

УДК 616.003.263; 612.443.664

Ю. Г. Надь

## ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПЕРМОГРАММ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ МУЖЧИН ПРИ ГИПО/ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Фертильность (*лат. fertilis* — плодородный) — способность зрелого организма производить потомство. В нарушении фертильности немаловажную роль играют эндокринные факторы, на долю которых приходится от 15 до 60 %. Частота гиперпролактинемии составляет 40–43 % среди эндокринной патологии [1–6]. По данным ВОЗ, за последние 2–3 десятилетия во всех странах мира наряду с низкой рождаемостью наблюдается увеличение числа бесплодных браков, причиной которых в 40–50 % случаев является патология репродуктивной системы у одного из супругов [7–15]. Сегодня количество бесплодных супружеских пар в мире составляет 10–15 % по обращаемости и доходит до 30 % с учетом активного выявления, в то время как уже 15 % является свидетельством того, что данная проблема приобрела государственное значение. Бесплодие в браке продолжает оставаться серьезной причиной проблем в семье и является достаточно сложно решаемой задачей для современных специалистов [15–18].

Цель настоящего исследования — оценить сперматогенез, фертильность у мужчин при гипопролактинемии и гиперпролактинемии, разработать диагностический алгоритм показателей фертильности.

**Материалы и методы исследования.** Всего обследовано 106 мужчин, которые были распределены в 3 группы: гипопролактинемия, нормопролактинемия и гиперпролактинемия. В 1-ю группу вошли 24 мужчины с гипопролактинемией, средний возраст (СВ) составил  $31,75 \pm 1,65$  года, индекс массы тела (ИМТ) —  $24,96 \pm 0,94$  %. Во 2-ю группу включили 71 мужчину с нормопролактинемией, СВ —  $32,21 \pm 0,75$  года, ИМТ —  $27,35 \pm 0,42$ . 3-ю группу составили 11 мужчин с гиперпролактинемией, СВ —  $34,18 \pm 2,83$  года, ИМТ —  $30,91 \pm 0,73$ .

Всем мужчинам проводилось обследование спермы. Забор эякулята осуществлялся при определенных условиях: срок воздержания — 48–72 ч (2–3 дня); отсутствие приема сильнодействующих лекарств, транквилизаторов, алкоголя в период воздержания. Всем пациентам проводили общеклиническое и биохимическое обследование (глюкоза, холестерин, липидограмма), пробу на толерантность к глюкозе. Определение гормонов — пролактина (ПРЛ), фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеотропного (ЛГ), тиреотропного (ТТГ), антител к тиреопероксидазе (титр антител к ТПО) тестостерона (Т), кортизола (К), инсулина — осуществлялось электрохемилюминисцентным иммуноанализом на приборе Elecsys 2010 (Япония), реактивы фирмы Ф. Хоффман Ля Рош Лтд (Германия). Все обследованные осмотрены урологом.

Была проведена компьютерная/магнитно-резонансная томография (КТ/МРТ) гипофиза. Полученные данные обрабатывались с помощью программной системы STATISTICA

© Ю. Г. Надь, 2009

for Windows (версия 5.11) [19]. Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину  $P < 0,05$ . В процессе работы нами опробованы различные подходы, методы и приемы анализа данных: кластерный, факторный, дискриминантный. Считаем необходимым несколько подробнее остановиться на сравнительно редком для отечественных клинических исследований методе построения классификационных деревьев.

Цель построения деревьев классификации заключается в предсказании (или объяснении) значений категориальной зависимой переменной. Построенное дерево классификации дает основания для формулирования решающих правил на основе последовательного (рекурсивного, иерархического) анализа влияния отдельных переменных. На способ измерения предикторской переменной накладываются гораздо более слабые ограничения, чем, например, в дискриминантном анализе как по количеству наблюдений, так и по типам их распределения [19, 20]. Мы выявляли показатели и их пороговые значения для обоснования обнаруженной патологии, которая была категориальной зависимой переменной. В качестве потенциальных признаков классов использовались все имеющиеся количественные переменные (предикторные) по всему набору показателей функциональной и лучевой диагностики. Для поиска факторов, позволяющих прогнозировать в нашем исследовании, мы использовали алгоритм CART (все возможные комбинации вариантов одномерного ветвления) для задания типа ветвления, меры Бартлетта — для измерения критерия согласия и алгоритм FACT — для выбора момента прекращения дальнейшего ветвления [20]. В итоге нам удалось сформировать комплекс из нескольких факторов, для которых с помощью классификационных деревьев были обоснованы пороговые значения и получены характеристики диагностических качеств данного комплекса

**Результаты и их обсуждение.** Всем обследованным мужчинам с нарушением уровня пролактина произведена оценка спермограмм (табл. 1). На основании данных, представленных в таблице, можно констатировать, что по группам имеют место достоверные ( $P < 0,05$ ) различия аналогичных показателей: концентрация сперматозоидов, число сперматозоидов в эякуляте, число лейкоцитов, подвижность и неподвижность сперматозоидов, наличие нормальных и дегенеративных форм сперматозоидов, наличие клеток сперматогенеза.

В группе мужчин при гипопролактинемии и гиперпролактинемии отмечались: относительный лейкоцитоз, снижение концентрации и числа сперматозоидов в эякуляте, уменьшение количества подвижных и нормальных форм сперматозоидов, увеличение количества неподвижных и дегенеративных форм сперматозоидов по сравнению с группой обследованных мужчин при нормопролактинемии. При гиперпролактинемии наблюдалось достоверное ( $P < 0,05$ ) увеличение клеток сперматогенеза. Таким образом, при гипо/гиперпролактинемии происходило ухудшение показателей спермограмм, что может свидетельствовать о влиянии пролактина на сперматогенез.

Достоверные различия по параметрам спермограмм имели особенности при сопоставлении показателей и между всеми группами, и между отдельными группами. При сравнении групп с гипопролактинемией и гиперпролактинемией достоверные различия ( $P < 0,05$ ) выявлены по показателям: подвижность сперматозоидов, наличие нормальных сперматозоидов и клеток сперматогенеза. Статистически значимая ( $P < 0,05$ ) отрицательная корреляция была установлена между такими параметрами спермограммы, как количество сперматозоидов и ИМТ; лейкоциты и уровень гликемии натощак, через 2 ч, уровень тестостерона. При увеличении ИМТ, уровня гликемии и тестостерона происходило уменьшение количества сперматозоидов и лейкоцитов, что отражалось на качестве спермы.

Таблица 1

Результаты спермограмм мужчин при различных уровнях пролактина ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа 1 ( $N = 24$ )	Группа 2 ( $N = 71$ )	Группа 3 ( $N = 11$ )
Количество спермы, мл	3,56±0,41	3,54±0,11	2,95±0,49
Вязкость, см	0,34±0,04	0,34±0,02	0,51±0,09
pH	7,47±0,08	7,43±0,04	7,62±0,12
Лейкоциты, п/зр	7,71±1,29	4,84±0,65	6,82±0,2
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	70,5±10,7	145,89±4,36	96,18±2,2
Число сперматозоидов в эякуляте, млн	225,12±33,5	408,7±21,5	275,8±63,2
Нормокинезис (подвижные)	50,42±3,73	61,58±2,43	34,82±5,74
Гипокинезис (слабоподвижные)	14,58±1,56	18,55±1,07	15,00±0,23
Акинезис (неподвижные)	35,6±2,95	18,68±3,11	48,7±0,35
Нормальные сперматозоиды	51,3±2,91	73,42±2,69	39,27±2,3
Дегенеративные формы	44,63±2,95	23,87±1,64	49,0±2,53
Юные формы	1,25±0,16	1,0±0,24	1,00±0,13
Старые формы	0,96±0,19	0,61±0,01	0,91±0,2
Клетки сперматогенеза	2,38±0,38	2,5±0,21	9,82±0,3

Примечание. Группа 1 — гипопролактинемия; группа 2 — нормопролактинемия; группа 3 — гиперпролактинемия. Здесь и далее в таблицах:  $M$  — среднеарифметическое значение,  $m$  — ошибка определения среднего.

Статистически значимая ( $P < 0,05$ ) положительная корреляция выявлена между значениями pH, вязкости и ИМТ. В случае роста ИМТ происходило увеличение pH спермы и вязкости спермы, что ухудшало биохимические свойства сперматозоидов. Статистически значимая ( $P < 0,05$ ) положительная корреляция была выявлена между значениями концентрации, численности сперматозоидов и уровнем гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой. При увеличении гликемии происходил рост концентрации и численности сперматозоидов, что изменяло их активность.

Статистически значимая ( $P < 0,05$ ) положительная корреляция имела место между значениями вязкости, концентрации, численности сперматозоидов и уровнем гормонов — ТТГ, пролактина, инсулина, эстрадиола, тестостерона. В случае роста уровней гормонов (пролактина, ТТГ, инсулина, эстрадиола, тестостерона) происходило увеличение вязкости, концентрации и численности сперматозоидов, что нарушало их активность. Статистически значимая ( $P < 0,05$ ) отрицательная корреляция была установлена между такими параметрами спермограммы, как подвижность, слабоподвижность сперматозоидов и ИМТ; неподвижность сперматозоидов и уровень тестостерона. При увеличении ИМТ происходило снижение подвижности сперматозоидов, а при снижении уровня тестостерона — увеличение неподвижности сперматозоидов. Статистически значимая ( $P < 0,05$ ) положительная корреляция отмечена между такими параметрами спермограммы, как подвижные сперматозоиды и уровень тестостерона; неподвижные сперматозоиды и ИМТ. Таким образом, на активность (подвижность) сперматозоидов влияли уровень тестостерона и вес пациента.

Статистически значимая ( $P < 0,05$ ) корреляция была выявлена между различными формами (нормальные, дегенеративные, юные, старые и клетки сперматогенеза)

сперматозоидов и ИМТ, уровнем глюкозы, тестостерона, кортизола, инсулина, эстрадиола, положительная корреляция — между нормальными сперматозоидами и уровнем титра антител к ТПО, гликемии и тестостерона; дегенеративными сперматозоидами и уровнем кортизола; клетками сперматогенеза и ИМТ, уровнем инсулина, кортизола. Отрицательная корреляция имела место между нормальными сперматозоидами и уровнем кортизола, дегенеративными сперматозоидами и уровнем тестостерона, юными формами и уровнем тестостерона, старыми формами и уровнем эстрадиола, клетками сперматогенеза и уровнем тестостерона. Таким образом, в случае нарушения секреции пролактина у мужчин количество различных форм сперматозоидов зависило от метаболических (ИМТ, уровень гликемии) и гормональных (инсулин, тестостерон, эстрадиол) показателей.

Нами были выявлены особенности пациентов по группам в зависимости от изменений гипофиза (табл. 2). При синдроме «пустого» турецкого седла отмечалось достоверное ( $P < 0,001$ ) снижение концентрации сперматозоидов. При аденоме гипофиза имело место достоверное ( $P < 0,05$ ) уменьшение количества подвижных и нормальных форм сперматозоидов, увеличение количества неподвижных сперматозоидов, дегенеративных форм сперматозоидов и рост числа клеток сперматогенеза по сравнению с аналогичными показателями в других группах обследованных мужчин. Таким образом, при структурных изменениях гипофиза (аденома, синдром «пустого» турецкого седла) происходило нарушение секреции гормонов (гонадотропных, половых, тиреотропного, инсулина), показателей спермограмм, увеличение ИМТ, что явилось причиной развития метаболического синдрома, нарушения функции гонад и фертильности мужчин репродуктивного возраста.

Таблица 2

**Результаты спермограмм мужчин при различных изменениях гипофиза (M±m)**

Показатель	Норма (N = 59)	«Пустое» турецкое седло (N = 5)	Аденома гипофиза (N = 8)
Количество спермы, мл	3,53±0,16	3,70±0,91	3,01±0,65
Вязкость, см	0,35±0,02	0,38±0,01	0,44±0,01
pH	7,49±0,04	7,08±0,05	7,53±0,15
Лейкоциты, п/зр	5,44±0,65	11,6±0,44	8,13±0,2
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	117,86±6,8	74,4±2,5	117,5±28,2
Число сперматозоидов в эякуляте, млн	336,3±22,08	282,2±86,7	334,5±77,5
Нормокинезис (подвижные)	57,17±2,19	52,0±0,2	33,75±0,7
Гипокинезис (слабоподвижные)	17,2±0,95	16,0±0,5	13,75±0,23
Акинезис (неподвижные)	35,6±2,95	34,00±2,8	50,8±0,92
Нормальные сперматозоиды	65,46±2,5	54,00±0,95	34,00±5,6
Дегенеративные формы	31,36±2,5	41,8±1,34	51,38±2,53
Юные формы	1,07±0,18	1,4±0,60	1,00±0,19
Старые формы	0,73±0,10	0,80±0,01	1,00±0,33
Клетки сперматогенеза	2,49±0,79	2,20±0,04	12,63±0,3

При анализе данных семейного анамнеза (наличие или отсутствие беременностей у женщин в браке, случаи преждевременного прерывания беременностей) нами была проведена оценка фертильности у мужчин с учетом гормонального фона. Были сформированы 2 группы — с нормальной и с нарушенной фертильностью. У мужчин были выявлены достоверные ( $P < 0,05$ ) различия между группами по ИМТ и уровню тестостерона. При нарушении фертильности у мужчин происходило увеличение ИМТ, уменьшение уровня тестостерона.

Таким образом, увеличение уровней пролактина, тиреотропного гормона на фоне роста титра антител к ТПО, инсулина, кортизола и снижение уровня тестостерона сопровождалось значительными нарушениями фертильности у пациентов с ИМТ более 30 %. Значительное нарушение фертильности происходит на фоне нарушения уровня пролактина. При гипо/гиперпролактинемии были отмечены отклонения по фертильности в 72,96 и 84,18 % случаев соответственно (рис. 1). Своевременное выявление гипо/гиперпролактинемии у мужчин позволит оценить нарушение фертильности и установить прогностические факторы риска, к которым относятся ИМТ, уровни пролактина, ТТГ, АТ к ТПО, инсулина, тестостерона.

Алгоритм прогноза фертильности мы составили на основании анализа показателей, формируя группы мужчин как по наличию или отсутствию проблем с фертильностью, так и по результатам сравнения показателей у пациентов, оценивая их различия. Основной задачей исследования являлась разработка удобного и надежного алгоритма прогнозирования фертильности у мужчин при различных уровнях пролактина в крови и обоснованного направления пациентов на обследование гормонального статуса, исследования спермограмм. По критериям Фишера и  $\chi^2$  мы имеем статистически достоверное увеличение частоты отклонений фертильности при патологии. В ходе статистического анализа были выделены 8 основных параметров, влияющих на фертильность у мужчин: параметрические — ИМТ, уровень пролактина, инсулина, глюкозы в крови через 2 ч после нагрузки (при проведении глюкозотолерантного теста); данные спермограммы — концентрация сперматозоидов, наличие юных форм сперматозоидов и непараметрические — данные КТ гипофиза (табл. 3).

С учетом выявленного диапазона нормы и патологии каждому параметру был дан оценочный балл (табл. 4). Как видно из таблицы, диагностическая балльная оценка может находиться в пределах 0–8. В нашем массиве баллы риска находились в диапазоне от 1 до 5. Мы получили распределение для количества баллов тех пациентов, у которых

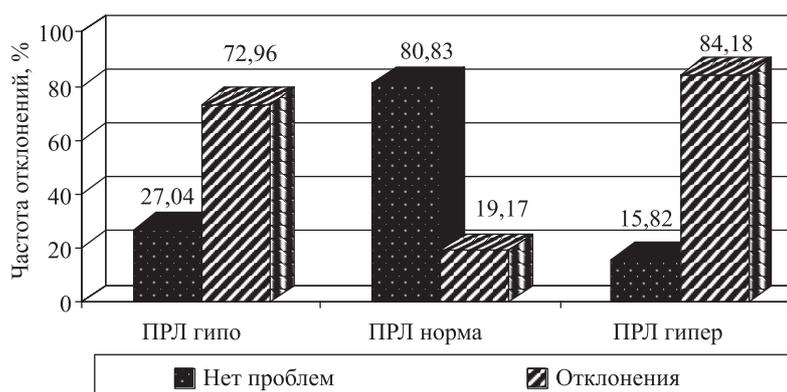


Рис. 1. Частота отклонений в фертильности при различных уровнях пролактина

Таблица 3

## Параметры, влияющие на фертильность у мужчин

№ п/п	Параметр	Диапазон	Оценочный балл
1	Индекс массы тела, %	До 26,5	0
		>26,5	1
2	Пролактин, мкЕД/мл	120–800	0
		>800 или <120	1
3	КТ гипофиза	Норма	0
		Патология	1
4	Концентрация сперматозоидов, млн/мл	Норма	0
		<150	1
5	Инсулин, мкЕД/мл	3,0–8,3	0
		>8,4	1
6	Глюкоза ч/з 2 ч, моль/л	5,5–6,9	0
		>7,0	1
7	Юные формы сперматозоидов	0–2	0
		>2	1
8	Наличие беременности в браке	Есть	0
		Нет	1
Всего			0–8

Таблица 4

## Оценочные баллы по фертильности\*

№ п/п	Параметр	Нет проблем	Отклонения
1	Индекс массы тела	3 (100)	0 (0)
2	Пролактин	6 (100)	0 (0)
3	КТ гипофиза	1 (14,29)	6 (85,7)
4	Концентрация сперматозоидов	0 (0)	13 (100)
5	Инсулин, глюкоза ч/з 2 ч, юные формы сперматозоидов, наличие беременности в браке	0 (0)	23 (100)
6			
7			
8			
Всего		10 (19,23)	42 (80,7)

\*В скобках приведены значения в процентах.

были измерены все показатели, включенные в алгоритм. Как видно из таблицы, переходным значением является величина 3 балла, которую можно рассматривать как пороговое значение для диагностического вывода. По методу построения классификационных деревьев получено значение 2,5. На рис. 2 представлена графическая интерпретация этого результата, выдаваемая системой Statistica.

Применяя традиционную методику (В. В. Власов, 2001), мы получили достаточно убедительные результаты определения специфичности и достоверности предлагаемой к клиническому использованию шкалы прогноза эндокринной патологии на основе

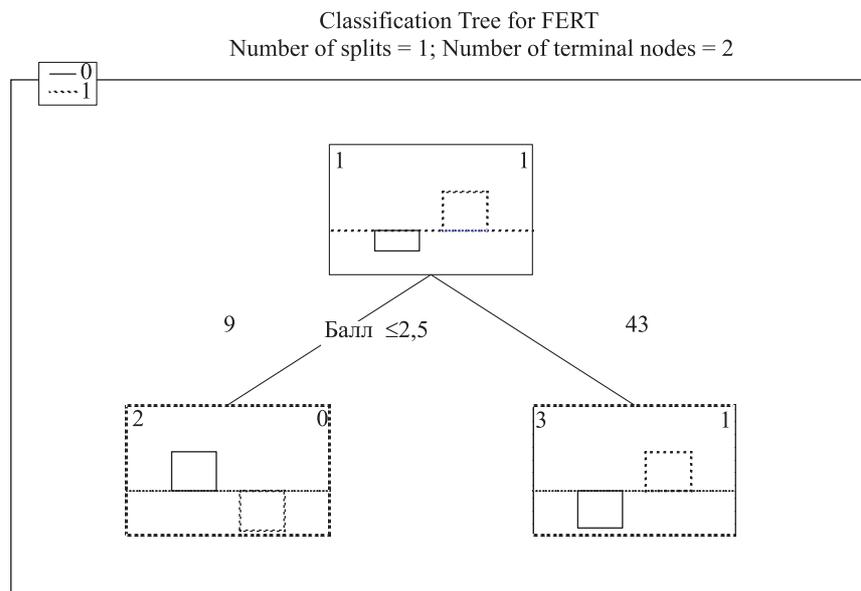


Рис. 2. Классификационное дерево

гормональных показателей, данных спермограмм и степени их отклонений. Исходя из результатов, можно утверждать, что предлагаемая шкала прогноза обладает высокой степенью достоверности и проста в клинической реализации. Чувствительность нашего алгоритма равна 100 %, специфичность — 90,0 %. Степень положительного прогноза равняется 97,6 %, а отрицательного — 100 %, диагностическая точность — 98 % (рис. 3). Относительно низкая специфичность объясняется наличием ложноположительных результатов, что вполне допустимо, когда может иметь место патология другого типа.

В заключение можно сделать следующие выводы.

1. При гипо/гиперпролактинемии происходит ухудшение показателей спермограмм у мужчин: относительный лейкоцитоз, снижение концентрации и числа сперматозоидов в эякуляте, уменьшение количества подвижных и нормальных форм сперматозоидов, увеличение количества неподвижных и дегенеративных форм.

2. При нарушении секреции пролактина выявлено, что количество различных форм сперматозоидов зависит от метаболических (индекс массы тела, уровень гликемии) и гормональных (инсулин, тестостерон, эстрадиол) показателей.

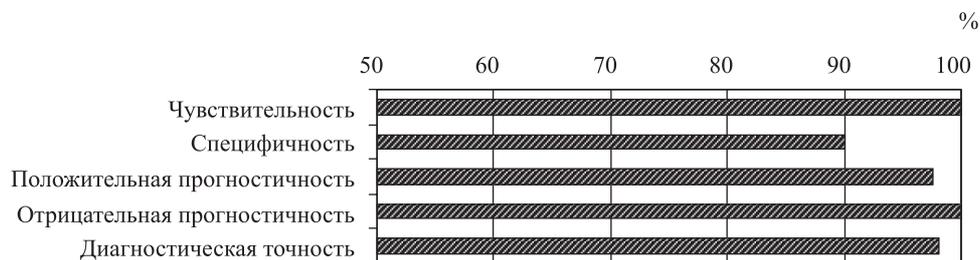


Рис. 3. Диагностические характеристики разработанного алгоритма

3. В случае структурных изменений гипофиза (аденома, синдром «пустого» турецкого седла) происходит нарушение секреции гормонов (гонадотропных, половых, тиреотропного, инсулина), показателей спермограмм, увеличение индекса массы тела, что способствует развитию метаболического синдрома, нарушению функции гонад и фертильности мужчин репродуктивного возраста.

4. При увеличении секреции пролактина, инсулина, кортизола, тиреотропного гормона на фоне роста титра антител к ТПО и снижения уровня тестостерона были установлены нарушения фертильности у 70 % пациентов с индексом массы тела более 30 %.

5. Своевременное выявление гипо/гиперпролактинемии у мужчин позволило оценить нарушение фертильности и установить прогностические факторы риска, к которым относятся индекс массы тела, уровни гормонов — пролактина, тиреотропного, инсулина, прогестерона, кортизола, тестостерона.

### Литература

1. Вознюк Н. Е., Старикова Л. Г., Хоружая В. А. Пролактиномы и гиперпролактинемия: Обзор // Вестн. новых мед. технол. 2000. № 2. С. 97–100.
2. Дедов И. И., Вакс В. В. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза опухолей гипофиза // III Всерос. научно-практ. конф. «Актуальные проблемы нейроэндокринологии». М., 2003.
3. Дедов И. И., Фофанова О. В., Воронцов А. В. и др. Триада (гипоплазия аденогипофиза и гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза) в МР-томографической диагностике // Пробл. эндокринологии. 2001. № 5. С. 13–17.
4. Ainbinder D., Touitou E. Testosterone ethosomes for enhanced transdermal delivery // Drug. Deliv. 2005. Vol. 12. N 5. P. 297–230.
5. Bals-Pratsch M., Knuth U. A., Yoon Y. D., Nieschlag E. Transdermal testosterone substitution therapy for male hypogonadism // Lancet. 1986. N 4. P. 943–946.
6. Greenman Y., Tordjman K., Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels // Clin. Endocrinol. (Oxford). 1998. Vol. 48. N 5. P. 547–553.
7. Демидова Т. Ю. Ожирение — это фундаментальный фактор риска сахарного диабета 2 типа // Диабет — образ жизни. 2006. № 6.
8. Barash I., Cheung C., Weigle D. et al. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system // Endocrin. 1996. Vol. 137. P. 3144–3147.
9. Berman N. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 4500–4510.
10. Campfield A., Smith F., Burn P. The OB protein (Leptin) pathway — A link between adipose tissue mass and central neural networks // Horm. Metab. Res. 1996. Vol. 28. P. 619–632.
11. Caterson I. D. Obesity and its management // Aust. Prescr. 1999. Vol. 22. P. 12–16.
12. 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 // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. P. 589–598.
13. Fisier J. S., Warden C. H. Uncoupling proteins, dietary fat and the metabolic syndrome // Nutr. Metab. (London). 2006. Vol. 12. N 3. P. 38.
14. Kadowaki T. et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome // J. Clin. Invest. 2006. Vol. 116. N 7. P. 1784–1792.
15. Seminara S. B., Hayes F. J., Crowley W. F. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations // Endocr. Rev. 1998. Vol. 19. P. 521–539. 16. Ofci F. et al. Effects of human anti-TNF –antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM // Diabetes. 1996. Vol. 45. P. 881–885.

16. *Ofci F. et al.* Effects of human anti-TNF — antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glyceimic control in patients with NIDDM // *Diabetes*. 1996. Vol. 45. P. 881–885.
17. *Wang C., Berman N., Longstreth J. A. et al.* Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites: a general clinical research center study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 964–969.
18. *Yang, Q. et al.* Retinol-Binding Protein 4 and Insulin Resistance in Lean, Obese, and Diabetic Subjects // *New Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. P. 2552–2563.
19. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. М., 1999. 459 с.
20. *Боровиков В. П., Боровиков И. П.* STATISTICA: Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М., 1997.

Статья принята к печати 17 декабря 2008 г.