

РЕПРОДУКТИВНАЯ АНДРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ: ЧТО СЛЕДУЕТ ЗНАТЬ ГИНЕКОЛОГАМ-РЕПРОДУКТОЛОГАМ?

В.А. Божедомов^{1,2,3}, М.А. Машина², Е.И. Шарапова^{2*}, А.А. Камалов¹

¹Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

²ФГБУ «Поликлиника №3 УД Президента РФ», Москва,

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

STATE-OF-ART OF REPRODUCTIVE ANDROLOGY: WHAT SHOULD FERTILITY SPECIALISTS KNOW?

V.A. Bozhedomov^{1,2,3}, M.A. Mashina², E.I. Sharapova^{2*}, A.A. Kamalov¹

¹ Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

² Polyclinic No 3 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

³ Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

E-mail: ginecology@list.ru

Аннотация

В обзоре представлены современные сведения о роли мужского фактора в возникновении бесплодия, прерывании беременности и врожденных аномалиях у детей в объеме, необходимом врачу-репродуктологу. Приведены современные требования к необходимому объему андрологического обследования мужчин из бездетных пар. Дана характеристика используемых критериев качества спермы: стандартной спермограммы по ВОЗ-2010 и методов оценки функциональных нарушений сперматозоидов. Сформулированы рекомендации для репродуктологов по ведению пар с мужским фактором снижения репродуктивной функции, в том числе современные данные об эффективности различных методов лечения мужского фактора бездетного брака.

Ключевые слова: бездетный брак, оксидативный стресс, хроматин сперматозоидов, фрагментация ДНК, лечение бесплодия, вспомогательные репродуктивные технологии.

Abstract

The present review highlights current information on the role of male factor in infertility, pregnancy loss and congenital anomalies in children. The proposed amount of information is sufficient for reproductive specialists. Modern requirements for male andrological examination in childless couples are described. One can also find characteristics of sperm quality criteria: standard spermogram by WHO 2010 parameters and techniques for assessing functional spermatozoa disorders. Recommendations for reproductologists are also given on how to manage couples having the male factor and reduced reproductive function. The proposed recommendations include modern data on the effectiveness of various approaches in treating the male factor in childless marriage.

Key words: childless marriage, oxidative stress, sperm chromatin, DNA fragmentation, infertility treatment, assisted reproductive technologies

Ссылка для цитирования: Божедомов В.А., Машина М.А., Шарапова Е.И., Камалов А.А. Репродуктивная андрология сегодня: что следует знать гинекологам-репродуктологам? Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 129-137.

Примерно в 50% случаев бесплодие обусловлено мужским фактором: изолированно (30%) или в сочетании с женским фактором (20%) [1-3].

С внедрением методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в первую очередь интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ICSI/ИКСИ), появилась возможность достичь отцовства в случаях, которые рань-

ше казались безнадежными [4]. Однако в течение последних лет эффективность программ ИКСИ не увеличивается, несмотря на все нововведения, и составляет чуть больше 20% живорождений на перенос [4]. Это означает, что лимитирующим фактором является качество гамет.

До 40% случаев замерших беременностей на ранних сроках связывают с теми или иными де-

фектами сперматозоидов: анеуплоидиями сперматозоидов, нарушением протаминации, фрагментацией и окислением ДНК [3,5-7]. В недавно опубликованном Руководстве Европейской ассоциации репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) подчеркивается, что риск раннего прерывания беременности при воздействии на мужчину различных вредных факторов образа жизни и среды повышается почти в 12 раз [8]. В последние годы признается влияние низкого качества сперматозоидов на здоровье детей, в том числе на развитие раковых заболеваний [7].

В настоящее время появились методы оценки качества сперматозоидов, позволяющие обнаружить дефекты, приводящие к подобным нарушениям. Идет разработка методов коррекции низкого качества сперматозоидов и/или их отбора для применения в программах ВРТ [9,10].

Цель настоящей статьи — познакомить врачей, связанных с проблемами репродуктивной медицины, с новыми представлениями о возможностях оказания помощи парам с мужским фактором бездетного брака.

Мужская репродуктивная функция в норме

Продолжительность сперматогенеза составляет, по современным данным, 62 ± 8 сут. Любые изменения гомеостаза, вызванные как внутренними, так и внешними факторами в течение 2 мес, предшествующих эякуляции, будут оказывать влияние на качество спермы.

Согласно рекомендациям ВОЗ последней 5-й редакции [11], в эякуляте должно быть не менее 4% морфологически нормальных форм, строгая оценка морфологии подразумевает окраску по Папаниколау. Доля сперматозоидов с фрагментацией ДНК не должна превышать 15-20%, с нарушением конденсации хроматина — 30% [7].

У молодых и здоровых мужчин и женщин вероятность беременности составляет около 50% за 3 мес, 75% за 6 мес и 90% за 12 мес; без лечения в течение второго года совместной жизни без контрацепции беременность наступает еще в 10% случаев [6,10]. При частоте половых актов 2-3 раза в неделю шанс забеременеть в первые месяцы составляет 20-25% за один менструальный цикл, в случае одного раза в неделю снижается до 10%.

Оптимальный ритм половой жизни зависит от количества сперматозоидов в эякуляте конкретного мужчины. Если при воздержании в 1 сут спермограмма соответствует требованиям ВОЗ [11], секс может быть ежедневным, при меньшей концентрации — с воздержанием 2-3 сут. Сперматозоид приобретает способность оплодотворить яйцеклетку только после завершения капа-

цитации — созревания, через 18-20 ч пребывания в матке. В связи с этим подчеркнем, что секс в день овуляции менее эффективен для зачатия, чем за 1-2 сут до нее [8]. С возрастом количество и качество сперматозоидов снижаются [3,10].

Мужской фактор бездетного брака

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет мужской фактор бесплодия как наличие нарушений в спермограмме или наличие сексуальной или эякуляторной дисфункции, препятствующих попаданию спермы в половые пути женщины [1]. Мужское бесплодие может быть при нормальных результатах спермограммы, поскольку они имеют статистическую мощность для прогнозирования естественного наступления беременности 60% [3].

Этиология и патогенез нарушений репродуктивной функции мужчин. Мужское бесплодие - симптом множества различных патологических состояний, затрагивающих как половую, так и другие системы организма.

Фертильность мужчин может снижаться в результате следующих факторов [6,10,12]:

Врожденные, приобретенные аномалии, повреждения яичек или дополнительных половых органов.

Инфекционно-воспалительные процессы: эпидидимиты, простатовизикулиты.

Повышение температуры в мошонке, например, вследствие варикоцеле, лихорадочных состояний, злоупотребления тепловыми процедурами.

Эндокринные причины - состояния, при которых имеет место нарушение продукции и/или рецепции различных гормонов.

Генетические причины (синдром Клайнфельтера, Y-делеции, точечные мутации и полиморфизмы различных генов Y, X и соматических хромосом).

Иммунологические причины — возникновение антител против сперматозоидов (АСАТ).

Системные заболевания (диабет, ожирение, хроническая почечная и печеночная недостаточность).

Влияние вредных факторов окружающей среды (Бисфенол А, полихлорированные бифенилы, фталаты, тяжелые металлы, курение и др.).

В зависимости от уровня нарушений по оси гипоталамус—гипофиз—гонады выделяют формы:

1. Претестикулярные, обычно гипогонадотропные — снижение фертильности мужчины в результате нарушения функции гипоталамуса и/или гипофиза (синдромы Кальмана, Лоренса—Муна—Бидля и др.).

2. Тестикулярные, гипергонадотропные или нормогонадотропные формы бесплодия - снижение фертильности мужчины в результате нарушения функции непосредственно яичек (анеплоидии, орхит, крипторхизм и др.).

3. Посттестикулярные формы - снижение фертильности мужчины в результате аномалий, и/или непроходимости семявыводящего тракта, и/или нарушения функции дополнительных половых желез, или нарушения копулятивной функции.

По меньшей мере в 30% случаев причинный фактор мужского бесплодия не выявляется. В анализе эякулята обнаруживается олигозооспермия или азооспермия, астенозооспермия и тератозооспермия. Эти изменения в спермограмме часто наблюдаются одновременно и обозначаются как олигоастенотератозооспермия (ОАТ-синдром). Идиопатическое мужское бесплодие при первичном бесплодии является следствием генетических отклонений, при вторичном - следствием загрязнения окружающей среды, образа жизни, оксидативного стресса (ОС) сперматозоидов [13,15].

В 30-40% случаев мужское бесплодие может иметь место при нормальных показателях спермограммы, что связано с функциональными нарушениями сперматозоидов: акросомной реакцией, большим количеством АСАТ, нарушениями рецепторов сперматозоидов и структуры хроматина [3,5,12].

Распространенность основных форм мужского бесплодия отражена в табл.1.

Диагностика нарушений репродуктивной функции мужчин. Эксперты ВОЗ предложили алгоритм обследования мужчин из бесплодных пар [15].

Анамнез должен содержать данные о сексуальной жизни, семье, детстве и развитии бесплодной пары, хирургических вмешательствах, а также о наличии системных заболеваний, образе жизни и ряд других. К неблагоприятным факторам относятся длительный период вынужденного бесплодия (невываживание, мертворождение, отсутствие половой жизни и т.д.), первичный характер нарушений и поздний репродуктивный возраст.

С возрастом вероятность зачатия для мужчины снижается и значительно возрастает риск генетических нарушений; примерно с 35 лет начинает возрастать фрагментация ДНК и апоптоз гамет [7,16]. Риск иметь ребенка с аутосомно-доминантной патологией для пожилого мужчины так же высок, как для женщины старше 45 лет родить ребенка с синдромом Дауна.

Наличие в анамнезе спонтанных аборт на ранних сроках или генетических аномалий плода позволяет предположить вмешательство мужского фактора [3,7,8].

Осмотр. Клинически важным является обнаружение пальпируемого варикоцеле - удлинения, расширения и извитости яичковых вен по ходу семенного канатика. Это состояние диагностируют у 7-20% взрослых мужчин в общей популяции и 25-40% пациентов с отклонениями в качестве спермы [2,12].

Наиболее часто применяют следующую классификацию варикоцеле [2]: 1-я степень - расширенные вены пальпируются при напряжении брюшной стенки (проба Вальсальвы); 2-я степень - расширенные вены пальпируются в покое; 3-я степень - расширенные вены определяются при простом осмотре больного.

Цветное доплеровское картирование (ЦДК) показывает наилучшие диагностические резуль-

Таблица 1

Распространенность различных форм мужского бесплодия, %

Причина бесплодия	WHO, 2000 (n = 7053)	E. Nieschlag, H.M. Behre, eds., 2010 (n = 12 945)	В. Божедомов и соавт., 2013 (n = 5029)
Сексуальные дисфункции	1.7	2.4	0.5
Инфекционно-воспалительные заболевания	6.6	9.3	19.0
Врожденные аномалии развития (гермофродитизм, крипторхизм и др.)	2.1	11.2	6.2
Неблагоприятные факторы среды	2.6	-	3.0
Варикоцеле	12.3	14.8	23.4
Эндокринные нарушения	0.6	10.1	6.5
Иммунологический фактор	3.1	3.9	14.5
Другие ненормальности	3.0	8.5	5.0
Идиопатические нарушения	75.1	30.0	35.0

таты: чувствительность ЦДК приближается к 50%, а специфичность — к 90%.

Лабораторные методы исследования. Основным методом оценки фертильности мужчин является исследование спермы, дополнительными методами — исследование гормонов и генетические методы, в определенных случаях — лучевые методы.

Исследование эякулята. Стандартная спермограмма дает базовую информацию о количестве и качестве сперматозоидов, наличии воспалительного процесса, функциональном статусе семявыносящих протоков, придатка яичка и вспомогательных половых желез. В настоящее время исследование спермы регламентируются «Руководством ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека» в последней 5-й редакции 2010г. [11]. Рекомендованное сексуальное воздержание перед проведением анализа спермы — 2-7 сут. Стандартные тесты включают определение объема, pH эякулята, концентрации и подвижности сперматозоидов, их морфологии, содержания лейкоцитов, антиспермальных антител (АСАТ); дополнительно рекомендуется исследование биохимических маркеров дополнительных половых желез, взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью, вычисление индекса тератозооспермии. Референсные значения представлены в табл.2.

Существуют специальные термины для описания отклонений от нормативных показателей эякулята: а) олигозооспермия: <15 млн сперматозоидов в 1 мл; б) астенозооспермия: <32% прогрессивно подвижных сперматозоидов; в) тера-

тозооспермия: <4% сперматозоидов нормальной формы при использовании строгих критериев с окраской препаратов по Папаниколау; г) лейкоспермия (синонимы: лейкоцитоспермия, пиоспермия): > 1 млн лейкоцитов в 1 мл эякулята. Азооспермия: диагностируется при полном отсутствии сперматозоидов в эякуляте после центрифугирования [17]. Азооспермия может наблюдаться при механической обструкции семявыносящего протока или вследствие нарушения продукции спермы яичками. С клинической точки зрения важно разделение на гипо-, нормо- и гипергонадотропные формы [6].

При отклонении от нормы основных показателей рекомендовано повторное исследование через 1-2 мес; при установленных факторах риска в образе жизни и необходимости их коррекции — через 2.5-3 мес [15].

При превышении уровня лейкоцитов в эякуляте показано обследование на инфекции добавочных мужских половых желез [6,18]. Более чувствительными маркерами воспаления является спермальная эластаза и продукция активных форм кислорода (АФК) в нативном эякуляте [18, 19].

Корректность действующих в настоящее время референсных границ в оценке спермограммы остается предметом дискуссий. Следует четко понимать, что отклонения какого-либо из параметров стандартной спермограммы за референсные границы не означает, что мужчина бесплоден, и, наоборот, формальное соответствие норме концентрации, подвижности и морфологии — «нормозооспермия» - не означает, что мужчина

Таблица 2

Нижняя граница стандартных показателей эякулята по ВОЗ-2010

Критерии	Нижняя граница (нижний 5% центиль с 95%-доверительным интервалом)
Объем эякулята, мл	1.5 (1.4-1.7)
Общее количество сперматозоидов, млн в эякуляте	39 (33-46)
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	15 (12-16)
Общая подвижность (поступательные и непоступательные движения сперматозоидов), %	40 (38-42)
Сперматозоиды с поступательным движением, %	32 (31-34)
Жизнеспособность (количество живых сперматозоидов), %	58 (55-63)
Морфология — нормальная форма, % (по строгим критериям)	4 (3.0-4.0)
Другие пороговые значения, определенные консенсусом	
pH	>7.2
Пероксидаза-позитивные лейкоциты (млн/мл)	<1.0
Дополнительные исследования:	
Подвижные сперматозоиды, покрытые латексными шариками с антителами (MAR-тест), %	<50

Прошлое, настоящее и будущее функциональных тестов для сперматозоидов (по А. Agarwal и соавт., 2019 [3])

Прошлое	Настоящее	Будущее
НЕРА — пенетрация ооцита золотистого хомячка Электронная микроскопия Биохимический акрозин, Zn, альфа-глюкозидаза Анализ связывания маннозы Посткоитальный тест Тест окисления липидов Акрсомная реакция	ORP — окислительный редукционный потенциал/ ROS — активные формы кислорода SDF — фрагментация ДНК сперматозоидов; TUNEL - метод TdT-опосредованной метки dUTP-конца разрыва цепи ДНК; SCSA — анализ структуры хроматина сперматозоида SCD — дисперсия хроматина в агарозном геле TAC — общая антиоксидантная способность; Comet — метод электрофореза единичных клеток Гиперактивация Анеуплоидия	Протеомика Метаболомика Геномика

точно фертилен. Причина снижения фертильности в этом случае — функциональные нарушения сперматозоидов, выявляемые специальными методами исследования.

Специальные методы исследования спермы. Методы, отнесенные в настоящее время к научным — оценка оксидативного стресса, поврежденный ДНК, акросомной реакции — позволяют оценить наиболее важные параметры функциональной активности сперматозоидов, необходимой для зачатия и успешного развития беременности. В новом руководстве ВОЗ снижены требования к морфологии, но требования к допустимым уровням фрагментации ДНК в последние годы ужесточились.

В обзоре А. Agarwal и соавт. [3] представлены данные, указывающие на то, что такие методы, как электронная микроскопия сперматозоидов (ЭМИС), определение содержания в сперме акрозина, посткоитальный тест и некоторые другие, следует считать устаревшими (табл.3). Методы оценки оксидативного стресса (ОС) и фрагментации ДНК сперматозоидов, которые считались «научными» [11], сегодня дают неоценимую клиническую информацию о качестве сперматозоидов [8,20,21]. Дефектные сперматозоиды, содержащие поврежденную ДНК, сохраняют способность к оплодотворению, однако с такими повреждениями ДНК связаны некоторые фенотипы бесплодия, например, идиопатическое бесплодие, повторяющиеся неудачи внутриматочной инсеминации (ВМИ) и ЭКО и привычные выкидыши [3,16,21]. Более того, с повреждениями ДНК спермы связан повышенный риск раковых заболеваний и передающихся дефектов у потомства [22,23]. При повышенной фрагментации ДНК даже специальные технологии отбора сперматозоидов, такие как PICSI/ПИКСИ, не позволяют добиться рождения здорового ребенка. По имеющимся публикациям, если процент сперматозоидов с выявленными разрывами ДНК больше 26-30%, даже в программах ВРТ рекомендуют применять донорские сперматозоиды, поскольку

ку наступившие беременности обычно спонтанно прерываются [24-26]. При этом методы преимплантационной диагностики позволяют выявлять анеуплоидии и точечные мутации, но не эпигенетические нарушения хроматина. Сегодня в арсенале урологов-андрологов существуют методы коррекции подобных нарушений.

Для оценки фрагментации применяют несколько методов: TUNEL — метод TdT-опосредованной метки dUTP-конца разрыва цепи ДНК, SCSA — анализ структуры хроматина сперматозоида, SCD — метод дисперсии хроматина в агарозном геле, Comet — метод электрофореза единичных клеток. В настоящее время наиболее чувствительным считается метод SCD [27], но увеличение доли TUNEL-позитивных сперматозоидов оказывает более выраженное влияние на результаты ВРТ.

Повышенная фрагментация может быть обусловлена несколькими механизмами: 1) нарушением конденсации хроматина, когда при спермогенезе не завершается замена ядерных белков гистонов на протамины; 2) индукцией апоптоза сперматозоидов в результате нарушения гормональной регуляции, адгезии микроорганизмов и действия некоторых цитокинов; 3) следствием некроза сперматозоидов при действии активных форм кислорода (АФК) и других факторов воспаления [7,16].

Активные формы кислорода — это побочные продукты метаболизма кислорода, которые в небольших концентрациях регулируют физиологические функции сперматозоидов, такие, как капцитация, акросомная реакция, гиперактивация и слияние с яйцеклеткой [28,29]. Лейкоциты спермы и незрелые сперматозоиды служат двумя главными источниками АФК. Используя различные механизмы окисления [28,29], АФК модифицируют липиды, вызывая их перекисное окисление, карбомоделирование белков и окисление ДНК. Подвергшиеся окислению модифицированные ДНК несут в себе серьезные повреждения типа точечных мутаций, участков по-

лиморфизма, делеций, перестановки хромосом, сдвиг рамки считывания, а также разрывы одной или обеих спиралей [7]. ОС считается механизмом снижения фертильности не только при инфекционно-воспалительных процессах в дополнительных половых железах, но и при варикоцеле, влиянии неблагоприятных факторов окружающей среды и образа жизни.

Гормональное обследование. При подозрении на мужской фактор бесплодия показано исследование крови на содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и общего тестостерона утром с 9.00 до 11.00, натошак [2]. Определенные лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), ингибина В дает дополнительную информацию о механизмах нарушения регуляции функции яичек. Повышение уровня ФСГ и/или снижение содержания ингибина В свидетельствуют о серьезном повреждении сперматогенеза, низкой эффективности терапии и являются основанием для применения ВРТ.

Генетическое обследование. Стандартный анализ кариотипа и тестирование на микроделеции Y-хромосомы (локусы AZF) рекомендованы всем мужчинам с выраженной олигозооспермией или необструктивной азооспермией до применения ВРТ. Мутации гена, вызывающего муковисцидоз (CFTR), должны быть проанализированы у мужчин со структурными аномалиями семявыносящего протока или при наличии клинического муковисцидоза [2].

Манифестация может варьировать от полной клинической формы, которая в случае аутосомно-рецессивного наследования несовместима с жизнью, до умеренной, т.е. собственно двустороннего отсутствия vas deferens, который обнаруживают примерно у 1.3% мужчин с бесплодием. Те или иные генетические маркеры муковисцидоза (CFTR), по нашим данным, были обнаружены у 5.9% пациентов с азооспермией [30]. Партнерше мужчины также показано обследование на предмет мутации этого гена-регулятора, так как она может являться носителем (риск составляет до 4%). Это исследование должно быть проведено до забора спермы для искусственного оплодотворения [31]. Проведение генетического обследования рекомендовано перед любыми методами по извлечению сперматозоидов для последующего применения в программах ВРТ [32].

Приблизительно у 6-10% бесплодных мужчин имеются хромосомные аномалии, а среди мужчин с азооспермией это число достигает 16% [13,30]. Мужчины с наиболее частым генетическим синдромом - синдромом Клайнфелте-

ра (47, XXY) - могут иметь биологических потомков с нормальным кариотипом, поскольку зародышевые клетки способны формировать гаплоидные нормальные гаметы [13]. Сперматозоиды имеются у 20-50% мужчин с синдромом Клайнфелтера и выявленной азооспермией, и при использовании ИКСИ беременность возможна в 30-50% случаев.

Анеуплоидии в сперматозоидах наблюдаются реже, чем в яйцеклетках: ~ 9 и 20% соответственно. Если анеуплоидии аутосом чаще передаются по материнской линии (93% трисомий хромосомы 18, 95% трисомий хромосомы 21, 100% трисомии хромосомы 16), то анеуплоидии половых хромосом чаще связаны с мужским фактором: 50% при 47,XXY, 100% при 47,XXY, 70-80% при 45,X [13,33].

Микроделеции Y-хромосомы (AZF-фактор) обнаруживаются у 15% мужчин с азооспермией и у 6% мужчин с выраженной олигозооспермией (<1 млн/мл) [13,16]; по нашим данным ($n=366$) - в 8% случаев, в том числе AZFa – 0.3%, AZFb – 0.6% и AZFc – 7.3%; при азооспермии – 0.8%, 1.5% и 10.6% соответственно [30]. При микроделеции AZFa сперматозоиды в яичках отсутствуют, при AZFc забор сперматозоидов возможен у 50-71% пациентов; частота наступления беременности в условиях клиники при этом фактически та же, что и при идиопатической азооспермии [31], однако сын всегда наследует эту генетическую особенность.

Различные изменения структуры рецептора андрогенов, определяющие биологические эффекты тестостерона, имели место, по нашим данным [30], в 18.2% случаев. Увеличение числа глутаминовых повторов (CAG>26), которое снижает аффинность рецептора и приводит к гипогонадизму даже при нормальном уровне андрогенов, имело место в 15.5% случаев; уменьшение числа повторов (CAG<17), что повышает аффинность и увеличивает риск рака простаты, - в 2.7% [30].

Иммунологическое обследование. MAR-тест IgG и IgA определяет процент прогрессивно подвижных сперматозоидов, покрытых АСАТ. Данный тест рекомендован для диагностики иммунологического бесплодия у всех пациентов с бесплодием. Часто иммунное бесплодие имеет место при нормозооспермии; имеются доказательства того, что аутоиммунные реакции против сперматозоидов при нормозооспермии приводят к снижению фертильности при значениях MAR-теста IgG от 12 до 32% [34, 35]. Агглютинация сперматозоидов не является патогномичным признаком аутоиммунных реакций против сперматозо-

идов и наблюдается только у трети пациентов с иммунологическим бесплодием [6].

Биопсия яичек рекомендована у пациентов с необструктивной азооспермией прежде всего не с диагностической целью, а для выявления сперматозоидов и применения их в программах ВРТ [10].

Инструментальная диагностика. При мужском факторе бесплодия рекомендовано ультразвуковое исследование яичек для оценки их объема и структуры, придатков яичек с целью обнаружения в них кист, а так же семенных канатиков для подтверждения клинического варикоцеле. Простата и семенные пузырьки исследуются с применением трансректального датчика при указаниях на их поражение [10].

Оценка мужской фертильности основывается на совокупности данных полноценного физического обследования, всестороннего сбора анамнеза с выяснением эндокринологических, генетических и прочих особенностей пациента и результатов комплексного исследования эякулята [2,6,10,15].

КОНСУЛЬТАЦИЯ ГИНЕКОЛОГОМ пар с мужским фактором снижения репродуктивной функции.

Ниже приводится список практических рекомендаций для пар с мужским фактором бесплодия и невынашивания беременности:

Все смазки снижают подвижность сперматозоидов и способствуют повреждению ДНК сперматозоидов.

Мужчинам следует бросить курить, ограничить потребление алкоголя и воздерживаться от употребления любых наркотиков [14].

Здоровое питание оказывает положительное влияние на качество спермы; мужчинам с ожирением следует рекомендовать увеличение физической нагрузки и снижение веса [36].

Мужчинам следует избегать нагрева мошонки: не принимать горячих ванн, не посещать сауну, носить свободное белье, не размещать переносные компьютеры непосредственно на бедрах.

Снизить воздействие электромагнитного излучения мобильных телефонов и ноутбуков, которое может приводить к снижению качества спермы [37].

При отклонении показателей анализа спермы от нормы требуются физикальный осмотр и дополнительные лабораторные исследования.

Следует объяснить паре, что в зависимости от выявленных причин заболевания предусматриваются различные виды лечения, которые можно разделить на консервативные, оперативные, ВРТ и альтернативные (донорские программы, усыновление).

Паре с мужским фактором следует настраиваться на достаточно длительный период лечения: не менее 3, но желательно не более 12 мес.

Антибиотикотерапия инфекционно-воспалительных процессов дополнительных половых желез у бесплодных мужчин способна улучшать качественные характеристики сперматозоидов, но продолжительность лечения у мужчин существенно больше, чем у женщин [2].

Назначение урологами-андрологами нутриентов-антиоксидантов может приводить к улучшению параметров спермы и увеличению частоты наступления спонтанной беременности и в программах ВРТ [26,38] в зависимости от выраженности ОС сперматозоидов [39].

При клиническом варикоцеле после варикоцелэктомии вероятность естественного зачатия возрастает в 2.8 раза и повышаются шансы на успех последующей программы ВРТ [40,41], уменьшается фрагментация ДНК.

Внутриматочная инсеминация может быть методом терапии первой линии в случае молодого возраста супругов, при наличии проходимых маточных труб и отсутствии существенных нарушений репродуктивной системы у женщины [32] и обеспечивает меньшие риски и стоимость лечения [42].

В случае азооспермии следует ознакомить пару с доступными моделями лечения [3]. При обструктивной азооспермии могут помочь реконструктивные хирургические операции. Возможно извлечение сперматозоидов-чрескожная (PESA) или микрохирургическая (MESA) аспирация спермы из придатка или биопсия яичка (TESE)- с целью их применения при вспомогательных репродуктивных технологиях [32].

При неэффективности лечения мужского фактора бесплодия, или по желанию пары следует прибегнуть к вспомогательным репродуктивным технологиям [32].

Наилучшим методом забора сперматозоидов считается микрохирургический забор сперматозоидов (микро-TESE), уровень успешности которого достигает 40-60%; метод обеспечивает как сохранение васкулатуры яичек, так и минимизацию объема забираемой паренхимы. Процедура ИКСИ при использовании сперматозоидов от пациента с необструктивной азооспермией характеризуется более низкой частотой беременностей и родов по сравнению с таковой при использовании сперматозоидов, полученных от пациентов с ОА.

Бесплодные мужчины старше 40-50 лет нередко страдают хроническими заболеваниями, которые необходимо выявить и лечить, потому что они могут негативно влиять на фертильность [10].

Для достижения беременности важны качество ооцитов и возраст женщины, в связи с чем применение программ ВРТ должно быть своевременным, особенно у женщин старше 36 лет [43, 44].

Заключение

Ведение бездетных пар требует от гинекологов дополнительных знаний в области андрологии: этиопатогенеза нарушений репродуктивной функции мужчин, необходимых этапов обследования, понимания современных возможностей и ограничений этиотропного, патогенетического и симптоматического лечения таких нарушений.

Литература

1. Rowe P. J. et al. *WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile male*. — Cambridge university press, 2004.
2. Jungwirth A. et al. *Guidelines on male infertility* // *Eur Urol*. — 2015. — V. 42.
3. Agarwal A. et al. *A Schematic Overview of the Current Status of Male Infertility Practice* // *The world journal of men's health*. — 2019. — V. 37. doi: 10.5534/wjmh.190068
4. Oseguera-López I. et al. *Novel techniques of sperm selection for improving IVF and ICSI outcomes* // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. — 2019. — V. 7. doi: 10.3389/fcell.2019.00298
5. Belloc S. et al. *Sperm deoxyribonucleic acid damage in normozoospermic men is related to age and sperm progressive motility* // *Fertility and sterility*. — 2014. — V. 101. — №. 6. — P. 1588-1593. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.006
6. Сухих Г. Т., Божедомов В. А. *МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ. Практическое руководство для урологов и гинекологов*, М.: Эксмо, 2009; С. 240 // *Медицинская практика*. — 2009. [Sukhikh G.T., Bozhedomov V.A. *Male infertility. A Practical Guide for urologists and gynecologists*, М.: Eksmo, 2009; P. 240. In Russian].
7. Zini A., Agarwal A. (ed.). *Sperm chromatin: biological and clinical applications in male infertility and assisted reproduction*. — New York, NY: Springer, 2011. — P. 512.
8. *RECURRENT PREGNANCY LOSS. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology*, 2019: P. 81-84.
9. Esteves S. C., Chan P. *A systematic review of recent clinical practice guidelines and best practice statements for the evaluation of the infertile male* // *International urology and nephrology*. — 2015. — V. 47. — №. 9. — P. 1441-1456.
10. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*. 3rd. E.Nieschlag., H.M.Behre, S.Nieschlag (Ed.), 2010; 629.
11. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*. Fifth ed., WHO, 2010; 271.
12. Божедомов В. А. *Мужской фактор бездетного брака—пути решения проблемы* // *Урология*. — 2016. — Т. 1. — С. 29-35. [V.A. Bozhedomov *Male factor in childless marriage - ways of solving the problem*. *Urology*, 2016, 1, P. 29-35. In Russian]
13. Krausz C., Riera-Escamilla A. *Genetics of male infertility* // *Nature Reviews Urology*. — 2018. — V. 15. — №. 6. — P. 369-384.
14. Kaya C. et al. *The effect of modifiable lifestyle factors on semen quality* // *Revista Internacional de Andrologia*. — 2020. doi: 10.1016/j.androl.2019.09.001
15. Barratt C. L. R. et al. *The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO*

guidance—challenges and future research opportunities // *Human reproduction update*. — 2017. — V. 23. — №. 6. — P. 660-680. doi: 10.1093/humupd/dmx021

16. De Jonge C. J., Barratt C. L. R. // *The Sperm Cell: Production, Maturation, Fertilization, Regeneration*. — 2017. P. 304.

17. *Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Male Reproduction and Urology. Evaluation of the azoospermic male*. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S74-7.

18. Weidner W, Diemer Th, Wagenlehner W. *Male urogenital infection* // *Clinical Uro-Andrology*. Ed. V.Mirone-Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London, 2015, P. 205-212.

19. Божедомов В. А. и др. *Репродуктивная функция мужчин при хроническом простатите: клинико-анамнестические и микробиологические аспекты* // *Урология*. — 2015. — Т. 1. — С. 70-78 [V.A. Bozhedomov, A.V. Semenov, G.E. Bozhedomova and co. *Reproductive function of men with chronic prostatitis: clinical, medical history and microbiological aspects*. *Urology*, 2015; 1; P. 70-78. In Russian]

20. Elbardisi H. et al. *Predictive value of oxidative stress testing in semen for sperm DNA fragmentation assessed by sperm chromatin dispersion test*. *Andrology*. 2019.

21. McQueen D. B., Zhang J., Robins J. C. *Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis* // *Fertility and sterility*. — 2019. — V. 112. — №. 1. — P. 54-60. e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.003

22. Marcho C., Oluwayiose O. A., Pilsner J. R. *The preconception environment and sperm epigenetics* // *Andrology*. — 2020. doi: 10.1111/andr.12753

23. Zini A. et al. *Potential adverse effect of sperm DNA damage on embryo quality after ICSI* // *Human Reproduction*. — 2005. — V. 20. — №. 12. — P. 3476-3480. doi: 10.1093/humrep/dei266

24. Kumar K. et al. *Predictive value of DNA integrity analysis in idiopathic recurrent pregnancy loss following spontaneous conception* // *Journal of assisted reproduction and genetics*. — 2012. — V. 29. — №. 9. — P. 861-867.

25. Дударова А.Х., Смольникова В.Ю., Макарова Н.П. и соавт. *Различные методики селекции мужских половых клеток и их взаимосвязь с результатами программ ВРТ.* // *Акушерство и гинекология*. 2017. — № 7.-С. 96-103 [A.H. Dudarova, V.U. Smolnikova, N.P. Makarova and co. *Different methods for male germ cell selection and their relationship with the results of ART programs*. *Obstetrics and gynecology*, 2017. №7.- P. 96-103. In Russian].

26. Showell M. G. et al. *Antioxidants for male subfertility* // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2014. — №. 12. doi: 10.1002/14651858.CD007411.pub3.

27. Feijó C. M., Esteves S. C. *Diagnostic accuracy of sperm chromatin dispersion test to evaluate sperm deoxyribonucleic acid damage in men with unexplained infertility* // *Fertility and Sterility*. — 2014. — V. 101. — №. 1. — P. 58-63. e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.002.

28. Божедомов В. А. и др. *Активные формы кислорода и репродуктивная функция мужчин: фундаментальные и клинические аспекты (обзор литературы)* // *Андрология и генитальная хирургия*. — 2011. — Т. 3. — С. 10-16 [V.A. Bozhedomov, M.V. Toroptsev, I.V. Ushakov and co. *Active forms of oxygen and the reproductive function of men: fundamental and clinical aspects*. *Andrology and Genital Surgery* — 2011. — V. 3. — P. 26-33. In Russian].

29. Aitken R. J. *Reactive oxygen species as mediators of sperm capacitation and pathological damage* // *Molecular reproduction and development*. — 2017. — V. 84. — №. 10. — P. 1039-1052. doi: 10.1002/mrd.22871.

30. Божедомов В.А., Лунатова Н.А., Спорши Е.А. *Роль структурных нарушений хроматина и ДНК сперматозоидов в*

- развитии бесплодия // *Андрология и генитальная хирургия*. – 2012. – №3. – С. 80-90. [Bozhedomov V.A., Lipatova N.A., Sporish E.A. The role of structural disorders of chromatin and DNA of sperm in the development of infertility. *Andrology and genital surgery*. – 2012. – No. 3. – S. 80-90. In Russian]
31. Esteves S. C., Miyaoka R., Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male // *Clinics*. – 2011. – V. 66. – №. 4. – P. 691-700. doi: 10.1590/S1807-59322011000400026.
32. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation 30th of August 2012 №107n, «On the procedure for using assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions on their use». In Russian]
33. Neri Q. V. et al. *Understanding the spermatozoon* // *Human Fertility*. – Humana Press, New York, NY, 2014. – P. 91-119.
34. Bozhedomov V. A. et al. Functional deficit of sperm and fertility impairment in men with antisperm antibodies // *Journal of reproductive immunology*. – 2015. – V. 112. – P. 95-101. doi: 10.1016/j.jri.2015.08.002
35. Bozhedomov V. A. et al. The role of the antisperm antibodies in male infertility assessment after microsurgical varicocelectomy // *Andrology*. – 2014. – V. 2. – №. 6. – P. 847-855. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00254.x
36. Salas-Huetos A., Bulló M., Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies // *Human reproduction update*. – 2017. – V. 23. – №. 4. – P. 371-389. doi: 10.1093/humupd/dmx006
37. Adams J. A. et al. Effect of mobile telephones on sperm quality: a systematic review and meta-analysis // *Environment international*. – 2014. – V. 70. – P. 106-112. doi: 10.1016/j.envint.2014.04.015
38. Smits R. M. et al. Antioxidants for male subfertility // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. – №. 3. doi: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.
39. Божедомов В. А. и др. Применение комплекса нутриентов при идиопатическом мужском бесплодии в форме астено-и/или тератозооспермии: поиск предикторов эффективности лечения (предварительные результаты) // *Урология*. – 2018. – №. 5. – С. 53-59. [Bozhedomov V.A. et al. The use of a complex of nutrients in idiopathic male infertility in the form of astheno- and / or teratozoospermia: the search for predictors of treatment effectiveness (preliminary results). *Urology* – 2018. – №. 5. – P. 53-59. In Russian]
40. Machen G. L. et al. Time to improvement of semen parameters after microscopic varicocelectomy: When it occurs and its effects on fertility // *Andrologia*. – 2020. – V. 52. – №. 2. – P. E13500. doi: 10.1111/and.13500
41. Esteves S. C., Oliveira F. V., Bertolla R. P. Clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection in infertile men with treated and untreated clinical varicocele // *The Journal of urology*. – 2010. – V. 184. – №. 4. – P. 1442-1446. doi: 10.1016/j.juro.2010.06.004
42. Bahadur G. et al. Observational retrospective study of UK national success, risks and costs for 319,105 IVF/ICSI and 30,669 IUI treatment cycles // *BMJ open*. – 2020. – V. 10. – №. 3. – P. E034566. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034566.
43. Анишина, М. Б. Если вам нужен ребенок. Бесплодие, ЭКО, ИКСИ // М.: Дипак. – 2010. – P. 56-68. [M.B. Anshina “If you need a child” Infertility, IVF, ICSI // Moscow: Dipak. – 2010. – P. 56-68. In RusZhang Z. et al. Predictors of pregnancy outcome for infertile couples attending IVF and ICSI programmes // *Andrologia*. – 2016. – V. 48. – №. 9. – P. 962-969. doi: 10.1111/and.12525