



# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КЛОМИФЕНА ЦИТРАТА ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА У МУЖЧИН

Р.В. Роживанов, Н.С. Парфенова, Д.Г. Курбатов

ФГУ Эндокринологический Научный Центр  
(дир. академик РАН и РАМН Дедов И. И.)

По многочисленным данным литературы концентрация сперматозоидов в эякуляте здоровых мужчин, проживающих в технологически развитых странах, в течение последних 50 лет постоянно снижалась. Это привело к тому, что нижняя граница нормы содержания сперматозоидов по рекомендациям ВОЗ была уменьшена с 40 до 20 млн/мл [1]. При этом распространённость мужского бесплодия в настоящее время в различных регионах мира прогрессивно увеличивается. В Российской Федерации на долю мужского фактора отводится от 15 до 30% случаев бесплодного брака [2]. При этом в большинстве случаев мужское бесплодие связано со снижением количества и качества сперматозоидов.

В связи с вышесказанным часто возникает вопрос о необходимости применения методов лечения, направленных на увеличение количества сперматозоидов в эякуляте, в том числе и гормональной стимулирующей терапии, в частности антиэстрогенами. Однако, данные об эффективности терапии антиэстрогенами противоречивы [3, 4, 5, 6]. В связи с этим, нами было предпринято исследование, целью которого являлась оценка эффективности применения препарата антиэстрогена - кломифена цитрата у мужчин с олигозооспермией и бесплодием.

## Материалы и методы

В проспективное пилотное исследование было включено 12 мужчин с бесплодием и олигозооспермией/азооспермией (концентрация сперматозоидов  $\leq 20$  млн/мл.) в сочетании с нормальными или пониженными уровнями лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в возрасте 34 [30;39] лет. Критериями исключения пациентов из исследования являлись: сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз, гиперкортицизм, гиперпролактинемия, опухоли, острые или хронические заболевания печени,

обтурационные формы бесплодия, генетически обусловленное бесплодие, наличие урологических и/или инфекционно-воспалительных заболеваний в стадии обострения, варикоцеле, прием других гормональных препаратов, заболевания почек с почечной недостаточностью, тромбозы в анамнезе и/или повышенная свертываемость крови. Пациентам был назначен препарат кломифена цитрата - Клостилбегит (Эгис, Венгрия) ежедневно перорально в дозе 50 мг на период 3 мес. Выбор препарата был обусловлен тем, что он является единственным антиэстрогеном, зарегистрированным фармкомитетом Российской Федерации для лечения бесплодия у мужчин.

В процессе исследования в динамике проводилось определение концентрации ЛГ, ФСГ и общего тестостерона. Уровни ЛГ (норма 2,5-11,0 ЕД/л), ФСГ (норма 1,6-9,7 ЕД/л), и тестостерона (норма 11,0-33,0 нмоль/л) определялись на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе «Vitros Eci» (Johnson and Johnson (Великобритания)) методом усиленной хемилюминесценции. Сперматологическая диагностика осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 2001 г [1]. Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Сравнение зависимых групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Данные предоставлены в виде медианы и границ интерквартильного отрезка (25% и 75% процентиля).

## Результаты и обсуждение

У всех пациентов, включенных в исследование,

Таблица 1. Динамика гонадотропинов и общего тестостерона при терапии кломифена цитратом

Показатель	До терапии (n=12)	На фоне терапии (n=12)	p
О. тестостерон, нмоль/л	13,2 [8,8;17,8]	22,0 [17,4;31,1]	0,004
ЛГ, ЕД/л	2,6 [1,8;3,6]	6,2 [4,0;9,2]	0,002
ФСГ, ЕД/л	3,6 [3,1;5,3]	6,4 [4,7;9,1]	0,003

Рисунок 1. Количество сперматозоидов в 1 мл эякулята, млн.

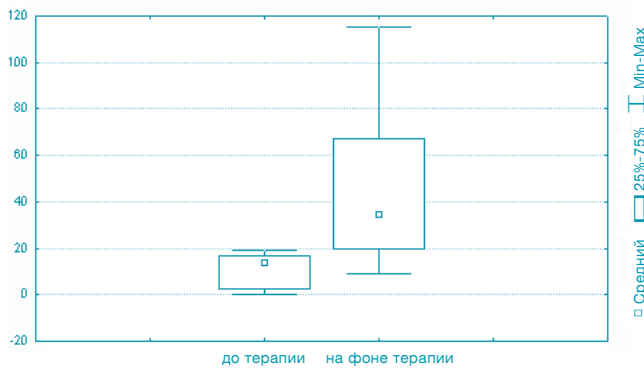


Рисунок 2. Количество морфологически нормальных форм, %.

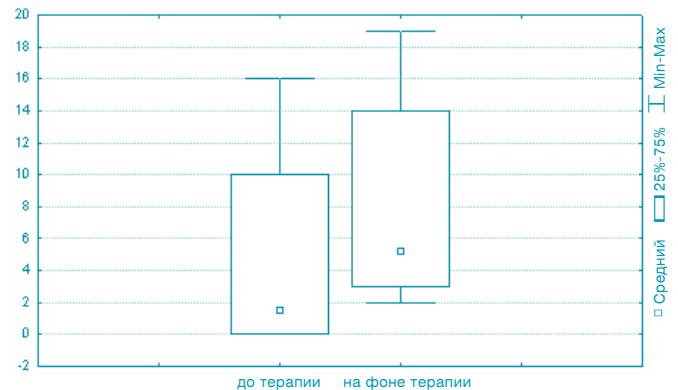
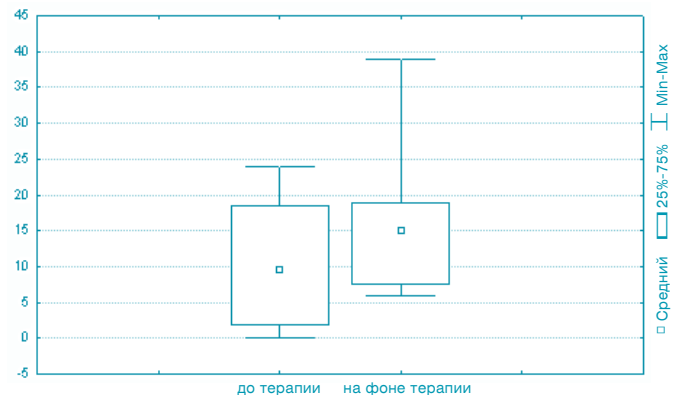


Рисунок 3. Количество подвижных сперматозоидов A+B, %.



терапия кломифена цитратом привела к статистически значимому увеличению секреции ЛГ, ФСГ и тестостерона, таблица 1.

Следует отметить, что у 5 пациентов до терапии был выявлен гипогонадизм (уровень общего тестостерона менее 11,0 нмоль/л). При этом терапия кломифена цитратом привела к полному устранению гипогонадизма у 4-х из них.

У 10 из 12 пациентов с олигозооспермией отмечалось улучшение основных параметров сперматогенеза. Было выявлено статистически значимое увеличение количества сперматозоидов в 1 мл эякулята от 13,8 [2,7;17,0] до 34,7 [20,0;67,5] млн.,  $p=0,005$  (рисунок 1) и процента их морфологически нормальных форм от 1,5 [0,0;10,0] до 5,2 [3,0;14,0] %,  $p=0,012$  (рисунок 2). Кроме того, отмечалось увеличение подвижности A+B от 9,5 [2,0;18,4] % до терапии до [7,5;19,0] % на фоне терапии 15,0, однако данное увеличение не было статистически значимым,  $p=0,052$  (рисунок 3).

У 2-х пациентов с азооспермией, несмотря на улучшение гормонального профиля, сперматозоиды в эякуляте не появились.

У 8 (66,7%) пациентов на фоне терапии олигозооспермия была устранена. У партнерш 2 (16,7%) пациентов возникла беременность. В процессе исследования не было отмечено значимых побочных эффектов, никто из пациентов из исследования не был.

На основании данного пилотного исследования мы убедились, что терапия антиэстрогеном кломифена цитратом является эффективной в плане уве-

личения количества сперматозоидов и их морфологии у пациентов с олигоспермией при нормальной или сниженной продукции ЛГ и ФСГ. Однако, при азооспермии данный вид терапии, по-видимому, неэффективен в связи с исходной выраженностью нарушения сперматогенеза. Умеренно выраженное положительное влияние на подвижность сперматозоидов может объясняться многофакторностью патогенеза астенозооспермии. Кроме того, учитывая небольшой объем выборки, достоверно судить об эффективности терапии в плане увеличения способности к зачатию не представляется возможным и обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований. Следует отметить, что нормализация общего тестостерона, ЛГ, ФСГ и устранение гипогонадизма является дополнительным преимуществом данного вида терапии.

## Литература

1. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью. 4-е издание - М., 2001. - 144 с.
2. Тер-Аванесов Г.В. Андрологические аспекты бесплодного брака. // Болезни органов репродуктивной системы. - 2004. - №3 (Web-репринт).
3. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Niederberger C. Clomiphene Administration for Cases of Nonobstructive Azoospermia: A Multicenter Study. // J Androl. - 2005. - Vol.26(6).-P.787-91
4. Matsumiya K., Kitamura M., Kishikawa H., Kondoh N., Fujiwara

- Y., Namiki M., Okuyama A. A prospective comparative trial of a gonadotropin-releasing hormone analogue with clomiphene citrate for the treatment of oligoasthenozoospermia. // Int J Urol. -1998.-Vol. 5(4).-P.361-3.
5. Patankar S.S., Kaore S.B., Sawane M.V., Mishra N.V., Deshkar A.M. Effect of clomiphene citrate on sperm density in male partners of infertile couples. // Andrologia. - 2000. - Vol. 32(3).-P.155-61
6. Vandekerckhove P., Lilford R., Vail A., Hughes E. WITHDRAWN: Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia // Cochrane Database Syst Rev. - 1996.- Vol.4.- CD000150.