

## Андрологические аспекты организации помощи бездетным парам

В.А. Божедомов<sup>1,2,3</sup>, И.М. Рохликов<sup>4</sup>, А.А. Третьяков<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФБГУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, <sup>2</sup>ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», <sup>3</sup>ФПКМР ГБОУ ВПО «РУДН»; <sup>4</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника №68» и <sup>5</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника №3» Департамента здравоохранения города Москвы

Статья посвящена клиническим и организационно-методическим аспектам ведения бездетных пар с предполагаемым мужским фактором. Предложена трехуровневая система обеспечения лечебно-диагностического процесса. Отражены современные требования к оснащению андрологических лабораторий и методам оценки качества спермы. Обосновано выделение трех этапов комплексной профилактики нарушений репродуктивной функции у мужчин.

**Ключевые слова:** бездетный брак, мужское бесплодие, лечение бесплодия, сперма, простатит, варикоцеле, фрагментация ДНК, оксидативный стресс, вспомогательные репродуктивные технологии.

The article is devoted to clinical and organizational aspects in helping childless couples with the supposed male factor. A three-stage system for curative-diagnostic process is proposed by the authors. Modern demands to the equipment of andrologic laboratories and to the techniques of sperm quality evaluation are described. The authors have backgrounded their idea to have a three-stage complex prophylactics of reproductive function disorders in males.

**Key words:** childless couple, male infertility, infertility treatment, sperm, prostatitis, varicocele, DNA fragmentation, oxidative stress, additional reproductive technologies

По данным Всемирной организации здравоохранения, 10–20% супружеских пар репродуктивного возраста страдают от отсутствия детей и в половине случаев причиной бесплодия является та или иная патология у мужчины [28]. Учитывая неблагоприятную демографическую ситуацию в России, эта проблема требует особого внимания всех ответственных специалистов, занимающихся вопросами репродукции: урологов-андрологов, гинекологов, эмбриологов, эндокринологов. Статья посвящена рассмотрению основных вопросов этиопатогенеза, диагностики и лечения нарушений репродуктивной функции мужчин на основе междисциплинарного подхода с учетом организационно-методических аспектов.

**Этиопатогенез.** 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 [1, 6, 8, 11, 17, 20, 21]. Собственный опыт и данные литературы обобщены нами в табл. 1 и 2.

Из представленных данных видно, что в недавнем прошлом в России существенно чаще, чем в странах Европы и Америки, причиной снижения качества спермы мужчин были инфекционно-воспалительные и аутоиммунные процессы в репродуктивной системе, вредные факторы внешней среды и образа жизни (курение, злоупотребление алкоголем и др.).

Важно, что одни и те же факторы риска в зависимости от генетических особенностей мужчин

могут либо снижать фертильность, либо нет. Например, в качестве предрасполагающих факторов бесплодия при варикоцеле описаны мутации некоторых митохондриальных генов, недостаточность белков теплового шока, экспрессии каспаз, Ваk, p53 и ряда других факторов, противостоящих оксидативному стрессу и нарушающих соотношение пролиферация/апоптоз, аутоиммунные реакции против сперматозоидов [3, 12, 16, 18]. Факто-

Таблица 1

Этиология и распространенность различных форм мужского бесплодия, %

Причины бесплодия	WHO, 2000 (n=7053)	Е. Nieschlag, H.M. Behre (Eds.), 2010 (n=12945)	В.А. 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 нарушения	3,0	8,5	5,0
Идиопатические нарушения	75,1	30,0	38,0

Таблица 2

Причины снижения мужской репродуктивной функции

Нарушения эякуляции	<ul style="list-style-type: none"> <li>• анэякуляция</li> <li>• ретроградная эякуляция</li> <li>• сексуальная дисфункция</li> </ul>
Воздействия окружающей среды	<ul style="list-style-type: none"> <li>• перегревание</li> <li>• психологические стрессы</li> <li>• вибрация</li> <li>• неионизирующее электромагнитное излучение (СВЧ, мобильные телефоны)</li> <li>• вредные привычки                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- курение</li> <li>- злоупотребление алкоголем</li> <li>- ожирение</li> <li>- сидячий образ жизни</li> <li>- опиаты (героин, морфин, метадон)</li> </ul> </li> <li>• химическое загрязнение                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- тяжелые металлы (свинец, кадмий, ртуть)</li> <li>- синтетические эстрагены (диэтилстильбестрол, пероральные контрацептивы)</li> <li>- эфиры гликолевой кислоты, входящие в состав лаков и красок (2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол)</li> <li>- пестициды (дибромхлорпропан, этилендибромид)</li> <li>- растворители (дисульфид углерода)</li> <li>- хлорорганические соединения (диоксины, полихлорированные бифенилы, бифураны)</li> </ul> </li> <li>• ятрогенные (вызванные различными методами лечения)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- химиотерапия (цитостатики)</li> <li>- ионизирующее облучение</li> <li>- лекарственные средства (циметидин, сульфасалазин, спиронолактон, нитрофурантоин, нирадозол, колхицин)</li> <li>- экзогенные гормоны (кортикостероиды, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, анаболические стероиды, гестагены)</li> <li>- антиандрогены (бикалутамид, финастерид и др.)</li> </ul> </li> <li>• хирургические вмешательства (простатэктомия, вазорезекция, кисто- и гидроцелэктомия)</li> </ul>
Приобретенные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• тестикулярные травмы</li> <li>• инфекции</li> <li>• простатит</li> <li>• эпидидимит</li> <li>• орхит</li> <li>• рак яичка</li> <li>• системные заболевания (диабет, ХПН)</li> <li>• гипотиреоз</li> <li>• аутоиммунные реакции против сперматозоидов</li> <li>• злокачественные новообразования</li> <li>• возраст (старше 40 лет)</li> </ul>
Анатомические	<ul style="list-style-type: none"> <li>• варикоцеле</li> <li>• обструктивная азооспермия</li> <li>• недоразвитие семявыносящего протока</li> <li>• недостаточность придатка яичка</li> </ul>
Аномалии развития и строения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• специфические генетические синдромы                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- синдром Клайнфельтера</li> <li>- муковисцидоз</li> <li>- микроделеции Y хромосомы</li> <li>- транслокации хромосом</li> </ul> </li> <li>• крипторхизм</li> <li>• недостаточность половых желез (гипергонадотропный гипогонадизм)</li> <li>• синдром клеток Сертоли</li> <li>• нарушение транспорта спермы (парез семявыносящих путей)</li> </ul>
Нарушения качества спермы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гипосперматогенез (арест сперматогенеза)</li> <li>• аномалии строения сперматозоидов</li> </ul>
Гормональные причины и нечувствительность к андрогенам	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гипогонадотропный гипогонадизм</li> <li>• гиперпролактинемия</li> <li>• синдром нечувствительности к андрогенам</li> </ul>
Идиопатические причины	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.)</li> </ul>

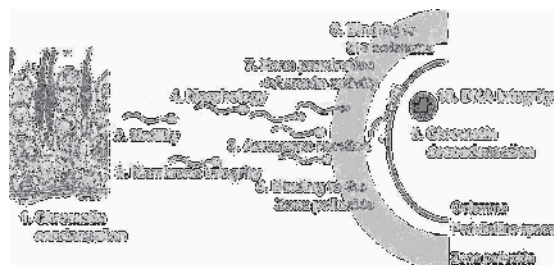
рами риска развития бесплодия при хроническом простатите является присутствие в сперме Anaerococcus, нарушение равновесия активация/апоптоз спермальных лейкоцитов, степень гиперпродукции активных форм кислорода, сочетание с синдромом раздражения толстой кишки и др. [4, 10, 19].

В последние годы стало ясно, что плохое качество сперматозоидов – причина не только отсутствия беременности, но также нарушений развития зародыша, врожденных аномалий и даже рака у детей [11, 20, 21, 24]. В основе этого – нарушения структуры хроматина сперматозоидов [2, 21, 24]. 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. Между фрагментацией ДНК и процентом патологических форм имеется положительная корреляция, с подвижностью – отрицательная, но повышенная фрагментация ДНК может иметь место даже при «нормозооспермии» [2, 21, 22, 24, 26].

Различные функциональные характеристики сперматозоидов, нарушение которых приводит к снижению фертильности и аномалиям развития зародыша, отражены на рисунке.

**Обследование мужчин из вынужденно бездетных пар**

Стандартизированный подход к обследованию пациентов, четкие принципы и алгоритм диагностики причин, лежащих в основе бесплодия, описаны в руководстве ВОЗ [28], уточнены и дополнены в последующих руководствах и монографиях [1, 6, 8, 11, 17, 20, 21]. Причины в большинстве случаев (в 60–70%) удается выявить при тщательном сборе анамнеза, физикальном обследовании, проведении анализа спермы, специальных гормональных, генетических, микробиологических и других исследований. В частности, в соответствии с совре-



**Рисунок. Показатели функции сперматозоидов, характеризующие фертильность мужчин.**

менными требованиями, андрологическая лаборатория должна выполнять анализ спермы, включающий оценку жизнеспособности и подвижности сперматозоидов, признаков воспаления (лейкоциты, эластаза, активные формы кислорода), антиоксидантной активности эякулята, повреждений ДНК сперматозоидов, антиспермальных антител (АСАТ), делать анализ постэякуляторной мочи, оценивать взаимодействие сперматозоидов с цервикальной слизью и другие функциональные тесты [23, 27].

Естественно, объем обследования и методическая оснащённость лабораторий должны отличаться в различных ЛПУ. По нашему мнению, с позиций организации здравоохранения можно выделить три 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 бесплодного брака – андрологических кабинетов окружных (кустовых, районных и т.п.) урологических амбулаторно-поликлинических отделений, в том числе системы УД Президента РФ, 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 IBT-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, 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 третьего уровня, где должны быть проведены дополнительные исследования:

- генетические (кариотипирование, диагностика микроделеций 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 акросомой реакции (иммунофлюоресценция, проточная цитометрия);
- измерение продукции активных форм кислорода (хемилюминесценция);
- оценка фрагментации ДНК (TUNEL, COMET, SCD);
- оценка нарушений упаковки и конденсации хроматина (СМАЗ, АВ, АО);
- комплексное исследование «отмытых» в градиенте Перкола сперматозоидов.

Урологи-андрологи кабинетов второго и третьего 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 применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Установление конкретных патогенетических механизмов нарушения мужской репродуктивной функции позволяет шире использовать возможности специфической терапии, повысить ее эффективность и снизить стоимость.

### **Сохранение и восстановление репродуктивной функции мужчин**

Рекомендации по лечению мужчин из бездетных пар представлены во многих руководствах, монографиях и статьях [1, 6, 8, 11, 17, 20, 21]. Но имеющиеся на сегодняшний день данные противоречивы и недостаточно надежны с точки зрения доказательной медицины. Стандарты помощи бездетным парам с мужским фактором не существуют ни в одной стране мира.

По нашему мнению, ведение мужчин из бездетных пар следует рассматривать в виде трех взаимос-

взаимных этапов комплексной профилактики нарушений репродуктивной функции.

**I этап: первичная профилактика** - устранение потенциально вредных факторов окружающей среды, работы и образа жизни (см. табл. 2). 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 во многих случаях способствует улучшению показателей спермограммы.

**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. [1, 6, 8, 11, 17, 20, 21].

Во многих случаях возможно **патогенетическое лечение**: при гипогонадотропном гипогонадизме, оксидативном стрессе, секреторной недостаточности дополнительных половых желез, сексуальной и эякуляторной дисфункции и др. [1, 5, 6, 8, 11, 17, 20, 21].

Поскольку во многих случаях патогенез снижения фертильности мужчин неясен (чаще из-за недостаточного объема обследования), применяют так называемую эмпирическую терапию: карнитины, витамины А, В и С, калликреин, инозин, альфа-адренергические агонисты (клонидин), альфа-блокаторы (буназозин) и др. [1, 6, 8, 11, 17, 20, 21]. Ни для одного из методов эмпирической терапии эффективность с точки зрения доказательной медицины не подтверждена, но опыт показывает, что эти препараты могут быть рекомендованы определенным группам пациентов, если удается понять реальный патогенез ухудшения качества спермы. Например, антиоксиданты при оксидативном стрессе; антиэстрогены – при сниженном уровне гонадотропинов и наличии ответа гипофиза; карнитины, фруктоза, лимонная кислота – при функциональной недостаточности придатка яичек, семенных пузырьков и простаты.

В ряде случаев этиопатогенетическое лечение кажется невозможным: при врожденном отсут-

ствии 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 интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ).

В последние годы 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.

Продолжительность этиопатогенетического и эмпирического лечения не должна быть больше 1–2 лет. В случаях, когда этиопатогенетическое лечение оказалось неэффективным (или невозможным), используют **симптоматическое лечение**. Применительно к лечению мужского бесплодия это методы ВРТ, в первую очередь экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с помощью ИКСИ [7]. За 20 лет технология ЭКО ИКСИ доказала свою эффективность – при мужском факторе бесплодия после 3–4 циклов дети рождаются у половины пар [8, 9, 11, 20, 21].

В ряде случаев **лечение невозможно**: при нечувствительности к андрогенам, микроделециях в локусах AZFa и b, других генетических дефектах, приводящих к синдрому «только клетки Сертоли». В этом случае паре должны быть предложены альтернативные способы достижения социального отцовства: инсеминация донорской спермой или усыновление.

**III этап: третичная профилактика – уменьшение осложнений симптоматического лечения.**

При ВРТ возможны осложнения: в 15–20% вследствие стимуляции супероуляции, в 3–5% – после пункции [8, 9, 11, 21]. Самый сложный вопрос – здоровье детей после ИКСИ. «...Дети, рожденные после оплодотворения по методу ИКСИ, подвержены более высокому риску хромосомных aberrаций *de novo* (в три 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 урологической ассоциации [17] со ссылкой на несколько опубликованных работ [13, 14, 25]. Пока не ясно, является это следствием ВРТ или отражает особенности популяции включенных в ВРТ лиц [15].

Следует иметь в виду, что методы ВРТ – способ преодоления бесплодия, который не устраняет факторов, приводящих к привычному спонтанному

аборту на ранних сроках, в том числе обусловленному плохим качеством сперматозоидов. Использование методов ВРТ не исключает, а дополняет применение патогенетического лечения, которое, по возможности, должно проводиться в течение осуществления всей программы ВРТ.

### Заключение

Установление конкретных патогенетических механизмов нарушения мужской репродуктивной функции позволяет шире использовать возможности специфической терапии, повысить ее эффективность и снизить стоимость. Реализация предлагаемого алгоритма ведения мужчин из бездетных пар подразумевает совершенствование работы системы ЛПУ, в том числе системы УД Президента РФ, создание специальных подразделений уро-андрологического, гинекологического, клинико-лабораторного профиля, тесно взаимодействующих между собой, и их соответствующее оснащение. Необходима программа последипломного повышения квалификации урологов по андрологии для усвоения необходимых знаний, в том числе из смежных дисциплин: эндокринологии, дерматовенерологии, сексологии, гинекологии, эмбриологии, иммунологии, генетики. «Мужской фактор» следует рассматривать не только в качестве частой причины бесплодного брака, но и как фактор риска невынашивания беременности, т.е. вынужденно бездетного брака.

### Литература

1. Божедомов В.А. Мужское бесплодие / Андрология. Клинические рекомендации / Под ред. П.А.Щеплева, 2012: 30-58.
2. Божедомов В.А., Липатова Н.А., Спорши Е.А., и соавт. // Андрология и генитальная хирургия. - 2012. - №3. - С. 83-91.
3. Божедомов В.А., Николаева М.А., Ушакова И. В. и соавт. // Акушерство и гинекология. - 2012. - №8/2. - С. 64-69.
4. Божедомов В.А., Семенов А.В., Сотникова Н.Ю. и соавт. // Андрология и генитальная хирургия. - 2013. - №2. - С. 85-86.
5. Божедомов В.А., Ушакова И. В., Торопцева М. В. и соавт. // Урология. - 2009. - №2. - С. 51-56.
6. Оль Д., Шустер Т., Кволич С. Мужское бесплодие // Репродуктивная медицина и хирургия / Под ред. Т.Фальконе, В.Херд, 2013: 616-631.
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. N 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
8. Сухих Г.Т., Божедомов В.А. МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ. Практическое руководство для урологов и гинекологов, М.: Эксмо, 2009; 240 с ил. — Медицинская практика.
9. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия / под ред. Кулакова В.И., Леонова Б.В. - М, 2000, 781.
10. Alshahrani S, McGill J, Agarwal A. // J. Reprod. Immunol. - 2013. - №9.
11. Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction. 3rd. E.Nieschlag., H.M.Behre, S.Nieschlag (Ed.), 2010; 629.
12. Chang F.W., Sun G.H., Cheng Y.Y. et al. // Andrologia. - 2010. - V. 42, №4. — P. 225-230.
13. Davies M.J., Moore V.M., Willson K.J. et al. // N. Engl. J. Med. - 2012. - V. 366. - P. 1803-1813.
14. ESHRE Capri Workshop group Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: evidence and evolution. Hum Reprod Update. 2007; 13(6): 515-26.
15. Feuer S.K., Camarano L., Rinaudo P.F. // Mol Hum Reprod. — 2013. — V. 19, №4. — P. 189-204.
16. Gashti N.G., Salehi Z., Madani A.H., Dalivandan S.T. // Andrologia. — 2013. - V. 20.
17. Guidelines on Male Infertility / A. Jungwirth, T. Diemer, G.R. Dohle et al. (Ed.) © European Association of Urology 2013; 60.
18. Guo S.J., Sun Z.J., Li W. // Med Hypotheses. — 2012. — V. 78, №4. - P. 536-538.
19. Hou D., Zhou X., Zhong X. et al. // Fertil Steril. — 2013. — V. 29.
20. Infertility in the male. Fourth ed. / L.I.Lipshultz, S.S.Howards, C.S.Niederberger (Ed.), 2009; 677.
21. Male infertility / S.J.Parekattil, A.Agarwal (Ed.), 2012, Springer; 518.
22. Robinson L. et al. // Hum. Reprod. - 2012. — V.27, №10. — P. 2908-2917.
23. Snow-Lisy D., Sabanegh E. Jr. // Front Biosci (Elite Ed). - 2013. — V.1, №5. — P. 289-304.
24. Sperm chromatin: biological and clinical application in male infertility and assisted reproduction / A.Zini, A.Agarwal (Ed.), 2011, Springer, 512.
25. Van Steirteghem A., Bonduelle M., Devroey P. et al. // Hum. Reprod. Update. - 2002. - V.8, №2. — P. 111-116.
26. Varshini J., Srinag B.S., Kalthur G. et al. // Andrologia. - 2012. — V. 44. — P. 642-649.
27. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fifth ed., WHO, 2010; 271.
28. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000; 91.