

**ДОСВІД ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ
ПРИ ПІДГОТОВЦІ ДО ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

Запорізький державний медичний університет (м. Запоріжжя)

zocrffs@meta.ua

Дана робота є фрагментом НДР кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету «Нейро-імунно-ендокринна регуляція репродуктивного здоров'я сім'ї в залежності від ступеню фертильності в умовах крупного промислового центру» (№ державної реєстрації 0114U001395).

Вступ. Відомо, що безплідність належить до хронічних захворювань, але фіксується вона за зверненнями, що не відображає її істинний рівень і структуру та зумовлює практичну медицину мати справу із хронічними випадками [3,7].

На сьогодні в світі налічується від 60 до 80 мільйонів безплідних пар. У 40,0% випадків пари безплідні з вини чоловіка, в 40,0% – з вини жінки, безпліддя обох партнерів є причиною в решті 20,0% випадків [9]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, безпліддя часто сприймається переважно як жіноче захворювання, навіть попри те, що чоловіче безпліддя поширене в тому ж ступені, а половина безплідних пар не можуть народити дитину саме через безпліддя чоловіка [1,4].

Гіперпролактинемія є одним із частих проявів ендокринної патології. Етіопатогенетичні чинники її виникнення різноманітні. Гіперпролактинемія гетерогенна не лише за походженням, але й у своїх проявах [6]. Основна роль пролактину як у чоловіків, так і у жінок полягає в модуляції функції репродуктивної системи. Тому репродуктивні порушення складають основу клінічних проявів синдрому гіперпролактинемії.

У чоловіків при безплідді гіперпролактинемія займає одне з важливих місць. Зокрема частота цього захворювання серед чоловіків з еректильною дисфункцією складає до 20,0%, при безплідді до 30,0%, серед причин олігоспермії – до 11,0% [5,8].

Причому, у чоловіків деякі аспекти патогенезу гіперпролактинемії до теперішнього часу є невивченими. Окрім того, незважаючи на досягнуті успіхи, питання лікування гіперпролактинемії у чоловіків з безпліддям та олігоспермією залишається відкритим, тому розробка алгоритмів лікування синдрому гіперпролактинемії є актуальним напрямом клінічних досліджень.

Мета дослідження: проаналізувати значення гіперпролактинемії при чоловічому безплідді, запропонувати шляхи корекції при підготовці до репродуктивних допоміжних технологій.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідженні було включено 58 чоловіків. Обстежуваних було розподілено на дві групи – з нормопролактинемією (27 осіб, група 1) та гіперпролактинемією (21 особа, група 2). Середній вік досліджуваних – 33,8±4,75 роки.

Усім пацієнтам проводили загально-клінічне та біохімічне обстеження. Визначення пролактину здійснювалося імуноферментним методом на приладі Elecsys 2010 (Японія) із застосуванням реактивів фірми Ф. Хоффман Ля Рош ЛТД (Німеччина).

При сперматологічному дослідженні для диференціювання живих та мертвих сперматозоїдів, а також для їх морфологічної оцінки використовувався метод люмінесцентної мікроскопії. Забір еякуляту здійснювався за певних умов: утримання від статевого акту – 48-72 годин (2-3 дні); відсутність прийому сильнодіючих ліків, транквілізаторів, алкоголю в період утримання.

За наявності гіперпролактинемії в усіх пацієнтів було проведено комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію з метою виключення наявності аденом гіпофіза.

На другому етапі при лікуванні 19-х пацієнтів з безпліддям та гіперпролактинемією застосовували напівсинтетичний алкалоїд бромокриптин (по 2,5 мг двічі на день після їжі впродовж 4-х тижнів).

Для статистичної обробки використовувався пакет програм «Statistica 8.0 for Windows» та «Excel 2010». Достовірність різниці визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними [2].

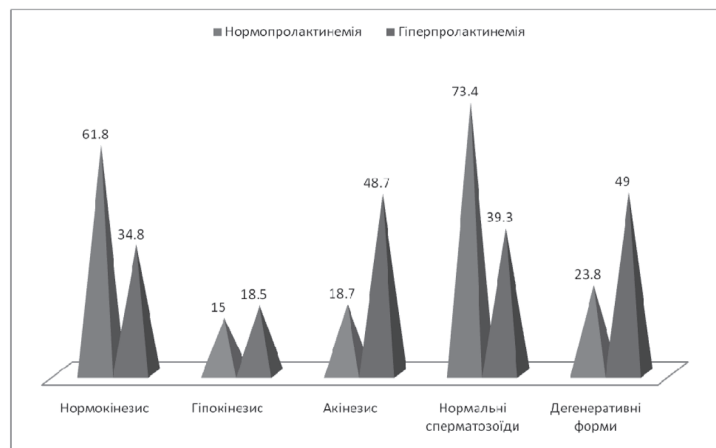


Рис. 1. Якісні показники спермограми у чоловіків з нормо- та гіперпролактинеміями.

Кількісні показники спермограми у чоловіків з нормо- та гіперпролактинеміями

	Нормопрولاктинемія	Гіперпролактинемія
Кількість сперми, мл	3,58±0,18	2,91±0,21*
Концентрація сперматозоїдів, млн/мл	149,4±12,8	92,2±3,8*
Кількість сперматозоїдів в еякуляті, млн	418,5±34,8	272,1±38,9*
В'язкість, см	0,34±0,06	0,51±0,10*
pH	7,43±0,05	7,64±0,11*
Лейкоцити, п/з	4,84±0,65	6,82±0,2*

Примітка: * – вірогідність різниці показників.

Результати дослідження та їх обговорення. У групі чоловіків при гіперпролактинемії, під час кількісної оцінки показників спермограми, відзначалися зниження концентрації і кількості сперматозоїдів в еякуляті, **табл. 1**.

За оцінки якісних показників відбувалось зменшення кількості рухливих (61,8±7,8 проти 34,8±5,2, p<0,05) та нормальних форм (73,4±7,2 проти 39,3±5,4, p<0,05) сперматозоїдів, приріст кількості гіпокінетичних (18,5±3,9 проти 15,0±2,7, p<0,05), акінетичних (48,7±6,8 проти 18,7±3,5, p<0,05) та дегенеративних (49,0±6,5 проти 23,8±4,4, p<0,05) форм сперматозоїдів, порівняно з групою обстежених чоловіків при нормопрولاктинемії, **рис. 1**.

Також при гіперпролактинемії відбувалося збільшення кількості клітин сперматогенезу – 9,74±0,9 проти 2,6±0,21 в групі з нормопрولاктинемією (p<0,05). Таким чином, при гіперпролактинемії відбувається погіршення показників спермограми, що може свідчити про вплив пролактину на сперматогенез.

Після призначення бромокриптину в дозі 2,5 мг двічі на день упродовж 4-х тижнів у пацієнтів вірогідно знижувався рівень пролактину, значно підвищувався вміст лютеотропного гормону. Подібна динаміка гормонів гіпофіза викликає підвищення вмісту тестостерону, що вказує на посилення андрогено-

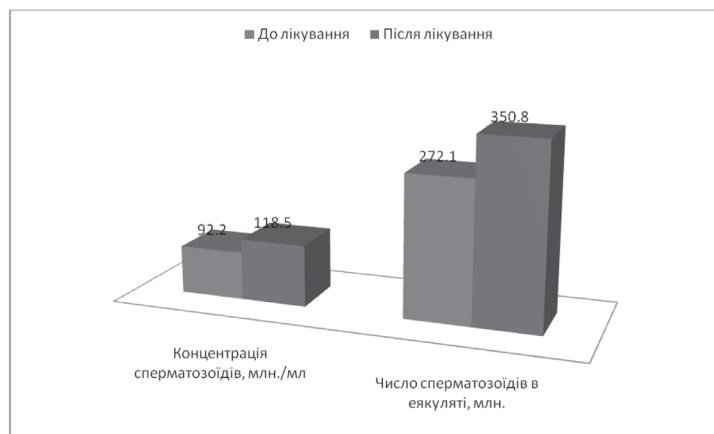


Рис. 2. Кількісні показники спермограми в динаміці лікування бромокриптином.

Таблиця 1. поезу в сім'яниках, знижуються рівні естрадіолу та прогестерону, підвищується коефіцієнт співвідношення тестостерону та естрадіолу, що свідчить про пригнічення естрогенізації гормонального фону, **табл. 2**.

ФЛГ – фолікулотропний гормон; ЛТГ – лютеотропний гормон; Т/Е – співвідношення тестостерон/естрадіол.

При аналізі кількісних та якісних показників спермограми у чоловіків з гіперпролактинемією після призначення бромокриптину за вказаною вище схемою були отримані результати, що наведені на **рис. 2-3**.

Встановлено вірогідний приріст концентрації сперматозоїдів з 92,2±3,8 млн/мл до 118,5±8,9 млн/

Таблиця 2.

Динаміка рівня гормонів у чоловіків з гіперпролактинемією після лікування бромокриптином (ОД/мл)

Показник	До лікування	Після лікування
ФЛГ	1,0±0,19	4,41±0,81*
ЛТГ	4,40±0,92	14,30±2,16*
Пролактин	668,4±78,8	288,1±51,7*
Прогестерон	6,18±1,13	3,52±0,78*
Тестостерон	5,30±1,10	14,06±2,18*
Естрадіол	0,375±0,07	0,240±0,04*
Т/Е	37,4±6,1	122,8±15,9*

Примітка: * – вірогідність різниці показників в динаміці лікування;

мл (на 28,5%, p<0,05) та кількості сперматозоїдів з 272,1±38,9 млн до 350,8±27,1 (на 28,9%, p<0,05).

Серед якісних показників спермограми функціонально відмічено приріст кількості сперматозоїдів з нормальною рухливістю (з 34,8±5,2 до 42,2±4,1), редукцію гіпокінетичних (з 18,5±3,9 до 16,2±2,9) та акінетичних (48,7±6,8 до 31,0±4,1) сперматозоїдів. Морфологічно – зростання кількості нормальних клітин (з 39,3±5,4 до 52,4±7,4) та зменшення кількості дегенеративних форм (з 49,0±6,5 до 35,6±5,8), **рис. 3**.

Таким чином, при гіперпролактинемії у чоловіків мають місце порушення копулятивної та репродуктивної функцій з вірогідними змінами кількісних та якісних показників спермограми. Застосування бромокриптину у хворих чоловіків з явищами гіперпролактинемії та олігоспермії сприяє відновленню фолітропної функції гіпофіза, активізації лютеотропної та пригніченню лактотропної функцій, а також вірогідній стимуляції процесів сперматогенезу.

Висновки

1. Гіперпролактинемія у чоловіків спричиняє вірогідні зміни кількісних показників спермограми у вигляді зниження концентрації (p<0,05) та кількості сперматозоїдів (p<0,05) в еякуляті.

2. Якісні зміни спермограми, за наявності гіперпролактинемії у чоловіків, функціонально виявляються зменшенням кількості рухливих форм ($p < 0,05$), зростанням кількості гіпокінетичних ($p < 0,05$) та акінетичних ($p < 0,05$), морфологічно – редукцією нормальних форм ($p < 0,05$) на користь дегенеративних ($p < 0,05$), а також збільшенням кількості клітин сперматогенезу ($p < 0,05$).

3. Призначення бромокриптину у інфертильних чоловіків з гіперпролактинемією сприяє зниженню рівня пролактину ($p < 0,05$), зростанню вмісту фолікулотропного ($p < 0,05$) та лютеотропного гормонів ($p < 0,05$), збільшенню рівня тестостерону та тестостерон/естрогенового ($p < 0,05$) співвідношення.

4. На тлі застосування бромокриптину у гіперпролактинемічних чоловіків відбувається стимуляція процесів сперматогенезу з вірогідним приростом в показниках спермограми концентрації та кількості сперматозоїдів ($p < 0,05$), кількості клітин з нормальною рухливістю ($p < 0,05$), редукція гіпокінетичних ($p < 0,05$) та акінетичних ($p < 0,05$) сперматозоїдів, а також зменшення кількості дегенеративних форм ($p < 0,05$).



Рис. 3. Якісні показники спермограми в динаміці лікування бромокриптином.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є вивчення віддалених результатів при лікуванні чоловічої інфертильності на фоні гіперпролактинемії, в тому числі дослідити ефективність застосування допоміжних репродуктивних технологій в даній категорії пацієнтів.

Література

1. Rebrova O.Yu. Statysticheskyy analiz medytynskyykh dannykh. Prymenenye paketa prykladnykh prohramm STATISTICA / O.Yu. Rebrova. – М.: Medya-sfera, 2004. – 312 s.
2. Tapył'skaya N.Y. Besplodye / N.Y. Tapył'skaya. – SPb. – Dilya, 2004. – 160 s.
3. Shcheplev P.A. Muzhskoe besplodye. Obsuzhdenye konsensusa / P.A. Shcheplev, O.Y. Apolykhyn // Vestnyk reproduktyvnoho zdorov'ya. – 2010. – № 3-4. – S. 37-44.
4. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients / L. Vilar, M.C. Freitas, L.A. Naves [et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2008. – Vol. 31 (5). – P. 436-344.
5. Feldman H.A. Age trends in the levels of serum testosterone and other hormones in the middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study / H.A. Feldman // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 589-598.
6. Gender differences in perception of psychosocial distress and coping mechanisms among infertile men and women in Saudi Arabia / F.D. Alosaimi, M. Bukhari, M. Altuwirqi [et al.] // Hum. Fertil. (Camb). – 2016. – Vol. 25. – P. 1-6.
7. Gonadotropin therapy in males with hypogonadotropic hypogonadism: factors affecting induction of spermatogenesis after gonadotropin replacement / H. Fuse, T. Akashi, T. Kazama [et al.] // Int. Urol. Nephrol. – 1996. – Vol. 28 (3). – P. 367-374.
8. Meniru G.I. Cambridge guide to infertility management and assisted reproduction / G.I. Meniru. – Cambridge University Press, 2004. – 276 p.
9. Seminara S.B. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations / S.B. Seminara, F.J. Hayes, W.F. Crowley // Endocr. Rev. – 1998. – Vol. 19. – P. 521-539.

ДОСВІД ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ ПРИ ПІДГОТОВЦІ ДО ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Нікіфоров О. А., Ломейко О. О., Авраменко Н. В.

Резюме. У статті розглядається досвід ведення пацієнтів з гіперпролактинемією при підготовці до допоміжних репродуктивних технологій.

Встановлено, що гіперпролактинемія у чоловіків спричиняє вірогідні зміни кількісних та якісних показників спермограми у вигляді зниження концентрації ($p < 0,05$) та кількості сперматозоїдів ($p < 0,05$) в еякуляті, зменшенням кількості рухливих форм ($p < 0,05$), зростанням кількості гіпокінетичних ($p < 0,05$) та акінетичних ($p < 0,05$) форм, морфологічно – редукцією нормальних форм ($p < 0,05$) на користь дегенеративних ($p < 0,05$), а також збільшенням кількості клітин сперматогенезу ($p < 0,05$).

Виявлено, що призначення бромокриптину у інфертильних чоловіків з гіперпролактинемією сприяє зниженню рівня пролактину ($p < 0,05$), зростанню вмісту фолікулотропного ($p < 0,05$) та лютеотропного гормонів ($p < 0,05$), збільшенню рівня тестостерону та тестостерон/естрогенового ($p < 0,05$) співвідношення.

Доведено, що на фоні застосування бромокриптину у гіперпролактинемічних чоловіків відбувається стимуляція процесів сперматогенезу з вірогідним приростом в показниках спермограми концентрації та кількості сперматозоїдів ($p < 0,05$), кількості клітин з нормальною рухливістю ($p < 0,05$), редукцію гіпокінетич-

них ($p < 0,05$) та акінетичних ($p < 0,05$) сперматозоїдів, а також зменшенню кількості дегенеративних форм ($p < 0,05$).

Ключові слова: чоловіче безпліддя, гіперпролактинемія, спермограма, бромокриптин.

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ

Никифоров О. А., Ломейко Е. А., Авраменко Н. В.

Резюме. В статье рассматривается опыт ведения пациентов с гиперпролактинемией при подготовке к вспомогательным репродуктивным технологиям.

Установлено, что гиперпролактинемия у мужчин вызывает достоверные изменения количественных и качественных показателей спермограммы в виде снижения концентрации ($p < 0,05$) и числа сперматозоидов ($p < 0,05$) в эякуляте, уменьшения количества подвижных форм ($p < 0,05$), прироста числа гипокинетических ($p < 0,05$) и акинетических ($p < 0,05$) форм, морфологически – редукцией нормальных клеток ($p < 0,05$) в пользу дегенеративных ($p < 0,05$), а также увеличением количества клеток сперматогенеза ($p < 0,05$).

Выявлено, что назначение бромокриптина у инфертильных мужчин с гиперпролактинемией способствует снижению уровня пролактина ($p < 0,05$), приросту фолликулотропного ($p < 0,05$) и лютеотропного гормонов ($p < 0,05$), а также уровня тестостерона и тестостерон/эстрогенового ($p < 0,05$) соотношения.

Доказано, что на фоне применения бромокриптина у гиперпролактинемичных мужчин происходит стимуляция процессов сперматогенеза с достоверным приростом концентрации и числа сперматозоидов ($p < 0,05$) в показателях спермограммы, числа клеток с нормальной подвижностью ($p < 0,05$), редукцией гипокинетических ($p < 0,05$) и акинетических ($p < 0,05$) сперматозоидов, а также уменьшением числа дегенеративных форм ($p < 0,05$).

Ключевые слова: мужское бесплодие, гиперпролактинемия, спермограмма, бромокриптин.

EXPERIENCE WITH TAKING CARE OF HYPERPROLACTINEMIA PATIENTS DURING PREVENTION FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Nikiforov O. A., Lomeiko E. A., Avramenko N. V.

Abstract. *The aim* – to research the results of diagnostic and treatment male infertility during hyperprolactinemia and preparing for assisted reproductive technologies are presented at the article.

Object and methods. 58 men were included in the research. It was formed two different groups – with normoprolactinemia (27 persons, group 1) and hyperprolactinemia (21 persons, group 2). It has done the typical clinical and biochemical investigation in all patients. For the research of spermogram parameters it was used the method of luminescent microscopy. At the patients with hyperprolactinemia the magnetic resonant tomography or computed tomography for diagnostics of hypophysis adenomas was used.

At 19 patients with male infertility and hyperprolactinemia was used semisynthetic alkaloid bromocriptine for systemic treatment (the dosage 2,5 mg twice per day during 4 weeks).

Results. It is set that hyperprolactinemia causes the reliable changes of spermogram parameters with the reduction of concentration ($p < 0,05$) and numerous of spermatozoas ($p < 0,05$), decreasing of normokinetic forms ($p < 0,05$), increasing of hypokinetic ($p < 0,05$) and akinetic ($p < 0,05$) forms, morphologically it was set the reduction of normal cells ($p < 0,05$) and presenting of degenerative cells ($p < 0,05$).

It is revealed, that usage of bromocriptine for male infertility with hyperprolactinemia promotes the decline of prolactin level ($p < 0,05$), increases the follicle-stimulating hormone ($p < 0,05$) and luteotrophic hormone ($p < 0,05$), and also the level of testosterone and testosterone/oestrogen ($p < 0,05$) ratio.

It is proved that bromocriptine application at the men with hyperprolactinemia stimulates the processes of spermatogenesis with the reliable increase of spermatozoas number ($p < 0,05$), especially normokinetic forms ($p < 0,05$), with the reduction of hypokinetic ($p < 0,05$) and akinetic ($p < 0,05$) spermatozoas, and also with the reduction of degenerative forms ($p < 0,05$).

Conclusion. The male patients with infertility and hyperprolactinemia have reliable changes of spermogram parameters with the reduction of concentration and numerous of spermatozoas, normokinetic forms, increasing of hypokinetic and akinetic forms, morphologically. Bromocriptine implementation during male infertility with hyperprolactinemia gives a good results for processes of spermatogenesis, so it could be high effective during additional reproductive technologies.

Keywords: male infertility, hyperprolactinemia, spermogram, bromocriptine.

Рецензент – проф. Саричев Л. П.
Стаття надійшла 12.10.2017 року