивных технологий при синдромах Клайнфельтера, Каллмана и синдроме тестикулярной феминизации (синдроме резистентности к андрогенам).*

⊗ *Ключевые слова: гипогонадизм; синдром Клайнфельтера; синдром Каллмана; синдром тестикулярной феминизации.*

VIOLATION OF SPERMATOGENESIS AND OUTCOMES OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN VARIOUS FORMS OF HYPOGONADISM

© S.H. Al-Shukri, S.Yu. Borovets, V.A. Toropov

Urology Department. First State Pavlov Medical University of St Petersburg

For citation: Urologicheskie vedomosti, 2016, Vol. 6, No 1, pp. 21-28

Received: 28.01.2016

Accepted: 15.03.2016

⊗ *This article provides an overview of domestic and foreign literature on the hormonal regulation of spermatogenesis, endocrine disorders, leading to hypogonadism, on effectiveness of assisted reproductive technology in patients with Klinefelter's syndrome, Kallmann syndrome and syndrome of testicular feminization (androgen insensitivity syndrome).*

⊗ *Keywords: hypogonadism; Klinefelter syndrome; Kallmann syndrome; androgen insensitivity syndrome.*

ВВЕДЕНИЕ

Бесплодие диагностируют у 10–15% супружеских пар, примерно в половине наблюдений оно обусловлено нарушениями репродуктивной функции мужчины. Распространенность азооспермии в популяции всех мужчин составляет 1%, среди бесплодных мужчин — 10–15%. Гипогонадизм (гипер- и гипогонадотропный) нередко сопровождается необструктивной азооспермией (НОА).

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

Процесс сперматогенеза инициируют и регулируют гормоны гипоталамо-гипофизарно-гонад-

ной оси. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГНРГ) выделяется гипоталамусом в пульсирующем ритме и воздействует на гипофиз, стимулируя секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). При этом ФСГ преимущественно воздействует на клетки Сертоли, а ЛГ — на клетки Лейдига тканей яичка. На зародышевых клетках рецепторы к тестостерону не обнаруживаются, и андрогены, секретирываемые клетками Лейдига, действуют через рецепторы клеток Сертоли; тестостерон, образующийся в клетках Лейдига, ингибин и эстрогены, получившиеся в результате ароматизации тестостерона, действуют в клетках Сертоли и в свою оче-

редь воздействуют на гипоталамус, регулируют секрецию гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи [1]. У человека развитие сперматогоний, мейоз и процесс отделения сперматид от клеток Сертоли (спермиация) главным образом контролируют ФСГ и тестостерон [2]. Популяция клеток Сертоли формируется к раннему постнатальному периоду и является важнейшей составляющей сперматогенеза у взрослых мужчин. Для процесса спермиации необходимо наличие определенной популяции клеток Сертоли, которая формируется к пубертатному возрасту (11–13 лет) [3].

В процессе сперматогенеза клетки Сертоли проходят стадию пролиферации, и многочисленными исследованиями *in vivo* и *in vitro* показано, что ФСГ является основным регулятором этого процесса. Известно, что популяция клеток Сертоли у взрослого мужчины неизменна и не зависит от колебаний уровня гормонов в постпубертатном периоде. Тем не менее при изучении мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом выяснили, что клетки Сертоли сохраняют пролиферативную активность и могут приобретать черты, свойственные незрелым клеткам Сертоли [4]. Численность зародышевых клеток определяется балансом между их апоптозом и пролиферацией. В препубертатном периоде происходит гибель 70% сперматогоний, которая необходима для формирования правильного соотношения между клетками Сертоли и зародышевыми клетками [5]. Ранее предполагали, что количество зародышевых клеток контролируют только клетки Сертоли, однако при пересадке зародышевых клеток крысы в яичко бесплодного самца мыши оказалось, что зародышевые клетки в отсутствие клеток Сертоли самостоятельно определяют время и этапность протекания сперматогенеза [5].

Клетки Лейдига вырабатывают тестостерон под действием ЛГ, последний оказывает биологическое действие на сперматогенез через андрогеновые рецепторы, расположенные на клетках Сертоли [6]. ФСГ оказывает свое действие через G-ассоциированные рецепторы к ФСГ, находящиеся на мембране клеток Сертоли. Взаимодействие ФСГ с рецептором клетки Сертоли активирует циклический аденозинмонофосфат, протеинкиназу, MAP-киназу, кальций, фосфатидилинозитол-3-киназу, фосфорилазу A2 [7] и другие сигнальные пути. Под влиянием ФСГ в клетках Сертоли повышается активность ароматазы, способствующей конверсии андрогенов в эстрогены, а также вырабатываются ингибин и активин. Ингибин является важной субстанцией для обеспечения процессов обратной связи в регуляции секреции ФСГ.

При изолированном поражении клеток Сертоли, возникающем после радио- или химиотерапии, дефицит ингибина сопровождается значительным повышением ФСГ, в то время как уровень ЛГ остается в пределах нормальных значений. ФСГ регулирует также количество андрогеновых рецепторов и андроген-связывающего глобулина, что крайне важно для регуляции сперматогенеза [8]. ФСГ необходим для поддержания высокой локальной концентрации андрогенов в семенных канальцах [9]. Блокада рецепторов к ФСГ у взрослых макак-резусов приводит к бесплодию. Бионейтрализация циркулирующего человеческого ФСГ снижает качество и количество сперматозоидов [10].

В течение всего периода сперматогенеза гаметы получают питание от клеток Сертоли, которые располагаются в пространстве от базальной мембраны до просвета семенного канальца. Клетки Сертоли секретируют необходимые электролиты и жидкость под действием ФСГ и тестостерона. Во взрослом состоянии ФСГ необходим для прогрессии прелептотеновых сперматоцитов и частично — пахитеновых. Острый дефицит ФСГ приводит к снижению количества прелептотеновых сперматоцитов даже в присутствии нормального уровня андрогенов. ФСГ принимает участие в спермиогенезе, вероятно регулируя степень адгезии между клетками Сертоли и сперматидами [11]. Показано, что после нейтрализации ФСГ прекращается образование сперматозоидов, что свидетельствует о роли ФСГ в спермиогенезе [12].

Тестостерон частично обеспечивает созревание сперматоцитов, играет важную роль в превращении округлых сперматид в удлиняющиеся. При культивации семенных канальцев человека в средах, лишенных ФСГ, отмечено существенное усиление фрагментации ДНК в первичных сперматоцитах и удлиняющихся/удлиненных сперматидеях, что связывают с активацией процессов апоптоза [13]. На моделях животных доказано, что дефицит ФСГ запускает процесс апоптоза сперматогоний [14].

Известно, что ФСГ и тестостерон действуют как антиапоптотические факторы, регулируя каскад реакций, приводящий к активации генов апоптоза, в значительно меньшей степени эти гормоны регулируют процессы пролиферации. ФСГ способствует устранению апоптотических изменений в структуре сперматозоидов, вызванных бактериальной флорой, и повышает оплодотворяющую способность сперматозоидов [15].

ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ГИПОГОНАДИЗМА

Синдром гипогонадизма у мужчин — это клинический и лабораторный синдром, обусловленный снижением секреции тестостерона клетками Лейдига. В зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы выделяют две основные формы гипогонадизма: гипергонадотропный (первичный) и гипогонадотропный (вторичный). Гипергонадотропный гипогонадизм у мужчин обусловлен снижением или полным отсутствием андрогенсекретирующей функции яичек вследствие их поражения патологическим процессом; гипогонадотропный гипогонадизм — снижением или полным выпадением гонадотропной стимуляции яичек. Обе формы гипогонадизма могут быть как врожденными, так и приобретенными, возникать до и после периода полового созревания. Основными причинами врожденного препубертатного первичного гипогонадизма являются хромосомные аномалии — синдром Клайнфельтера (СК), анорхизм, запоздалое лечение крипторхизма, а приобретенного — травмы, облучение или химиотерапия по поводу рака, а также другие токсические поражения яичек. Вторичный гипогонадизм является врожденным при синдроме Каллмана (аносмия в сочетании с отсутствием продукции гонадотропинов), а приобретенным — в случаях опухолей гипофиза и гипоталамуса [16, 17].

Для препубертатного гипогонадизма характерны высокий рост (при сохраненной секреции соматотропного гормона) или карликовость (при дефиците соматотропного гормона), евнухоидные пропорции тела — длинные конечности, укороченное туловище, слаборазвитая скелетная мускулатура, распределение жира по женскому типу, истинная гинекомастия, бледность кожных покровов, отсутствие оволосения на лобке, подмышечных впадинах, высокий тембр голоса, при этом длина полового члена не превышает 5 см, наблюдают атонию мошонки, объем яичек составляет менее 2 см³, или они отсутствуют в мошонке, развивается синдром «непробужденного» либидо.

Для постпубертатного гипогонадизма характерно снижение полового влечения, уменьшение частоты возникновения и ослабление адекватных и спонтанных эрекций, пролонгированный половой акт, ослабление яркости или исчезновение оргазма, отсутствие семяизвержения, уменьшение оволосения на теле и лице, истончение волос на голове, бледность кожных покровов. При этом длина полового члена составляет 5 см и бо-

лее, мошонка атонична, объем яичек составляет более 12 см³, они мягкие и дряблые при пальпации [16].

Гипогонадизм развивается при СК, анорхизме, ожирении и при других патологических состояниях, у 3–5% мальчиков диагностируют анорхизм. Большую распространенность имеет возрастной гипогонадизм, который встречается у 10–15% мужчин в возрасте от 30 до 40 лет, у 15–25% мужчин — от 40 до 50 лет и более чем у 30–40% мужчин — в возрасте старше 50 лет. При ожирении распространенность гипогонадизма также очень велика; его наблюдают при ожирении 1-й степени в 25–30%, а при ожирении 3-й степени — в 90–100% случаев.

Диагностика синдрома гипогонадизма, как правило, затруднений не вызывает. При сборе анамнеза оценивают состояние половых органов при рождении, наличие травм и/или операций на органах мошонки. Кроме того, уточняют динамику полового влечения, наличие адекватных и спонтанных эрекций, изучают длительность полового акта и наличие/отсутствие оргазма и семяизвержения. Производят осмотр скелетной мускулатуры, грудных желез, кожных покровов, оволосения, наружных половых органов с измерением объема яичек. При опросе пациента удобно использовать специально разработанные сексологические опросники основных симптомов гипогонадизма, которые обладают хорошей чувствительностью, но, к сожалению, весьма низкой специфичностью. Поэтому в любом случае необходима лабораторная диагностика гипогонадизма: определение в плазме крови содержания общего тестостерона (в норме — более 12 нмоль/л) и уровня гонадотропинов (ЛГ и ФСГ). Содержание этих гормонов исследуют в пробах крови, полученных в утренние часы, натощак. Концентрация общего тестостерона менее 8 нмоль/л, сниженный или повышенный уровень гонадотропинов в сочетании с выраженной клинической симптоматикой позволяют диагностировать гипогонадотропный или гипергонадотропный гипогонадизм. Когда клиническая симптоматика гипогонадизма выраженная, а уровень общего тестостерона находится в пределах 8–12 нмоль/л, необходимо определение глобулина, связывающего половые гормоны, с дальнейшим расчетом уровня свободного тестостерона (в норме — более 250 пмоль/л).

Анализ эякулята также дает косвенное, но достаточно полное представление об андрогенном статусе и состоянии секреции гонадотропных гормонов, что в большинстве случаев необходимо учитывать при назначении терапии, стимулирующей спер-

матогенез. При проведении дифференциальной диагностики причин гипогонадизма (травмы или опухоли яичка, опухоли гипоталамуса и гипофиза) выполняют ультразвуковое исследование органов мошонки, магнитно-резонансную томографию головного мозга — области турецкого седла. Важна диагностика осложнений гипогонадизма, в частности эректильной дисфункции, которая не только значительно снижает качество жизни мужчины, но и при наличии метаболических факторов риска является предиктором серьезных болезней сердечно-сосудистой системы [16]. Помимо нормального содержания в плазме крови ФСГ, ЛГ и тестостерона особое значение имеет чувствительность рецепторов к тестостерону, влияющая на его концентрацию в плазме крови.

Частными проявлениями первичного и вторичного гипогонадизма являются синдром резистентности к андрогенам, синдром Клайнфельтера, синдром Каллмана и др.

ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНДРОГЕНАМ

Недостаточность тестостерона в плазме крови или нарушение чувствительности органов-мишеней к тестостерону возникает вследствие мутации генов, которые контролируют синтез тестостерона или формирование рецепторов тестостерона на органах-мишенях. При этом развивается синдром резистентности к андрогенам, который также называют синдромом нечувствительности к андрогенам или синдромом тестикулярной феминизации (СТФ). В литературе это состояние также описано как синдром Морриса (полная форма), синдром Рейфенштейна (неполная форма тестикулярной феминизации вследствие нарушения развития вторичных мужских половых признаков). Ген рецептора андрогена (*AR*) локализован на X-хромосоме (Xq11-12). Известно уже больше 400 различных мутаций гена *AR*. Частота заболевания составляет 1 : 50 000 новорожденных мальчиков. Отмечают, что мутации этого гена приводят к нарушению развития внутренних и наружных мужских половых органов. Отмечают гипоспадию и феминизацию при мужском кариотипе и наличие яичек в мошонке; infertility обусловлена олиго- или азооспермией [18–20].

Синдром Морриса (СМ) является частым примером недостаточной дифференцировки пола, при котором при мужском кариотипе (46, XY) у больного развивается женский фенотип. Под воздействием соответствующих генов, локализованных на Y-хромосоме, главным образом гена *SRY*, за-

пускается каскад реакций, обеспечивающих дифференцировку индифферентных гонад в ткани яичек. В извитых семенных канальцах яичек соматические клетки Сертоли продуцируют анти-мюллеровский гормон (АМГ), а клетки Лейдига, располагающиеся между семенными канальцами, — андрогены (тестостерон). При отсутствии ответных реакций органов-мишеней на андрогены (из-за недостаточности тестостерона или нечувствительности клеток-мишеней к нему) нарушается развитие внутренних и наружных половых органов, происходит формирование фенотипа по мужскому типу, а дальнейшее формирование органов половой системы протекает по женскому типу. Пациенты с синдромом Морриса имеют женский фенотип с хорошо развитыми молочными железами, отсутствием вторичного лобкового и подмышечного оволосения: наружные гениталии развиты по женскому типу, гипопластичны, клиторомегалия, слепо заканчивающееся влагалище. Синтезируемый клетками Сертоли АМГ приводит к резорбции мюллеровых протоков, в связи с чем внутренние половые органы представлены яичками, расположенными в брюшной полости или в паховых грыжевых мешках, яички в процессе развития организма часто опускаются в большие половые губы.

Синдром Рейфенштейна характеризуется неполной тестикулярной феминизацией при кариотипе 46, XY с частичной маскулинизацией, гипоспадией, гипогонадизмом, гинекомастией и азооспермией. При этом в биоптатах яичка выявляют единичные дифференцирующиеся половые клетки, гиперплазию клеток Лейдига и гиалиноз семенных канальцев. Таким пациентам важно установить точный диагноз в раннем возрасте и выбрать гражданский (паспортный) пол [18–20].

ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ СИНДРОМЕ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА

Синдром Клайнфельтера диагностируют у 1 из 500 мальчиков [16, 17]. Практически у всех пациентов с данным синдромом имеет место бесплодие, поэтому всем пациентам с выраженными нарушениями сперматогенеза необходимо определять кариотип. Практически у всех больных классической формой СК при кариотипе 47, XXУ выявляют азооспермию. Сперматозоиды в эякуляте обнаруживают крайне редко, в литературе описаны исключительно редкие случаи спонтанного отцовства [21].

В биоптатах яичка при СК отмечают значительное снижение общего количества половых клеток — выявляют отдельные сперматогонии в единичных семенных канальцах. К пубертатному периоду наблюдают усиленную пролиферацию интерстициальных клеток, дегенерацию и гиалинизацию семенных канальцев [21].

Ранее для постановки диагноза использовали простой и доступный метод — выявление телец Барра в соскобе эпителия щеки. Однако, поскольку этот метод часто дает ошибочные результаты и не заменяет обязательного в таких случаях хромосомного анализа, в настоящее время он имеет лишь историческое значение. Только анализ, проведенный на лимфоцитах, может доказать наличие СК по присутствию дополнительной Y-хромосомы. Иногда при хромосомном анализе обнаруживают неизмененный мужской кариотип, однако при проведении кариотипирования на кожных фибробластах или в биоптатах яичка отмечают мозаицизм (кариотип 47, XXY/46, XY).

Более чем у 80% больных с классическим кариотипом СК (47, XXY) отмечают первичный гипогонадизм, т. е. снижение секреции тестостерона при одновременном значительном повышении уровня гонадотропных гормонов в плазме крови — ЛГ и ФСГ. Нередко повышение содержания гонадотропинов в плазме крови при нормальной концентрации общего тестостерона является первым лабораторным проявлением СК.

Уровень эстрадиола при СК в среднем выше, чем у здоровых мужчин, что, скорее всего, объясняется избыточным количеством жировой ткани и повышением в ней активности фермента ароматазы, под действием которой усиливается процесс трансформации тестостерона в эстрадиол. Одновременное повышение в плазме крови концентрации глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), приводит к еще более выраженному снижению концентрации свободного тестостерона. У пациентов с СК во всех случаях наблюдают значительное повышение уровня ФСГ, что является наиболее точным гормональным маркером данной патологии [21].

Ранее считалось, что пациенты с немозаичной формой СК бесплодны и неспособны к зачатию. В настоящее время в связи с внедрением методов экстракорпорального оплодотворения и появлением данных о возможности присутствия зародышевых клеток в тканях яичка у больных с СК, данная концепция пересмотрена [21, 22]. Разработана и внедрена методика искусственного оплодотворения с использованием сперматозоидов, полученных при биопсии яичка, которые в отдельных случаях

обнаруживают у больных с азооспермией. Для исключения наследования СК необходимо исследовать сперматозоиды, полученные при биопсии яичка от больного СК на наличие гаплоидного набора хромосом [21].

J. Schiff et al. описали результаты 54 процедур получения сперматозоидов из семенных канальцев тестикулярной ткани у 42 мужчин с СК методом микрохирургической экстракции (microdissection testicular sperm extraction, микроTESE) при 25-кратном интраоперационном оптическом увеличении [23]. Средний возраст пациентов на момент биопсии составил 32,8 года. Средний возраст женщин — 33,2 года. Средний объем яичек у мужчин с СК — 2,5 см³ с каждой стороны. Уровни ФСГ и тестостерона в плазме крови составляли в среднем 33,2 МЕ/л (в норме — 1,0–8,0 МЕ/л) и 9,8 нмоль/л (в норме — 8,2–27,2 нмоль/л). Пациентам с уровнем тестостерона в плазме крови <15,6 нмоль/л первоначально назначали гормональное лечение. У всех мужчин, получавших анастрозол и кломифена цитрат, удалось извлечь жизнеспособные сперматозоиды. У пациентов, принимавших только тестолактон или тестолактон в сочетании с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ), сперматозоиды были получены в 74 и 54% случаев соответственно. Следует отметить, что из шести мужчин с нормальным уровнем тестостерона сперматозоиды были получены при биопсии яичка только у четырех больных. После лечения уровень тестостерона в плазме крови возрос до 17,0 нмоль/л ($p < 0,001$). Сперматозоиды, пригодные для ИКСИ, были получены с помощью процедур микроTESE у 39 из 54 (72,2%) больных, их выполняли в день пункции фолликулов у партнерши или за день до нее. Переносы эмбрионов были осуществлены в 33 из 39 циклов ЭКО–ИКСИ–микроTESE. В 18 случаях возникла беременность, которая завершилась рождением 21 живого ребенка с нормальным кариотипом. К сожалению, ни в одном случае беременность не возникла в программах ЭКО–ИКСИ с использованием размороженных тестикулярных сперматозоидов, подвергавшихся процедуре криопрезервации. По оценкам ряда авторов, по меньшей мере у 60% мужчин с мозаичной формой СК обнаруживают жизнеспособные сперматозоиды в процессе микроTESE, которые возможно использовать для последующего проведения процедур ЭКО–ИКСИ [22].

В настоящее время не установлены оптимальные для извлечения сперматозоидов возраст и продолжительность медикаментозной терапии, стимулирующей сперматогенез. При этом назначение

пациентам экзогенного тестостерона, как правило, снижает вероятность обнаружения сперматозоидов при биопсии яичка. Не исключено, что это связано с исходно более тяжелой андрогенной недостаточностью у пациентов, которым назначают инъекции тестостерона. Риск наследования потомством СК от отцов с данным синдромом не превышает риска СК для потомства от мужчин с НОА и нормальным кариотипом [24].

ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ СИНДРОМЕ КАЛЛМАНА

По данным литературы, больные с синдромом Каллмана [25] встречаются в популяции с частотой 1 : 10 000. Данная патология преобладает у мужчин [26]. Этот синдром диагностируют у 1 из 5000 мальчиков [16, 17]. Согласно современным представлениям синдром Каллмана объединяет ряд наследственных заболеваний, характеризующихся гипогонадотропным гипогонадизмом и аносмией, обусловленных мутациями в генах *KAL1* (Xp22.3), *KAL2* (8p11.2-h11.1) и *KAL3* (20h13) [26, 27]. Данный синдром встречается в виде спорадических и семейных случаев. Однако, по данным некоторых исследователей, прослеживается и аутосомно-доминантный путь наследования данной генетической патологии [28].

Основными проявлениями синдрома Каллмана являются отсутствие или выраженная задержка полового развития и аносмия (полная или частичная). Также может встречаться множество других аномалий, в первую очередь связанных с пороками развития центральной нервной системы (ЦНС): спастические параличи, глухота, горизонтальный нистагм, нарушение цветоощущения, незаращение неба и верхней губы, задержка умственного развития. Возможны симптомы, связанные с пороками развития мочеполовой системы: агенезия почек, подковообразная почка, крипторхизм, микропенис. В ряде случаев имеется только гипоплазия яичек. Отсутствие половых гормонов в период полового созревания приводит к росту конечностей, нарушению соотношения верхнего и нижнего сегмента тела, формированию евнухоидных пропорций [26].

Причиной нарушений полового развития у больных с синдромом Каллмана является дефект секреции гонадолиберина, представляющий собой третичную форму гипогонадизма, который, в свою очередь, обуславливает дефицит секреции гонадотропных гормонов. В зависимости от уров-

ня дефицита гонадотропинов у мальчиков может быть выражен половой инфантилизм различной степени вплоть до полного отсутствия вторичных половых признаков в период пубертатного развития: яички небольших размеров, наблюдают азооспермию [26].

При варианте Баумана (Bauman) синдрома Каллмана отмечается временное отсутствие секреции обоих гонадотропинов в сочетании с нарушением обоняния. В начале заболевания клиническая картина полностью соответствует классическому варианту, однако в дальнейшем происходит спонтанное восстановление секреции гонадотропинов при сохранении нарушенного обоняния [26].

Описан достаточно высокий процент успешных результатов в достижении репродуктивной функции у пациентов с синдромом Каллмана/гипогонадотропным гипогонадизмом, который достигает 70% в случае использования процедур стимуляции сперматогенеза и технологии ЭКО–ИКСИ [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипогонадизм является проявлением значительного числа случаев секреторной азооспермии. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение гипер- и гипогонадотропных форм гипогонадизма с целью прогнозирования эффективности процедур биопсии яичка и вспомогательных репродуктивных технологий, а также дальнейшего поиска эффективных средств этиотропного и патогенетического лечения данной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пашкова Е.Ю., Калинин С.Ю. Мужское бесплодие в XXI веке — реалии и перспективы. Новые возможности использования стимулирующей терапии гонадотропинами // Эффективная фармакотерапия. Урология. — 2013. — № 1. — С. 26–30. [Pashkova EY, Kalinchenko SY. Muzhskoe besplodie v XXI veke — realii i perspektivy. Novye vozmozhnosti ispol'zovaniya stimuliruyushchei terapii gonadotropinami. *Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya*. 2013;(1):26-30. (In Russ).]
2. Matthiesson KL, McLachlan RI, O'Donnell L, et al. The relative roles of follicle-stimulating hormone and luteinising hormone in maintaining spermatogonial maturation and spermiation in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3962-3969. doi: 10.1210/jc.2006-1145.
3. Zivkovic D, Hadziselimovic F. Development of Sertoli cells during mini-puberty in normal and cryptorchid testes. *Urol Int*. 2009;82(1):89-91. doi: 10.1159/000176032.
4. Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction*. 2003;125(6):769-784. doi: 10.1530/rep.0.1250769.

5. Rodriguez I, Ody C, Araki K, et al. An early and massive wave of germinal cell apoptosis is required for the development of functional spermatogenesis. *EMBO J.* 1997;16(9):2262-2270. doi: 10.1093/emboj/16.9.2262.
6. Wahlström T, Huhtaniemi I, Hovatta O, Seppälä M. Localization of luteinising hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, and their receptors in human and rat testis using immunohistochemistry and radio receptor assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:825-830. doi: 10.1210/jcem-57-4-825.
7. McLachlan RI, O'Donnell L, Meachem SJ, et al. Identification of specific sites of hormonal regulation in spermatogenesis in rats, monkeys, and man. *Recent Prog Horm Res.* 2002;57(1):149-179. doi: 10.1210/rp.57.1.149.
8. Matsumoto AM. Hormonal control of human spermatogenesis. *The Testis.* Ed. by H. Burger, D. de Kretser. NY: Raven Press; 1989. P. 181-196.
9. Dohle GR, Smit M, Weber RF. Androgens and male fertility. *World J Urol.* 2003;21(5):341-345. doi: 10.1007/s00345-003-0365-9.
10. Moudgal NR, Murthy GS, Prasanna Kumar KM, et al. Responsiveness of human male volunteers to immunization with ovine follicle stimulating hormone vaccine: results of a pilot study. *Hum Reprod.* 1997;12(3):457-463.
11. Sluka P, O'Donnell L, Bartles JR, Stanton PG. FSH regulates the formation of adherens junctions and ectoplasmic specialisations between rat Sertoli cells in vitro and in vivo. *J Endocrinol.* 2006;189(2):381-395. doi: 10.1093/humrep/12.3.457.
12. Saito K, O'Donnell L, McLachlan RI, Robertson DM. Spermiation failure is a major contributor to early spermatogenic suppression caused by hormone withdrawal in adult rats. *Endocrinology.* 2000;141(8):2779-2785. doi: 10.1210/endo.141.8.7628.
13. Tesarik J, Martinez F, Rienzi L, et al. In vitro effects of FSH and testosterone withdrawal on caspase activation and DNA fragmentation in different cell types of human seminiferous epithelium. *Hum Reprod.* 2002;17(7):1811-1819. doi: 10.1093/humrep/17.7.1811.
14. Ruwanpura SM, McLachlan RI, Stanton PG, Meachem SJ. Follicle-stimulating hormone affects spermatogonial survival by regulating the intrinsic apoptotic pathway in adult rats. *Biol Reprod.* 2008;78(4):705-713. doi: 10.1095/biolreprod.107.065912.
15. Chausiaux OE, Abel MH, Baxter FO, et al. Hypogonadal mouse, a model to study the effects of the endogenous lack of gonadotrophins on apoptosis. *Biol Reprod.* 2008;78(1):77-90. doi: 10.1095/biolreprod.107.060970.
16. Роживанов Р.В. Синдром гипогонадизма у мужчин // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С. 30–34. [Rozhivanov RV. Sindrom gipogonadizma u muzhchin. *Ozhirenie i metabolizm.* 2014;(2):30-34. (In Russ).]
17. Поздняк А.О. Клинические варианты врожденного первичного гипогонадизма у мальчиков // Практическая медицина. – 2010. – № 4 (43). – С. 109–111. [Pozdnyak AO. Klinicheskie varianty vrozhdennogo pervichnogo gipogonadizma u mal'chikov. *Prakticheskaya meditsina.* 2010;43(4):109-111. (In Russ).]
18. Агаджанова Е.М., Айрапетян Э.М. Неполная форма синдрома тестикулярной феминизации (описание случая и обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2007. – Т. 13. – № 5. – С. 68–73. [Agadzhanova EM, Airapetyan EM. Nepolnaya forma sindroma testikulyarnoi feminizatsii (opisanie sluchaya i obzor literatury). *Problemy reprodukcii.* 2007;13(5): 68-73. (In Russ).]
19. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. – М.: Колор Ит Студио, 2002. – 232 с. [Dedov II, Semicheva TV, Peterkova VA. Polovoe razvitie detei: norma i patologiya. Moscow: Kolor It Studio; 2002. 232 p. (In Russ).]
20. Williams Textbook of Endocrinology. 12-th ed. Saunders: Elsevier; 2011. 1816 p.
21. Калинин С.Ю., Виноградов И.В. Синдром Клайнфельтера: клиника, диагностика, лечение // Фарматека. – 2008. – № 17. – С.70–76. [Kalinchenko SY, Vinogradov IV. Sindrom Klainfel'tera: klinika, diagnostika, lechenie. *Farmateka.* 2008;(17):70-76. (In Russ).]
22. Витязева И.И., Боголюбов С.В., Брагина Е.Е., Арифупин Е.А. Возможность получения сперматозоидов у мужчин с мозаичной формой синдрома Клайнфельтера в программах экстракорпорального оплодотворения. Обзор литературы и описание случая // Андрология и генитальная хирургия. – 2014. – № 3. – С.16–25. [Vityazeva II, Bogolyubov SV, Bragina EE, Arifulin EA. Vozmozhnost' polucheniya spermatozoidov u muzhchin s nemozaichnoi formoi sindroma Klainfel'tera v programmakh ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya. Obzor literatury i opisanie sluchaya. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya.* 2014;(3):16-25. (In Russ).]
23. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, et al. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6263-6267. doi: 10.1210/jc.2004-2322.
24. Nodar F, De Vincentiis S, Olmedo SB, et al. Birth of twin males with normal karyotype after intracytoplasmic sperm injection with use of testicular spermatozoa for a nonmosaic patient with Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril.* 1999;71(6):1149-1152. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00151-x.
25. Kallmann FJ, Schonfeld WA, Barrera SE. The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Mental Deficiency.* 1944;48:203-236.
26. Оганова О.А. Аспекты диагностики и терапии синдрома Кальмана у мальчика (случай из практики) // Медицинский совет. – 2013. – № 1. – С. 72–75. [Oganova OA. Aspekty diagnostiki i terapii sindroma Kal'mana u mal'chika (sluchai iz praktiki). *Meditsinskii sovet.* 2013;(1):72-75. (In Russ).]
27. Калинин С.Ю., Козлов Г.И. Клинические варианты синдрома Каллмана у мужчин, особенности диагностики и лечения. Эндокринологический научный центр. – 2006. [Kalinchenko SY, Kozlov GI. Klinicheskie varianty sindroma Kallmana u muzhchin, osobennosti diagnostiki i lecheniya. *Endokrinologicheskii nauchnyi tsentr.* 2006. (In Russ).]

28. Лавин Н. Эндокринология / пер. с англ. В.И. Кандрор. — М.: Практика, 1999. [Lavin N. Endokrinologiya. Moscow: Praktika; 1999. (In Russ).]
29. Han TS, Bouloux PM. What is the optimal therapy for young males with hypogonadotropic hypogonadism? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;72(6):731-737. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03746.x.

Сведения об авторах:

Сальман Хасунович Аль-Шукри — профессор, д-р мед. наук, заведующий кафедрой урологии. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. E-mail: alshukri@mail.ru.

Сергей Юрьевич Боровец — д-р мед. наук, старший научный сотрудник кафедры урологии. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. E-mail: sborovets@mail.ru.

Виктор Александрович Торопов — аспирант кафедры урологии. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова.

Information about the authors:

Salman H. Al-Shukri — Doctor of medical science, Professor, Head of the Urology Department, First State Pavlov Medical University of Saint Petersburg. E-mail: alshukri@mail.ru.

Sergey Yurievich Borovets — Doctor of medical science, Senior researcher, Urology Department, First State Pavlov Medical University of Saint Petersburg. E-mail: sborovets@mail.ru.

Viktor A. Toropov — Postgraduate, Urology Department, First State Pavlov Medical University of Saint-Petersburg.