



Актуальные вопросы оказания помощи парам с мужским фактором бездетного брака: клинические и организационно-методические аспекты

В.А. Божедомов¹⁻³, И.М. Рохликов⁴, А.А. Третьяков⁵, Н.А. Липатова²,
И.В. Виноградов², Е.Л. Никонов³

¹Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

²кафедра клинической андрологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва;

³ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ, Москва;

⁴ГБУЗ «Городская поликлиника № 3» Департамента здравоохранения г. Москвы;

⁵ГБУЗ «Городская поликлиника № 68» Департамента здравоохранения г. Москвы

Контакты: Владимир Александрович Божедомов vbojedotov@mail.ru

Статья посвящена рассмотрению актуальных вопросов этиопатогенеза, диагностики, профилактики и лечения нарушений репродуктивной функции у мужчин на основе междисциплинарного подхода с учетом клинических и организационно-методических аспектов. Предложена трехуровневая система оказания помощи мужчинам из бездетных пар. Отражены современные требования к оснащению андрологических лабораторий и методам оценки качества спермы. Обосновано выделение 3 этапов комплексной профилактики нарушений репродуктивной функции мужчин.

Ключевые слова: бездетный брак, сперма, оксидативный стресс, хроматин сперматозоидов, фрагментация ДНК, акросомная реакция, варикоцеле, простатит, лечение бесплодия

Topical problems of care rendered to childless couples with male factor infertility: clinical, organizational, and methodical aspects

V.A. Bozhedomov¹⁻³, I.M. Rokhlikov⁴, A.A. Tretyakov⁵, N.A. Lipatova², I.V. Vinogradov², E.L. Nikonov³

¹Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, Faculty for Postgraduate Training of Physicians, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;

²Department of Clinical Andrology, Faculty for Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow;

³Polyclinic One, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow;

⁴City Polyclinic Three, Moscow Healthcare Department;

⁵City Polyclinic Sixty-Eight, Moscow Healthcare Department

The paper considers the topical problems of the etiopathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment of male reproductive dysfunction, by using an interdisciplinary approach in view of clinical, organizational, and methodical aspects. It proposes a three-level care system for men from childless couples. Current requirements for andrology laboratory equipment and sperm quality assessment methods are shown. Identification of 3 steps of comprehensive prevention of male reproductive dysfunction is substantiated.

Key words: childless marriage, sperm, oxidative stress, sperm chromatin, DNA fragmentation, acrosome reaction, varicocele, prostatitis, infertility treatment

Введение

Принято считать, что во всем мире 10–20 % супружеских пар репродуктивного возраста страдают от отсутствия детей, и в половине случаев причиной бесплодия является та или иная патология у мужчины [1, 2]. Учитывая неблагоприятную демографическую ситуацию в России, эта проблема требует особенного внимания всех отечественных специалистов, занимающихся вопросами репродукции: урологов-андрологов,

гинекологов, эмбриологов, эндокринологов, психотерапевтов. Однако разработка алгоритмов и стандартов помощи бесплодным парам с предполагаемым мужским фактором представляет собой весьма трудную задачу.

Эта статья посвящена рассмотрению актуальных вопросов этиопатогенеза, диагностики, профилактики и лечения нарушений репродуктивной функции у мужчин на основе междисциплинарного подхода с учетом организационно-методических аспектов.

Этиопатогенез снижения мужской репродуктивной функции

Мужское бесплодие представляет собой многофакторный синдром, включающий широкий спектр нарушений, симптом множества различных патологических состояний, затрагивающих как половую, так и другие системы организма: эндокринную, нервную, кровеносную, иммунную.

Согласно рекомендациям ВОЗ [1] выделяют 16 основных нозологий, каждая из которых, в свою очередь, включает до нескольких десятков конкретных патогенетических факторов (табл. 1); 4 из 16 диагнозов являются описательными, без указания на истинную причину: идиопатическая олиго-, астено-, терато- и азооспермия.

Большая часть «идиопатических» форм на самом деле генетически обусловлена и связана с мутациями и полиморфизмом многих генов — развитие сперматозоидов регулируют более 2000 генов, только 230 из них находятся в Y-хромосоме [3–5].

Для многих факторов риска, включая варикоцеле и простатит, взаимосвязь с бесплодием в целом остается не доказанной [6–8]. Одни и те же факторы в зависимости от генетических особенностей могут либо снижать фертильность мужчин, либо нет. Например, факторами риска развития бесплодия при хроническом простатите являются присутствие в сперме *Anaerococcus*, нарушение равновесия активация/апоптоз лейкоцитов в репродуктивном тракте мужчины, степень гиперпродукции активных форм кислорода, нарушение дренажной функции семенных пузырьков, наличие фиброза простаты и др. [9–11]. В качестве предрасполагающих факторов бесплодия при варикоцеле описаны антиспермальные антитела (АСАТ), микроделеции некоторых митохондриальных генов, недостаточность белков теплового шока, экспрессии каспаз, антигена *Bak*, *p53* и ряда других факторов, противостоящих оксидативному стрессу (ОС) и нарушающих соотношение пролиферация/апоптоз сперматогенных клеток [12–15]. Генетические дефекты, снижающие фертильность мужчин, являются сегодня предметом активного изучения.

Данные о распространенности основных причин мужского бесплодия представлены в табл. 2.

В последние годы стало ясно, что плохое качество сперматозоидов — причина не только отсутствия беременности, но и нарушений развития зародыша, врожденных аномалий и даже рака у детей [4, 6, 16–18]. В основе этого — нарушения структуры хроматина сперматозоидов [4, 18, 19]. Вероятность оплодотворения *in vivo* и при внутриматочной инсеминации близка к нулю, если количество сперматозоидов с повреждением (фрагментацией) ДНК превышает 25–30 %; до 40 % выкидышей может быть предсказано с помощью оценки целостности спермальной ДНК [4, 16, 18]. Выполненные недавно метаанализы опубликованных работ,

посвященных роли фрагментации ДНК, установили, что риск спонтанных аборт и нарушений развития зародыша увеличивается в 2,2–3,9 раза при повышенной фрагментации ДНК сперматозоидов (норма — 20–30 % в зависимости от использованных методов) даже после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ) [4, 20]. Между фрагментацией ДНК и процентом патологических форм имеется положительная корреляция, с подвижностью — отрицательная, но повышенная фрагментация ДНК может иметь место даже при нормозооспермии [4, 16, 18, 21].

Повреждение ДНК может быть из-за внутренних или внешних факторов. Внутренние — недостаточность протаминов и топоизомераз; внешние — курение табака, инфекционно-воспалительные процессы репродуктивного тракта, перегревание яичек, варикоцеле, АСАТ, диабет и др. [4, 12, 16, 22–24]. В основе экзогенного повреждения — гиперпродукция активных форм кислорода (озон, перекись водорода, оксид азота), что приводит к ОС сперматозоидов; одно- или двухцепочечные разрывы ДНК, приводящие к снижению фертильности и аномалиям развития, возникают при ОС на фоне недостаточности антиоксидантных систем и механизмов репарации ДНК [4, 6, 16–18, 25].

Обследование мужчин из бездетных пар

Стандартизированный подход к обследованию пациентов, четкие принципы и алгоритм диагностики причин, лежащих в основе бесплодия, описаны в *Руководстве ВОЗ по стандартному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар* [1], уточнены и дополнены в последующих руководствах и монографиях [5–8, 17, 18, 26, 27]. Цель обследования — выявить факторы риска, перечисленные выше, — эффективное лечение возможно в случае установления причин мужского бесплодия. Причины в большинстве случаев удается выявить при тщательном сборе анамнеза, физикальном обследовании, проведении анализа спермы, специальных гормональных, генетических, микробиологических и других исследований.

Оснащение андрологических кабинетов должно позволять проводить в комфортных условиях осмотр пациента, в том числе органов мошонки и простаты, забор материала для микробиологических и молекулярно-биологических методов диагностики инфекций, проводить ультразвуковое исследование (УЗИ) мошонки и простаты, включая доплеровские исследования; необходимо создать адекватные условия для получения эякулята, при необходимости — выполнения биопсии яичка.

Ведущая роль в обследовании мужчин из бесплодных пар принадлежит лабораторным методам. В последние годы в этом направлении появилось много нового. Согласно рекомендациям ВОЗ (2010) снижены

Таблица 1. Причины снижения мужской репродуктивной функции (по Д. Оль, Т. Шустер, С. Кволлич (2013) с дополнениями)

Нарушения эякуляции	<ul style="list-style-type: none"> • анэякуляция • ретроградная эякуляция • сексуальная дисфункция
Воздействия окружающей среды	<ul style="list-style-type: none"> • перегревание • психологические стрессы • вибрация • неионизирующее электромагнитное излучение (сверхвысокочастотное излучение, мобильные телефоны) • вредные привычки <ul style="list-style-type: none"> – курение – злоупотребление алкоголем – ожирение – сидячий образ жизни – опиаты (героин, морфин, метадон) • химическое загрязнение <ul style="list-style-type: none"> – тяжелые металлы (свинец, кадмий, ртуть) – синтетические эстрогены (диэтилстильбэстрол, пероральные контрацептивы) – эфиры гликолевой кислоты, входящие в состав лаков и красок (2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол) – пестициды (дибромхлорпропан, этилендибромид) – растворители (дисульфид углерода) – хлорорганические соединения (диоксины, полихлорированные бифенилы, бифураны) • ятрогенные (вызванные различными методами лечения) <ul style="list-style-type: none"> – химиотерапия (цитостатики) – ионизирующее облучение – лекарственные средства (циметидин, сульфасалазин, спиронолактон, нитрофурантоин, ниридазол, колхицин) – экзогенные гормоны (кортикостероиды, агонисты ГтРГ, анаболические стероиды, гестагены) – антиандрогены (бикалутамид, финастерид и др.) • хирургические вмешательства (простатэктомия, вазорезекция, кисто- и гидроцелэктомия)
Приобретенные	<ul style="list-style-type: none"> • тестикулярные травмы • инфекции • простатит • эпидидимит • орхит • рак яичка • системные заболевания (диабет, хроническая почечная недостаточность) • гипотиреоз • аутоиммунные реакции против сперматозоидов • злокачественные новообразования • возраст (старше 40 лет)
Анатомические	<ul style="list-style-type: none"> • варикоцеле • обструктивная азооспермия • недоразвитие семявыносящего протока • недостаточность придатка яичка
Аномалии развития и строения	<ul style="list-style-type: none"> • специфические генетические синдромы <ul style="list-style-type: none"> – синдром Клайнфельтера – муковисцидоз – микроделеции Y-хромосомы – транслокации хромосом • крипторхизм • недостаточность половых желез (гипергонадотропный гипогонадизм) • синдром клеток Сертоли • нарушение транспорта спермы (парез семявыносящих путей)
Нарушения качества спермы	<ul style="list-style-type: none"> • гипосперматогенез (арест сперматогенеза) • аномалии строения сперматозоидов
Гормональные причины и нечувствительность к андрогенам	<ul style="list-style-type: none"> • гипогонадотропный гипогонадизм • гиперпролактинемия • синдром нечувствительности к андрогенам
Идиопатические причины	<ul style="list-style-type: none"> • полиморфизм генов и точечные мутации? (ubiquitin protease 26 gene, polymorphisms in the oestrogen receptor gene, polymorphisms of the gonadotrophin-regulated testicular helicase gene, UTP14c, SPAG16L, BGR-like gene, SPO11, EIF5A2, ACT, N322 H variant of the BRCA2 gene, heat shock transcription factor in AZFb, Cys-189-Thr и др.)

Таблица 2. *Этиология и распространенность различных форм мужского бесплодия*

Причины бесплодия, %	WHO, 2000 (n = 7053)	E. Nieschlag, H.M. Behre (eds.), 2010 (n = 12 945)	В. Божедомов и соавт., 2004 (n = 2800)
Сексуальные дисфункции	1,7	2,4	0,5
Урогенитальные инфекции	6,6	9,3	32,0
Врожденные аномалии развития (гермафродитизм, крипторхизм и др.)	2,1	11,2	7,2
Действие неблагоприятных внешних факторов	2,6	—	7,0
Варикоцеле	12,3	14,8	27,4
Эндокринные нарушения	0,6	10,1	2,5
Иммунологический фактор	3,1	3,9	17,5
Другие ненормальности	3,0	8,5	5,0
Идиопатические нарушения	75,1	30,0	38,0

требования к количественным параметрам стандартной спермограммы: объему, концентрации, подвижности, доле нормальных форм, отмечена роль функциональных нарушений сперматозоидов – акросомной реакции, конденсации хроматина, фрагментации ДНК и др. (рис. 1), подробно описаны рекомендуемые методы их оценки [4, 18, 28].

Недавнее обследование 763 мужчин – партнеров беременных женщин в США подтвердило обоснованность современных норм: среднее значение (медиана; 5–95 % процентиля) объема спермы – 3,9 (3,7; 1,5–6,8) мл, концентрации сперматозоидов – 60 (67; 12–192) млн/мл, количества сперматозоидов в эякуляте –

209 (240; 32–763) млн; % подвижных – 51 (52; 28–67) %, а общего количества подвижных сперматозоидов – 104 (128; 14–395) млн соответственно; значения для морфологии сперматозоидов составили 11 % (10; 3–20) и 57 (59; 38–72) % нормальных форм по строгим (ВОЗ, 1999) и «традиционным» (ВОЗ, 1987) критериям соответственно. Причем имелись расовые различия – афроамериканцы имели существенно более низкие объем спермы, концентрацию и общее количество подвижных сперматозоидов, чем белые и латиноамериканцы [29].

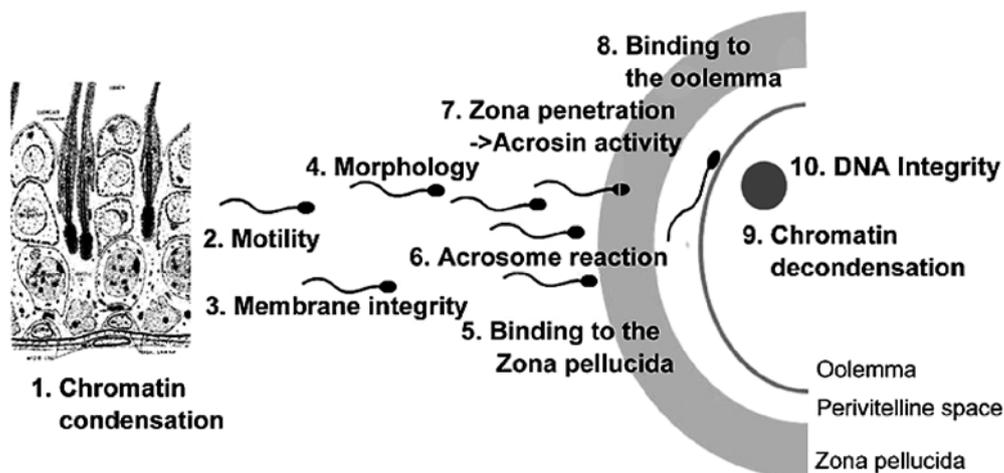
В соответствии с современными требованиями андрологическая лаборатория должна выполнять анализ спермы, обязательно включающий оценку жизнеспособности и подвижности сперматозоидов, признаков воспаления (лейкоциты, эластаза, активные формы кислорода), антиоксидантной активности эякулята, повреждения ДНК сперматозоидов, АСАТ; делать анализ постэякуляторной мочи и другие функциональные тесты [30].

Естественно, объем обследования и методическая оснащенность лабораторий должны отличаться в различных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ). С позиций организации здравоохранения можно выделить 3 уровня обследования и, соответственно, оснащения.

Первый является обязательным для всех ЛПУ, имеющих в своем составе кабинет уролога. Он включает:

- первичное обследование мужчины, обратившегося к урологу поликлиники в связи с отсутствием желаемой беременности у постоянной половой партнерши (жалобы, анамнез, физикальное обследование);
- выполнение минимального лабораторного обследования мужчины, планирующего отцовство (анализы крови на ВИЧ (с согласия пациента), вирусные гепатиты В и С, сифилис, мазок из уретры);
- УЗИ органов мошонки, предстательной железы и семенных пузырьков.

Второй является обязательным для всех ЛПУ, в той или иной форме занимающихся проблемой бесплодия.


Рис. 1. *Показатели функции сперматозоидов, характеризующие фертильность мужчин*



ного брака, — андрологических кабинетов окружных («кустовых», районных и т. п.) урологических амбулаторно-поликлинических отделений, консультаций «Брак и семья», центров планирования семьи и репродукции. Он включает:

- стандартную спермограмму, в том числе окраску сперматозоидов специальными красителями и «строгую» оценку морфологии;

- определение АСАТ на подвижных сперматозоидах (MAR- или ИВТ-тест);

- выявление инфекционно-воспалительных процессов репродуктивного тракта (лейкоциты в сперме и секрете простаты, при необходимости — микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование на инфекции);

- гормональные (определение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, ингибина В, тестостерона, андрогенсвязывающего глобулина и др.).

Это позволяет выделить группу мужчин с нарушениями качества спермы и направить их для более углубленного обследования в специализированные клиники 3-го уровня, где должны быть проведены дополнительные исследования:

- генетические (кариотипирование, диагностика микроделений и точечных мутаций AZF, муковисцидоза, полиморфизма рецепторов андрогенов и др.);

- биохимические исследования эякулята (фруктоза, цитрат, цинк, альфа-гликозидаза, акрозин и др.);

- оценка взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью *in vivo* и *in vitro*;

- гипоосмотический тест;

- оценка акросомной реакции (иммунофлуоресценция, проточная цитометрия);

- измерение продукции активных форм кислорода (хемилюминесценция);

- оценка фрагментации ДНК (TUNEL, COMET, SCD);

- оценка нарушений упаковки и конденсации хроматина (СМАЗ, Aniline blue, Acridine orange);

- комплексное исследование «отмытых» в градиенте перкола сперматозоидов.

Не следует забывать, что нарушения качества спермы — акросомные реакции, фрагментация ДНК, аутоиммунные реакции и др. — могут иметь место при нормозооспермии.

Урологи-андрологи кабинетов 2-го и 3-го уровней должны владеть специальными теоретическими знаниями и практическими навыками, позволяющими целенаправленно выявлять патологические состояния, приводящие к снижению фертильности мужчины, назначать соответствующую терапию, при необходимости выполнять оперативные пособия, а также проводить отбор пациентов для вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Примером, иллюстрирующим необходимость владения врачом междисциплинарными

знаниями и навыками, является дифференциальная диагностика азооспермии, которая может быть следствием принципиально различных механизмов: нарушения сперматогенеза и/или непроходимости семявыносящего тракта. Ведение пациента с диагнозом «азооспермия» определяется комплексом факторов: анатомических (размер и консистенция яичек, придатков и семявыносящих протоков), наличия мюллеровых кист простаты, АСАТ, содержания ФСГ и ингибина В, карнитина, альфа-гликозидазы и фруктозы, генетических дефектов (микроделении AZF, мутации и полиморфизм генов *CFTR*, андрогенового рецептора и др.), в неясных случаях — данными биопсии яичек [6, 8, 17, 18, 26]. Лечение — возможностью выполнения микрохирургической вазовазо- или вазоэпидидимостомии, TESA, трансуретральной резекции аденомы простаты, знаниями о механизмах действия различных лекарственных средств (гонадотропинов, андрогенов, антиэстрогенов, карнитинов, витаминов и др.), закономерностях передачи генетических дефектов и реальной клинико-экономической эффективности ВРТ и другими факторами.

Установление конкретных патогенетических механизмов нарушения мужской репродуктивной функции позволяет шире использовать возможности специфической терапии, повысить ее эффективность и снизить стоимость. А также избежать осложнений, нередко имеющих место при необоснованном назначении антибиотиков, гонадотропинов, андрогенов, глюкокортикоидов, а также осложнений у женщин и детей после ЭКО и подсадки эмбриона (ИКСИ).

Сохранение и восстановление репродуктивной функции мужчин

Ведение мужчин из вынужденно бездетных пар, по нашему мнению, целесообразно разделить на 3 этапа комплексной профилактики нарушений репродуктивной функции.

I этап: первичная профилактика — устранение потенциально вредных факторов окружающей среды, работы и образа жизни (см. табл. 1). При некоторых аномалиях, например крипторхизме, травмах, инфекциях, действии токсических веществ и лекарственных препаратов, бесплодие можно предотвратить.

Для восстановления фертильности мужчин необходимо:

- наладить нормальный ритм труда и отдыха, полноценное питание, лечение сопутствующих заболеваний, ритм половой жизни;

- исключить перегревание, снизить физические нагрузки при занятиях экстремальными видами спорта;

- устранить факторы, вызывающие депрессию, состояние страха, неврозы.

Выполнение этих условий в половине случаев способствует улучшению показателей спермограммы. По-

сколькo продолжительность сперматогенеза, включая прохождение через придаток, составляет около 3 мес, улучшения следует ожидать не ранее этого срока.

II этап: вторичная профилактика – адекватное обследование и патогенетическое лечение.

Методы обследования, необходимые для постановки обоснованного диагноза, описаны выше.

В ряде случаев возможно **этиотропное лечение**: при инфекционно-воспалительных заболеваниях, варикоцеле, непроходимости семявыносящего тракта, гиперпролактинемии при опухолях гипофиза и др. Однако эффективность лечения остается во многих случаях неопределенной [5–8, 18]. Например, варикоцеле – самая распространенная причина мужского бесплодия (30–40 % случаев). Последние обзоры и метаанализы констатируют улучшение лабораторных показателей спермы после варикоцелэктомии, в то же время – отсутствие достоверного увеличения числа беременностей [31–35]; данные по родам практически отсутствуют. Этому есть объяснение – по результатам специального метаанализа, посвященного роли нарушений ДНК при варикоцеле, варикоцелэктомия уменьшает фрагментацию ДНК спермы в среднем всего на 3,4 % (95 % ДИ от –4,1 до –2,6) [36]. Хотя операция Иванисевича дает самый большой процент рецидивов, а микрохирургическая из субингвинального доступа – самый маленький [7], в отсутствие рецидива операция независимо от хирургической техники дает сходные результаты: улучшение показателей спермограммы в 60–85 % случаев, спонтанных беременностей – примерно в 30 % [32, 33, 35]. Но оперировать варикоцеле у мужчин из бесплодных пар следует далеко не всегда: с одной стороны, более 2/3 мужчин с варикоцеле фертильны [37–39], с другой – операция даже при плохих показателях спермограммы часто не приводит к улучшению [6, 38, 40]. Наш опыт (более 400 операций) показывает, что в качестве прогностических критериев следует использовать не только традиционные (возраст, объем яичек, степень олигозооспермии, стадию варикоцеле, уровень ФСГ и ингибина В), но и охарактеризованные выше – степень ОС, фрагментацию ДНК, количество АСАТ: при ОС операция более эффективна, при наличии АСАТ – чаще безрезультатна. Учет этих факторов позволяет повысить эффективность лигирующих операций для улучшения качества спермы более чем в 2 раза и избежать ненужных хирургических вмешательств в тех случаях, когда улучшение маловероятно. При этом степень расширения вен не является ключевым фактором (Заявка на изобретение № 2012153839/15 (085533) от 13.12.2012).

Во многих случаях возможно **патогенетическое лечение**: при гипогонадотропном гипогонадизме, ОС, секреторной недостаточности дополнительных половых желез, сексуальной и эякуляторной дисфункциях и др. [5–8, 17, 18, 26, 27].

Поскольку во многих случаях патогенез снижения фертильности мужчин неясен (чаще из-за недостаточного объема обследования), применяют так называемую «**эмпирическую терапию**» (табл. 3).

Ни для одного из методов эмпирической терапии эффективность с точки зрения доказательной медицины не подтверждена [5–8, 18]. Но опыт показывает, что все эти препараты могут быть рекомендованы определенным группам пациентов, если удастся понять реальный патогенез ухудшения качества спермы: например, антиоксиданты при ОС; антиэстрогены – при сниженном уровне гонадотропинов и нормальном ингибине В; карнитины, фруктоза, лимонная кислота – при функциональной недостаточности придатка яичек, семенных пузырьков и простаты соответственно.

В ряде случаев этиопатогенетическое лечение кажется невозможным: при врожденном отсутствии семявыносящего протока, после лечения онкологических заболеваний цитостатиками, при микроделеции в локусе AZFc и других генетических нарушениях, приводящих к гипосперматогенезу. В этом случае рекомендованы методы ВРТ, в первую очередь ИКСИ.

В последнее время появились биомедицинские клеточные технологии, которые позволяют снять блок сперматогенеза – так называемый «арест сперматогенеза» – и на некоторое время обеспечить его завершение до образования зрелых сперматозоидов [8]. Однако первопричина – генетические нарушения – при этом не устраняется, и сперматозоиды могут передать потомству дефектный ген.

В ряде случаев – нечувствительность к андрогенам, микроделеции в локусах AZFa и b, другие генетические дефекты, приводящие к синдрому «только клетки Сертоли», – лечение невозможно, и паре должны быть предложены **альтернативные способы достижения социального отцовства**: инсеминация донорской спермой и усыновление.

Поскольку лекарственная терапия должна быть достаточно длительной (не менее 3 мес, учитывая продолжительность цикла сперматогенеза), важно иметь некие предварительные критерии будущей эффективности. В этом смысле клинически значимым считается выделение различных форм мужского бесплодия в зависимости от содержания в крови гонадотропинов: гипо-, нормо- и гипергонадотропной [6, 8, 26].

Гипогонадотропная форма (менее 10 % случаев) – это нарушение регуляции сперматогенеза и/или андрогенпродуцирующей функции яичек из-за секреторной недостаточности гипоталамуса и/или гипофиза. При дефиците ФСГ сперматогенные клетки еще в яичке подвергаются пассивному апоптозу, и в сперме имеет место снижение количества сперматозоидов. В этом случае высокоэффективна заместительная терапия ГнРГ или гонадотропинами [6, 17, 18].

Таблица 3. Эмпирическая терапия идиопатической олигоастенотератозооспермии

Терапевтические подходы		Оценка эффективности
Гормональные	Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ)	Результаты противоречивы, нет контролируемых испытаний
	Лютеинизирующий гормон/хорионический гонадотропин человека	Эффективность низкая, не рекомендованы
	ФСГ (гонал-ф, пурегон, меногон, пергонал, метродин, фертинорм)	Показано четырехкратное увеличение процента наступивших беременностей, но данные по родам неубедительны, требуются дальнейшие исследования
	Андрогены	Эффективность низкая. Не рекомендованы
	Антиэстрогены (кломифена цитрат, тамоксифен)	Потенциально эффективны при относительно сниженном содержании гонадотропинов. Возможны побочные эффекты
	Ингибиторы ароматазы (тестолактон, анастрозол, лигнанс)	Возможно применение при снижении соотношения Т/Е ₂ . Эффективность низкая. Показания требуют уточнения. Есть побочные эффекты
	Альфа-адренергические агонисты (клонидин)	Возможно применение при олигозооспермии, ассоциированной с недостаточностью соматотропина. Возможны побочные эффекты
	Системные кортикостероиды	Эффективность низкая. Возможно применение в некоторых случаях при иммунном бесплодии
Негормональные	Калликреин	Эффективность низкая. Не рекомендовано
	Бромкриптин	Неэффективны. Не рекомендовано
	Антиоксиданты (витамины Е и С, глутатион)	Могут быть эффективны при ОС сперматозоидов
	Блокаторы тучных клеток	Показана некоторая эффективность. Необходимы дальнейшие исследования
	Альфа-блокаторы (теразазина гидрохлорид, буназозин и др.)	Способствуют увеличению объема эякулята. Возможно применение при патологии семенной плазмы. Есть побочные эффекты
	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (каптоприл)	Эффективны для отдельных групп с нарушениями тестикулярной изоформы АПФ. Требуются дальнейшие исследования
	L-карнитин и ацетилкарнитин (проксид, спермактин)	Эффективны для отдельных групп с астенозооспермией и нарушениями акросомальной реакции. Требуются дальнейшие исследования
	Стимуляторы внутриклеточного метаболизма (инозин (гипоксантин-рибозид), альфа-липоевая кислота и др.)	Эффективны для отдельных групп с олигоастенозооспермией. Требуются дальнейшие исследования
Пентоксифиллин	Эффективны для отдельных групп с астенозооспермией. Требуются дальнейшие исследования.	

Гипергонадотропная форма (15–20 % случаев) отражает недостаточность яичек вследствие генетических или приобретенных повреждений (орхит вирусной, хламидийной, туберкулезной или аутоиммунной этиологии, радиация, интоксикации). Прогностически это самая неблагоприятная форма мужского бесплодия — чем выше уровни гонадотропинов в крови, тем больше выражены нарушения функции яичек: склероз и гиалиноз канальцев, отсутствие клеток сперматогенеза, в эякуляте — азооспермия (редко олигозооспермия).

Нормогонадотропная форма снижения качества спермы — самая распространенная и полиэтиологичная форма мужского бесплодия. В ее основе как врожденные, так и приобретенные нарушения рецепции гормонов, системы внутриклеточных вторичных мес-

сенджеров, недостаточность дополнительных половых желез, воспаление и другие механизмы. Эффективность лечения данной формы определяется установлением патогенетического механизма снижения фертильности. Нормогонадотропная форма азооспермии является следствием непроходимости семявыносящего тракта — обструкции (до 20 % случаев) [6, 17, 18].

Продолжительность этиопатогенетического и симптоматического лечения не должна быть больше 1–2 лет. В случаях, когда этиопатогенетическое лечение оказалось неэффективным (или невозможно), используют **симптоматическое лечение**. Применительно к лечению мужского бесплодия это методы ВРТ, в первую очередь — ИКСИ.

Медицинская помощь с использованием ВРТ пациентам с бесплодием оказывается в рамках первич-

ной специализированной медико-санитарной помощи и специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. Отбор пациентов для оказания медицинской помощи с использованием ВРТ в России регламентируется приказом Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н [41]. Выбор оптимального способа получения сперматозоидов осуществляется врачом-урологом.

За 20 лет технология ИКСИ доказала свою эффективность — при мужском факторе бесплодия после 3–4 циклов дети рождаются у половины пар [6, 8, 17, 18, 42].

III этап: третичная профилактика — уменьшение осложнений симптоматического лечения.

При ЭКО возможны осложнения: в 15–20 % вследствие стимуляции суперовуляции, в 3–5 % — после пункции [8, 42].

Самый сложный вопрос — здоровье детей после ИКСИ.

«...Дети, рожденные после оплодотворения по методу ИКСИ, подвержены более высокому риску хромосомных aberrаций *de novo* (в 3 раза по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем) и наследуемых структурных хромосомных аномалий. ЭКО было сопряжено с повышенным риском сердечно-сосудистых, скелетно-мышечных, мочеполовых и желудочно-кишечных нарушений и детского церебрального паралича...», — отмечают эксперты Европейской ассоциации урологов [7] со ссылкой на несколько опубликованных работ [43–45]. Пока неясно, является это следствием ВРТ или отражает особенности популяции: «Имеются данные о связи ЭКО с осложнениями беременности, такими как низкий вес при рождении, преждевременные роды, родовые дефекты, эпигенетические расстройства, рак и нарушения обмена веществ. Остается неясным, связано ли это с процедурой ЭКО или это характерно для больных, прибегающих к ЭКО, однако наиболее актуальным на сегодняшний день остается вопрос о возможных отдаленных последствиях ЭКО. Недавние исследования показали, что дети, рожденные при помощи ЭКО, имеют специфические метаболические профили, которые могут быть причиной предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям во взрослом возрасте...» [46]. Рассмотрение этих вопросов является предметом дальнейших исследований.

Проблемы организационно-методического обеспечения помощи парам с мужским фактором бесплодия

В разработке стандартов и алгоритмов оказания медицинской помощи мужчинам из бесплодных пар существует несколько нерешенных проблем.

Бесплодие — болезнь пары. Несогласованность работы гинекологов и урологов-андрологов отрицательно сказывается на результатах лечения, особенно в случа-

ях взаимосвязанной патологии (при иммунных реакциях против сперматозоидов, нарушении капацитации и др.).

Нет четко обозначенных критериев, по которым мужчине, состоящему в бесплодном браке, должен выставляться диагноз «мужское бесплодие» (№ 46 по МКБ-10), — одни выставляют данный код диагноза исключительно в случае секреторной азооспермии, а другие, наоборот, — даже при малейших изменениях в однократно выполненной спермограмме.

Отсутствуют корректные эпидемиологические данные о частоте и структуре мужского бесплодия в России, поскольку такие пациенты в поликлиники по месту жительства почти не обращаются, коммерческие медицинские центры (особенно мелкие) статистическим анализом практически не занимаются, а данные из центров планирования семьи и репродукции, число которых явно недостаточно, не могут быть перенесены на всю мужскую популяцию нашей страны.

Отсутствие строгой взаимосвязи между показателями спермограммы и вероятностью наступления беременностей затрудняет выделение показаний для лечения и оценку его эффективности.

Существуют формы мужского бесплодия, которые не могут быть обнаружены при стандартном спермиологическом исследовании и иметь место при нормозооспермии (например, нарушения конденсации хроматина, акросомной реакции и капацитации, повышенная фрагментация ДНК, АСАТ и др.), что требует более широкого внедрения специфических методов исследования спермы в клиническую практику и оснащения ЛПУ соответствующим оборудованием.

Отсутствует общепринятая тактика и этапность ведения мужчин из бесплодных пар, не распределены обязанности между первичным поликлиническим и специализированными звеньями оказания помощи данной категории больных. Лечение мужчин из бесплодных пар нередко проводят непрофильные специалисты: гинекологи, эндокринологи, дерматовенерологи.

Данные о клинико-экономической эффективности лечения различных форм заболевания фрагментарны, что не позволяет оценить экономическую составляющую программ.

Действующие нормативы организации амбулаторного приема и система оплаты оказанных медицинских услуг фондами обязательного медицинского страхования не позволяют проводить больным с андрологическими проблемами необходимый объем исследований и лечебных манипуляций.

Система подготовки будущего врача уролога-андролога пока не имеет нормативной базы и во многом определяется собственным стремлением врача-уролога к самообразованию. Необходимо иметь четкий стандарт и алгоритм подготовки будущего специалиста



в вузе, а также в рамках постдипломного образования, и конкретизировать объем требований к врачу-урологу, называющему себя андрологом.

Таким образом, разработка стандартов и алгоритмов помощи бесплодным парам с мужским фактором субфертильности требует детального изучения эпиде-

миологических, клинических, структурно-технических и экономических данных с привлечением специалистов различных медицинских и смежных специальностей. Имеется необходимость в создании программы обучения врачей-урологов андрологии для реализации последипломного образовательного стандарта.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000. P. 91.
2. Greenhall E., Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril* 1990;54:978–83.
3. Nuti F., Krausz C. Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis. *Reprod Biomed Online* 2008;16(4):504–13.
4. Sperm chromatin: biological and clinical application in male infertility and assisted reproduction. A. Zini, A. Agarwal (eds.). Springer, 2011. 512 p.
5. Оль Д., Шустер Т., Кволич С. Мужское бесплодие. В кн.: Репродуктивная медицина и хирургия. Под ред. Т. Фальконе, В. Херд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 616–31.
6. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*, 3rd ed. E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag (eds.). Springer, 2010. 629 p.
7. Guidelines on Male Infertility. A. Jungwirth, T. Diemer, G.R. Dohle et al. (eds.) © European Association of Urology, 2013. 60 p.
8. Сухих Г.Т., Божедомов В.А. Мужское бесплодие. Практическое руководство для урологов и гинекологов. М.: Эксмо, 2009. 240 с.
9. Божедомов В.А., Семенов А.В., Сотникова Н.Ю. и др. Этиопатогенез снижения фертильности при хроническом простатите. *Андрол и генит хир* 2013;2:85–6.
10. Alshahrani S., McGill J., Agarwal A. Prostatitis and male infertility. *J Reprod Immunol* 2013 Aug 9. pii: S0165-0378(13)00074-0.
11. Hou D., Zhou X., Zhong X. et al. Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men. *Fertil Steril* 2013 Aug 29. pii: S0015-0282(13)02777-5.
12. Божедомов В.А., Николаева М.А., Ушакова И.В. и др. Патогенез снижения фертильности при аутоиммунных реакциях против сперматозоидов. *Акуш и гинекол* 2012;8(2):64–9.
13. Chang F.W., Sun G.H., Cheng Y.Y. et al. Effects of varicocele upon the expression of apoptosis-related proteins. *Andrologia* 2010;42(4):225–30.
14. Guo S.J., Sun Z.J., Li W. New insights about the early diagnosis of fertility impairment in varicoceles: the DNA repair gene example. *Med Hypotheses* 2012;78(4):536–8.
15. Gashti N.G., Salehi Z., Madani A.H., Dalivandan S.T. 4977-bp mitochondrial DNA deletion in infertile patients with varicocele. *Andrologia* 2013 Feb 20 [Epub ahead of print].
16. Божедомов В.А., Липатова Н.А., Спориш Е.А. и др. Роль структурных нарушений хроматина и ДНК сперматозоидов в развитии бесплодия. *Андрол и генит хир* 2012;3:83–91.
17. Infertility in the male, 4th ed. L.I. Lipshultz, S.S. Howards, C.S. Niederberger (eds.). 2009. 677 p.
18. Male infertility. S.J. Parekattil, A. Agarwal (eds.). Springer, 2012. 518 p.
19. Gannon J.R., Emery B.R., Jenkins T.G., Carrell D.T. The sperm epigenome: implications for the embryo. *Adv Exp Med Biol* 2013;791:53–66.
20. Robinson L., Gallos I.D., Conner S.J. et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2012;27(10):2908–17.
21. Varshini J., Srinag B.S., Kalthur G. et al. Poor sperm quality and advancing age are associated with increased sperm DNA damage in infertile men. *Andrologia* 2012;44:642–9.
22. Koskimies A.I., Savander M., Ann-Marie N. et al. Sperm DNA damage and male infertility. *Duodecim* 2010;126(24):2837–42.
23. García-Peirão A., Martínez-Heredia J., Oliver-Bonet M. et al. Protamine 1 to protamine 2 ratio correlates with dynamic aspects of DNA fragmentation in human sperm. *Fertil Steril* 2011;95(1):105–9.
24. Gong S., San Gabriel M.C., Zini A. et al. Low amounts and high thiol oxidation of peroxidizedoxins in spermatozoa from infertile men. *J Androl* 2012;33(6):1342–51.
25. Божедомов В.А., Ушакова И.В., Торопцева М.В. и др. Оксидативный стресс сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия. *Урология* 2009;2:51–6.
26. Божедомов В.А. Мужское бесплодие. В кн.: Андрология. Клинические реко-
- мендации. Под ред. П.А. Щеплева. М.: Медпрактика-М, 2012. С. 30–58.
27. Клиническая андрология. Под ред. В.-Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива; пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 800 с.
28. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed., WHO, 2010. 271 p.
29. Redmon J.B., Thomas W., Ma W. et al. Semen parameters in fertile US men: the Study for Future Families. *Andrology* 2013; 1(6):806–14.
30. Snow-Lisy D., Sabanegh E. Jr. What does the clinician need from an andrology laboratory? *Front Biosci (Elite Ed)* 2013;1(5):289–304.
31. Evers J.L., Collins J.A. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000479.
32. Baazeem A., Belzile E., Ciampi A. et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new metaanalysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol* 2011;60(4):796–808.
33. Kroese A.C., de Lange N.M., Collins J., Evers J.L. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Oct 17;10:CD000479.
34. Ficarra V., Crestani A., Novara G., Mirone V. Varicocele repair for infertility: what is the evidence? *Curr Opin Urol* 2012;22(6):489–94.
35. Schauer I., Madersbacher S., Jost R. et al. The impact of varicocelectomy on sperm parameters: a meta-analysis. *J Urol* 2012;187(5):1540–7.
36. Wang Y.J., Zhang R.Q., Lin Y.J. et al. Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012;25(3):307–14.
37. Gorelick J.I., Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril* 1971;22:469–74.
38. Redmon J.B., Carey P., Pryor J.L. Varicocele – the most common cause of male factor infertility? *Hum Reprod Update* 2002;8(1):53–8.
39. Will M.A., Swain J., Fode M. et al. The great debate: varicocele treatment and



impact on fertility. *Fertil Steril* 2011;95(3):841–52.

40. Choi W.S., Kim S.W. Current issues in varicocele management: a review. *World J Mens Health* 2013;31(1):12–20.

41. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия.

Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. М., 2000. 781 с.

42. Davies M.J., Moore V.M., Willson K.J. et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012;366:1803–13.

43. ESHRE Capri Workshop group Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006:

evidence and evolution. *Hum Reprod Update* 2007;13(6):515–26.

44. Van Steirteghem A., Bonduelle M., Devroey P. et al. Follow-up of children born after ICSI. *Hum Reprod Update* 2002;8(2):111–6.

45. Feuer S.K., Camarano L., Rinaudo P.F. ART and health: clinical outcomes and insights on molecular mechanisms from rodent studies. *Mol Hum Reprod* 2013;19(4):189–204.